УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121454** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2014 13049**

(22) Дата подання заявки: **12.05.2010**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.06.2020**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/177,972, 61/224,745, 61/238,760**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **13.05.2009, 10.07.2009, 01.09.2009**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **27.04.2015, Бюл.№ 8**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.06.2020, Бюл.№ 11**

(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): **, a201113524, 12.05.2010**

(72) Винахідник(и):
Хонгйян Гуо (CN/US),
Дерріл Кейто (US/US),
Торстен А. Кіршберг (DE/US),
Хонгтао Ліу (CN/US),
Джон О. Лінк (US/US),
Майкл Л. Мітчелл (US/US),
Джей П. Перріш (US/US),
Ніл Сквайєрз (CA/US),
Цзяньюю Сан (CA/US),
Джеймс Тейлор (US/US),
Елізабет М. Бекон (US/US),
Еда Каналес (US/US),
Езоп Чо (US/US),
Чоунг У. Кім (US/US),
Джеромі Дж. Коттелл (US/US),
Маной К. Дізай (US/US),
Рендл Л. Хелкомб (US/US),
Еван С. Криговські (US/US),
Скотт Е. Лазервіт (US/US),
Ці Ліу (CN/US),
Річард Макмен (GB/US),
Хіунг-Джунг Піун (KR/US),
Жозеф Х. Согьє (US/US),
Джеймс Д. Тренкле (US/US),
Уінстон К. Тсі (US/US),
Рендалл У. Вівіан (US/US),
Скот Д. Шредер (US/US),
Уільям Дж. Уоткінс (GB/US),
Ліанхонг Ксу (US/US),
Женг-Ю Янг (CN/US),
Террі Келлар (US/US),
Ксіаонінг Шенг (US/US),
Майкл О'Ніл Ханрахан Кларк (US/US),
Чіен-ханг Чоу (US/US),
Міхаель Граупе (AT/US),
Хаолун Джін (CA/US),
Райан МакФадден (US/US),
Майкл Р. Міш (US/US),
Семюель І. Метобо (US),
Бартон У. Філіпс (US/US),
Чандрасекар Венкатарамані (IN/US)

(73) Власник(и):
ГІЛІАД ФАРМАССЕТ ЕЛЕЛСІ,
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America (US)

(74) Представник:
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2008021927 A2, 21.02.2008
WO 2010065668 A1, 10.06.2010
WO 2010065681 A1, 10.06.2010
WO 2010065674 A1, 10.06.2010
WO 2010017401 A1, 11.02.2010
WO 2009020828 A1, 12.02.2009
WO 2008144380 A1, 27.11.2008
WO 2008021928 A2, 21.02.2008
WO 2009102568 A1, 20.08.2009

UA 121454 C2

(54) ПРОТИВІРУСНІ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до противірусних сполук, композицій, що містять такі сполуки, і способів лікування, які включають введення таких сполук, а також до способів і проміжних сполук, придатних для одержання таких сполук.

Представлена заявка заявляє пріоритет на підставі попередніх заявок на патент США № 61/177,972, поданої 13 травня 2009 р.; № 61/224,745, поданої 10 липня 2009 р.; і 61/238,760, поданої 01 вересня 2009 р. Повний зміст кожної із цих заявок включений в даний опис за допомогою посилання.

Гепатит С відомий як хронічне вірусне захворювання печінки, що характеризується захворюванням печінки. Хоча лікарські засоби, дію яких спрямовано на печінку, широко використовуються й продемонстрували ефективність, їх застосування обмежене внаслідок токсичності та інших побічних ефектів. Інгібітори вірусу гепатиту С (ВГС) придатні для того, щоб контролювати розвиток і прогресування, а також у діагностичних тестах на ВГС.

Існує потреба в нових терапевтичних агентах проти ВГС.

В одному варіанті реалізації даного винаходу запропонована сполука відповідно до даного винаходу, яка являє собою сполуку формули (I):

J-Y-J, (I)

описана в даному тексті, або фармацевтично прийнятна сіль або проліки такої сполуки.

Також відповідно до даного винаходу запропоновані збагачені ізотопами сполуки, які являють собою сполуки формули I, що містять ізотоп, яким вони збагачені, в одному або більше положень.

Також відповідно до даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку відповідно до даного винаходу і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Також відповідно до даного винаходу запропонована фармацевтична композиція для застосування у лікуванні порушень, пов'язаних з ВГС.

Також відповідно до даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що додатково містить інтерферон або пегильований інтерферон.

Також відповідно до даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що додатково містить аналог нуклеозиду.

Також відповідно до даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, у якій зазначений аналог нуклеозиду вибраний з рибавірину, вірамідину, левовірину, L-нуклеозиду та ізаторибіну, і зазначений інтерферон являє собою α-інтерферон або пегильований α-інтерферон.

Також відповідно до даного винаходу запропонований спосіб лікування порушень, пов'язаних з гепатитом С, що включає введення індивідууму фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки відповідно до даного винаходу.

Також відповідно до даного винаходу запропонований спосіб інгібування ВГС, що включає введення ссавцеві, ураженому станом, пов'язаним з активністю ВГС, кількості сполуки відповідно до даного винаходу, що забезпечує інгібування ВГС.

Також відповідно до даного винаходу запропонована сполука відповідно до даного винаходу для застосування в медичній терапії (переважно для застосування в інгібуванні активності ВГС або в лікуванні стану, пов'язаного з активністю ВГС), а також застосування сполуки, згідно з винаходом у виготовленні лікарського засобу, придатного для інгібування ВГС або лікування стану, пов'язаного з активністю ВГС, у ссавця.

Також відповідно до даного винаходу запропонований спосіб синтезу і нові проміжні сполуки, розкриті в даному описі, придатні для одержання сполук відповідно до даного винаходу. Деякі зі сполук відповідно до даного винаходу можна застосовувати для одержання інших сполук відповідно до даного винаходу.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу запропонована сполука I або фармацевтично прийнятна сіль або проліки такої сполуки для застосування в профілактичному або терапевтичному лікуванні гепатиту С або порушення, пов'язаного з гепатитом С.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу запропонований спосіб інгібування активності ВГС у зразку, що включає обробку зазначеного зразка сполукою відповідно до даного винаходу.

В одному варіанті реалізації даного винаходу запропонована сполука, що має поліпшені інгібіторні та фармакокінетичні властивості, включаючи підвищену активність проти розвитку резистентності вірусу, поліпшену біоактивність при пероральному введенні, більш високу ефективність (наприклад, в інгібуванні активності ВГС) або більш довгий ефективний період напівжиття in vivo. Деякі сполуки відповідно до даного винаходу можливо мають менше побічних ефектів, менш складні схеми дозування або активні при пероральному введенні.

Нижче докладно описані деякі конкретні варіанти реалізації даного винаходу, приклади яких показані в супровідних схемах і формулах. Хоча даний винахід описаний з використанням множини прикладів реалізації, мають на увазі, що ці приклади не обмежують даний винахід.

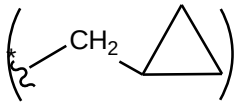
Навпаки, передбачається, що даний винахід охоплює всі альтернативи, модифікації і еквіваленти описаних варіантів реалізації, які можуть бути включені в обсяг даного винаходу.

Сполуки відповідно до винаходу

Сполуки відповідно до даного винаходу не включають раніше відомі сполуки. Однак, в обсяг даного винаходу входить застосування сполук, щодо яких раніше не було відомо, що вони мають противірусні властивості, у противірусних цілях (наприклад, для забезпечення противірусного ефекту в організмі тварини). Відносно Сполучених Штатів, сполуки і композиції відповідно до даного винаходу не включають відомі сполуки відповідно до 35 Кодексу США §102 або сполуки, які є очевидними, відповідно до 35 Кодексу США §103.

Завжди, коли описана тут сполука заміщена однією з груп, що мають однакове позначення, наприклад "R^1" або "A^3", передбачається, що ці групи можуть бути однаковими або різними, тобто кожна група вибрана незалежно.

"Відсутня" – деякі групи, позначені таким чином, можуть бути відсутніми. Якщо група відсутня, вона стає сполучним зв'язком. Дві групи, які в іншому випадку були б пов'язані з групою, яка відсутня, з'єднуються одна з однією зв'язком. Наприклад, у випадку, коли відсутня W, M пов'язана з M.

"Алкіл" являє собою вуглеводень C_1-C_{18}, що містить нормальні, вторинні, третинні або кільцеві атоми вуглецю. Приклади включають метил (Me, -CH_3), етил (Et, -CH_2CH_3), 1-пропіл (н-Pr, н-пропіл, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-пропіл (ізо-Pr, ізопропіл, -$CH(CH_3)_2$), 1-бутил (н-Bu, н-бутил, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропіл (ізо-Bu, ізобутил, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (втор-Bu, втор-бутил, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропіл (трет-Bu, трет-бутил, -$C(CH_3)_3$), 1-пентил (н-пентил, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-2-бутил (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-метил-1-бутил (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-метил-1-бутил (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гексил (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-метил-3-пентил (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-3-пентил (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$ та циклопропілметил 

.

"Алкеніл" являє собою вуглеводень C_2-C_{18}, що містить нормальні, вторинні, третинні або кільцеві атоми вуглецю та щонайменше одну ділянку ненасичення, а саме вуглець-вуглецевий sp^2 подвійний зв'язок. Приклади включають етилен, або вініл (-$CH=CH_2$), аліл (-$CH_2CH=CH_2$), циклопентеніл (-C_5H_7) та 5-гексеніл (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$), але не обмежені ними.

"Алкініл" являє собою вуглеводень C_2-C_{18}, що містить нормальні, вторинні, третинні або кільцеві атоми вуглецю та щонайменше одну ділянку ненасичення, а саме вуглець-вуглецевий sp потрійний зв'язок. Приклади включають етиніл (-C≡CH) та пропаргіл (-$CH_2C≡CH$), але не обмежені ними.

Термін "алкілен" належить до насиченого вуглеводневого радикала з розгалуженим або лінійним ланцюгом, або до насиченого циклічного вуглеводневого радикала, що містить 1-18 атомів вуглецю та має два одновалентних радикальних центри, утворених в результаті видалення двох атомів водню від одного і того ж або від двох різних атомів вуглецю у вихідному алкані. Типові алкіленові радикали включають метилен (-CH_2-) 1,2-етил (-CH_2CH_2-), 1,3-пропіл (-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,4-бутил (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-) та тому подібне, але не обмежені ними.

Термін "алкенілен" належить до ненасиченого вуглеводневого радикала з розгалуженим або лінійним ланцюгом, або до ненасиченого циклічного вуглеводневого радикала, що містить 2-18 атомів вуглецю та має два одновалентних радикальних центри, утворених в результаті видалення двох атомів водню від одного і того ж або від двох різних атомів вуглецю у вихідному алкені. Типові алкеніленові радикали включають 1,2-етилен (-CH=CH-), але не обмежені ним.

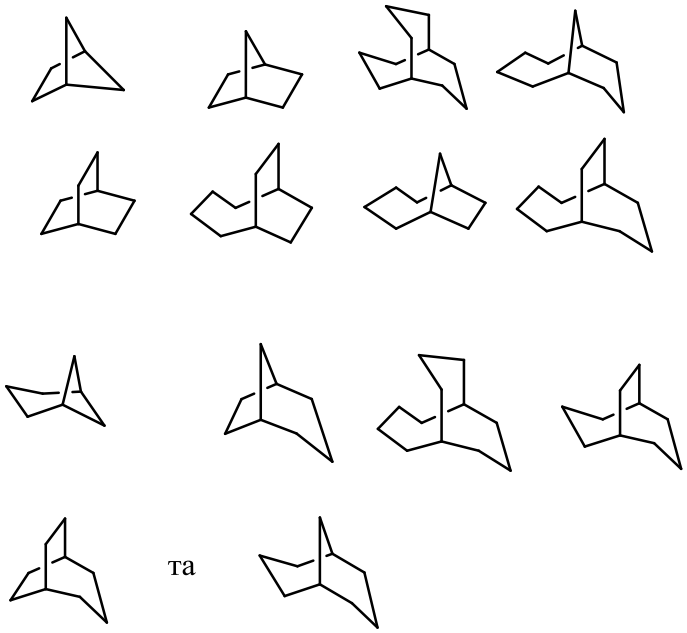
Термін "алкінілен" належить до ненасиченого вуглеводневого радикала з розгалуженим або лінійним ланцюгом або до ненасиченого циклічного вуглеводневого радикала, що містить 2-18 атомів вуглецю та що має два одновалентних радикальних центри, утворених в результаті видалення двох атомів водню від одного і того ж або від двох різних атомів вуглецю у вихідному алкіні. Типові алкініленові радикали включають ацетилен (-C≡C-), пропаргіл (-$CH_2C≡C$-) та 4-пентиніл (-$CH_2CH_2CH_2C≡CH$), але не обмежені ними.

Термін "арил" означає одновалентний ароматичний вуглеводневий радикал, що містить 6-20 атомів вуглецю, утворений в результаті видалення одного атому водню від одного з вуглецевих атомів у вихідній ароматичній кільцевій системі. Типові арильні групи включають радикали,

утворені з бензолу, заміщеного бензолу, нафталіну, антрацену, біфенілу та тому подібного, але не обмежені ними.

Термін "арилалкіл" належить до ациклічного алкільного радикала, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, звичайно кінцевим або sp^3 атомом вуглецю, замінений арильним радикалом. Типові арилалкільні групи включають бензил, 2-фенілетан-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл, нафтобензил, 2-нафтофенілетан-1-іл та тому подібне, але не обмежені ними. Арилалкільна група містить від 6 до 20 атомів вуглецю; наприклад, алкільний фрагмент (що включає алканільну, алкенільну або алкінільну групу) арилалкільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а арильний фрагмент містить від 5 до 14 атомів вуглецю.

Термін "полікарбоцикл" належить до насиченої або ненасиченої поліциклічної кільцевої системи, що містить від приблизно 6 до приблизно 25 атомів вуглецю та що містить два або більше кільця (наприклад 2, 3, 4 або 5 кілець). Дана поліциклічна кільцева система містить кільця, які сконденсовані або з'єднані містковим зв'язком. Наприклад, даний термін включає біцикло- [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] кільцеві системи, а також наступні місткові кільцеві системи:



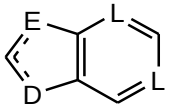
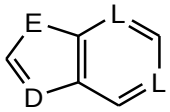
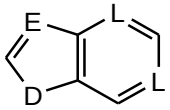
(тобто [2.1.1], [2.2.1], [3.3.3], [4.3.1], [2.2.2], [4.2.2], [4.2.1], [4.3.2], [3.1.1], [3.2.1], [4.3.3], [3.3.2], [3.2.2] та [3.3.1] поліциклічні кільця, відповідно), які можуть бути приєднані до решти частини сполуки Формули (I) по будь-якому необов'язковому з точки зору синтезу положенню. Аналогічно іншим полікарбоциклам наведені типові біцикло- та конденсовані кільцеві системи можуть містити один або більше подвійний зв'язок в кільцевій системі.

Термін "полігетероцикл" належить до полікарбоциклу, такого як визначено в даному описі, в якому один або більше атомів вуглецю замінені гетероатомом (наприклад, O, S, S(O), $S(O)_2$, $N^+(O^-)R_x$ або NR_x, де кожен R_x незалежно являє собою H, (C1-10)алкіл, (C2-10)алкеніл, (C2-10)алкініл, (C1-10)алканоїл, $S(O)_2NR_nR_p$, $S(O)_2R_x$ або (C1-10)алкоксигрупу, де кожен (C1-10)алкіл, (C2-10)алкеніл, (C2-10)алкініл, (C1-10)алканоїл та (C1-10)алкоксигрупа необов'язково містить як замісники одну або більше галогеногруп).

Терміни "заміщений алкіл", "заміщений арил" та "заміщений арилалкіл" означають алкіл, арил та арилалкіл, відповідно, у яких кожний з одного або більше атомів водню незалежно один від іншого заміщені замісником. Типові замісники включають, але без обмеження перерахованим: галоген (наприклад, F, Cl, Br, I), -R, -OR, =SR, $-NR_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, -CN, $-NO_2$, -N(R)C(=O)R, -C(=O)R, -OC(=O)R, -C(O)OR, -C(=O)NRR, -S(=O)R, $-S(=O)_2OR$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NRR$,

кожен R являє собою незалежно-H, алкіл, арил, арилалкіл або гетероцикл. Алкіленова, алкеніленова та алкініленова групи також можуть бути аналогічним чином заміщеними.

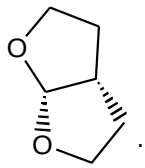
Термін "необов'язково заміщений" відносно конкретного фрагмента сполуки Формули I (наприклад, необов'язково заміщена арильна група) належить до групи, що містить 0, 1, 2 або більше замісників.

Символ "-----" в структурі кільця означає, що зв'язок являє собою простий або подвійний зв'язок. Як необмежуючий приклад,  може являти собою  або  .

Термін "галогеналкіл" в контексті даного опису включає алкільну групу, що містить як замісники один або більше атомів галогену (наприклад, F, Cl, Br або I). Типові приклади галогеналкілу включають трифторметил, 2,2,2-трифторетил та 2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)етил.

Термін "гетероцикл", використовуваний у даному описі, включає як приклад, а не обмеження, ті гетероцикли, які описані в монографіях Paquette, Leo A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (Принципи сучасної хімії гетероциклічних сполук) (W.A. Benjamin, New York, 1968), зокрема глави 1, 3, 4, 6, 7 та 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" ("Хімія гетероциклічних сполук, Серія монографій) (John Wiley & Sons, New York, 1950 р. дотепер), зокрема т.т. 13, 14, 16, 19 та 28, а також у публікації в J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. В одному конкретному варіанті здійснення винаходу "гетероцикл" включає "карбоцикл", як визначено в даному описі, у якому один або більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) атомів вуглецю замінені гетероатомом (наприклад O, N або S).

Приклади гетероциклів включають як приклад, а не обмеження перерахованим, піридил, дигідропіридил, тетрагідропіридил (піперидил), тіазоліл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіофеніл з окисленою сіркою, піримідиніл, фураніл, тієніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофураніл, тіанафталеніл, індоліл, індоленіл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, піперидиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, 2-піролідиніл, піролініл, тетрагідрофураніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, октагідроізохінолініл, азоциніл, триазиніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 2H, 6H-1,5,2-дитіазиніл, тієніл, тіантреніл, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, феноксатиніл, 2H-піроліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридазиніл, індолізиніл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, 1H-ідазоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, птеридиніл, 4H-карбазоліл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, піримідиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, фуразаніл, феноксазиніл, ізохроманіл, хроманіл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперазиніл, індолініл, ізоіндолініл, хінуклідиніл, морфолініл, оксазолідиніл, бензотриазоліл, бензізоксазоліл, оксіндоліл, бензоксалініл, ізатиноїл та біс-тетрагідрофураніл:

 .

Як приклад, але без обмеження перерахованим, гетероцикли, приєднані по атому вуглецю, зв'язані в положенні 2, 3, 4, 5 або 6 піридину, положенні 3, 4, 5 або 6 піридазину, положенні 2, 4, 5 або 6 піримідину, положенні 2, 3, 5 або 6 піразину, положенні 2, 3, 4 або 5 фурану, тетрагідрофурану, тіофурану, тіофену, піролу або тетрагідропіролу, положенні 2, 4 або 5 оксазолу, імідазолу або тіазолу, положенні 3, 4 або 5 ізоксазолу, піразолу або ізотіазолу, положенні 2 або 3 азиридину, положенні 2, 3 або 4 азетидину, положенні 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 хіноліну або положенні 1, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 ізохіноліну. Ще більш типово, коли гетероцикли, приєднані по атому вуглецю, включають 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 5-піридил, 6-піридил, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 5-піридазиніл, 6-піридазиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 6-піримідиніл, 2-піразиніл, 3-піразиніл, 5-піразиніл, 6-піразиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл або 5-тіазоліл.

Як приклад, але без обмеження перерахованим, гетероцикли, приєднані по атому азоту, приєднані в положенні 1 азиридину, азетидину, піролу, піролідину, 2-піроліну, 3-піроліну, імідазолу, імідазолідину, 2-імідазолідину, 3-імідазолідину, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індоліну, 1H-індазолу, в положенні 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, в положенні 4 морфоліну та в положенні 9 карбазолу або β-карболіну. Ще більш типово, коли гетероцикли, приєднані по атому азоту, включають 1-азиридил, 1-азетедил, 1-піроліл, 1-імідазоліл, 1-піразоліл та 1-піперидиніл.

Термін "карбоцикл" належить до насиченого, ненасиченого або ароматичного кільця, що включає до приблизно 25 атомів вуглецю. Зазвичай карбоцикл містить приблизно від 3 до 7 атомів вуглецю у випадку моноциклу, приблизно від 7 до 12 атомів вуглецю у випадку біциклу та до приблизно 25 атомів вуглецю у випадку поліциклу. Моноциклічні карбоцикли зазвичай містять від 3 до 6 атомів в кільці, але частіше 5 або 6 атомів в кільці. Біциклічні карбоцикли зазвичай містять від 7 до 12 атомів в кільці, що утворюють, наприклад, біцикло [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] систему, або 9 або 10 атомів в кільці, що утворюють біцикло [5,6] або [6,6] систему. Термін карбоцикл включає "циклоалкіл", який являє собою насичений або ненасичений карбоцикл. Приклади моноциклічних карбоциклів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, 1-циклогекс-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл, 1-циклогекс-3-еніл, феніл, спірил та нафтил.

Термін "хіральний" належить до молекул, які характеризуються тим, що не співпадають при накладанні з їх дзеркальним відображенням, тоді як термін "ахіральний" належить до молекул, які співпадають при накладанні з їх дзеркальним відображенням.

Термін "стереоізомери" належить до сполук, які мають однакову хімічну будову, але відрізняються розташуванням атомів або груп в просторі.

Термін "діастереомери" належить до стереоізомерів, які містять два або більше центри хіральності та молекули яких не є дзеркальним відображенням одна іншої. Діастереомери мають різні фізичні властивості, наприклад температуру плавлення, температуру кипіння, спектральні властивості та різну реакційну здатність. Суміші діастереоізомерів можуть бути розділені з використанням аналітичних методик високого розділення, таких як електрофорез та хроматографія.

Термін "енантіомери" належить до двох стереоізомерів сполук, одна з яких не є дзеркальним відображенням другої при накладанні.

Термін "лікування" або "лікувати", коли він належить до захворювання або стану, включає попередження виникнення захворювання або стану, уповільнення розвитку захворювання або стану, усунення захворювання або стану та/або ослаблення одного або більше симптомів захворювання або стану.

Стереохімічні визначення та умовні позначення, використовувані в даному контексті, в основному відповідають наведеним в роботі під ред. S.P. Parker, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Словник хімічних термінів), (1984) McGraw-Hill Book Company, New York та монографії Eliel E. і Wilen S., Stereochemistry of Organic Compounds (Стереохімія органічних сполук), (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Багато органічних сполук існують в оптично активних формах, тобто вони мають здатність обертати площину плоскополяризованого світла. В описі оптично активної сполуки використовують префікси D та L або R та S, щоб позначити абсолютну конфігурацію молекули відносно її хірального центру(ів). Префікси d та l або (+) та (-) використовують для позначення знаку обертання плоскополяризованого світла сполукою, причому (-) або l означає, що сполука є лівообертальною. Сполука із префіксом (+) або d є правообертальною. Дані стереоізомери з однаковою хімічною структурою ідентичні за тим винятком, що вони є дзеркальними відображеннями один одного. Специфічний стереоізомер може бути також позначений як енантіомер, та суміш даних ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш, що містить енантіомери у співвідношенні 50:50, називають рацемічною сумішшю або рацематом, при цьому така суміш може виходити в результаті хімічної реакції або при використанні методики, що не передбачає стереоселективності або стереоспецифічності. Терміни "рацемічна суміш" та "рацемат" належать до еквімолярної суміші двох енантіомерних препаратів, яка є оптично неактивною. Винахід включає всі стереоізомери сполук, наведених в даному описі.

Конкретні визначення груп A^0, M^0, W^0, L^0, P^0, J^0, T^0, V^0, Z^0, E^0 і $R9^0$

Для груп A^0, M^0, W^0, L^0, P^0, J^0, T^0, V^0, Z^0, E^0 і $R9^0$ застосовні наступні визначення. Ці визначення також застосовні для всіх інших груп A, M, W, L, P, J, T, B, V, Z, E і R9, якщо в даному винаході не зазначено інакше.

Якщо не зазначено інакше, всі арильні, циклоалкільні і гетероциклільні групи відповідно до даного опису можуть містити замісники, описані в кожному з відповідних визначень. Наприклад, арильна частина арилалкільної групи може бути заміщена як описано у визначенні терміну 'арил'.

В даній заявці термін "алкеніл" стосується групи з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від двох до шести атомів вуглецю і включає щонайменше один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок.

В даній заявці термін "алкенілокси" має відношення до алкенільної групи, що приєнана до основної частини молекули через атом кисню.

В даній заявці термін "алкенілоксикарбоніл" має відношення до алкенілокси- групи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "алкокси" має відношення до алкільної групи, що приєнана до основної частини молекули через атом кисню.

В даній заявці термін "алкоксіалкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома алкоксигрупами.

В даній заявці термін "алкоксіалкілкарбоніл" має відношення до алкоксіалкільної групи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "алкоксикарбоніл" має відношення до алкоксигрупи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "алкоксикарбонілалкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома алкоксикарбонільними групами.

В даній заявці термін "алкіл" має відношення до групи, утвореної з вуглеводню з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів вуглецю.

В даній заявці термін "алкілкарбоніл" має відношення до алкільної групи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "алкілкарбонілалкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома алкілкарбонільними групами.

В даній заявці термін "алкілкарбонілокси" має відношення до алкілкарбонільної групи, що приєнана до основної частини молекули через атом кисню.

В даній заявці термін "алкілсульфаніл" має відношення до алкільної групи, що приєнана до основної частини молекули через атом сірки.

В даній заявці термін "алкілсульфоніл" має відношення до алкільної групи, що приєнана до основної частини молекули через сульфонільну групу.

В даній заявці термін "арил" має відношення до фенільної групи або до біциклічної конденсованої системи кілець, в якій одне або обидва кільця являють собою фенільну групу. Біциклічна конденсована система кілець складається з фенільної групи, конденсованої з четирьох-шестичленним ароматичним або неароматичним карбоциклічним кільцем. Арильні групи відповідно до даного опису можуть бути приєднані до основної частини молекули через будь-який атом вуглецю в групі, до якого можуть бути приєднані замісники. Типові приклади арильних груп включають, але не обмежуються перерахованими: інданіл, інденіл, нафтил, феніл і тетрагідронафтил. Арильні групи відповідно до даного опису необов'язково заміщені одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$алкіл, оксогрупа, і $-P(O)OR_2$, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро.

В даній заявці термін "арилалкеніл" має відношення до алкенільної групи, заміщеної однією, двома або трьома арильними групами.

В даній заявці термін "арилалкокси" має відношення до арильної групи, що приєнана до основної частини молекули через алкоксигрупу.

В даній заявці термін "арилалкоксіалкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома арилалкоксигрупами.

В даній заявці термін "арилалкоксіалкілкарбоніл" має відношення до арилалкоксіалкільної групи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "арилалкоксикарбоніл" має відношення до арилалкоксигрупи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "арилалкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома арильними групами. Алкільна частина арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси і $-NR^cR^d$, де гетероцикліл додатково необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, незаміщений арил, незаміщений арилалкокси, незаміщений арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гідрокси і $-NR^XR^Y$;

В даній заявці термін "арилалкілкарбоніл" має відношення до арилалкільної групи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "арилкарбоніл" має відношення до арильної групи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "арилокси" має відношення до арильної групи, що приєнана до основної частини молекули через атом вуглецю.

В даній заявці термін "арилоксіалкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома арилоксигрупами.

В даній заявці термін "арилоксикарбоніл" має відношення до арилоксигрупи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "арилсульфаніл" має відношення до арильної групи, що приєнана до основної частини молекули через атом сірки.

В даній заявці термін "арилсульфоніл" має відношення до арильної групи, що приєнана до основної частини молекули через сульфонільну групу.

Терміни "Кеп" і "кеп" в даному описі мають відношення до групи, яка розташовується коло атому азоту кінцевого азотвмісного кільця. Очевидно, що "Кеп" або "кеп" може мати відношення до реагенту, який використовують для приєднання групи до азотвмісного кільця або до фрагмента кінцевого продукту.

В даній заявці термін "карбоніл" має відношення до -C(=O)-.

В даній заявці термін "карбокси" має відношення до $-CO_2H$.

В даній заявці термін "ціано" має відношення до -CN.

В даній заявці термін "ціаноалкіл" в даному описі має відношення до алкільної групи, що містить принаймні один замісник -CN.

В даній заявці термін "циклоалкіл" має відношення до насиченої моноциклічної вуглеводневої системи кілець, що містить від одного до семи атомів вуглецю, і не містить гетероатомів. Типові приклади циклоалкільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: циклопропіл, циклопентил і циклогексил. Циклоалкільні групи відповідно до даного опису необов'язково заміщені одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, арил, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро і $-NR^xR^y$, причому зазначений арил і гетероцикліл додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гідрокси і нітро.

В даній заявці термін "(циклоалкіл)алкеніл" має відношення до алкенільної групи, заміщеної однією, двома або трьома циклоалкільними групами.

В даній заявці термін "(циклоалкіл)алкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома циклоалкільними групами. Алкільна частина (циклоалкіл)алкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома групами, незалежно вибраними з гідрокси і $-NR^cR^d$.

В даній заявці термін "циклоалкілокси" має відношення до циклоалкільної групи, що приєднана до основної частини молекули через атом кисню.

В даній заявці термін "циклоалкілоксіалкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома циклоалкілоксигрупами.

В даній заявці термін "циклоалкілсульфоніл" має відношення до циклоалкільної групи, приєднаної до іншої частини молекули через сульфонільну групу.

В даній заявці термін "форміл" має відношення до -CHO.

Терміни "гало" і "галоген" в даному описі мають відношення до F, Cl, Br або I.

В даній заявці термін "галоалкокси" має відношення до галоалкільної групи, що приєднана до основної частини молекули через атом кисню.

В даній заявці термін "галоалкоксикарбоніл" має відношення до галоалкоксигрупи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "галоалкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної одним, двома, трьома або чотирма атомами галогену.

В даній заявці термін "галоалкілсульфаніл" має відношення до галоалкільної групи, що приєнана до основної частини молекули через атом сірки.

В даній заявці термін "гетероцикліл" має відношення до чотирьох-, п'яти-, шести- або семичленної системи кілець, що містить один, два, три або чотири гетероатоми, незалежно вибраних з азоту, кисню і сірки. Зазначене чотиричленне кільце не містить подвійних зв'язків, п'ятичленне кільце містить від нуля до двох подвійних зв'язків, а шести- і семичленні кільця містять від нуля до трьох подвійних зв'язків. В даній заявці термін "гетероцикліл" також включає біциклічні групи, в яких гетероциклільне кільце конденсоване з іншою моноциклічною

гетероциклільною групою або чотири-шести-членним ароматичним або неароматичним карбоциклічним кільцем; а також мостикові біциклічні групи, такі як 7-азабіцикло[2.2.1]гепт-7-ил, 2-азабіцикло[2.2.2]ок-2-тил і 2-азабіцикло[2.2.2]ок-3-тил. Гетероциклільні групи відповідно до даного опису можуть бути приєднані до основної частини молекули через будь-який атом вуглецю або атом азоту в групі прикладі гетероциклільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: бензотієніл, фурил, імідазоліл, індолініл, індоліл, ізотіазоліл, ізоксазил, морфолініл, оксазоліл, піперазиніл, піперидиніл, піразоліл, піридиніл, піролідиніл, пірролопіридиніл, піроліл, тіазоліл, тієніл, тіоморфолініл, 7-азабіцикло[2.2.1]гепт-7-ил, 2-азабіцикло[2.2.2]ок-2-тил і 2-азабіцикло[2.2.2]ок-3-тил. Гетероциклільні групи відповідно до даного опису необов'язково заміщені одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$алкіл і оксо група, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро.

В даній заявці термін "гетероциклілалкеніл" має відношення до алкенільної групи, заміщеної однією, двома або трьома гетероциклільними групами.

В даній заявці термін "гетероциклілалкокси" має відношення до гетероциклільної групи, що приєнана до основної частини молекули через алкоксигрупу.

В даній заявці термін "гетероциклілалкоксикарбоніл" має відношення до гетероциклілалкоксигрупи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "гетероциклілалкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома гетероциклільними групами. Алкільна частина гетероциклілалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, арил, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гідрокси і $-NR^cR^d$, причому алкіл необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, незаміщений арил, незаміщений арилалкокси, незаміщений арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гідрокси і $-NR^XR^Y$.

В даній заявці термін "гетероциклілалкілкарбоніл" має відношення до гетероциклілалкільної групи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "гетероциклілкарбоніл" має відношення до гетероциклільної групи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "гетероциклілокси" має відношення до гетероциклільної групи, що приєднана до основної частини молекули через атом кисню.

В даній заявці термін "гетероциклілоксіалкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома гетероциклілоксигрупами.

В даній заявці термін "гетероциклілоксикарбоніл" має відношення до гетероциклілоксигрупи, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "гідрокси" має відношення до -OH.

В даній заявці термін "гідроксіалкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома гідроксигрупами.

В даній заявці термін "гідроксіалкілкарбоніл" має відношення до гідроксіалкільної групи, що приєднана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "нітро" має відношення до $-NO_2$.

В даній заявці термін "$-NR^aR^b$" має відношення до двох груп, R^a і R^b, які приєднані до основної частини молекули через атом азоту. R^a і R^b незалежно вибрані з наступних: водень, алкеніл і алкіл.

В даній заявці термін "(NR^aR^b)алкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома групами $-NR^aR^b$.

В даній заявці термін "(NR^aR^b)карбоніл" стосується групи $-NR^aR^b$, що приєнана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "$-NR^cR^d$" має відношення до двох груп, R^c і R^d, які приєднані до основної частини молекули через атом азоту. R^c і R^d незалежно вибрані з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл,

арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, -C(NCN)OR', і -C(NCN)NR^XR^Y, причому R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, при цьому алкільна частина арилалкілу, арилалкілкарбоніл, гетероциклілалкіл і гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщені однією групою -NR^eR^f; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбонілу, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл і арилсульфоніл, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл і гетероциклілоксикарбоніл додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро.

В даній заявці термін "(NR^cR^d)алкеніл" має відношення до алкенільної групи, заміщеної однією, двома або трьома групами -NR^cR^d.

В даній заявці термін "(NR^cR^d)алкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома групами -NR^cR^d. Алкільна частина (NR^cR^d)алкіл необов'язково додатково заміщена однією або двома додатковими групами, вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, -алкілсульфаніл, арилалкоксіалкілкарбоніл, карбокси, гетероцикліл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси і (NR^eR^f)карбоніл; причому гетероцикліл необов'язково додатково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро.

В даній заявці термін "(NR^cR^d)карбоніл" стосується групи -NR^cR^d, що приєднана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "-NR^eR^f" має відношення до двох груп, R^e і R^f, які приєднані до основної частини молекули через атом азоту. R^e і R^f незалежно вибрані з наступних: водень, алкіл, незаміщений арил, незаміщений арилалкіл, незаміщений циклоалкіл, незаміщений (циклоалкіл)алкіл, незаміщений гетероцикліл, незаміщений гетероцикліл алкіл, -(NR^XR^Y)алкіл і -(NR^XR^Y)карбоніл.

В даній заявці термін "(NR^eR^f)алкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома групами -NR^eR^f.

В даній заявці термін "(NR^eR^f)алкілкарбоніл" має відношення до (NR^eR^f)алкільної групи, що приєднана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "(NR^eR^f)карбоніл" стосується групи -NR^eR^f, що приєднана до основної частини молекули через карбонільну групу.

В даній заявці термін "(NR^eR^f)сульфоніл" стосується групи -NR^eR^f, приєднаної до іншої частини молекули через сульфонільну групу.

В даній заявці термін "-NR^XR^Y" має відношення до двох груп, R^X і R^Y, які приєднані до основної частини молекули через атом азоту. R^X і R^Y незалежно вибрані з наступних: водень, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, незаміщений арил, незаміщений арилалкоксикарбоніл, незаміщений арилалкіл, незаміщений циклоалкіл, незаміщений гетероцикліл і ($NR^{X'}R^{Y'}$)карбоніл, причому $R^{X'}$ і $R^{Y'}$ незалежно вибрані з водню і алкілу.

В даній заявці термін "(NR^XR^Y)алкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома групами -NR^XR^Y.

В даній заявці термін "охо" має відношення до =O.

В даній заявці термін "сульфоніл" має відношення до -SO_2-.

В даній заявці термін "триалкілсиліл" має відношення до -SiR_3, де R являє собою алкіл. Групи R можуть бути однаковими або різними.

В даній заявці термін "триалкілсилілалкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома триалкілсилільними групами.

В даній заявці термін "триалкілсилілалкокси" має відношення до триалкілсилілалкільної групи, що приєнана до основної частини молекули через атом кисню.

В даній заявці термін "триалкілсилілалкоксіалкіл" має відношення до алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома триалкілсилілалкоксигрупами.

Проліки

Термін "проліки" у контексті даного опису належать до будь-якої сполуки, яка при введенні в біологічну систему утворює сполуку відповідно до даного винаходу, що інгібує активність ВГС ("активна інгібуюча речовина"). Сполука може утворитися з пролків у результаті (і) спонтанної(их) хімічної(них) реакції(й), (іі) хімічної реакції(ій), що каталізується ферментом, (ііі) фотолізу та/або метаболічної хімічної реакції(ій).

Термін "пролікарський фрагмент" належить до лабільної функціональної групи, що відокремлюється від активної інгібуючої сполуки в процесі метаболізму, після введення в організм, всередині клітки, у результаті гідролізу, ферментативного розщеплення або в результаті деяких інших процесів (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" в A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Ферменти, які здатні до ферментативної активації фосфонатних пролікарських сполук, відповідно до винаходу, включають амідази, естерази, мікробні ферменти, фосфоліпази, холінестерази та фосфотази, але не обмежені ними. Пролікарський фрагмент може бути використаний для поліпшення розчинності, абсорбції та ліпофільності з метою оптимізації доставки ліків, їх біодоступності та ефективності. Пролікарський фрагмент може включати активний метаболіт або самі ліки.

Приклади пролікарських фрагментів включають гідролітично чутливі або лабільні ацилоксиметилові складні ефіри $-CH_2{}^{\circ}C(=O)R^{99}$ та ацилоксиметилкарбонати $-CH_2{}^{\circ}C(=O)OR^{99}$, де R^{99} являє собою C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 заміщений алкіл, C_6-C_{20} арил або C_6-C_{20} заміщений арил. Ацилоксіалкіловий складний ефір вперше використаний для одержання пролікарської форми для карбонових кислот та потім застосований до фосфатів та фосфонатів (Farquhar et al. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; а також патенти США № 4816570, 4968788, 5663159 та 5792756). Згодом ацилоксіалкіловий складний ефір був використаний для доставки фосфонових кислот через клітинні мембрани та для підвищення біодоступності. Близький варіант ацилоксіалкілового складного ефіру, алкоксикарбонілоксіалкіловий складний ефір (карбонат) також може бути використаний як пролікарський фрагмент для поліпшення пероральної біодоступності сполук відповідно до винаходу. Типовий ацилоксиметиловий ефір являє собою півалоїлоксиметокси (POM) $-CH_2{}^{\circ}C(=O)C(CH_3)_3$. Типовий ацилоксиметилкарбонатний пролікарський фрагмент являє собою півалоїлоксиметилкарбонат (POC) $-CH_2{}^{\circ}C(=O)OC(CH_3)_3$.

Відповідно до опублікованих даних складні арильні ефіри фосфорних груп, особливо складні фенілові ефіри, поліпшують пероральну біодоступність (De Lombaert et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Також описані складні фенілові ефіри, що містять ефір карбонової кислоти в орто-положенні щодо фосфату (Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Відповідно до опублікованих даних бензилові складні ефіри утворюють вихідні фосфонові кислоти. У деяких випадках замісники в орто- або пара-положенні можуть прискорити гідроліз. Бензилові аналоги з ацильованим фенолом або алкільованим фенолом можуть утворювати фенольну сполуку в результаті дії ферментів, наприклад, естераз, оксидаз і так далі, при цьому зазначена сполука, у свою чергу, піддається розщепленню по бензильному зв'язку C-O з утворенням фосфонової кислоти та хінонметидної проміжної сполуки. Приклади проліків даного класу описані в Mitchell et al. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier WO 91/19721. Інші описані бензилові проліки містять групу, що включає ефір карбонової кислоти, приєднану до бензильного метилену (Glazier WO 91/19721). Відповідно до опублікованих даних, тіовмісні проліки є придатними для внутрішньоклітинної доставки фосфонатних ліків. Дані проефіри містять етилтіогрупу, тіольна група якої або етерифікована ацильною групою, або комбінована з іншою тіольною групою з утворенням дисульфіду. Деетерифікація або відновлення дисульфіду приводить до утворення вільної проміжної тіо-сполуки, яка потім розщеплюється з утворенням фосфонової кислоти та епісульфіду (Puech et al. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958).

Захисні групи

У контексті представленого винаходу захисні групи включають пролікарські фрагменти та хімічні захисні групи.

Термін "захисна група" належить до фрагмента сполуки, який захищає або змінює властивості функціональної групи або властивості сполуки в цілому. Хімічні захисні групи та стратегії введення/видалення захисних груп добре відомі в даній галузі техніки. Див., наприклад, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Захисні групи часто використовують для захисту реакційної здатності деяких функціональних груп, що допомагає ефективно проводити бажані хімічні реакції, наприклад, впорядковано та планомірно створювати та розривати хімічні зв'язки. Крім реакційної здатності захищеної функціональної групи захист функціональних груп сполуки також змінює фізичні властивості сполуки, такі як полярність, ліпофільність (гідрофобність) та інші властивості, які можуть бути оцінені з використанням стандартних аналітичних інструментів. Самі хімічно захищені проміжні сполуки можуть бути як біологічно активними, так і неактивними.

Захищені сполуки також можуть проявляти змінені та, у деяких випадках, оптимізовані властивості in vitro та in vivo, такі як проникнення через клітинні мембрани та стійкість до ферментативного розкладання або руйнування. Як захищені сполуки із заданою терапевтичною

дією можна розглядати як проліки. Інша функція захисної групи полягає в тому, щоб перетворювати вихідні ліки в проліки, у результаті чого вихідні ліки вивільняються після протікання перетворення проліків in vivo. Тому що активні проліки можуть бути абсорбовані більш ефективно, ніж вихідні ліки, проліки можуть бути більш ефективними in vivo, ніж вихідні ліки. Захисні групи видаляють або in vitro, у випадку хімічних проміжних сполук, або in vivo, у випадку проліків. У випадку хімічних проміжних сполук не дуже важливо, щоб продукти, отримані в результаті зняття захисних груп, наприклад спирти, були фізіологічно прийнятними, хоча в цілому бажано, щоб ці продукти були фармакологічно нешкідливими.

Захисні групи доступні, загальновідомі та широко використовуються. Захисні групи можуть бути використані для запобігання побічним реакціям за участі захищених груп під час процедур синтезу, тобто шляхів або методик синтезу, при одержанні сполук відповідно до винаходу. Рішення про те, які групи захищати, коли це робити та якої природи використовувати хімічні захисні групи (PG), в основному залежить від того, які хімічні речовини, від впливу яких необхідно захищати, присутні в реакційній суміші (наприклад від кислих, основних, окисних, відновних або інших умов) та від заданого напрямку синтезу. Якщо сполука містить декілька PG, немає необхідності в тому, щоб всі PG-групи були однаковими, та зазвичай вони не є однаковими. В основному PG використовують для захисту таких функціональних груп, як карбоксильна група, гідроксильна група, тіо-група або аміногрупа, та таким чином запобігають побічним реакціям або сприяють ефективному протіканню синтезу іншим способом. Порядок видалення захисних груп з одержанням вільних незахищених груп залежить від заданого напрямку синтезу та застосовуваних умов реакції, при цьому видалення захисних груп може бути виконано в будь-якому порядку, визначеному фахівцем у даній галузі техніки.

У сполуках відповідно до винаходу можуть бути захищені різні функціональні групи. Наприклад, захисні групи для групи -OH (незалежно від того, є ця група гідроксилом, чи входить до складу функціональної групи карбонової кислоти, фосфонової кислоти або до складу інших функціональних груп) включають "групи, що утворюють прості або складні ефіри". Групи, що утворюють прості або складні ефіри, можуть виступати як хімічні захисні групи у схемах синтезу, наведених у даному описі. Однак, деякі гідрокси- та тіозахисні групи не здатні утворювати ні прості, ні складні ефіри, що в цілому очевидно для фахівця в даній галузі техніки, при цьому такі захисні групи розглядаються разом з амідами нижче.

Багато з гідроксизахисних груп та амідоутворюючих груп та відповідні хімічні реакції видалення захисних груп описані в роботі Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Дивися також Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), зміст якої включено в даний опис за допомогою посилання у всій повноті, зокрема, Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, pages 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, pages 21-94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, pages 95-117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, pages 118-154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, pages 155-184. Захисні групи для карбонової кислоти, фосфонової кислоти, фосфонату, сульфонової кислоти та інші захисні групи для кислот описані в Greene (див. нижче).

Як приклад, але без обмеження, відповідно до деяких варіантів здійснення, групи R^1, R^3, R^{A1}, R^{A3} та X^A є рекурсивними замісниками. Зазвичай у конкретному варіанті здійснення кожен з даних замісників може бути незалежно використаний 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 або 0 разів. Найчастіше в конкретному варіанті здійснення кожен з даних замісників може бути незалежно використаний 12 або менше раз. Коли сполука, наведена в даному описі, містить як замісники більше однієї з однаково позначених груп, наприклад більше однієї групи "R^1" або "R^3", зазвичай передбачається, що дані групи можуть бути однаковими або різними, тобто кожна група вибрана незалежно. Хвилясті лінії вказують місце приєднання до сусідніх груп, фрагментів або атомів за допомогою ковалентного зв'язку.

Відповідно до одного варіанта здійснення винаходу сполука знаходиться у виділеній та очищеній формі. Зазвичай термін "виділений та очищений" означає, що сполука власне кажучи не містить біологічних речовин (наприклад крові, тканини, клітин і так далі). Відповідно до одного конкретного варіанта здійснення винаходу даний термін означає, що сполука або кон'югат відповідно до винаходу щонайменше приблизно на 50 % за масою очищений від біологічних матеріалів; відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення даний термін означає, що сполука або кон'югат відповідно до винаходу щонайменше приблизно на 75 % за масою очищений від біологічних матеріалів; відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення даний термін означає, що сполука або кон'югат відповідно до винаходу щонайменше приблизно на 90 % за масою очищений від біологічних матеріалів; відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення даний термін означає, що сполука або кон'югат відповідно до

винаходу щонайменше приблизно на 98 % за масою очищений від біологічних матеріалів; та відповідно до іншого варіанта здійснення даний термін означає, що сполука або кон'югат відповідно до винаходу щонайменше приблизно на 99 % за масою очищений від біологічних матеріалів. Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення у винаході запропоновано сполуку або кон'югат відповідно до винаходу, які одержані синтетичним шляхом (наприклад ex vivo).

Стереоізомери

Сполуки відповідно до винаходу можуть містити хіральні центри, наприклад хіральні атоми вуглецю або фосфору. Відповідно, сполуки відповідно до винаходу включають рацемічні суміші всіх стереоізомерів, включаючи енантіомери, діастереоізомери та атропоізомери. Крім того, сполуки відповідно до винаходу включають збагачені або розділені оптичні ізомери, що відповідають будь-яким або всім асиметричним хіральним атомам. Інакше кажучи, якщо сполука містить хіральні центри, то сполука включає як хіральні ізомери, так і рацемічні суміші. Рацемічні та діастереоізомерні суміші, а також виділені або синтезовані окремо оптичні ізомери, власне кажучи, що не містять відповідних енантіомерних або діастереоізомерних антиподів, знаходяться у рамках представленого винаходу. Рацемічні суміші розділяють на окремі власне кажучи оптично чисті ізомери з використанням добре відомих методик, таких як, наприклад, розділення діастереоізомерних солей, утворених з оптично активними допоміжними речовинами, наприклад кислотами або основами, з наступним перетворенням в оптично активні речовини. У більшості випадків бажаний оптичний ізомер синтезують з використанням стереоспецифічних реакцій, у яких як бажану вихідну речовину використовують відповідний придатний стереоізомер.

У деяких випадках сполуки відповідно до винаходу можуть існувати також у вигляді таутомерних ізомерів. Хоча може бути зображена тільки одна делокалізована резонансна структуру, всі такі форми знаходяться у рамках винаходу. Наприклад, можуть існувати ен-амінові таутомери пуринової, піримідової, імідазольної, гуанідинової, амідинової та тетразольної систем, та всі їх можливі таутомерні форми знаходяться у рамках винаходу.

Солі та гідрати

Приклади фізіологічно прийнятних солей сполук відповідно до винаходу включають солі, утворені з придатною основою, такою як лужний метал (наприклад, натрій), лужноземельний метал (наприклад, магній), амоній та NX_4^+ (де X являє собою C_1-C_4 алкіл). Фізіологічно прийнятні солі, отримані по атому водню або аміногрупі, включають солі органічних карбонових кислот, таких як оцтова, бензойна, молочна, фумарова, винна, малеїнова, малонова, яблучна, ізетіонова, лактобіонова та бурштинова кислоти; органічних сульфонових кислот, таких як метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова та пара- толуолсульфонова кислоти; та неорганічних кислот, таких як соляна, сірчана, фосфорна та сульфамінова кислоти. Фізіологічно прийнятні солі сполуки з гідроксильною групою включають аніон зазначеної сполуки в комбінації з придатним катіоном, таким як Na^+ та NX_4^+ (де X незалежно вибраний з H або C_1-C_4алкільної групи).

Якщо мова йде про терапевтичне застосування, солі сполук відповідно до винаходу, які використовували як активні інгредієнти, зазвичай є фізіологічно прийнятними, тобто являють собою солі, утворені з фізіологічно прийнятною кислотою або основою. Однак солі кислот або основ, які не є фізіологічно прийнятними, також можуть знайти застосування, наприклад, в одержанні або очищенні фізіологічно прийнятної сполуки. Всі солі, незалежно від того, чи походять вони від фізіологічно прийнятної кислоти або основи, знаходяться у рамках представленого винаходу.

Солі металів зазвичай одержують у результаті взаємодії гідроксиду металу зі сполукою відповідно до даного винаходу. Прикладами солей металів, які одержують таким чином, є солі, що містять Li^+, Na^+ та K^+. Менш розчинні солі металів можуть бути осаджені з розчину більш розчинної солі шляхом додавання придатної сполуки металу.

Крім того, солі можуть бути утворені шляхом приєднання кислоти (для цього можуть бути використані деякі органічні та неорганічні кислоти, наприклад HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4 або органічні сульфонові кислоти) до основних центрів, зазвичай амінів, або до кислотних груп. Підсумовуючи варто зазначити, що композиції, наведені в даному описі, включають сполуки відповідно до винаходу в їх неіонізованій, а також у цвітеріонній формі, та їх комбінаціях зі стехіометричною кількістю води, як у гідратах.

Даний винахід також включає солі вихідних сполук з однією або більше амінокислотою. Для цих цілей підходять будь-які природні або неприродні амінокислоти, зокрема, що зустрічаються в природі амінокислоти, знайдені в білках, хоча амінокислота зазвичай містить бічний ланцюг з

основною або кислотною групою, наприклад лізин, аргінін або глутамінова кислота, або з нейтральною групою, наприклад гліцин, серин, треонін, аланін, ізолейцин або лейцин.

Способи інгібування ВГС

Відповідно до іншого аспекту винахід належить до способів інгібування активності ВГС, що включає стадію обробки зразка, що містить ВГС, сполукою або композицією відповідно до винаходу.

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути використані як інгібітори ВГС, як проміжні сполуки при одержанні таких інгібіторів або мати інше застосування, як описано нижче. Дані інгібітори зазвичай зв'язуються з певними місцями на поверхні або всередині печінки. Сполуки, що зв'язуються в печінці, можуть відрізнятися ступенем оборотності цього зв'язування. Сполуки, що зв'язуються власне кажучи незворотно, є ідеальними кандидатами для застосування в способах відповідно до винаходу. Сполуки, що зв'язуються власне кажучи незворотно та містять мітку, є придатними як маркери для виявлення ВГС. Відповідно, винахід належить до способів виявлення NS3 у зразку, що ймовірно містить ВГС, який включає стадії обробки зразка, що ймовірно містить ВГС, композицією, яка містить сполуку, відповідно до винаходу, зв'язану з міткою, та визначення впливу зразка на активність мітки. Придатні мітки добре відомі в галузі діагностики та включають стабільні вільні радикали, фторофори, радіоізотопи, ферменти, хемілюмінесцентні групи та хромогени. Сполуки, наведені в даному описі, мітять стандартним чином з використанням функціональних груп, таких як гідроксил або аміно. Відповідно до одного з варіантів здійснення у винаході запропоновано сполуку Формули (I), яка містить одну або більше міток, що піддаються виявленню, або яка зв'язана або з'єднана з такою міткою. У контексті даного винаходу зразки, що ймовірно містять ВГС, включають речовини природного та штучного походження, такі як живі організми; тканини або клітинні культури; біологічні зразки, такі як зразки біологічних речовин (крові, сироватки, сечі, спинномозкової рідини, сліз, мокротиння, слини, зразки тканин і їм подібні); лабораторні зразки; зразки харчових продуктів, води або повітря; зразки біопродуктів, такі як екстракти клітин, особливо рекомбінантних клітин, що синтезують заданий глікопротеїн; та їм подібні. Зазвичай передбачається, що зразок містить ВГС. Зразки можуть знаходитися в будь-якому середовищі, включаючи воду та суміші органічний розчинник/вода. Зразки включають живі організми, такі як людина, та речовини штучного походження, такі як клітинні культури.

Стадія обробки відповідно до винаходу включає додавання сполуки відповідно до винаходу до зразка або включає додавання попередника композиції до зразка. Стадія додавання включає будь-який шлях введення, такий, як описаний нижче.

За бажання активність ВГС після застосування сполуки може бути визначена за допомогою будь-якої методики, включаючи методики прямого та непрямого визначення активності ВГС. Можуть бути використані кількісні, якісні та напівкількісні методики визначення активності ВГС. Зазвичай використовують одну з описаних нижче методик скринінгу, однак будь-які інші методики, такі як визначення фізіологічних характеристик живого організму, також є придатними, такий як спостереження фізіологічних характеристик живого організму.

Численні організми містять ВГС. Сполуки відповідно до даного винаходу підходять для лікування або профілактики станів, пов'язаних з активацією ВГС в організмі тварини або людини.

Однак при скринінгу сполук, здатних інгібувати ВГС, необхідно мати на увазі, що дані ферментного аналізу не завжди корелюють із результатами аналізу, виконаного на клітинній культурі. Відповідно, як інструмент первинного скринінгу зазвичай варто використати клітинний аналіз.

Фармацевтичні композиції (склади)

Сполуки відповідно до даного винаходу готують у вигляді композиції зі стандартними носіями та ексципієнтами, які зазвичай вибирають у відповідності зі сформованою практикою. Таблетки зазвичай містять ексципієнти, речовини, що сприяють ковзанню, наповнювачі, зв'язувальні речовини та їм подібні. Водні композиції готують у стерильній формі, при цьому зазвичай такі композиції є ізотонічними, якщо не призначені для доставки шляхом перорального введення. Всі композиції можуть містити ексципієнти, такі як ексципієнти, описані в Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Ексципієнти включають аскорбінову кислоту та інші антиоксиданти, хелатуючі агенти, такі як ЕДТА, вуглеводи, такі як декстрин, гідроксіалкілцелюлоза, гідроксіалкілметилцелюлоза, стеаринову кислоту та їм подібні. pH сполук знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 11, але зазвичай у діапазоні від приблизно 7 до 10.

Хоча активні інгредієнти можуть бути введені в чистому вигляді, бажано, щоб вони були приготовлені у вигляді фармацевтичних композицій. Композиції відповідно до винаходу для

застосування як у ветеринарії, так і для лікування людини, містять щонайменше один активний інгредієнт, такий як визначено вище, разом з одним або більше ніж одним прийнятним носієм та, необов'язково, іншими терапевтичними інгредієнтами. Носій(ї) повинен(ні) бути "прийнятним(и)" у тому розумінні, що він(и) повинен(ні) бути сумісним(и) з іншими інгредієнтами композиціями та фізіологічно нешкідливим(и) для реципієнта.

Композиції відповідно до винаходу включають сполуки, що підходять для способів введення, описаних нижче. Зазвичай композиції можуть бути представлені у вигляді стандартної лікарської форми та можуть бути приготовлені з використанням методик, добре відомих в галузі фармації. Опис даних методик та препаратів можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такі методики включають стадію змішування активного інгредієнта з носієм, який складається з одного або більше допоміжного інгредієнта. У загальному випадку, композиції готують шляхом змішування активного інгредієнта з рідкими носіями або тонкоподрібненими твердими носіями, або з тими та іншими, до однорідного стану і, при необхідності, наступного формування даного продукту.

Препарати відповідно до даного винаходу, що підходять для перорального введення, можуть знаходитися у формі дискретних одиниць, таких як капсули, крохмальні облатки або таблетки, кожна з яких містить задану кількість активного інгредієнта; у формі порошку або гранул; у формі розчину або суспензії у водній або неводній рідині: у формі рідкої емульсії типу масло-у-воді або рідкої емульсії типу вода-у-маслі. Активний інгредієнт також може бути введений у формі болюсу, електуарію або пасти.

Таблетка може бути приготовлена шляхом пресування або формування, необов'язково, з одним або більше допоміжним інгредієнтом. Пресовані таблетки можуть бути приготовлені шляхом пресування в придатному пристрої активного інгредієнта у вільнотекучій, такій як порошок або гранули, необов'язково в суміші зі зв'язувальною речовиною, змащуючою речовиною, інертним розріджувачем, консервантом, поверхнево-активною речовиною або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можуть бути приготовлені шляхом формування в придатному пристрої суміші, що містить порошкоподібний активний інгредієнт, зволожений інертним рідким розріджувачем. Таблетки можуть бути покриті оболонкою або мати насічку та можуть бути приготовлені у вигляді композиції, що забезпечує уповільнене або контрольоване вивільнення активного інгредієнта з таблеток.

Для введення в очі або інші зовнішні тканини, наприклад у порожнину рота та шкіру, бажано використати препарати у формі мазі або крему для місцевого застосування, що містять активний(і) інгредієнт(и) у кількості, наприклад, від 0,075 до 20 % (маса/масу) (включаючи кількість активного(их) інгредієнта(ів) у діапазоні від 0,1 % до 20 % з інкрементом 0,1 % (маса/масу), наприклад 0,6 % (маса/масу), 0,7 % (маса/масу) і так далі), бажано від 0,2 до 15 % (маса/масу) та найбільш бажано від 0,5 до 10 % (маса/масу). Коли активні інгредієнти приготовлені у формі мазі, може бути використана парафінова або мазева основа, що змішується з водою. Альтернативно, активні інгредієнти можуть бути приготовлені у формі крему з кремовою основою типу масло-у-воді.

За бажання водна фаза кремової основи може включати, наприклад, щонайменше 30 % (маса/масу) багатоатомного спирту, тобто спирту, що містить дві або більше гідроксильних групи, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин та поліетиленгліколь (включаючи ПЕГ 400) та їх суміші. Може виявитися бажаним, щоб композиції для місцевого введення включали сполуки, які поліпшують абсорбцію або проникнення активного інгредієнта через шкіру або інші уражені зони. Приклади агентів, що сприяють проникненню через шкіру, включають диметилсульфоксид та відповідні аналоги.

Масляна фаза емульсій відповідно до даного винаходу може складатися, певною мірою, з відомих інгредієнтів. Незважаючи на те, що дана фаза може містити тільки емульгатор (також відомий як емульгуючий агент), бажано, щоб вона містила суміш щонайменше одного емульгатора з жиром, або маслом, або з жиром та маслом. Емульгатор(и), разом зі стабілізатором(ами) або без нього, дає так званий емульгуючий віск, суміш даного воску з маслом та жиром утворює так називану емульгуючу мазеву основу, яка формує масляну дисперсну фазу кремових препаратів.

Емульгатори та стабілізатори емульсії, що підходять для використання в композиції відповідно до винаходу, включають Твін® 60, Span® 80, цетостеариловий спирт, бензиловий спирт, міристиловий спирт, гліцерилмоностеарат та лаурилсульфат натрію.

Вибір придатних масел або жирів, використовуваних у композиції, оснований на тому, які бажані косметичні властивості потрібно одержати. Бажано крем повинен являти собою нежирний, що не залишати плям та продуктом придатної консистенції, яка не допускає його витікання з туби або інших контейнерів. Можуть бути використані складні алкілові ефіри з

лінійним або розгалуженим ланцюгом, такі як діізоадипат, ізоцетилстеарат, пропіленгліколевий діефір жирних кислот кокосової олії, ізопропілміристат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етил гексилпальмітат або суміш складних ефірів з розгалуженим ланцюгом, відома як Crodamol CAP, при цьому останні три ефіри є кращими. Дані ефіри можуть бути використані по одному або в комбінації, в залежності від необхідних властивостей. Як альтернативу використовують ліпіди з високою температурою плавлення, такі як білий м'який парафін та/або вазелінове масло, або інші мінеральні масла.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу включають одну або більше сполук відповідно до винаходу разом з одним або більше фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом та, необов'язково, іншими терапевтичними агентами. Фармацевтичні сполуки, що містять зазначений активний інгредієнт, можуть знаходитися в будь-якій формі, що підходить для передбачуваного шляху введення. Для перорального застосування можуть бути приготовлені, наприклад таблетки, пастилки, коржі, водні або масляні суспензії, порошки або гранули, що диспергуються, емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути приготовлені у відповідності з будь-якою методикою приготування фармацевтичних композицій, яка відома в даній галузі техніки; для одержання препарату з приємним смаком такі композиції можуть містити один або більше агентів, що включають підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та консерванти. Таблетки можуть містити активний інгредієнт у суміші з нетоксичним фармацевтично прийнятним ексципієнтом, що підходить для виготовлення таблеток. Дані ексципієнти можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію або натрію, лактоза, моногідрат лактози, кроскармелоза натрію, повідон, фосфат кальцію або натрію; гранулюючі агенти та розпушуючі агенти, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; сполучні агенти, такі як целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, желатин або гуміарабік, та ковзні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути непокритими або можуть бути покриті за допомогою відомих способів, у тому числі мікроінкапсуляції, щоб уповільнити розпад та усмоктування в шлунково-кишковому тракті і, таким чином, забезпечити вповільнену дію впродовж більш тривалого періоду. Наприклад, може бути використаний такий матеріал для затримки в часі, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат у вигляді монокомпонента або з воском.

Композиції для перорального застосування можуть бути також представлені у вигляді твердих желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з водним або масляним середовищем, таким як кокосове масло, вазелінове масло або маслинове масло.

Водні суспензії відповідно до винаходу містять активні речовини в суміші з ексципієнтами, що підходять для виготовлення водних суспензій. Такі ексципієнти включають суспендуючий агент, такий як натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та гуміарабік та диспергучі або зволожуючі агенти, такі як природний фосфатид (наприклад, лецитин), продукт конденсації алкіленоксиду з жирною кислотою (наприклад, поліоксіетиленстеарат), продукт конденсації етиленоксиду з довголанцюговим аліфатичним спиртом (наприклад, гептадекаетиленоксицетанол), продукт конденсації етиленоксиду з неповним ефіром, утвореним жирною кислотою та ангідридом гекситу (наприклад, поліоксіетиленсорбітанмоноолеат). Водна суспензія також може містити один або більше консервант, такий як етил або н-пропіл парагідроксибензоат, один або більше барвник, один або більше ароматизатор та один або більше підсолоджувач, такий як сахароза або сахарин.

Масляні суспензії можуть бути приготовлені шляхом суспендування активного інгредієнта в рослинній олії, такій як арахісова олія, маслинова олія, кунжутна олія або кокосова олія, або в мінеральному маслі, такому як вазелінове масло. Пероральні суспензії можуть містити загущувач, такий як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для одержання перорального препарату з приємним смаком можуть бути додані підсолоджувачі, такі як зазначені вище, та ароматизатори. У дані композиції як консервант може бути доданий антиоксидант, такий як аскорбінова кислота.

Диспергування порошки та гранули відповідно до винаходу, що підходять для приготування водної суспензії шляхом додавання води, дозволяють одержати активний інгредієнт у суміші з диспергуючим або зволожуючим агентом, суспендуючим агентом та одним або більше консервантом. Приклади придатних диспергучих або зволожуючих агентів та суспендуючих агентів, наведених вище. У водній суспензії також можуть бути присутні додаткові ексципієнти, наприклад підсолоджувачі, ароматизатори та барвники.

Фармацевтичні композиції відповідно до винаходу також можуть знаходитися у формі емульсій типу масло-у-воді. Масляна фаза може являти собою рослинну олію, таку як маслинова олія або арахісова олія, мінеральне масло, таке як вазелінове масло, або суміш цих масел. Придатні емульгуючі агенти включають природні камеді, такі як гуміарабік та трагакант, природні фосфатиди, такі як соєвий лецитин, ефіри або неповні ефіри, утворені жирними кислотами та ангідридами гекситу, такі як сорбітанмоноолеат, та продукти конденсації зазначених неповних ефірів з етиленоксидом, такі як поліоксіетиленсорбітанмоноолеат. Емульсія також може містити підсолоджувачі та ароматизатори. Сиропи та еліксири можуть бути приготовлені із застосуванням підсолоджувачів, таких як гліцерин, сорбіт або сахароза. Такі препарати також можуть містити агент, що зменшує подразнення, консервант, ароматизатор або барвник.

Фармацевтичні композиції відповідно до винаходу можуть знаходитися у формі стерильного ін'єкційного препарату, такого як стерильна ін'єкційна водна або масляна суспензія. Дана суспензія може бути приготовлена у вигляді препарату у відповідності з відомими в даній галузі техніки методиками з використанням придатних диспергуючих або зволожуючих агентів та суспендуючих агентів, зазначених вище. Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному та прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин в 1,3-бутандіолі, або може бути приготовлений у формі ліофілізованого порошку. Прикладами прийнятних носіїв та розчинників, які можуть бути використані, є вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендуюче середовище зазвичай можуть бути використані стерильні нелеткі масла. Для цієї мети може бути використане будь-яке м'яке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для приготування ін'єкційних препаратів можуть бути використані жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Кількість активного інгредієнта, яка може бути змішана з матеріалом носія при приготуванні лікарської форми для однократного введення, зазвичай варіюється в залежності від суб'єкта, що піддається лікуванню, та від конкретного способу введення. Наприклад, препарат із пролонгованою дією, призначений для перорального введення людині, може містити приблизно від 1 до 1000 мг активної речовини в суміші з придатною та прийнятною кількістю носія, який може становити від приблизно 5 до приблизно 95 % (маса/масу) від загальної маси композиції. Фармацевтична композиція може бути приготовлена таким чином, щоб кількість препарату, яку вводять, легко піддавалася визначенню. Наприклад, водний розчин, призначений для внутрішньовенної інфузії, може містити від приблизно 3 до 500 мкг активного інгредієнта на мілілітр розчину, щоб інфузію придатного об'єму препарату можна було проводити зі швидкістю приблизно 30 мл/год.

Препарати, що підходять для введення в очі, включають очні краплі, де активний інгредієнт розчинений або суспендований у придатному носії, головним чином у водному розчиннику для активного інгредієнта. У таких препаратах концентрація активного інгредієнта становить бажано 0,5-20 %, бажано 0,5-10 %, в основному приблизно 1,5 % (маса/масу).

Препарати, що підходять для місцевого введення в порожнину рота, включають пастилки, що містять активний інгредієнт в смакоароматичній основі, зазвичай у сахарозі та гуміарабіку або в трагаканті; пастилки, що містять активний інгредієнт в інертній основі, такій як желатин та гліцерин, або в сахарозі та гуміарабіку; та рідини для полоскання рота, що містять активний інгредієнт у придатному рідкому носії.

Препарати для ректального введення можуть знаходитися у формі супозиторія з придатною основою, що містить, наприклад, масло какао або саліцилат.

Препарати, що підходять для внутрішньолегеневого або назального введення, містять частки, що мають розмір у діапазоні, наприклад, від 0,1 до 500 мікронів (включаючи частки, що містять розмір у діапазоні від 0,1 до 500 мікронів з інкрементом 0,5 мікрон, наприклад частинки розміром 0,5 мікрон, 1 мікрон, 30 мікрон, 35 мікрон і так далі), які вводять шляхом швидкої інгаляції через носовий прохід або шляхом інгаляції через порожнину рота, так щоб вони досягли альвеолярних мішечків. Придатні препарати включають водні або масляні розчини активного інгредієнта. Препарати, що підходять для аерозольного введення або введення у формі сухого порошку, можуть бути приготовлені у відповідності зі стандартними методиками та можуть бути введені разом з іншими терапевтичними агентами, наприклад, зі сполуками, уже використовуваними в лікуванні або профілактиці станів, пов'язаних з активністю ВГС.

Препарати, що підходять для вагінального введення, можуть знаходитися у формі песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спрею, що містять разом з активним інгредієнтом придатні для таких препаратів носії, відомі в даній галузі техніки.

Препарати, що підходять для парентерального введення, включають водні та неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буферні агенти, бактеріостатичні речовини та розчинені речовини, які роблять препарат ізотонічним відносно крові передбачуваного реципієнта; та водні, та неводні стерильні суспензії, які можуть містити суспендуючі агенти та загусники.

Дані препарати знаходяться в упаковках для одноразового або багаторазового прийому, наприклад у герметично закритих ампулах та пробірках, та можуть зберігатися в ліофілізованому (тобто після сублімаційного сушіння) стані, що вимагає безпосередньо перед використанням додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкції. Ін'єкційні розчини та суспензії, які готують для безпосереднього прийому, одержують зі стерильних порошків, гранул та таблеток, описаних вище. Бажані препарати в стандартній лікарській формі являють собою препарати, що містять добову дозу або добову субдозу активного інгредієнта, таку, як зазначено вище, або придатну частину дози активного інгредієнта.

Варто розуміти, що крім інгредієнтів, згаданих вище, композиції відповідно до даного винаходу можуть включати інші агенти, які зазвичай використовують в даній галузі техніки, які підходять для даної сполуки, наприклад агенти, що підходять для перорального введення, можуть включати ароматизатори.

У винаході додатково запропоновані ветеринарні композиції, що містять щонайменше один активний інгредієнт, такий, як визначений вище, разом з носієм для ветеринарних препаратів.

Носії для ветеринарних препаратів являють собою речовини, що підходять для введення ветеринарної композиції, та можуть бути твердими, рідкими або газоподібними і речовинами, які в інших відносинах є нейтральними або прийнятними для застосування у ветеринарії та сумісними з активним інгредієнтом. Ветеринарні композиції можуть бути введені пероральним, парентеральним або будь-яким іншим бажаним шляхом.

Сполуки відповідно до винаходу також можуть бути приготовлені у вигляді композиції з контрольованим вивільненням активного інгредієнта, що дозволяє рідше вводити ліки або поліпшує фармакокінетичний або токсичний профіль активного інгредієнта. Відповідно, у винаході також запропоновані композиції, що містять одну або більше сполук відповідно до винаходу, приготовлені у вигляді композиції з уповільненим або контрольованим вивільненням.

Ефективна доза активного інгредієнта залежить щонайменше від природи стану, який піддають лікуванню, токсичності, від того, чи буде сполука використана для профілактики (більш низькі дози), від способу доставки та фармацевтичної композиції та зазвичай визначається лікарем, виходячи зі стандартних досліджень зі збільшенням дози.

Шляхи введення

Одну або більше сполук відповідно до винаходу (у даному описі названих активним інгредієнтом) вводять будь-яким шляхом, що підходить для стану, що піддає лікуванню. Придатні шляхи введення включають пероральний, ректальний, назальний, місцевий (включаючи трансбукальний та сублінгвальний), вагінальний та парентеральний (включаючи підшкірний, внутрім'язовий, внутрішньовенний, інтрадермальний, інтратекальний та епідуральний) та їм подібні. Варто розуміти, що кращий шлях введення залежить, наприклад, від стану реципієнта. Перевага сполук відповідно до даного винаходу полягає в тому, що вони є перорально біодоступними та можуть бути введені пероральним шляхом.

Комбінована терапія

В іншому варіанті реалізації необмежуючі приклади придатних комбінацій включають комбінації однієї або більше сполук відповідно до даного винаходу з одним або більше інтерфероном, рибавірином або його аналогом, інгібіторами протеази ВГС NS3, інгібіторами альфа-глюкозидази 1, гепатопротекторами, нуклеозидуми або нуклеозидними інгібіторами полімерази NS5B ВГС, ненуклеозидними інгібіторами полімерази NS5B ВГС, інгібіторами NS5A ВГС, агоністами TLR-7, інгібіторами циклофіліну, інгібіторами IRES ВГС, речовинами, що поліпшують фармакокінетичні характеристики та іншими лікарськими засобами для лікування ВГС.

Більше конкретно, одна або більше сполук відповідно до даного винаходу можуть бути скомбіновані з однією або більше сполуками, вибраними з групи, що складається з наступних:

1) інтерферони, наприклад, пегильований rIFN-α2b (PEG-Intron, ПЕГ-Інтрон), пегильований rIFN-α2a (Pegasys, Пегасис), rIFN-α2b (Intron A), rIFN-α2a (Roferon-A, Роферон-А), інтерферон альфа (MOR-22, OPC-18, Alfaferone(Альфаферон), Alfanative (Альфанатив), Multiferon (мультиферон), subalin (субалін), інтерферон альфа con-1 (Infergen, Інферген), інтерферон альфа-n1 (Wellferon, Веллферон), інтерферон альфа-n3 (Alferon, Алферон), інтерферон-бета (Avonex, афонекс, DL-8234), інтерферон-омега (omega DUROS - омега ДУРОС, Biomed 510 - Біомед 10), альбінтерферон альфа-2b (Albuferon, альбуферон), IFN α-2b XL, BLX-883 (Locteron,

Локтерон), DA-3021, глікозильований інтерферон альфа-2b (AVI-005), PEG-Infergen (ПЕГ-Інферген), пегильований інтерферон лямбда а-1 (PEGylated IL-29) та belerofon (белефорон),

2) рибавірин та його аналоги, наприклад, рибавірин (Rebetol - Ребетол, Копегус-Копегус), і тарибавірин (Вірамідин),

3) інгібітори протеази NS3 ВГС, наприклад, боцепревір (boceprevir, (SCH-503034, SCH-7), телапревір (telaprevir, VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 та ITMN-191,

4) інгібітори альфа-глюкозидази 1, наприклад целгосивір (celgosivir, MX-3253), Miglitol та UT-231B,

5) гепатопротектори, наприклад, емериказан (emericasan, IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), силібілін (silibilin) і MitoQ,

6) нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B ВГС, наприклад, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, валопіцитабін (валоцитабін, NM-283) і MK-0608,

7) ненуклеозидні інгібітори полімерази NS5B ВГС, наприклад, PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 і GS-9190,

8) інгібітори NS5A ВГС, наприклад, AZD-2836 (A-831), BMS-790052, і A-689,

9) агоністи TLR-7, наприклад, іміхімод, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), і SM-360320,

10) інгібітори циклофіліну, наприклад, DEBIO-025, SCY-635 і NIM811,

11) інгібітори IRES ВГС, наприклад, MCI-067,

12) речовини, що покращують фармакокінетичні властивості, наприклад, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 і рокситроміцин,

13) інші лікарські засоби для лікування ВГС, наприклад тимозин альфа 1 (Задаксин), нітазоксанід (Алінеа, NTZ), BIVN-401 (віростат), PYN-17 (алтирекс), KPE02003002, актилон (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, цивацир, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Бавитуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), Оглуфанід (Оглуфанід) і VX-497 (меримеподиб).

У ще одному варіанті реалізації в даній заявці розкрита фармацевтична композиція, що містить сполуку відповідно до даного винаходу або фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або ефір такої сполуки в комбінації зі щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Відповідно до даного винаходу, інший терапевтичний агент, використовуваний у комбінації зі сполукою відповідно до даного винаходу, може являти собою будь-який агент з терапевтичним ефектом, при використанні в комбінації зі сполукою відповідно до даного винаходу. Наприклад, терапевтичний агент, використовуваний у комбінації зі сполукою відповідно до даного винаходу, може являти собою інтерферони, аналоги рибавірину, інгібітори протеази NS3, інгібітори полімерази NS5b, інгібітори альфа-глюкозидази 1, гепатопротектори, ненуклеозидні інгібітори ВГС та інші лікарські засоби для лікування ВГС.

В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку відповідно до даного винаходу або фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або ефір такої сполуки в комбінації зі щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, вибраним з пегильованого rIFN-альфа 2b, пегильованого rIFN-альфа 2a, rIFN-альфа 2b, IFN альфа-2b XL, rIFN-альфа 2a, консенсусний IFN альфа, інферген, ребіф, локтерон, AVI-005, PEG-інферген, пегильований IFN-бета, інтерферон альфа для перорального застосування, ферон, реаферон, інтермакс альфа, r-IFN-бета, інферген + актіімун, IFN-омега с DUROS, альбуферон, ребетол, копегус, левовірин, VX-497, вірамідин (тарибавірин), A-831, A-689, NM-283, валопіцитабін, R1626, PSI-6130 (R1656), ВГС-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Телапревір, Telaprevir), ITMN-191, і BILN-2065, MX-3253 (цеглозивір), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ і LB-84451, похідні бензімідазолу, похідні бензо-1,2,4-тіадіазину і похідні фенілаланіну, задаксин, нітазоксанід (алінеа), BIVN-401 (віростат), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавітуксимаб, оглуфанід, PYN-17, KPE02003002, актилон (CPG-10101), KRN-7000, цивацир, GI-5005, ANA-975 (ізаторибін), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18 і NIM811, та фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропонований комбінований фармацевтичний засіб, що включає:

a) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку відповідно до даного винаходу або фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або ефір такої сполуки; і

b) другу фармацевтичну композицію, що містить щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний з групи, що складається з наступних: сполуки, що інгібують протеазу ВІЛ, ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітори інтегрази ВІЛ, інгібітори gp41, інгібітори CXCR4, інгібітори gp120, інгібітори CCR5, інтерферони, аналоги рибавірину, інгібітори протеази NS3, інгібітори альфа-глюкозидази 1, гепатопротектори, ненуклеозидні інгібітори ВГС, та інші лекарські засоби для лікування ВГС та їх комбінації.

Можуть бути підібрані комбінації сполук Формули I та додаткових активних терапевтичних агентів для лікування пацієнтів, інфікованих ВГС та іншими інфекціями, такими як ВІЛ-інфекція. Відповідно, сполуки Формули I можуть бути комбіновані з однією або більше сполукою, що підходить для лікування ВІЛ, наприклад зі сполуками, що інгібують протеазу ВІЛ, ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторами інтегрази ВІЛ, інгібіторами gp41, інгібіторами CXCR4, інгібіторами gp120, інгібіторами CCR5, інтерферонами, аналогами рибавірину, інгібіторами NS3-протеази, інгібіторами полімерази NS5b, інгібіторами альфа-глюкозидази 1, гепатозахисними агентами, ненуклеозидними інгібіторами ВГС та іншими ліками для лікування ВГС.

Більш конкретно, одна або більше сполук відповідно до даного винаходу може бути скомбінована з однією або більше сполукою, вибраною з групи, що складається з 1) інгібіторів протеази ВІЛ, наприклад ампренавіру, атазанавіру, фосампренавіру, індинавіру, лопінавіру, ритонавіру, лопінавіру + ритонавіру, нелфінавіру, саквінавіру, типранавіру, бреканавіру, дарунавіру, TMC-126, TMC-114, мозенавіру (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 та GW640385X, DG17, PPL-100, 2) ненуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад каправірині, емівірину, делавіридину (delaviridine), ефавірензу, невірапіну, (+) каланоліду A, етравірину, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 та TMC-120, TMC-278 (рилпівірину), ефавірензу, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) нуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад зидовудину, емтрицитабіну, диданозину, ставудину, зальцитабіну, ламівудину, абакавіру, амдоксовіру, елвуцитабіну, аловудину, MIV-210, рацивіру (±-FTC), D-4FC, емтрицитабіну, фосфазиду, фозивудину тідоксилу (fozivudine tidoxil), фосалвудину тідоксилу, априцитибіну (apricitibine) (AVX754), амдоксовіру, KP-1461, абакавіру + ламівудину, абакавіру + ламівудину + зидовудину, зидовудину + ламівудину, 4) нуклеотидного інгібітора зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад тенофовіру, тенофовіру дизопроксил фумарату + емтрицитабін, тенофовіру дизопроксилфумарату + емтрицитабин + ефавіренз та адефовір, 5) інгібітору інтегрази ВІЛ, наприклад куркумуїну, похідних куркуміну, цикорієвої кислоти, похідних цикорієвої кислоти, 3,5- дикофеїл-хінної кислоти, похідних 3,5- дикофеїл-хінної кислоти, ауринтрикарбонової кислоти, похідних ауринтрикарбонової кислоти, кофеїнової кислоти фенетилового ефіру, похідних кофеїнової кислоти фенетилового ефіру, тирфостину, похідних тирфостину, кверцетину, похідних кверцетину, S-1360, зінтевіру (zintevir) (AR-177), L-870812 та L-870810, MK-0518 (ралтегравіру), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) інгібітора gp41, наприклад енфувіртиду, сифувіртиду (sifuvirtide), FB006 M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, Cov та REP 9, 7) інгібітора CXCR4, наприклад AMD-070, 8) інгібітора входу, наприклад SP01A, TNX-355, 9) інгібітора gp120, наприклад BMS-488043 та BlockAide/CR, 10) інгібітора G6PD та NADH- оксидази, наприклад імунітину (immunitin), 10) інгібітора CCR5, наприклад аплавіроку, вікривіроку, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 та маравіроку, 11) інтерферону, наприклад пегильованого rIFN-альфа 2b, пегильованого rIFN-альфа 2a, rIFN-альфа 2b, IFN альфа-2b XL, rIFN-альфа 2a, консенсусного IFN альфа, інфергену, ребіфу, локтерону, AVI-005, ПЕГ-інфергену, пегильованого IFN-бета, перорального інтерферону альфа, ферону, реаферону, інтермаксу альфа, r-IFN-бета, інфергену + актімуну, IFN-омега з DUROS та альбуферону, 12) аналогів рибавірину, наприклад ребетолу, копегусу, левовірину, VX-497 та вірамідину (тарибавірину), 13) інгібіторів NS5a, наприклад A-831 та A-689, 14) інгібіторів полімерази NS5b, наприклад NM-283, валопуцитабіну, R1626, PSI-6130 (R1656), ВГС-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 та XTL-2125, 15) інгібіторів NS3-протеази, наприклад SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Телапревіру), ITMN-191 та BILN-2065, 16) інгібіторів альфа-козидази 1, наприклад MX-3253 (селгозивіру) та UT-231B, 17) гепатозахисних агентів, наприклад IDN-6556, ME 3738, Mito та LB-84451, 18) ненуклеозидних інгібіторів ВГС, наприклад бензімідазольних похідних, бензо-1,2,4-тіадиазинових похідних та фенілаланінових похідних, 19) інших ліків для лікування ВГС, наприклад задаксину,

нітазоксаніду (alinea), BIVN-401 (віростату), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI-4065, бавітуксимабу, оглуфаніду, PYN-17, KPE02003002, актилону (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (ізаторибіну), XTL-6865, ANA-971, NOV-205, тарвацину, EHC-18 та NIM811, 19) фармакокінетичних підсилювачів, наприклад BAS-100 та SPI452, 20) інгібіторів РНКази Н, наприклад ODN-93 та ODN-112, 21) інших агентів, що мають активність у відношенні ВІЛ, наприклад VGV-1, PA-457 (бевіримату), амплігену (ampligen), HRG214, цитоліну (cytolin), полімуну (polymun), VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT-99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (іплімумабу (iplimumab)), PBS119, ALG889 та PA-1050040.

Метаболіти сполук відповідно до винаходу

Даний винахід також включає продукти метаболічного розпаду in vivo сполук, наведених у даному описі. Такі продукти можуть утворюватися в результаті, наприклад, окислювання, відновлення, гідролізу, амідування, етерифікації і так далі введеної сполуки, головним чином, внаслідок ферментативних реакцій. Відповідно, винахід включає сполуки, отримані способом, який включає приведення сполуки відповідно до даного винаходу в контакт зі ссавцем впродовж періоду часу, достатнього для утворення продукту метаболічного розпаду. Для ідентифікації таких продуктів зазвичай використовують сполуку відповідно до винаходу, мічену радіоактивним ізотопом (наприклад C^{14} або H^3); дозу, що виявляється (наприклад приблизно більше 0,5 мг/кг) міченої сполуки вводять парентеральним шляхом тварині, такій як пацюк, миша, морська свинка, мавпа або людині, та після приведення сполуки в контакт із реципієнтом впродовж часу, достатнього для метаболічного розпаду (зазвичай від приблизно 30 секунд до 30 годин), виділяють продукти її перетворення з сечі, крові або інших біологічних зразків. Дані продукти можуть бути легко виділені, тому що вони містять мітку (немічені продукти виділяють з використанням антитіл, здатних зв'язуватися з епітопами, що збереглися після метаболічного розпаду). Структури виділених метаболітів визначають з використанням стандартного аналізу, наприклад шляхом МС або ЯМР. Зазвичай аналіз метаболітів виконують таким же чином, як у стандартних дослідженнях метаболізму ліків, при цьому відповідні методики добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Продукти перетворення, оскільки вони не виявляються in vivo, якщо реципієнт не одержував сполуки, є придатними в діагностичних дослідженнях для визначення терапевтичних доз сполук відповідно до винаходу, навіть, якщо ці продукти самі по собі не мають інгібуючої активності у відношенні ВГС.

Методики визначення стабільності сполук у продуктах секреції сурогатного шлунково-кишкового тракту відомі.

Сполуки формули (I)

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I):

J-Y-J, (I)

де:

Y являє собою -L-L-, -M-W-M- або Y^y;

J являє собою T-P-, -P-T або $-J^m$;

W являє собою зв'язок або -W-;

L являє собою -M-A-, -A-M- або $-L^n$;

T являє собою R9-Z-, -Z-R9 або $-T^p$;

R9 являє собою E-V- або -V-E або $-R9^q$;

кожний A вибраний з $-A^s$;

кожний M вибраний з $-M^t$;

кожний P вибраний з $-P^u$;

кожний Z вибраний з $-Z^v$;

кожний V вибраний з $-V^w$;

кожний E вибраний з $-E^x$;

кожний m дорівнює 1

кожний n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 або 10;

кожний p дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

кожний q дорівнює 0, 1, 2 або 3;

кожний r дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20;

кожний s дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 або 21;

кожний t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11;

кожний u дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 або 19;

кожний v дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

кожний w дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24;

кожний x дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

кожний y дорівнює 0, 1 або 2;

причому сума m, n, p, q, r, s, t, u, v, w, x і y не дорівнює 0; P зв'язаний з M, L або Y^y; A зв'язаний з A або L; M зв'язаний з P або J; Z зв'язаний з P; V зв'язаний з Z; і якщо W являє собою зв'язок, то M зв'язаний з M;

кожний Y^1 незалежно являє собою:

конденсовану систему з дев'яти кілець, що включає до тридцати п'яти атомів, яка може бути повністю ароматичною або частково насиченою і містить атоми, вибрані з C, N, O, і S, і яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, вибраних з: H, оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний Y^2 незалежно являє собою:

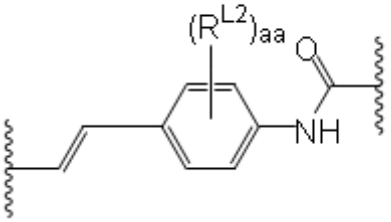
конденсовану систему з п'яти-восьми кілець, що включає до тридцяти двох атомів, яка може бути повністю ароматичною або частково насиченою і містить атоми, вибрані з C, N, O, і S, і яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, вибраних з: H, оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний J^1 незалежно являє собою конденсовану насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка заміщена одним або більшою кількістю $-N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}$, і яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, галоген, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, алкоксіалкіл, арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкіл, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл, або гетероцикл;

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^0 незалежно являє собою:



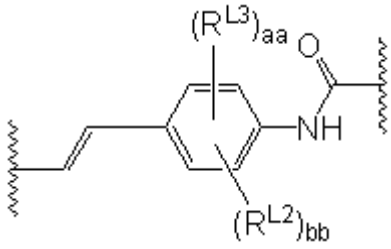
,

у якій:

кожний R^{L2} незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, алкокси, алкіл, галоген і галоалкіл; і

кожний aa незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний L^1 незалежно являє собою:



,

у якій:

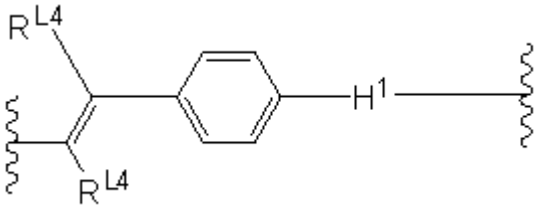
кожний R^{L2} незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, алкокси, алкіл, галоген і галоалкіл;

кожний R^{L3} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; і

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

кожний bb дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; кожний aa дорівнює 1, 2, 3 або 4; і сума bb і aa дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний L^2 незалежно являє собою:



,

де:

фенольне кільце, показане в L^2 необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^{L4} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл або гетероцикл;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл; і

кожний H^1 являє собою 5-членний насичений, частково ненасичений або ароматичний цикл, що містить один або більше гетероатомів;

кожний L^3 незалежно являє собою конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^4 незалежно являє собою конденсовану трициклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^5 незалежно являє собою -CR=CR-конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну геретоциклічну кільцеву систему, яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

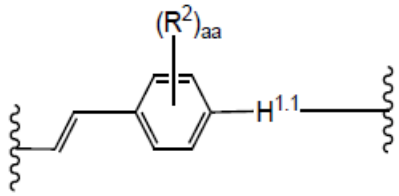
кожний L^6 незалежно являє собою -CR=CR- конденсовану трициклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^7 незалежно являє собою:



де:

кожний $H^{1.1}$ незалежно являє собою конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп R^2;

кожний R^2 незалежно вибраний з наступних: галоген, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-N(R^{L7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^7$, і $-S(=O)_2NR^{L7}$;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл, або гетероцикл; і

кожний aa незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний L^9 незалежно являє собою конденсовану тетрациклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, галоген, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, алкоксіалкіл, арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкіл, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл, або гетероцикл;

R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^{10} незалежно являє собою конденсовану пентациклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, гало, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, алкоксіалкіл, арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкіл, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл або гетероцикл;

R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^{11} незалежно являє собою конденсовану насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему з шести кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, гало, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$,$-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, алкоксіалкіл, арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкіл, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл, або гетероцикл;

R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний $R9^0$ незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкоксикарбонілалкіл, алкіл, алкілкарбонілалкіл, арил, арилалкеніл, арилалкокси, арилалкіл, арилоксіалкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкеніл, (циклоалкіл)алкіл, циклоалкілоксіалкіл, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкеніл, гетероциклілалкокси, гетероциклілалкіл, гетероциклілоксіалкіл, гідроксіалкіл, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d)алкеніл, (NR^cR^d)алкіл і (NR^cR^d)карбоніл;

R^c і R^d незалежно вибрані з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, $-C(NCN)OR'$ і $-C(NCN)NR^XR^Y$, причому R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, при цьому зазначена алкільна частина арилалкілу, арилалкілкарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщені однією групою $-NR^eR^f$; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл і арилсульфоніл, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл і гетероциклілоксикарбоніл, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

R^X і R^Y незалежно вибрані з наступних: водень, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, незаміщений арил, незаміщений арилалкоксикарбоніл, незаміщений арилалкіл, незаміщений циклоалкіл, незаміщений гетероцикліл і, $(NR^{X'}R^{Y'})$карбоніл, причому $R^{X'}$ і $R^{Y'}$ незалежно вибрані з водню і алкілу;

кожний $R9^1$ незалежно являє собою $-N(R^{9a})-NHC(=O)O-R^{9b}$, при цьому кожний R^{9a} незалежно являє собою арилалкіл, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкокси, галоциклоалкіл, (циклоалкіл)алкеніл, (циклоалкіл)алкокси, -алкілSO_2алкіл, циклоалкілSO_2алкіл, циклоалкіл, галоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкілкарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкіл, -алкілсульфанілалкіл, арилалкоксіалкілкарбонілалкіл, карбоксіалкіл, гетероциклілалкіл, гетероцикліл, гетероциклілкарбонілалкіл, гідроксіалкіл, NRRCOалкіл, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу;

причому в арилалкілі арил може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси;

і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$алкіл, оксогрупа, і $-P(O)OR_2$, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбоніл додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)алкіл і оксогрупа, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу; арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбоніл додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

R^{9b} незалежно являє собою H, алкіл, арил, галоалкіл, або арилалкіл;

кожний $R9^2$ незалежно являє собою $-N(R^{9a})-NHC(=O)NR^{9b}{}_2$; при цьому кожний R^{9a} незалежно являє собою арилалкіл, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкокси,

галоциклоалкіл, (циклоалкіл)алкеніл, (циклоалкіл)алкокси, -алкілSO$_2$алкіл, циклоалкілSO$_2$алкіл, циклоалкіл, галоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкілкарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкіл, -алкілсульфанілалкіл, арилалкоксіалкілкарбонілалкіл, карбоксіалкіл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбонілалкіл, гідроксіалкіл, NRRCOалкіл, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу;

і при цьому в арилалкілі алкіл може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси;

і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^{X}R^Y, -(NR^{X}R^Y)алкіл, оксогрупа, і -P(O)OR$_2$, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбоніл додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

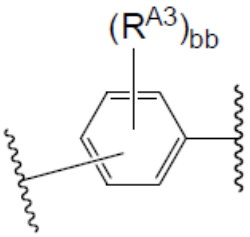
і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^{X}R^Y, (NR^{X}R^Y)алкіл і оксогрупа, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу; арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро; R^{9b} незалежно являє собою H, алкіл, арил, галоалкіл, або арилалкіл;

кожний R9^3 незалежно являє собою -N(R^{9a})-NHC(=O)R^{9b}, при цьому кожний R^{9a} незалежно являє собою арилалкіл, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкокси, галоциклоалкіл, (циклоалкіл)алкеніл, (циклоалкіл)алкокси, -алкілSO$_2$алкіл, циклоалкілSO$_2$алкіл, циклоалкіл, галоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкілкарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкіл, -алкілсульфанілалкіл, арилалкоксіалкілкарбонілалкіл, карбоксіалкіл, гетероциклілалкіл, гетероцикліл, гетероциклілкарбонілалкіл, гідроксіалкіл, NRRCOалкіл, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому в арилалкілі алкіл може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси;

і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^{X}R^Y, -(NR^{X}R^Y)алкіл, оксогрупа, і -P(O)OR$_2$, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^{X}R^Y, -(NR^{X}R^Y)алкіл і оксогрупа, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу; арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбоніл додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро; R^{9b} незалежно являє собою H, алкіл, арил, галоалкіл, або арилалкіл;

кожний A^0 незалежно являє собою:



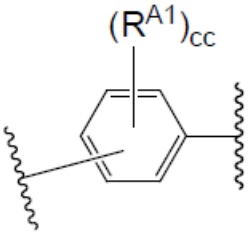
де:

кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл; і кожний

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

кожний A^0 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, що включає один, два або три атоми азоту, причому зазначене кільце необов'язково заміщене 1, 2, 3 або 4 групами R^{A3};

кожний A^1 незалежно являє собою:



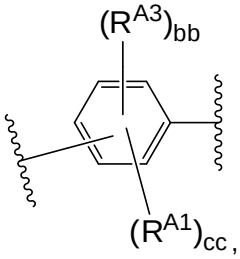
де:

кожний R^{A1} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; і

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

кожний cc незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4

кожний A^2 незалежно являє собою:



де:

кожний R^{A1} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

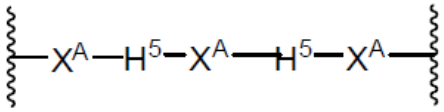
кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний bb дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; кожний cc дорівнює 1, 2, 3 або 4; і сума bb і cc дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний A^3 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, що включає один, два або три атоми азоту, причому зазначене кільце заміщене однією або більше групами R^{A1}, і при цьому зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більше групами R^{A3};

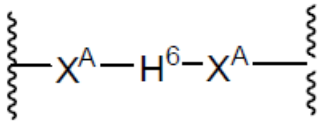
кожний A^4 незалежно являє собою:



де:

кожний H^5 незалежно являє собою фенільне кільце або шестичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^5 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

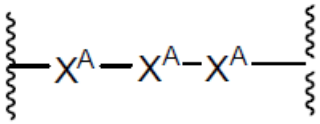
кожний A^5 незалежно являє собою:



де:

кожний H^6 незалежно являє собою фенільне кільце або шестичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^6 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній; за умови, що присутній щонайменше один X^A, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

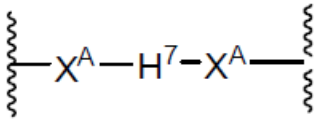
кожний A^6 незалежно являє собою:



де:

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, аленіл, алкініл або відсутній; за умови, що щонайменше один X^A присутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^7 незалежно являє собою:

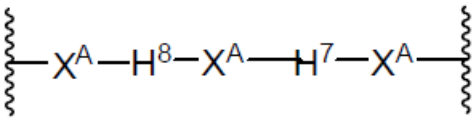


де:

кожний H^7 незалежно являє собою п'ятичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^7 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній; і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^8 незалежно являє собою:



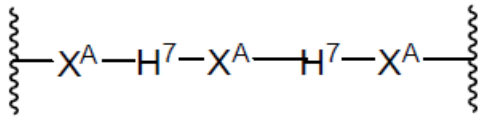
де:

кожний H^7 незалежно являє собою п'ятичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^7 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний H^8 незалежно являє собою фенільне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^9 незалежно являє собою:

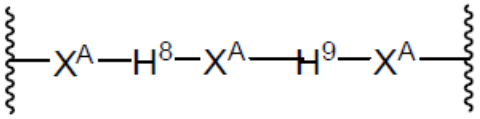


де:

кожний H^7 незалежно являє собою п'ятичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^7 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{10} незалежно являє собою:



,

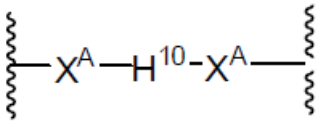
де:

кожний H^8 незалежно являє собою фенільне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний H^9 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{11} незалежно являє собою:



,

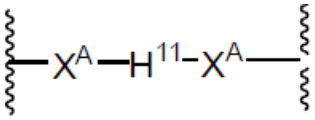
де:

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний H^{10} незалежно являє собою ненасичену, частково насичену або насичену біциклічну систему кілець, що включає 5-15 атомів вуглецю, яка необов'язково спряжена з арилом, причому зазначений H^{10} необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл і (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; і

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл

кожний A^{12} незалежно являє собою:



де:

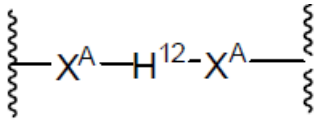
кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний H^{11} незалежно являє собою ненасичену, частково насичену або насичену біциклічну систему кілець, що включає 5-15 атомів вуглецю, яка містить один або більше гетероатомів, необов'язково спряжених з арилом, причому зазначений H^{11} необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксо група, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл

і (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; і

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

кожний A^{13} незалежно являє собою:



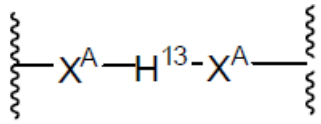
,

де:

кожний H^{12} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{14} незалежно являє собою:



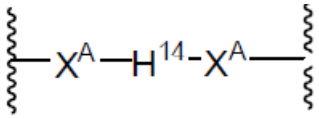
,

де:

кожний H^{13} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{15} незалежно являє собою:

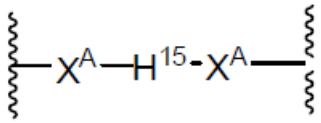


де:

кожний H^{14} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково насичений або насичений трициклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксо група, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{16} незалежно являє собою:

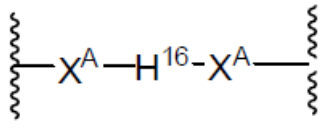


де:

кожний H^{15} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково насичений або насичений трициклічний карбоцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{17} незалежно являє собою:

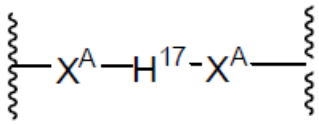


де:

кожний H^{16} незалежно являє собою конденсовану біциклічну карбоциклічну систему кілець, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{18} незалежно являє собою:

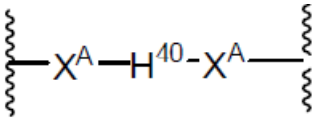


де:

кожний H^{17} незалежно являє собою конденсовану біциклічну систему кілець, що містить щонайменше один гетероатом, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксо група, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{21} незалежно являє собою:



де:

кожний H^{40} незалежно являє собою анти-ароматичну моноциклічну або конденсовану карбоциклічну систему кілець, причому зазначена карбоциклічна система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

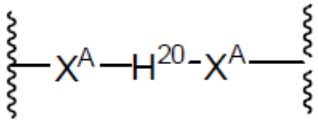
кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^1 незалежно являє собою $-X^A-$:

де:

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^2 незалежно являє собою:

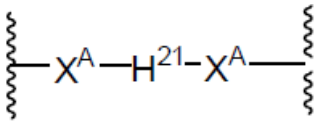


де:

кожний H^{20} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^3 незалежно являє собою:

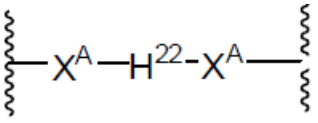


де:

кожний H^{21} незалежно являє собою конденсовану біциклічну карбоциклічну систему кілець, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^4 незалежно являє собою:

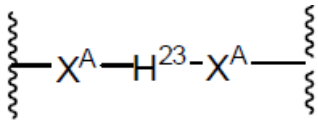


де:

кожний H^{22} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^5 незалежно являє собою:

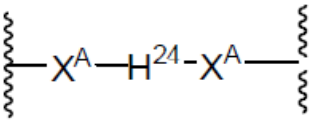


де:

кожний H^{23} незалежно являє собою конденсовану біциклічну систему кілець, що містить щонайменше один гетероатом, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^6 незалежно являє собою:

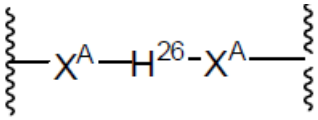


де:

кожний H^{24} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково ненасичений або насичений трициклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^7 незалежно являє собою:

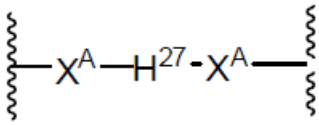


де:

кожний H^{26} незалежно являє собою ненасичену, частково насичену або насичену біциклічну систему кілець, що включає 5-15 атомів вуглецю, причому зазначена система необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^8 незалежно являє собою:

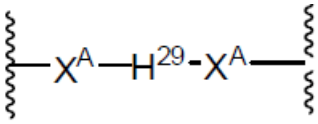


де:

кожний H^{27} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково насичений або насичений трициклічний карбоцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^9 незалежно являє собою:



де:

кожний H^{29} незалежно являє собою біциклічну систему кілець, що включає 5-15 атомів вуглецю, ненасичену, частково насичену або насичену, яка містить один або більше гетероатомів; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^{10} незалежно являє собою $-H^{30}=C=H^{31}-$,

причому кожний з -H^{30} і H^{31} незалежно являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що включає один або більше гетероатомів, причому зазначене кільце необов'язково заміщене оксогрупою;

кожний W^{11} незалежно являє собою -H^{32}=C=H^{33}-,

причому кожний з -H^{32} і H^{33} незалежно являє собою насичене 5-членне гетероциклічне кільце, що включає один або більше гетероатомів, причому зазначене кільце необов'язково заміщене оксогрупою;

кожний W^{12} незалежно являє собою антиароматичну моноциклічну або конденсовану карбоциклічну систему кілець, причому зазначена карбоциклічна система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{13} незалежно являє собою фенільне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{14} незалежно являє собою 5- або 6-членне гетероарильне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{15} незалежно являє собою конденсоване ненасичене, частково ненасичене або насичене тетрациклічне карбоциклічне кільце, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{16} незалежно являє собою конденсоване ненасичене, частково ненасичене або насичене тетрациклічне гетероциклічне кільце, яке містить щонайменше один гетероатом в зазначеній системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{17} незалежно являє собою конденсовану ненасичену, частково ненасичену або насичену пентациклічну карбоциклічну систему кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{18} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково ненасичений або насичений пентациклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{19} незалежно являє собою конденсовану, частково ненасичену або насичену гексациклічну карбоциклічну систему кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

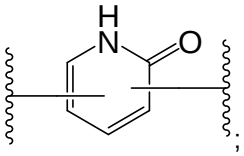
кожний W^{20} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково ненасичений або насичений гексациклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний M^0 незалежно являє собою п'ятичленну гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше з наступних: алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, галоалкіл, (NR^aR^b)карбоніл і триалкілсилілалкоксіалкіл;

кожний M^1 незалежно вибраний з наступних: -C(=O)NH-, -C(=O)NH-$C(R^M)_2$-, -NHC(=O)-, -$C(R^M)_2$NHC(=O)-, -NHC(=O)NR^M-, -NHC(=O)O-; при цьому кожний R^M незалежно вибраний з H і алкілу;

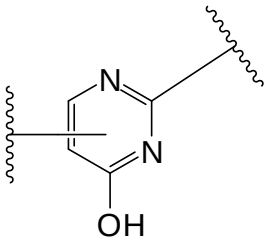
кожний M^2 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний M^3 незалежно являє собою:



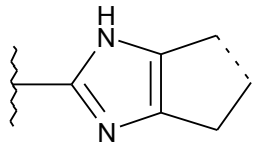
;

кожний M^4 незалежно являє собою:



;

кожний M^5 незалежно являє собою:



де зв'язок, позначений ---, спряжений з кільцем, визначеним для P;

кожний M^6 незалежно являє собою біциклічну місткову систему кілець, що містить 5-15 гетероатомів, в якій щонайменше один атом являє собою гетероатом;

кожний M^7 незалежно являє собою піридиніл;

кожний M^8 незалежно являє собою частково насичене або насичене п'ятичленне кільце, яке містить один або більше гетероатомів і яке необов'язково заміщене одним або більше оксо;

кожний M^9 незалежно являє собою конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю R^{P11};

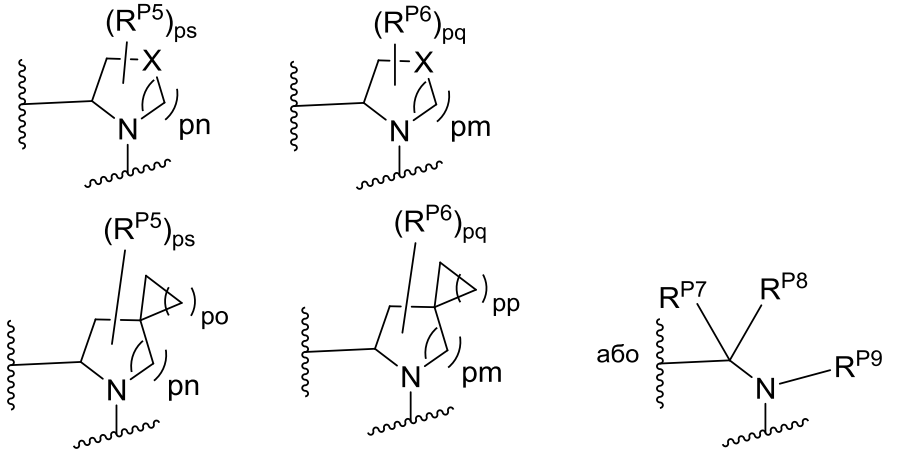
кожний M^{10} незалежно являє собою п'ятичленну гетероарильну групу, заміщену принаймні одним з наступних: циклоалкіл, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, NR^hR^h, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксиалкокси, галоалкоксіалкілокси, циклоалкоксіалкокси, арилоксіалкокси, гетероарилоксиалкокси, гетероциклілоксіалкілокси, (NR^hR^h)алкокси, ціаноалкокси, циклоалкокси, гетероцикліл, алкоксіалкіл, циклоалкоксіалкіл, (NR^hR^h)алкіл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл і сульфонілалкіл; і при цьому зазначене п'ятичленне кільце також необов'язково заміщене одним або більше з наступних: алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, галоалкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

кожний M^{11} незалежно являє собою конденсовану трициклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка необов'язково заміщена одним або більше з наступних: оксо, галоген, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$ або $-S(=O)_2NR^{M7}$; кожний R^{M7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл, або гетероцикл;

кожний M^{12} незалежно являє собою конденсовану пентациклічну, гексациклічну або гептациклічну частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка необов'язково заміщена одним або більше з наступних: оксогрупа, галоген, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$ або $-S(=O)_2NR^{M7}$;

кожний R^{M7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл або гетероцикл;

кожний P^0 незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене трьох - шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене трьох - шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; R^{Pa} і R^{Pb} кожний незалежно являє собою H, алкіл, арил, або арилалкіл; або R^{Pa} і R^{Pb} разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

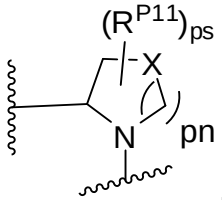
pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

R^{P7} і R^{P8} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, алкоксіалкіл, алкіл, галоалкіл і $(NR^{Pa}R^{Pb})$алкіл; або R^{P7} і R^{P8} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють п'яти- або шестичленне насичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатома, вибраних з: NR^{Pz}, O і S; де R^{Pz} вибраний з водню і алкілу;

R^{P9} вибраний з водню і алкілу;

кожний P^1 незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $–NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

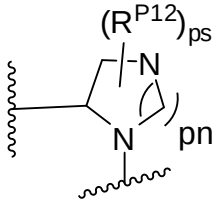
щонайменше один R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, $(NR^hR^h$а)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані,

утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; а інші R^{P11} незалежно вибрані з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^2 незалежно являє собою:



,

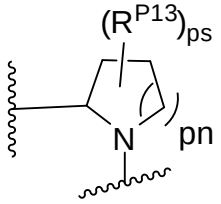
де:

кожний R^{P12} незалежно вибраний з наступних: R^{P5}, R^{P11},$-C(=O)OR^h$, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^3 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

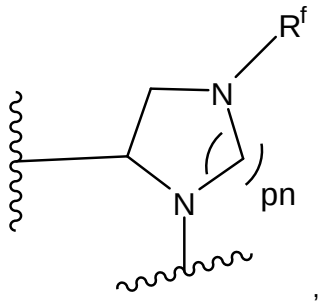
зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксогруп;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^4 незалежно являє собою кільце формули:



,

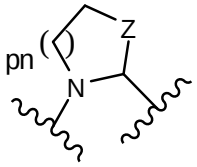
де:

зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P14}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; і де дві групи R^{P14}, взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^5 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

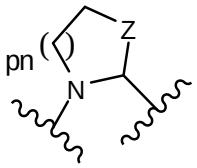
зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P15}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; і де дві групи R^{P15}, взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^6 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксо і необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P16}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три- шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

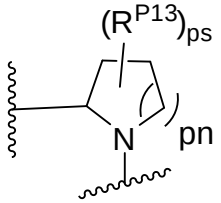
Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^7 являє собою місткове 5-15-членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке приєднане до іншої частини сполуки формули I за допомогою одного N-зв'язку і за допомогою одного C-зв'язку; причому зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} і R^{P11};

кожний P^8 незалежно являє собою кільце формули:



,

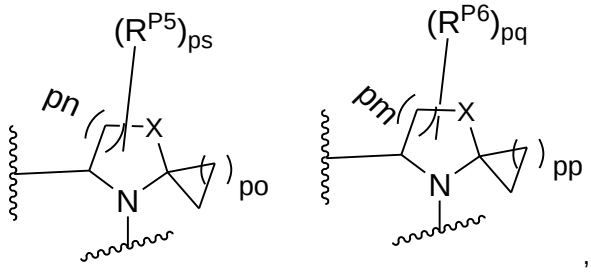
де:

ps дорівнює 2, 3, 4, 5 або 6;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три- шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три- шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; при цьому в принаймні одному випадку дві групи R^{P13}, які приєднані до одного і того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, зв'язані і утворюють 4-6-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{10} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

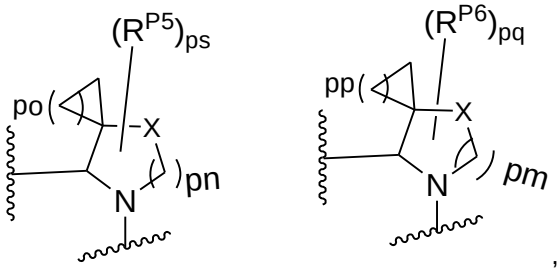
кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

кожний P^{11} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

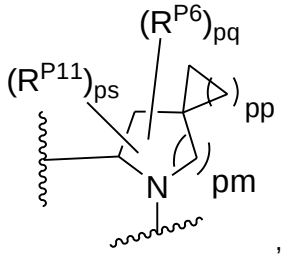
кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

кожний P^{12} незалежно являє собою:



,

де:

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

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

pm незалежно являє собою 0, 1 або 2;

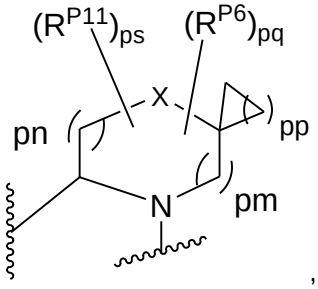
pp незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; а інші R^{P11} незалежно вибрані з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси,

циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{13} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2 або NR^h;

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

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

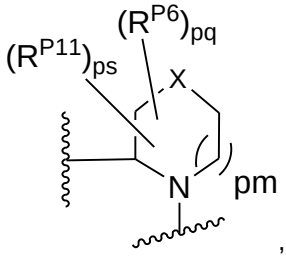
pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2 але сума pn і pm більше нуля;

pp незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{14} незалежно являє собою:



,

де:

зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксогруп;

X являє собою NR^f;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

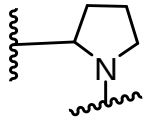
pq незалежно являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

pm незалежно являє собою 0, 1 або 2;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

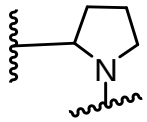
кожний P^{15} являє собою:



,

який заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з наступних: алкоксіалкіл, галоалкоксіалкіл, -алкілсульфаніл, -алкілсульфанілалкіл, циклоалкіл і циклоалкілалкіл;

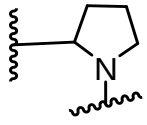
кожний P^{16} являє собою:



,

який заміщений метиленом;

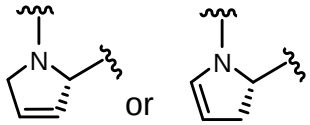
кожний P^{17} являє собою:



,

який заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з наступних: алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл і циклоалкілалкініл;

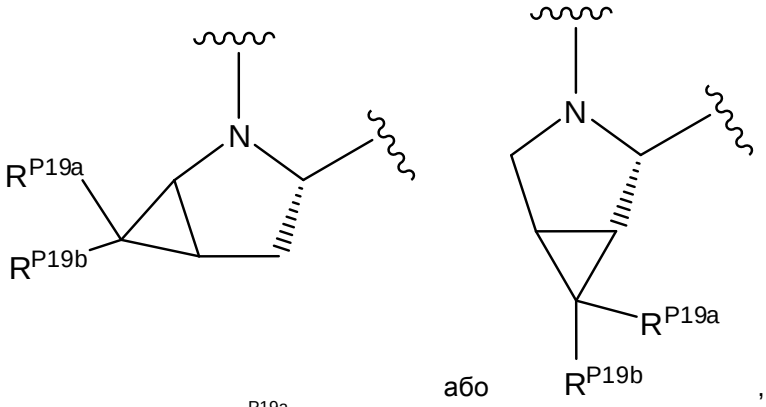
кожний P^{18} являє собою:



,

який заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з наступних: галоген, алкіл, алкоксіалкіл, галоалкіл, циклоалкіл і циклоалкілалкіл;

кожний P^{19} являє собою:



або ,

причому кожний R^{P19a} незалежно вибраний з H і галогену; і кожний R^{P19b} незалежно вибраний з атомів галогену;

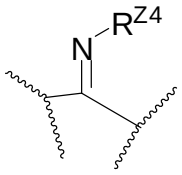
кожний $-Z^0-$ являє собою -C(=O)- або -C(=S)-;

кожний $-Z^1-$ незалежно являє собою зв'язок або $-C(R^{Z1})_2-$; при цьому кожний R^{Z1} незалежно являє собою H, алкіл, галоалкіл або галоген;

кожний $-Z^2-$ незалежно являє собою насичений або частково ненасичений (C_3-C_8)циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний $-Z^3-$ незалежно являє собою насичене, частково ненасичене або ароматичне 4-8-членне гетеро ароматичне, або гетероарильне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

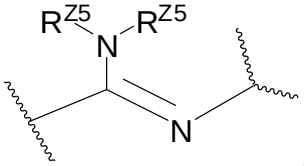
кожний $-Z^4-$ незалежно являє собою:



,

причому кожний R^{Z4} незалежно являє собою H, алкіл, ціано, арил або гетероарил;

кожний $-Z^5-$ незалежно являє собою:



,

причому кожний R^{Z5} незалежно являє собою H, алкіл, ціано, арил або гетероарил; або два R^{Z5} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю оксогруп і однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний $-Z^6-$ незалежно являє собою $-C(R^{Z1})-$ і приєднаний подвійним зв'язком до карбоциклічного P; причому R^{Z1} незалежно являє собою H, алкіл, галоалкіл або галоген;

кожний E^0 незалежно являє собою $-NR^{Ec}R^{Ed}$, де

R^{Ec} і R^{Ed} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, -C(NCN)OR' і $-C(NCN)NR^XR^Y$, причому R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, і при цьому алкільна частина арилалкілу, арилалкілкарбоніл, гетероциклілалкіл і гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщені однією групою $-NR^eR^f$; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбонілу, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл і арилсульфоніл, зазначений гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл і гетероциклілоксикарбоніл, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

кожний E^1 незалежно являє собою -OC(=O)$NR^{Ee}R^{Ef}$ причому кожний R^{Ee} і R^{Ef} незалежно вибраний з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, -C(NCN)OR' і -C(NCN)NR^XR^Y, причому R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, і при цьому алкільна частина арилалкілу, арилалкілкарбоніл, гетероциклілалкіл і зазначений гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщені однією групою -NR^eR^f; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл і арилсульфоніл, зазначений гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл і гетероциклілоксикарбоніл, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро; або причому R^{Ee} і R^{Ef} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

кожний E^2 незалежно являє собою -NR^aR^b, причому R^a являє собою галоалкіл, і R^b являє собою H, алкіл, алкоксикарбоніл або галоалкіл;

кожний E^3 незалежно являє собою -$NR^{Ec}R^{E3a}$, причому R^{E3a} являє собою (C_3-C_6)циклоалкілоксикарбоніл;

кожний E^4 незалежно являє собою -OC(=O)OR^{E4a}, причому R^{E4a} являє собою циклоалкіл, арил або алкіл;

кожний E^5 незалежно являє собою -$NR^{Ec}S(=O)_2OR^{E5a}$, причому R^{E5a} являє собою являє собою циклоалкіл, арил або алкіл;

кожний E^6 незалежно являє собою -$NR^{Ec}S(=O)_2R^{E6a}$, причому R^{E6a} являє собою циклоалкіл, арил, або алкіл;

кожний E^7 незалежно являє собою -$NR^{Ec}OR^{E7a}$, причому R^{E7a} являє собою циклоалкіл, арил, алкіл, галоалкіл, циклоалкілалкіл або гетероарил;

кожний V^0 незалежно являє собою H, алкіл, арилалкіл, алкеніл, CO, циклоалкілалкіл, циклоалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкілкарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкіл, -алкілсульфанілалкіл, арилалкоксіалкілкарбонілалкіл, карбоксіалкіл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбонілалкіл, гідроксіалкіл, NRRCOалкіл, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу;

і при цьому в арилалкілі алкіл може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси;

і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро,

-NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)алкіл, оксогрупа, і -$P(O)OR_2$, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)алкіл і оксогрупа, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу; арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

кожний V^1 незалежно являє собою ціаноалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси,

циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^2 незалежно являє собою галоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^3 незалежно являє собою алкіл, який заміщений однією або більшою кількістю оксогруп, і який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, галоген, арил, алкеніл і ціано;

кожний V^4 незалежно являє собою галоалкоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; причому R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^5 незалежно являє собою -алкілсульфонілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^6 незалежно являє собою арилсульфоніл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^7 незалежно являє собою гетероциклосульфонілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^8 незалежно являє собою спіроциклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^9 незалежно являє собою спіроциклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{10} незалежно являє собою конденсований біциклічний циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{11} незалежно являє собою конденсований біциклічний циклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{12} незалежно являє собою містковий біциклічний циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{13} незалежно являє собою містковий біциклічний циклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{14} незалежно являє собою арилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{15} незалежно являє собою арилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{16} незалежно являє собою циклоалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси,

галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{17} незалежно являє собою циклоалкілалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{18} незалежно являє собою гетероциклооксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{19} незалежно являє собою гетероциклоалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{20} незалежно являє собою гетероарилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{21} незалежно являє собою гетероарилалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{22} незалежно являє собою циклоалкенілалкіл;

кожний V^{23} незалежно являє собою арилалкіл, причому зазначений арил заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкеніл, циклоалкілалкіл, ціаноалкіл, циклоалкокси, гідроксіалкокси, $-C(=O)NR^XR^Y$, $S(=O)_2NR^XR^Y$, -алкілсульфаніл, алкілсульфоніл, галоалкілсульфаніл, галоалкілсульфоніл, -алкілсульфонілалкіл, -алкілсульфонілалкіл, арилсульфаніл, арилсульфоніл, алкоксиалкокси, алкініл, арилокси, гетероарилокси, -алкілсульфоніламіно;

R^X і R^Y незалежно вибрані з наступних: водень, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, незаміщений арил, незаміщений арилалкоксикарбоніл, незаміщений арилалкіл, незаміщений циклоалкіл, незаміщений гетероцикліл і $(NR^{X'}R^{Y'})$карбоніл, причому $R^{X'}$ і $R^{Y'}$ незалежно вибрані з водню і алкілу;

кожний V^{24} незалежно являє собою гетероциклоалкіл, в якому гетероцикл заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкеніл, циклоалкілалкіл, ціаноалкіл, циклоалкокси, гідроксіалкокси, $-C(=O)NR^XR^Y$, $S(=O)_2NR^XR^Y$, -алкілсульфаніл, алкілсульфоніл, галоалкілсульфаніл, галоалкілсульфоніл, -алкілсульфонілалкіл, - алкілсульфонілалкіл, арилсульфаніл, арилсульфоніл, алкоксіалкілокси, алкініл, арилокси, гетероарилокси, алкілсульфоніламіно;

R^X і R^Y незалежно вибрані з наступних: водень, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, незаміщений арил, незаміщений арилалкоксикарбоніл, незаміщений арилалкіл, незаміщений циклоалкіл, незаміщений гетероцикліл і, $(NR^{X'}R^{Y'})$карбоніл, причому $R^{X'}$ і $R^{Y'}$ незалежно вибрані з водню і алкілу;

кожний T^1 незалежно являє собою спіро-, розгалужений або конденсований біциклоалкіл;

кожний T^2 незалежно являє собою арил;

кожний T^3 незалежно являє собою гетероарил;

кожний T^4 незалежно являє собою арилалкіл;

кожний T^5 незалежно являє собою галоалкіл;

кожний T^6 незалежно являє собою гетероарилалкіл;

кожний T^7 незалежно являє собою гетероцикл; і

кожний T^8 незалежно являє собою гетероциклоалкіл.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I):

J-Y-J, (I)

де:

Y являє собою -L-L-, -M-W-M- або Y^y;

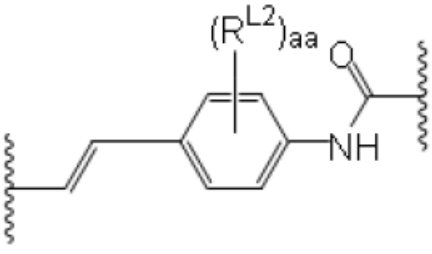
J являє собою T-P-, -P-T або $-J^m$;

W являє собою зв'язок або -W-;

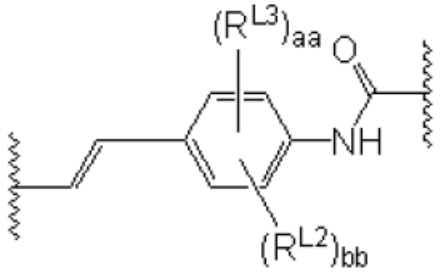
L являє собою -M-A-, -A-M-, або $-L^n$;

T являє собою R9-Z-, -Z-R9, або $-T^p$;

R9 являє собою E-V-, або -V-E, або -$R9^q$;
кожний A вибраний з -A^s;
кожний M вибраний з -M^t;
кожний P вибраний з -P^u;
кожний Z вибраний з -Z^v;
кожний V вибраний -V^w;
кожний E вибраний з -E^x;
кожний m дорівнює 1;
кожний n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 або 10;
кожний p дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;
кожний q дорівнює 0, 1, 2 або 3;
кожний r дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20;
кожний s дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 або 21;
кожний t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11;
кожний u дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13 або 14;
кожний v дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;
кожний w дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21;
кожний x дорівнює 0 або 1;
кожний y дорівнює 0, 1 або 2;
причому сума m, n, p, q, r, s, t, u, v, w, x, і y не дорівнює 0; P зв'язаний з M, L, або Y^y; A зв'язаний з A або L; M зв'язаний з P або J; Z зв'язаний з P; V зв'язаний з Z; і якщо W являє собою зв'язок M зв'язаний з M;
кожний Y^1 незалежно являє собою:
конденсовану систему з девяти кілець, що включає до тридцати п'яти атомів, яка може бути повністю ароматичною або частково насиченою і містить атоми, вибрані з C, N, O, і S, і яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, вибраних з: H, оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};
кожний Y^2 незалежно являє собою:
конденсовану систему з п'яти-восьми кілець, що включає до тридцяти двох атомів, яка може бути повністю ароматичною або частково насиченою і містить атоми, вибрані з C, N, O, і S, і яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, вибраних з: H, оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};
кожний J^1 незалежно являє собою конденсовану насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка заміщена одним або більшим числом -$N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}$, і яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, галоген, -R^{L7}, -OR^{L7}, -SR^{L7}, -CF_3, -CCl_3, -OCF_3,-CN, -NO_2, -$N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, -$C(=O)R^{L7}$, -$OC(=O)R^{L7}$, -$C(O)OR^{L7}$, -$C(=O)NR^{L7}$, -$S(=O)R^{L7}$, -$S(=O)_2OR^{L7}$, -$S(=O)_2R^{L7}$, -$OS(=O)_2OR^{L7}$, -$S(=O)_2NR^{L7}$, алкоксіалкіл, арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкіл, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;
кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл, або гетероцикл;
R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;
кожний L^0 незалежно являє собою:



у якій:
кожний R^{L2} незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, алкокси, алкіл, галоген і галоалкіл; і
кожний aa незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4;
кожний L^1 незалежно являє собою:



у якій:

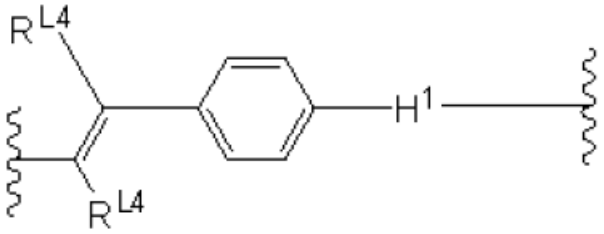
кожний R^{L2} незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, алкокси, алкіл, галоген і галоалкіл;

кожний R^{L3} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; і

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

кожний bb дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; кожний aa дорівнює 1, 2, 3 або 4; і сума bb і aa дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний L^2 незалежно являє собою:



де:

фенільне кільце, показане в L^2, необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^{L4} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл або гетероцикл;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл; і

кожний H^1 являє собою 5-членний насичений, частково ненасичений або ароматичний цикл, що містить один або більше гетероатомів;

кожний L^3 незалежно являє собою конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^4 незалежно являє собою конденсовану трициклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл,

алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^5 незалежно являє собою -CR=CR-конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

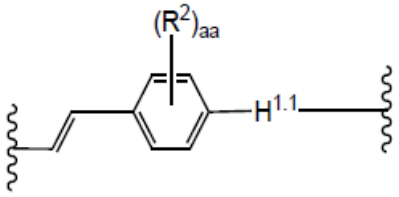
кожний L^6 незалежно являє собою -CR=CR-конденсовану трициклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^7 незалежно являє собою:



де:

кожний $H^{1.1}$ незалежно являє собою конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю R^2;

кожний R^2 незалежно вибраний з наступних: галоген, -R^{L7}, -OR^{L7}, -SR^{L7}, -$N(R^{L7})_2$, -CF_3, -CCl_3, -OCF_3,-CN, -NO_2, -$N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, -$C(=O)R^{L7}$, -$OC(=O)R^{L7}$, -$C(O)OR^{L7}$, -$C(=O)NR^{L7}$, -$S(=O)R^{L7}$, -$S(=O)_2OR^{L7}$, -$S(=O)_2R^{L7}$, -$OS(=O)_2OR^{L7}$ і -$S(=O)_2NR^{L7}$;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл або гетероцикл; і

кожний aa незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний L^9 незалежно являє собою конденсовану тетрациклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, галоген, R^{L7}, OR^{L7}, SR^{L7}, CF_3, CCl_3, OCF_3, CN, NO_2, $N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, -$C(=O)R^{L7}$, -$OC(=O)R^{L7}$, $C(O)OR^{L7}$, $C(=O)NR^{L7}$, -$S(=O)R^{L7}$, $S(=O)_2OR^{L7}$, $S(=O)_2R^{L7}$, -$OS(=O)_2OR^{L7}$, $S(=O)_2NR^{L7}$, алкоксіалкіл, арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкіл, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл, або гетероцикл;

R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^{10} незалежно являє собою конденсовану пентациклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, гало, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, алкоксіалкіл, арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкіл, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл або гетероцикл;

R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^{11} незалежно являє собою конденсовану насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему з шести кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, алкоксіалкіл, арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкіл, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл, або гетероцикл;

R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний $R9^0$ незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкоксикарбонілалкіл, алкіл, алкілкарбонілалкіл, арил, арилалкеніл, арилалкокси, арилалкіл, арилоксіалкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкеніл, (циклоалкіл)алкіл, циклоалкілоксіалкіл, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкеніл, гетероциклілалкокси, гетероциклілалкіл, гетероциклілоксіалкіл, гідроксіалкіл, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d)алкеніл, (NR^cR^d)алкіл і (NR^cR^d)карбоніл;

R^c і R^d незалежно вибрані з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, -C(NCN)OR' і -C(NCN)NR^XR^Y, причому R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, і при цьому алкільна частина арилалкілу, арилалкілкарбоніл, гетероциклілалкіл і гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщені однією групою $-NR^eR^f$; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбонілу, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл і арилсульфоніл, зазначений гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкілу, гетероциклілалкілкарбонілу, гетероциклілкарбонілу і гетероциклілоксикарбонілу, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

R^X і R^Y незалежно вибрані з наступних: водень, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, незаміщений арил, незаміщений арилалкоксикарбоніл, незаміщений арилалкіл, незаміщений циклоалкіл, незаміщений гетероцикліл і, $(NR^{X'}R^{Y'})$карбоніл, причому $R^{X'}$ і $R^{Y'}$ незалежно вибрані з водню і алкілу;

кожний $R9^1$ незалежно являє собою $-N(R^{9a})$-NHC(=O)O-R^{9b}, при цьому кожний R^{9a} незалежно являє собою арилалкіл, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкокси, галоциклоалкіл, (циклоалкіл)алкеніл, (циклоалкіл)алкокси, -алкілSO_2алкіл, циклоалкілSO_2алкіл, циклоалкіл, галоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкілкарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкіл, -алкілсульфанілалкіл, арилалкоксіалкілкарбонілалкіл, карбоксіалкіл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбонілалкіл, гідроксіалкіл, NRRCOалкіл, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу;

і при цьому в арилалкілі алкіл може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси;

і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група,

арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)алкіл, оксогрупа і -$P(O)OR_2$, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)алкіл і оксогрупа, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу; арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро; R^{9b} незалежно являє собою H, алкіл, арил, галоалкіл, або арилалкіл;

кожний $R9^2$ незалежно являє собою -$N(R^{9a})$-$NHC(=O)NR^{9b}{}_2$; при цьому кожний R^{9a} незалежно являє собою арилалкіл, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкокси, галоциклоалкіл, (циклоалкіл)алкеніл, (циклоалкіл)алкокси, -алкілSO2алкіл, циклоалкілSO2алкіл, циклоалкіл, галоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкілкарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкіл, -алкілсульфанілалкіл, арилалкоксіалкілкарбонілалкіл, карбоксіалкіл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбонілалкіл, гідроксіалкіл, NRRCOалкіл, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу;

і при цьому в арилалкілі алкіл може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси;

і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)алкіл, оксогрупа, і -$P(O)OR_2$, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)алкіл і оксо група, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу; арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро; R^{9b} незалежно являє собою H, алкіл, арил, галоалкіл, або арилалкіл;

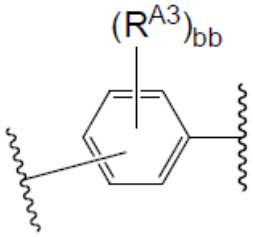
кожний R^{93} незалежно являє собою -$N(R^{9a})$-$NHC(=O)R^{9b}$, при цьому кожний R^{9a} незалежно являє собою арилалкіл, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкокси, галоциклоалкіл, (циклоалкіл)алкеніл, (циклоалкіл)алкокси, -алкілSO_2алкіл, циклоалкілSO_2алкіл, циклоалкіл, галоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкілкарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкіл, -алкілсульфанілалкіл, арилалкоксіалкілкарбонілалкіл, карбоксіалкіл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбонілалкіл, гідроксіалкіл, NRRCOалкіл, при цьому кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

і при цьому в арилалкілі алкіл може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси;

і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$алкіл, оксогрупа і $-P(O)OR_2$, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$алкіл і оксогрупа, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу; арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро; R^{9b} незалежно являє собою H, алкіл, арил, галоалкіл, або арилалкіл;

кожний A^0 незалежно являє собою:



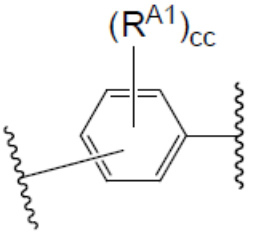
де:

кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл; і кожний

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

кожний A^0 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, що включає один, два або три атоми азоту, причому зазначене кільце необов'язково заміщене 1, 2, 3 або 4 групами R^{A3};

кожний A^1 незалежно являє собою:



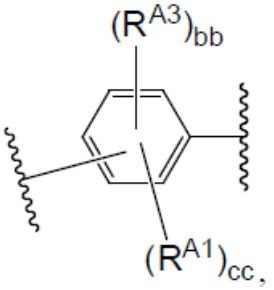
де:

кожний R^{A1} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, $-$алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; і

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

кожний cc незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний A^2 незалежно являє собою:



де:

кожний R^{A1} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

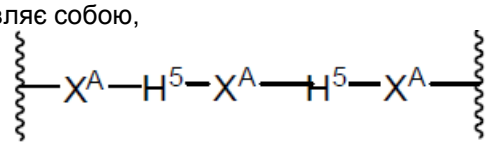
кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний bb дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; кожний cc дорівнює 1, 2, 3 або 4; і сума bb і cc дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний A^3 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, що включає один, два або три атоми азоту, причому зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю груп R^{A1}, і при цьому зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{A3};

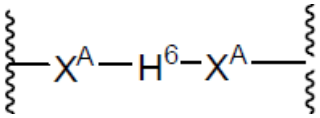
кожний A^4 незалежно являє собою,



де:

кожний H^5 незалежно являє собою фенільне кільце або шестичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^5 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

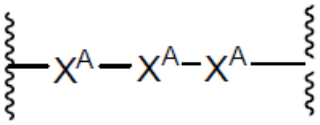
кожний A^5 незалежно являє собою:



де:

кожний H^6 незалежно являє собою фенільне кільце або шестичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^6 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній; за умови, що присутній щонайменше один X^A і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

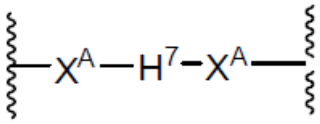
кожний A^6 незалежно являє собою:



де:

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, аленіл, алкініл або відсутній; за умови, що присутній щонайменше один X^A, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^7 незалежно являє собою:

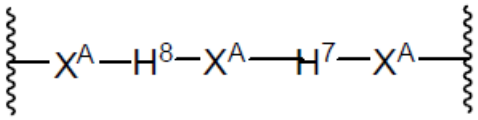


де:

кожний H^7 незалежно являє собою п'ятичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^7 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^8 незалежно являє собою:



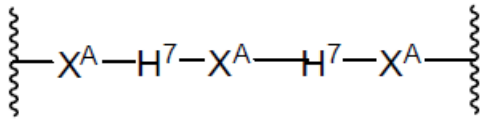
де:

кожний H^7 незалежно являє собою п'ятичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^7 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний H^8 незалежно являє собою фенільне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^9 незалежно являє собою:

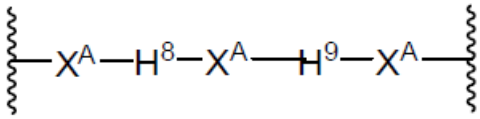


де:

кожний H^7 незалежно являє собою п'ятичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^7 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{10} незалежно являє собою:



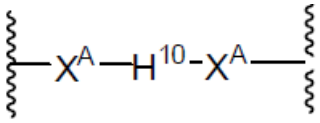
де:

кожний H^8 незалежно являє собою фенільне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний H^9 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{11} незалежно являє собою:



де:

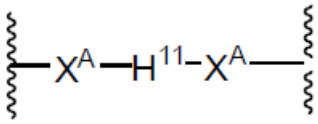
кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний H^{10} незалежно являє собою біциклічну систему кілець, що включає 5-15 атомів вуглецю, ненасичену, частково насичену або насичену, яка необов'язково спряжена з арилом, причому зазначений H^{10} необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл,

арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл і (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; і

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

кожний A^{12} незалежно являє собою:



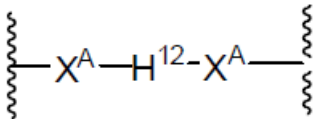
де:

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний H^{11} незалежно являє собою біциклічну систему кілець, що включає 5-15 атомів вуглецю, ненасичену, частково насичену або насичену, яка містить один або більше гетероатомів, необов'язково спряжених з арилом, причому зазначений H^{11} необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл і (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; і

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

кожний A^{13} незалежно являє собою:

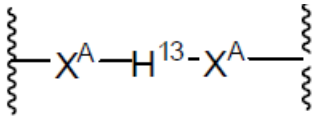


де:

кожний H^{12} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{14} незалежно являє собою:

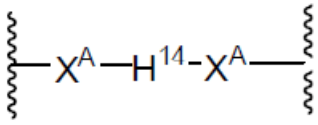


де:

кожний H^{13} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{15} незалежно являє собою:

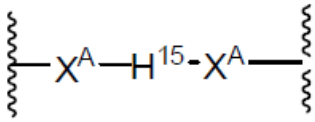


де:

кожний H^{14} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково насичений або насичений трициклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{16} незалежно являє собою:

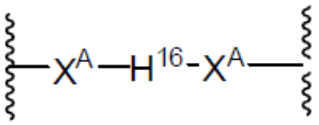


де:

кожний H^{15} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково насичений або насичений трициклічний карбоцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{17} незалежно являє собою:

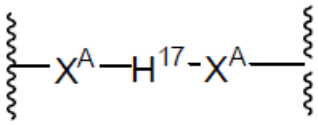


де:

кожний H^{16} незалежно являє собою конденсовану біциклічну карбоциклічну систему кілець, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{18} незалежно являє собою:

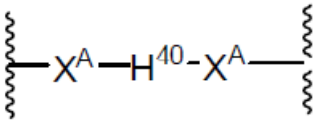


де:

кожний H^{17} незалежно являє собою конденсовану біциклічну систему кілець, що містить щонайменше один гетероатом, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{21} незалежно являє собою:



де:

кожний H^{40} незалежно являє собою антиароматичну моноциклічну або конденсовану карбоциклічну систему кілець, причому зазначена карбоциклічна система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

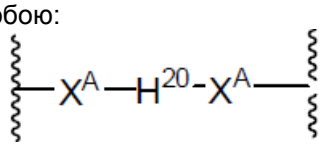
кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^1 незалежно являє собою $-X^A-$,

де:

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^2 незалежно являє собою:

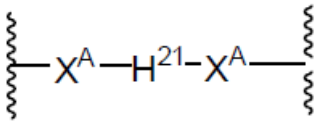


де:

кожний H^{20} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^3 незалежно являє собою:

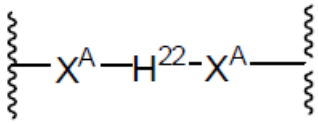


де:

кожний H^{21} незалежно являє собою конденсовану біциклічну карбоциклічну систему кілець, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^4 незалежно являє собою:

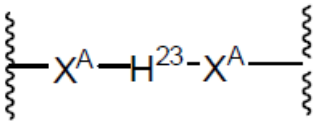


де:

кожний H^{22} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^5 незалежно являє собою:

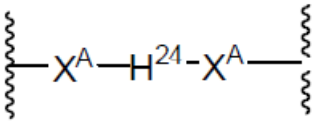


де:

кожний H^{23} незалежно являє собою конденсовану біциклічну систему кілець, що містить щонайменше один гетероатом, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^6 незалежно являє собою:

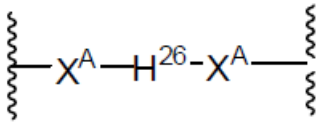


де:

кожний H^{24} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково ненасичений або насичений трициклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^7 незалежно являє собою:

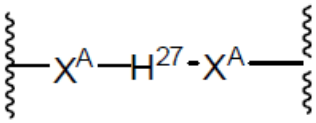


де:

кожний H^{26} незалежно являє собою біциклічну систему кілець, що включає 5-15 атомів вуглецю, ненасичену, частково насичену або насичену, причому зазначена система необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^8 незалежно являє собою:

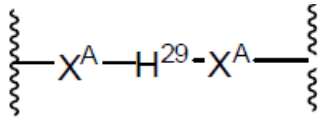


де:

кожний H^{27} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково насичений або насичений трициклічний карбоцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^9 незалежно являє собою:



де:

кожний H^{29} незалежно являє собою біциклічну систему кілець, що включає 5-15 атомів вуглецю, ненасичену, частково насичену або насичену, яка містить один або більше гетероатомів; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^{10} незалежно являє собою $-H^{30}=C=H^{31}-$;

причому кожний з $-H^{30}$ і H^{31} незалежно являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що включає один або більше гетероатомів, причому зазначене кільце необов'язково заміщене оксогрупою;

кожний W^{11} незалежно являє собою $-H^{32}=C=H^{33}-$;

причому кожний з $-H^{32}$ і H^{33} незалежно являє собою насичене 5-членне гетероциклічне кільце, що включає один або більше гетероатомів, причому зазначене кільце необов'язково заміщене оксо групою;

кожний W^{12} незалежно являє собою антиароматичну моноциклічну або конденсовану карбоциклічну систему кілець, причому зазначена карбоциклічна система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{13} незалежно являє собою фенільне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{14} незалежно являє собою 5- або 6-членне гетероарильне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{15} незалежно являє собою конденсоване ненасичене, частково ненасичене або насичене тетрациклічне карбоциклічне кільце, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{16} незалежно являє собою конденсоване ненасичене, частково ненасичене або насичене тетрациклічне гетероциклічне кільце, яке містить щонайменше один гетероатом в зазначеній системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{17} незалежно являє собою конденсовану ненасичену, частково ненасичену або насичену пентациклічну карбоциклічну систему кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{18} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково ненасичений або насичений пентациклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{19} незалежно являє собою конденсовану, частково ненасичену або насичену гексациклічну карбоциклічну систему кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

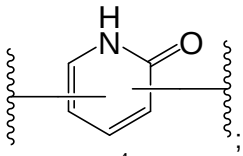
кожний W^{20} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково ненасичений або насичений гексациклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний M^0 незалежно являє собою п'ятичленну гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше з наступних: алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, галоалкіл, (NR^aR^b)карбоніл і триалкілсилілалкоксіалкіл;

кожний M^1 незалежно вибраний з наступних: -C(=O)NH-, -C(=O)NH-$C(R^M)_2$-, -NHC(=O)-, -$C(R^M)_2$NHC(=O)-, -NHC(=O)N R^M-, -NHC(=O)O-; при цьому кожний R^M незалежно вибраний з H і алкілу;

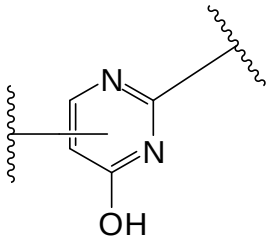
кожний M^2 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний M^3 незалежно являє собою:



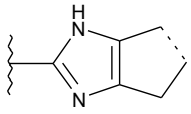
;

кожний M^4 незалежно являє собою:



;

кожний M^5 незалежно являє собою:



,

де зв'язок, позначений ---, спряжений з кільцем, визначеним для P;

кожний M^6 незалежно являє собою біциклічну місткову систему кілець, що містить 5-15 гетероатомів, в якій щонайменше один атом являє собою гетероатом;

кожний M^7 незалежно являє собою піридиїл;

кожний M^8 незалежно являє собою частково насичене або насичене п'ятичленне кільце, яке містить один або більше гетероатомів і яке необов'язково заміщене одним або більше оксо;

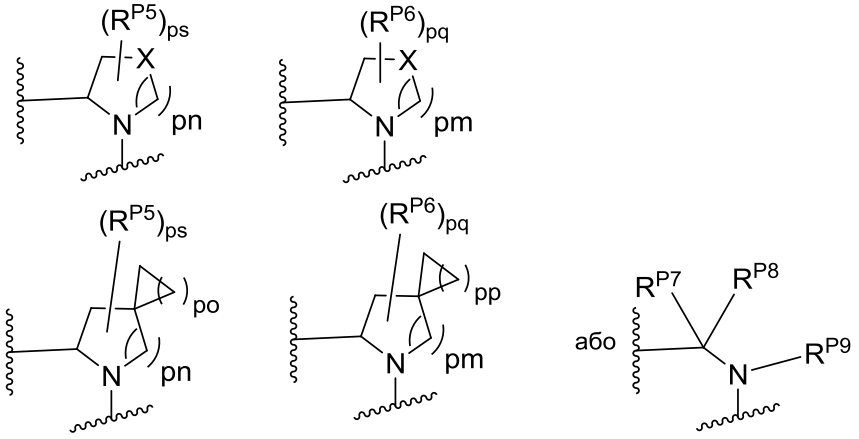
кожний M^9 незалежно являє собою конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю $R^{P11;}$

кожний M^{10} незалежно являє собою п'ятичленну гетероарильну групу;

кожний M^{11} незалежно являє собою конденсовану трициклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка необов'язково заміщена одним або більше з наступних: оксо, галоген, -R^{M7}, -OR^{M7}, -SR^{M7}, -$N(R^{M7})_2$, -CF_3, -CCl_3, -OCF_3,-CN, -NO_2, -$N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, -$C(=O)R^{M7}$, -$OC(=O)R^{M7}$, -$C(O)OR^{M7}$, -$C(=O)NR^{M7}$, -$S(=O)R^{M7}$, -$S(=O)_2OR^{M7}$, -$S(=O)_2R^{M7}$, -$OS(=O)_2OR^{M7}$ або -$S(=O)_2NR^{M7}$;

кожний R^{M7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл або гетероцикл;

кожний P^0 незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10}, і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; R^{Pa} і R^{Pb} кожний незалежно являє собою H, алкіл, арил або арилалкіл; або R^{Pa} і R^{Pb} разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

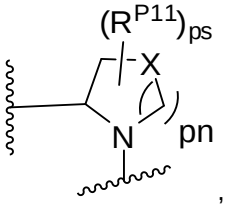
pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

R^{P7} і R^{P8} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, алкоксіалкіл, алкіл, галоалкіл і $(NR^{Pa}R^{Pb})$алкіл; або R^{P7} і R^{P8} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють п'яти- або шестичленне насичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, вибраних з: NR^{Pz}, O і S; причому R^{Pz} вибраний з водню і алкілу;

R^{P9} вибраний з водню і алкілу;

кожний P^1 незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

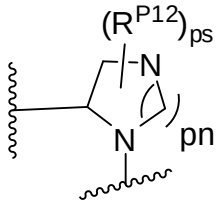
кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

щонайменше один R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; а інші R^{P11} незалежно вибрані з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксо група, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^2 незалежно являє собою:



,

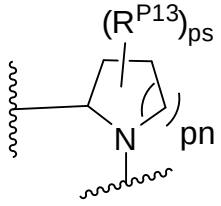
де:

кожний R^{P12} незалежно вибраний з наступних: R^{P5}, R^{P11},-C(=O)OR^h, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^3 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

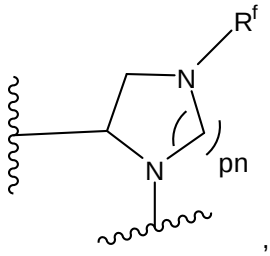
зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксогруп;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^4 незалежно являє собою кільце формули:



,

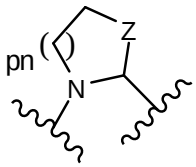
де:

зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P14}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і -$NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; і де дві групи R^{P14}, взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^5 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

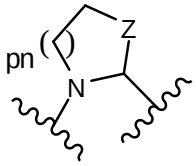
зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P15}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; і де дві групи R^{P15}, взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^6 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксо- і необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P16}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

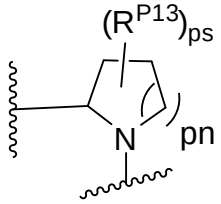
Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^7 являє собою місткове 5-15-членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке приєднане до іншої частини сполуки формули I за допомогою одного N-зв'язку і за допомогою одного C-зв'язку; причому зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} і R^{P11};

кожний P^8 незалежно являє собою кільце формули:



,

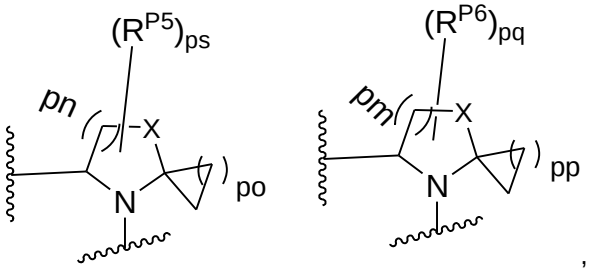
де:

ps дорівнює 2, 3, 4, 5 або 6;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; при цьому в принаймні одному випадку дві групи R^{P13}, які приєднані до одного і того ж атому вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, зв'язані і утворюють 4-6-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{10} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

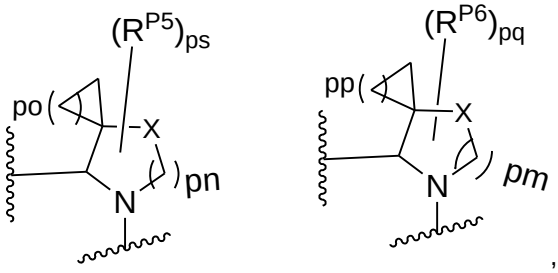
кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

кожний P^{11} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване

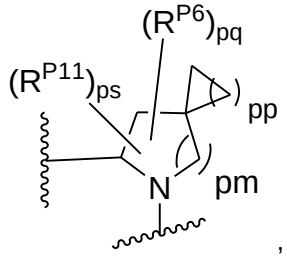
три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

кожний P^{12} незалежно являє собою:



,

де:

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

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

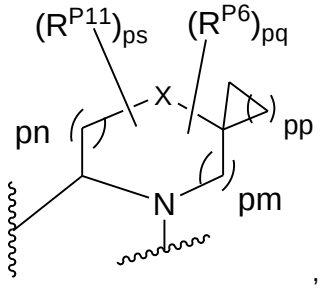
pm незалежно являє собою 0, 1 або 2;

pp незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксо група, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, NR^hR^hсульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; а інші R^{P11} незалежно вибрані з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксо група, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{13} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2 або NR^h;

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване

три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

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

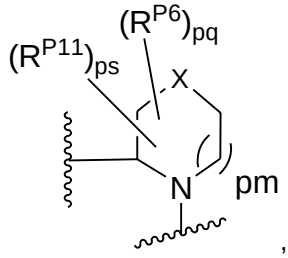
pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2, але сума pn і pm більша нуля;

pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{14} незалежно являє собою:



,

де:

зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксогруп;

X являє собою NR^f;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

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

pm незалежно являє собою 0, 1 або 2;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно

являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

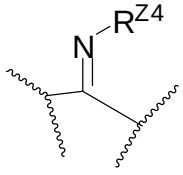
кожний $-Z^0-$ являє собою -C(=O)- або -C(=S)-;

кожний $-Z^1-$ незалежно являє собою зв'язок або $-C(R^{Z1})_2-$; при цьому кожний R^{Z1} незалежно являє собою H, алкіл, галоалкіл або галоген;

кожний $-Z^2-$ незалежно являє собою насичений або частково ненасичений (C_3-C_8)циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний $-Z^3-$ незалежно являє собою насичене, частково ненасичене або ароматичне 4-8-членне гетероароматичне або гетероарильне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

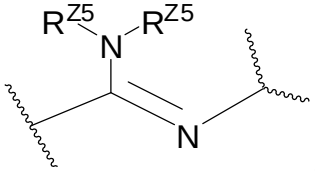
кожний $-Z^4-$ незалежно являє собою:



,

причому кожний R^{Z4} незалежно являє собою H, алкіл, ціано, арил або гетероарил;

кожний $-Z^5-$незалежно являє собою:



,

причому кожний R^{Z5} незалежно являє собою H, алкіл, ціано, арил або гетероарил; або два R^{Z5} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю оксогруп і однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний $-Z^6-$ незалежно являє собою $-C(R^{Z1})-$ і приєднаний подвійним зв'язком до карбоциклічного P; причому R^{Z1} незалежно являє собою H, алкіл, галоалкіл або галоген;

кожний E^0 незалежно являє собою $-NR^{Ec}R^{Ed}$, де

R^{Ec} і R^{Ed} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, -C(NCN)OR' і $-C(NCN)NR^XR^Y$, причому R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, і при цьому зазначений алкіл є частиною арилалкілу, зазначеного арилалкілкарбонілу, зазначеного гетероциклілалкілу, і зазначений гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщений однією групою $-NR^eR^f$; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбонілу, арилалкілу, арилалкілкарбонілу, арилкарбонілу, арилоксикарбонілу і арилсульфонілу, зазначений гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкілу, гетероциклілалкілкарбонілу, гетероциклілкарбонілу і гетероциклілоксикарбонілу, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

кожний E^1 незалежно являє собою $-OC(=O)NR^{Ee}R^{Ef}$ причому кожний R^{Ee} і R^{Ef} незалежно вибраний з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, -C(NCN)OR' і $-C(NCN)NR^XR^Y$, причому R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, і при цьому алкільна частина арилалкілу, арилалкілкарбоніл, гетероциклілалкіл, і гетероциклілалкілкарбоніл

додатково заміщені однією групою -NR^eR^f; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбонілу, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл і арилсульфоніл, зазначений гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл і гетероциклілоксикарбоніл, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро; або причому R^{Ee} і R^{Ef} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

кожний V^0 незалежно являє собою H, алкіл, арилалкіл, алкеніл, CO, циклоалкілалкіл, циклоалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкілкарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкіл, -алкілсульфанілалкіл, арилалкоксіалкілкарбонілалкіл, карбоксіалкіл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбонілалкіл, гідроксіалкіл, NRRCOалкіл, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу;

і при цьому в арилалкілі алкіл може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси;

і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)алкіл, оксогрупа і -$P(O)OR_2$, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)алкіл і оксогрупа, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу; арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

кожний V^1 незалежно являє собою ціаноалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^2 незалежно являє собою галоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^3 незалежно являє собою алкіл, який заміщений однією або більшою кількістю оксогруп, і який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, галоген, арил, алкеніл і ціано;

кожний V^4 незалежно являє собою галоалкоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^5 незалежно являє собою алкілсульфонілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^6 незалежно являє собою арилсульфоніл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^7 незалежно являє собою гетероциклосульфонілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^8 незалежно являє собою спіроциклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^9 незалежно являє собою спіроциклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{10} незалежно являє собою конденсований біциклічний циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{11} незалежно являє собою конденсований біциклічний циклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{12} незалежно являє собою містковий біциклічний циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{13} незалежно являє собою містковий біциклічний циклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{14} незалежно являє собою арилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{15} незалежно являє собою арилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і $R^{Vb,}$ кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{16} незалежно являє собою циклоалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{17} незалежно являє собою циклоалкілалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{18} незалежно являє собою гетероциклооксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{19} незалежно являє собою гетероциклоалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{20} незалежно являє собою гетероарилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{21} незалежно являє собою гетероарилалкілалкоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний T^1 незалежно являє собою спіро-, розгалужений або конденсований біциклоалкіл;
кожний T^2 незалежно являє собою арил;
кожний T^3 незалежно являє собою гетероарил;
кожний T^4 незалежно являє собою арилалкіл;
кожний T^5 незалежно являє собою галоалкіл;
кожний T^6 незалежно являє собою гетероарилалкіл;
кожний T^7 незалежно являє собою гетероцикл; і
кожний T^8 незалежно являє собою гетероциклалкіл.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка містить M^0-W-M^0, M^0-W-M^9, M^9-W-M^0, або M^9-W-M^9, M^{10}-W-M^0, M^0-W-M^{10}, M^{10}-W-M^9, M^9-W-M^{10} або M^{10}-W-M^{10}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^2.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^8.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^{15}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^{16}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^{18}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка містить M^0-A-A-M^0, M^0-A-A-M^9, M^9-A-A-M^0, або M^9-A-A-M^9, M^{10}-A-A-M^0, M^0-A-A-M^{10}, M^{10}-A-A-M^9, M^9-A-A-M^{10} або M^{10}-A-A-M^{10}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де -A-A- являє собою -A^0-A^0-.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де-A-A- являє собою -A^0-A^5-.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де -A-A- являє собою -A^0-A^{13}-.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де -A-A- являє собою -A^{13}-A^{13}-.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де -A-A- являє собою -A^0-A^{11}-.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де -A-A- являє собою -A^{13}-A^6-.

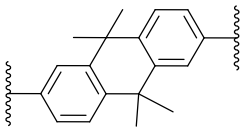
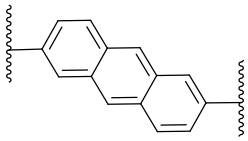
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^6.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I) причому кожний X^A відсутній у тих випадках, коли його відсутність допустима.

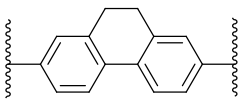
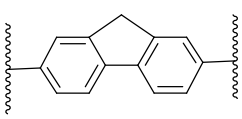
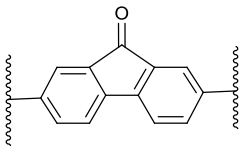
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій присутні один або два X^A, і X^A являє собою алкініл.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій присутні один або два X^A, і X^A являє собою алкеніл.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W^6 вибраний з:


та

.

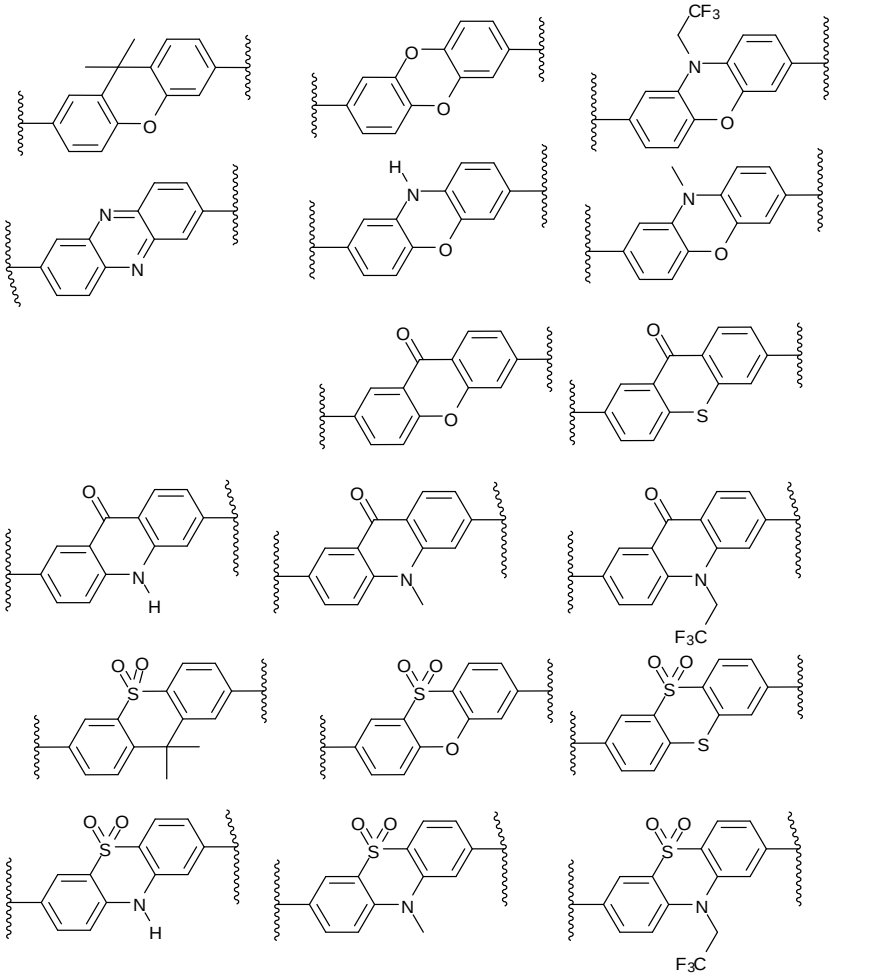
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W^6 вибраний з:



та


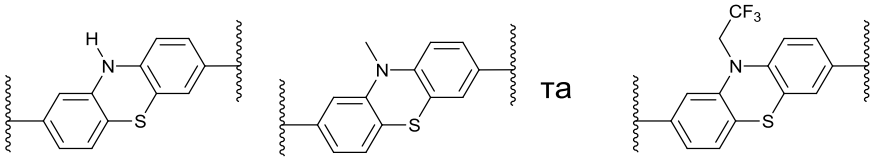
.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^8.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W^8 вибраний з:

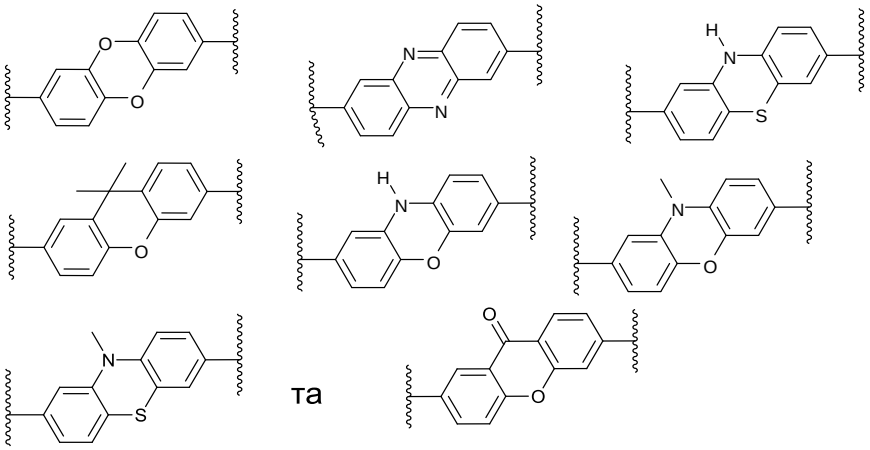


та



.

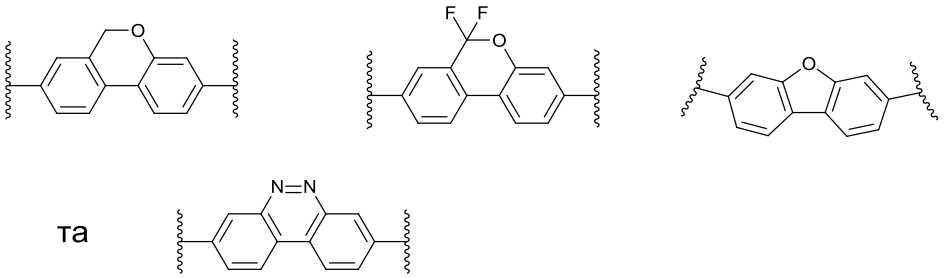
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W^8 вибраний з:



та

.

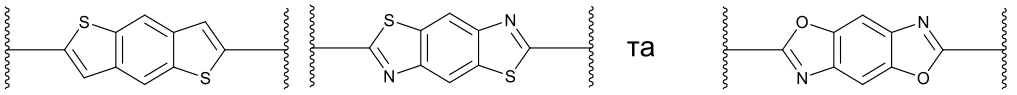
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W^8 вибраний з:



та

.

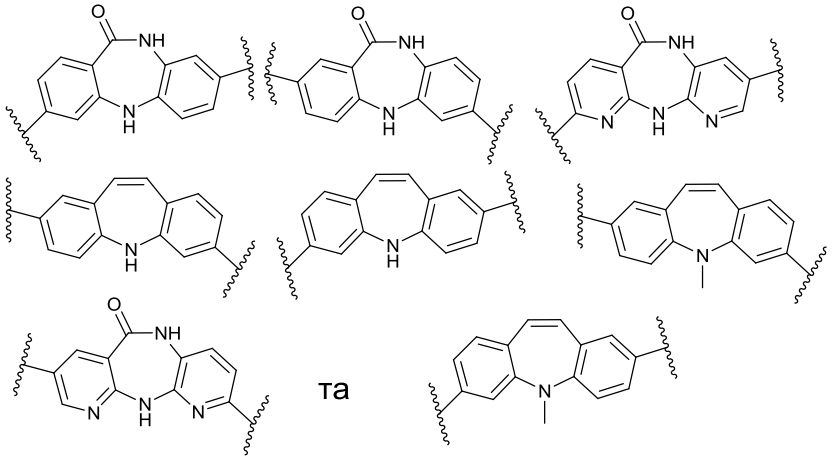
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W^8 вибраний з:



та

.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W^8 вибраний з:

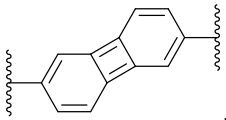


та

.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^8, які не заміщені.

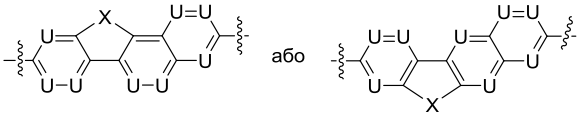
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W^{12} являє собою:



.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^{15} або W^{16}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою систему кілець формули:



,

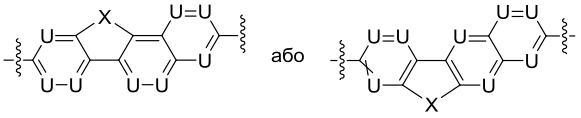
де:

U являє собою CH або N; і

X являє собою $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ або $-CH=CH-$;

причому зазначена система кілець необов'язково заміщена одним або більшою кількістю R^{A1} або R^{A3}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою систему кілець формули:



,

де:

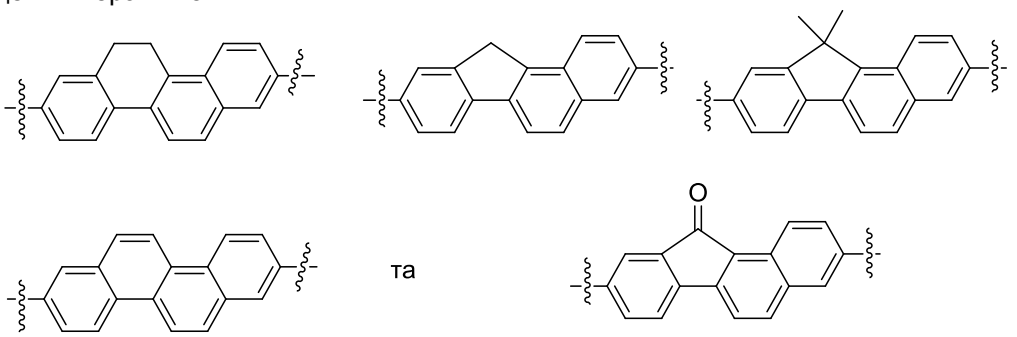
U являє собою CH або N; і

X являє собою $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$ або CF_2;

причому зазначена система кілець необов'язково заміщена одним або більшою кількістю R^{A1} або R^{A3}.

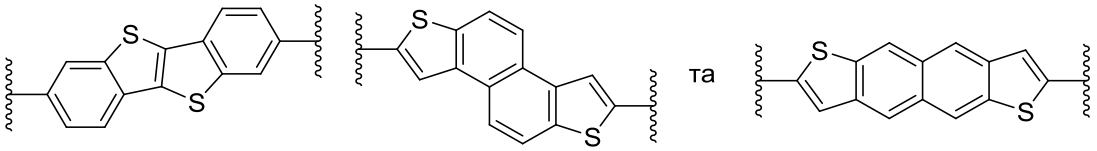
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^{15}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W вибраний з:



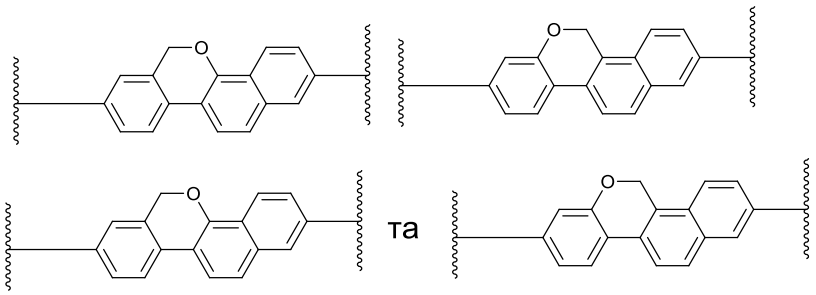
.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W вибраний з:



.

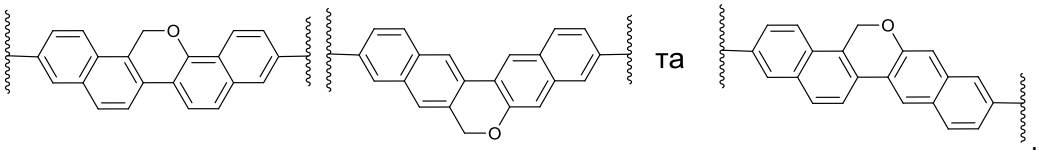
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W вибраний з:



.

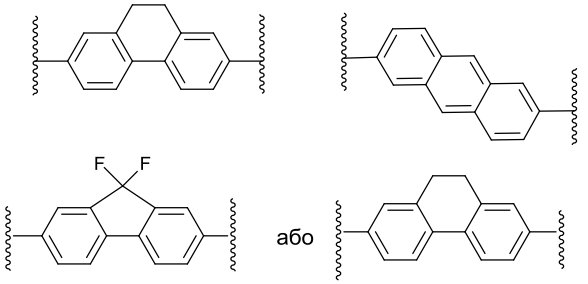
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^{18}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W вибраний з:



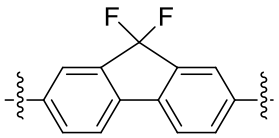
.

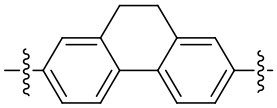
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою



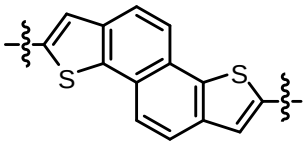
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою



або  .

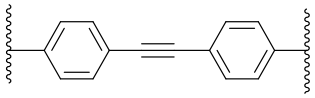
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою



.

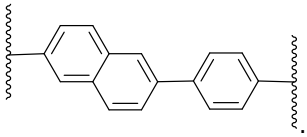
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де один A являє собою A^0 і один A являє собою A^5, де один X^A в зазначеному A^5 відсутній, а другий X^A в зазначеному A^5 являє собою алкініл.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де $-A^0-A^5-$ має наступну структуру:

 .

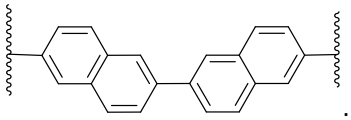
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де один A являє собою A^0 і один A являє собою A^{13}, де обидва X^A в зазначеному A^{13} відсутні.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де $-A^0-A^{13}-$ має наступну структуру:

 .

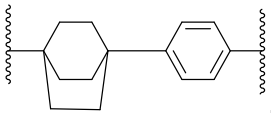
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка містить $A^{13}-A^{13}$, де всі X^A в обох A^{13} відсутні.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де $-A^{13}-A^{13}-$ має наступну структуру:

 .

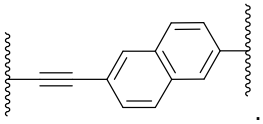
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка містить A^0-A^{11}, де всі X^A в обох зазначених A^0 і A^{11}, відсутні або являють собою алкініл.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де $-A^0-A^{11}-$ має наступну структуру:

 .

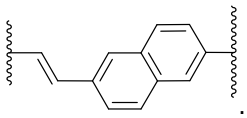
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка містить один A^{13} і один A^6, де всі X^A в зазначеному A^{13} являють собою зв'язки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де $-A^{13}-A^6-$ має наступну структуру:

 .

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^2 і в складі W^2 один X^A відсутній, і один X^A являє собою собою RC=CR, і кожний R незалежно вибраний з наступних: H або алкіл.

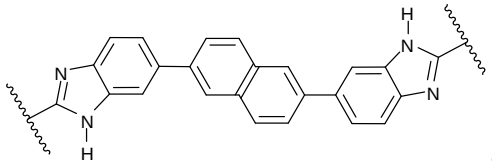
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W^2 має наступну структуру:



В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^2, і в складі W^2 один X^A відсутній, і один X^A вибраний з наступних: відсутній, алкініл, або RC=CR і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу; і M вибраний з M^0 або M^9.

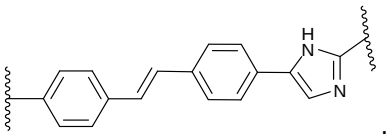
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де M^0 являє собою імідазоліл і M^9 являє собою бензімідазоліл.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка містить групу M^9-W^2-M^9. В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де група M^9-W^2-M^9 має наступну структуру:



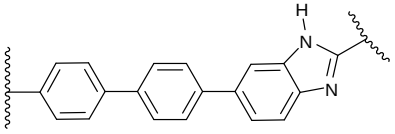
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де A являє собою A^0, і L являє собою L^2.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де A^0-L^2 має наступну структуру:

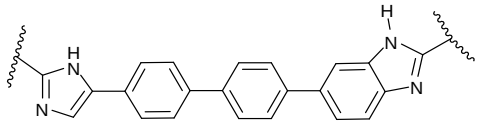


В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка включає два A^0 і один M являє собою M^9.

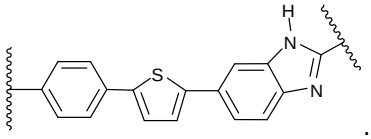
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка включає два A^0 і один M являє собою M^0, а другий M являє собою M^9. В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де A^0-A^0-M^9 має наступну структуру:



В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка містить M^0-A^0-A^0-M^9. В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де M^0-A^0-A^0-M^9 має наступну структуру:



В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка містить A^0-A^7-M^9. В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де A^0-A^7-M^9 має наступну структуру:



В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка включає один або два M і кожний M являє собою M^0.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка включає один або два M і кожний M являє собою імідазоліл.

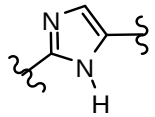
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка включає один або два M і кожний M являє собою M^9.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка включає один або два M і кожний M являє собою бензімідазоліл.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка включає два M, де один M являє собою M^0 і один M являє собою M^9.

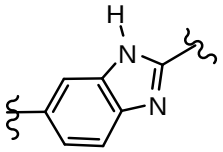
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка включає два M, де один M являє собою імідазоліл і один M являє собою бензімідазоліл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M^0 являє собою:



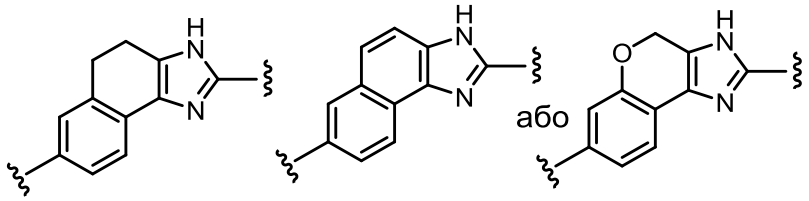
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M^9 являє собою:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою M^{11} і являє собою:

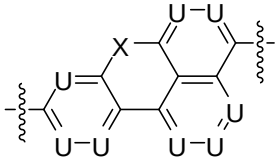


.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка включає один або два L причому кожний L являє собою L^3.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка включає один або два L причому кожний L являє собою бензімідазоліл.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою систему кілець формули:



,

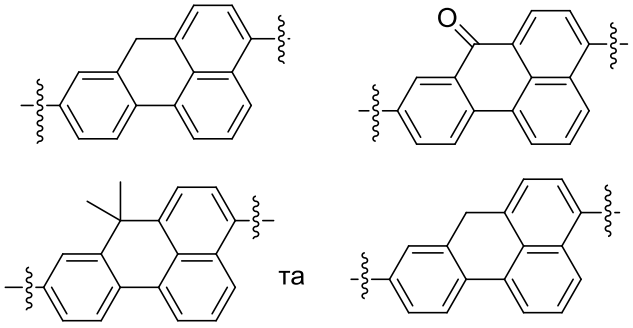
де:

U являє собою CH або N; і

X являє собою $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ або $-CH=CH-$;

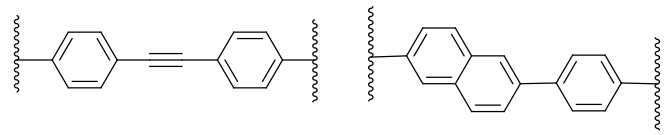
причому зазначена система кілець необов'язково заміщена одним або більшою кількістю R^{A1} або R^{A3}.

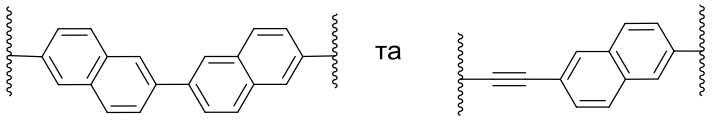
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W вибраний з:



.

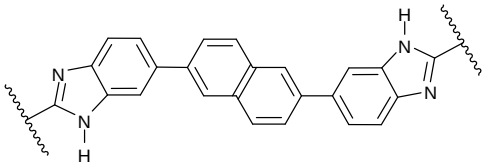
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де A-A вибраний з:





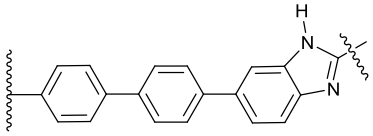
.

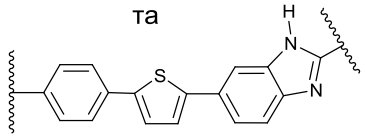
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де M-W-M являє собою:



.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де -A-L- вибраний з:



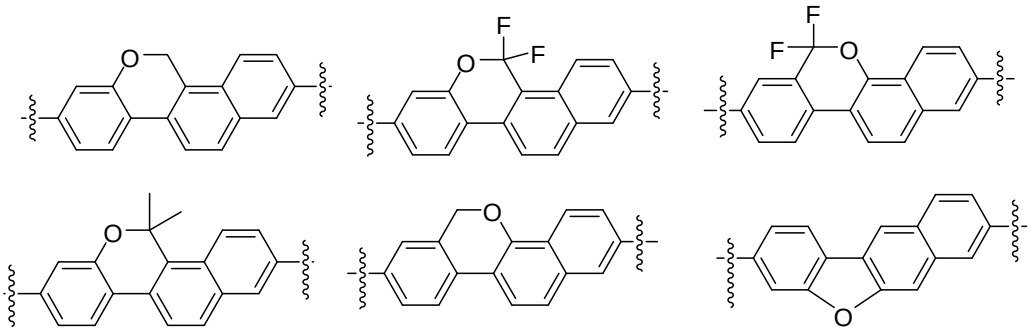


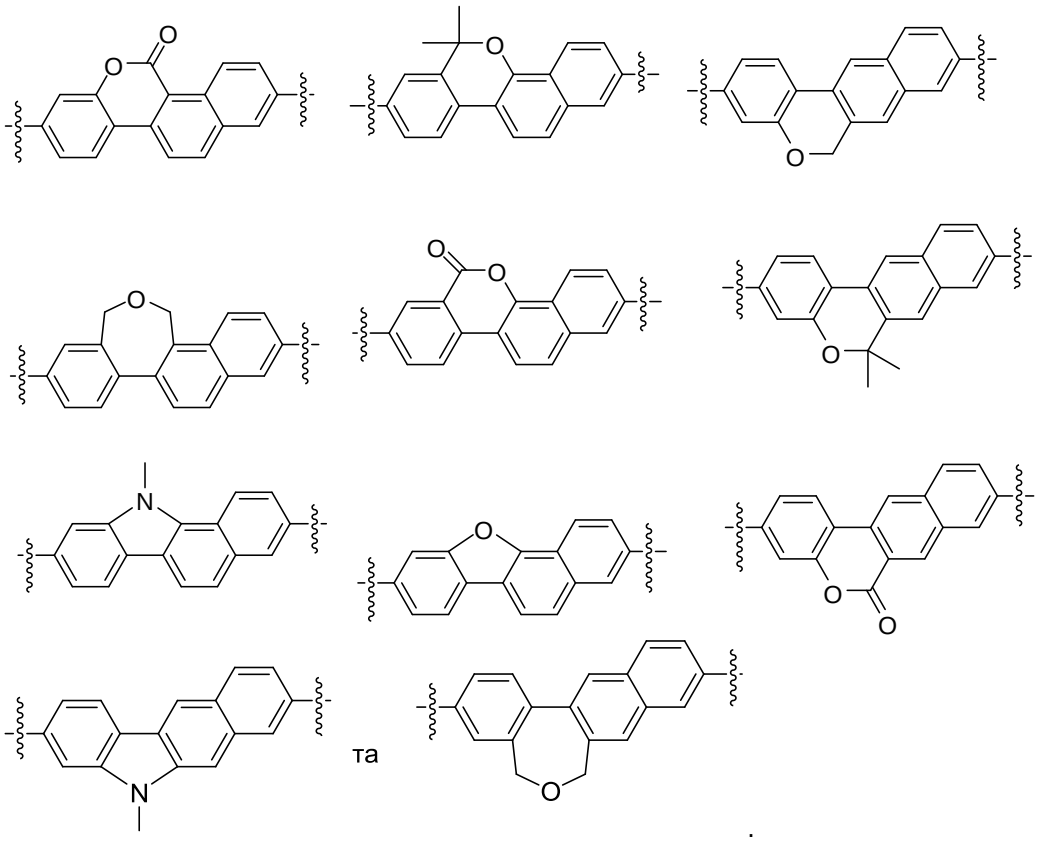
.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка має формулу E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка має формулу E-V-Z-P-M-A-L^n-P-Z-V-E.

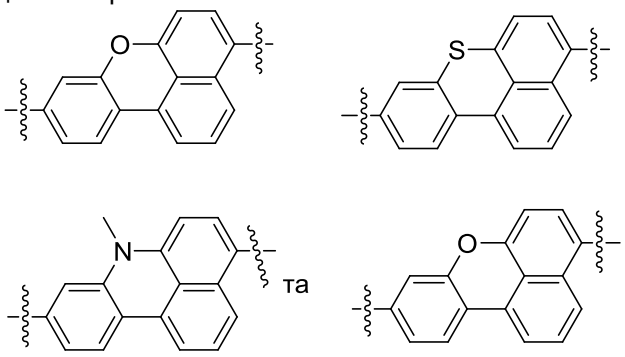
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W вибраний з:





В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W являє собою W^{17}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W вибраний з:



В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка має формулу J-M-W-M-J.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка має формулу E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка має формулу E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка має формулу E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка має формулу E-V-Z-P-M-A-L^n-P-Z-V-E.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де -M-W-M- вибраний з M^0-W-M^0, M^0-W-M^9, M^9-W-M^0 і M-W-M^9.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де -M-W-M- вибраний з M^{10}-W-M^0, M^0-W-M^{10}, M^{10}-W-M^9, M^9-W-M^{10} і M^{10}-W-M^{10}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де -M-A-A-M- вибраний з M^0-A-A-M^0, M^0-A-A-M^9, M^9-A-A-M^0 і M^9-A-A-M^9.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де -M-W-M- вибраний з M^{10}-A-A-M^0, M^{-}A-A-M^{10}, M^{10}-A-A-M^9, M^9-A-A-M^{10} і M^{10}-A-A-M^{10}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), причому кожний E являє собою E^0.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), причому кожний E являє собою -NHC(=O)Oалкіл.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), причому кожний E являє собою метоксикарбоніламіно.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), причому кожний V являє собою V^0.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), причому кожний V являє собою алкіл.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), причому кожний V являє собою ізопропіл.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), причому кожний V являє собою V^2.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), причому кожний V являє собою галоалкіл.

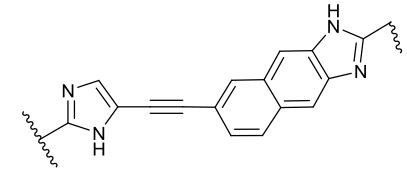
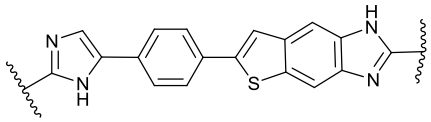
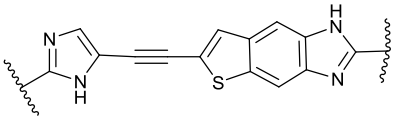
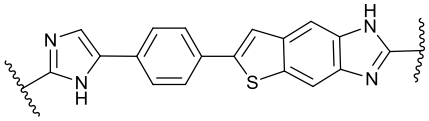
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій кожний Z являє собою Z^0.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій кожний Z являє собою -C(=O)-.

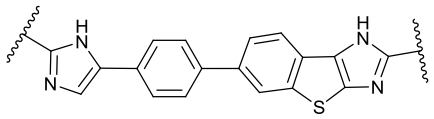
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), причому кожний M незалежно являє собою 5-членне гетероарильне кільце.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), причому кожний M являє собою 2,4-імідазолідил.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де -M-A-L- вибраний з:

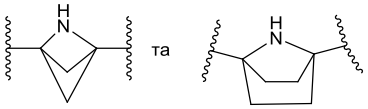
та



.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де M являє собою M^6.

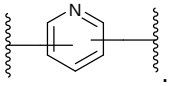
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де M вибраний з:



.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де M являє собою M^7.

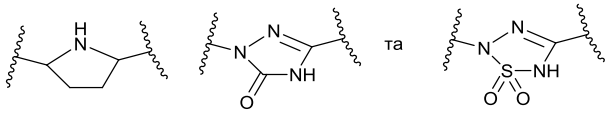
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де M являє собою:



.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де M являє собою M^8.

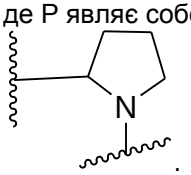
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де M являє собою:



.

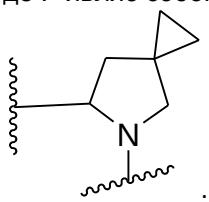
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^0.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де P являє собою



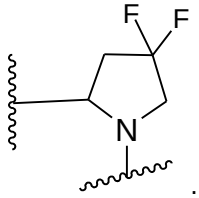
.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де P являє собою:



.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де P являє собою



.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^1.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^2.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^2; і pn дорівнює 1.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^2; pn дорівнює 1; і R^{P12} незалежно вибраний з наступних: -алкілсульфоніл, арилсульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; $-C(=O)OR^h$ і галоалкіл.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^3; pn дорівнює 1 і ps дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^5.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^5; pn дорівнює 1; і Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^5; pn дорівнює 1; і Z являє собою O або S.

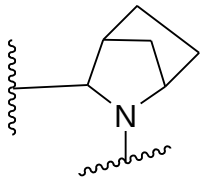
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^6.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^6; pn дорівнює 1; і Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^7, де P^7 являє собою [2.2.1] або [2.2.2] систему кілець.

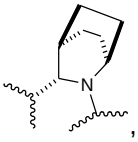
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^7, де P^7 являє собою [2.2.1] систему кілець.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою



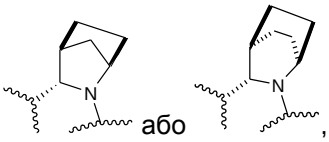
необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} і R^{P11}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою



необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} і R^{P11}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою



або

необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} і R^{P11}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^8.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^8; і pn дорівнює 1.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^8; pn дорівнює 1; і ps дорівнює 2.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^{10}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^{10}; pn дорівнює 1; і X являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CHR^{P10} або $CH(R^{P10})_2$.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^{10}; pn дорівнює 1; po дорівнює 1; і X являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CHR^{P10} або $CH(R^{P10})_2$.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^{10}; pn дорівнює 1; po дорівнює 1; ps дорівнює 0; і X являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CHR^{P10} або $CH(R^{P10})_2$.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^{11}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^{11}; pn дорівнює 1; po дорівнює 1; ps дорівнює 0; і X являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CHR^{P10} або $CH(R^{P10})_2$.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^{12}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^{12}; pm дорівнює 1; і pp дорівнює 1.

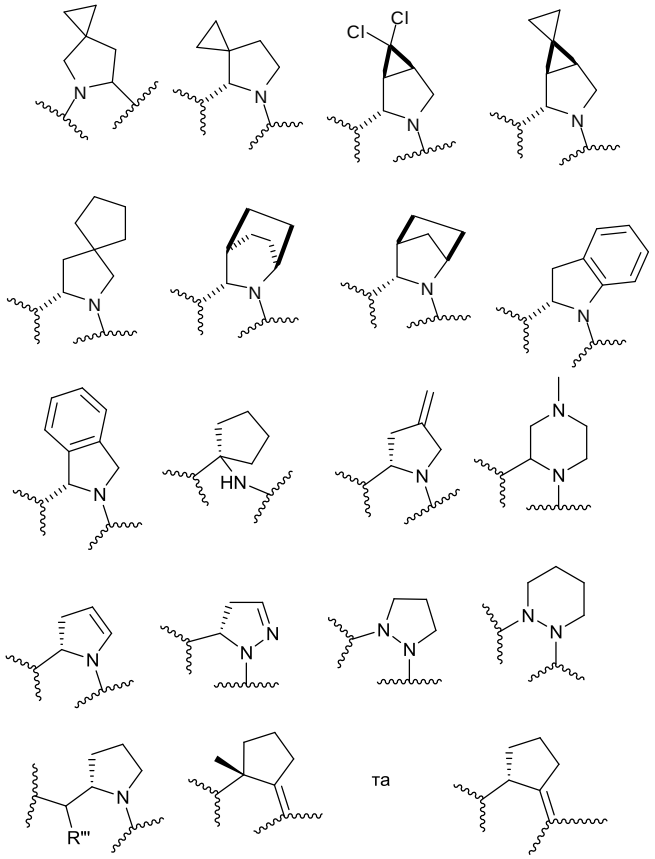
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^{13}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^{13}; pm дорівнює 1; pn дорівнює 0; ps дорівнює 0; pp дорівнює 1; pq дорівнює 0; і X являє собою O, S або $S(=O)_2$.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^{14}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою P^{14}; pm дорівнює 0; і pq дорівнює 0.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), в якій P являє собою вибраний з:



.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка має формулу, вибрану з:

T-P-Y-P-T; T-P-Y-J; J-Y-J; T-P-Y-P-Z-R9; R9-Z-P-Y-P-Z-R9; J-Y-P-Z-R9; T-P-Y-P-Z-V-E; E-V-Z-P-Y-P-Z-V-E; J-Y-P-Z-V-E; T-P-L-L-P-T; T-P-L-L-J; J-L-L-J; T-P-L-L-P-Z-R9; R9-Z-P-L-L-P-Z-R9; J-L-L-P-Z-R9; T-P-L-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E; J-L-L-P-Z-V-E; T-P-M-A-L-P-T; T-P-M-A-L-J; J-M-A-L-J; T-P-M-A-L-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-L-P-Z-R9; J-M-A-L-P-Z-R9; L-P-M-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E; J-M-A-L-P-Z-V-E; T-B-A-L-P-T; T-B-A-L-J; T-B-A-L-P-Z-R9; R9-Z-B-A-L-P-Z-R9; T-B-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-B-A-L-P-Z-V-E; T-P-M-A-A-M-P-T; T-P-M-A-A-M –J; J-M-A-A-M –J; T-P-M-A-A-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-R9; J-M-A-A-M-P-Z-R9; T-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; J-M-A-A-M-P-Z-V-E; T-B-A-A-M-P-T; T-B-A-A-M-J; T-B-A-A-M-P-Z-R9; R9-Z-B-A-A-M-P-Z-R9; T-B-A-A-M-P-Z-V-E; E-V-Z-B-A-A-M-P-Z-V-E; T-P-M-A-A-B-T; T-P-M-A-A-B-Z-R9; R9-Z-P-M-A-A-B-Z-R9 J-M-A-A-B-Z-R9; T-P-M-A-A-B-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-A-B-Z-V-E; J-M-A-A-B-Z-V-E; T-B-A-A-B-T; T-B-A-A-B-Z-R9; R9-Z-B-A-A-B-Z-R9; T-B-A-A-B-Z-V-E; E-V-Z-B-A-A-B-Z-V-E; T-P-M-W-M-P-T; T-P-M-W-M –J; J-M-W-M –J; T-P-M-W-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9; J-M-W-M-P-Z-R9; T-P-M-W-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E; J-M-W-M-P-Z-V-E; T-B-W-M-P-T; T-B-W-M –J; T-B-W-M-P-Z-R9; R9-Z-B-W-M-P-Z-R9; T-B-W-M-P-Z-V-E; E-V-Z-B-W-M-P-Z-V-E; T-P-M-W-B-T; T-P-M-W-B-Z-R9; R9-Z-P-M-W-B-Z-R9; J-M-W-B-Z-R9; T-P-M-W-B-Z-V-E; E-V-Z-P-M-W-B-Z-V-E J-M-W-B-Z-V-E; T-B-W-B-T; T-B-W-B-Z-R9; R9-Z-B-W-B-Z-R9; T-B-W-B-Z-V-E; E-V-Z-B-W-B-Z-V-E; T-P-M-M-P-T; T-P-M-M –J; J-M-M –J; T-P-M-M-P-Z-R9;R9-Z-P-M-M-P-Z-R9; J-M-M-P-Z-R9; T-P-M-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-M-P-Z-V-E; J-M-M-P-Z-V-E; T-B-M-P-T; T-B-M –J; T-B-M-P-Z-R9; R9-Z-B-M-P-Z-R9; T-B-M-P-Z-V-E; E-V-Z-B-M-P-Z-V-E; T-P-M-B-T; T-P-M-B-Z-R9; R9-Z-P-M-B-Z-R9; J-M-B-Z-R9; T-P-M-B-Z-V-E; E-V-Z-P-M-B-Z-V-E; J-M-B-Z-V-E; T-B-B-T; T-B-B-Z-R9; R9-Z-B-B-Z-R9; і T-B-B-Z-V-E; E-V-Z-B-B-Z-V-E; або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка має формулу, вибрану з:

T-P-Y-P-T; T-P-Y-J; J-Y-J; T-P-Y-P-Z-R9; R9-Z-P-Y-P-Z-R9; J-Y-P-Z-R9; T-P-Y-P-Z-V-E; E-V-Z-P-Y-P-Z-V-E; J-Y-P-Z-V-E; R9-Z-P-Y-P-Z-V-E; T-P-L-L-P-T; T-P-L-L-J; J-L-L-J; T-P-L-L-P-Z-R9; R9-Z-P-L-L-P-Z-R9; J-L-L-P-Z-R9; T-P-L-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E; J-L-L-P-Z-V-E; R9-Z-P-L-L-P-Z-V-E; T-P-M-A-L-P-T; T-P-M-A-L-J; J-M-A-L-J; T-P-M-A-L-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-L-P-Z-R9; J-M-A-L-P-Z-R9; T-P-M-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E; J-M-A-L-P-Z-V-E; J-M-A-L-P-T; R9-Z-P-M-A-L-

J; R9-Z-P-M-A-L-P-T; R9-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-L-J; E-V-Z-P-M-A-L-P-T; E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-R9; T-P-M-A-A-M-P-T; T-P-M-A-A-M-J; J-M-A-A-M-J; T-P-M-A-A-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-R9; J-M-A-A-M-P-Z-R9; T-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; J-M-A-A-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; T-P-M-W-M-P-T; T-P-M-W-M-J; J-M-W-M-J; T-P-M-W-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9; J-M-W-M-P-Z-R9; T-P-M-W-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E; J-M-W-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E; T-P-M-M-P-T; T-P-M-M-J; J-M-M-J; T-P-M-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-M-P-Z-R9; J-M-M-P-Z-R9; T-P-M-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-M-P-Z-V-E; J-M-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-M-P-Z-V-E; або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), яка має формулу, вибрану з:

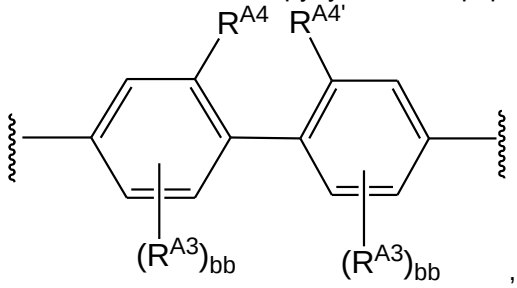
T^p-P^u-Y^y-P^u-T^p; T^p-P^u-Y^y-J^m; J^m-Y^y-J^m; T^p-P^u-Y^y-P^u-Z^v-$R9^q$; $R9^q$-Z^v-P^u-Y^y-P^u-Z^v-$R9^q$; J^m-Y^y-P^u-Z^v-$R9^q$; T^p-P^u-Y^y-P^u-Z^v-V^w-E^x; E^x-V^w-Z^v-P^u-Y^y-P^u-Z^v-V^w-E^x; J^m-Y^y-P^u-Z^v-V^w-E^x; $R9^q$-Z^v-P^u-Y^y-P^u-Z^v-V^w-E^x; T^p-P^u-L^n-L^n-P^u-T^p; T^p-P^u-L^n-L^n-J^m; J^m-L^n-L^n-J^m; T^p-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-$R9^q$; $R9^q$-Z^v-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-$R9^q$; J^m-L^n-L^n-P^u-Z^v-$R9^q$; T^p-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x; E^x-V^w-Z^v-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x; J^m-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x; $R9^q$-Z^v-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x; T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-T^p; T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-J^m; J^m-M^t-A^s-L^n-J^m; T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-$R9^q$; $R9^q$-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-$R9^q$; J^m-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-$R9^q$; T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x; E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x; J^m-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x; J^m-M^t-A^s-L^n-P^u-T^p; $R9^q$-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-J^m; $R9^q$-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-T^p; $R9^q$-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x; E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-J^m; E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-T^p; E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-$R9^q$; T^p-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-T^p; T^p-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-J^m; J^m-M^t-A^s-A^s-M^t-J^m; T-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$; $R9^q$-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$; J^m-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$; T^p-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x; E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x; J^m-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x; $R9^q$-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x; T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-T^p; T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-J^m; J^m-M^t-W^r-M^t-J^m; T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$; $R9^q$-Z^v-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$; J^m-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$; T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x; E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x; J^m-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x; $R9^q$-Z^v-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x; T^p-P^u-M^t-M^t-P^u-T^p; T^p-P^u-M^t-M^t-J^m; J^m-M^t-M^t-J^m; T^p-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$; $R9^q$-Z^v-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$; J^m-M^t-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$; T^p-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x; E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x; J^m-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x; $R9^q$-Z^v-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x; або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу s дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу r дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку, яка являє собою проліки або фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули (I).

В одному конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де W не являє собою групу, що має формулу:



де:

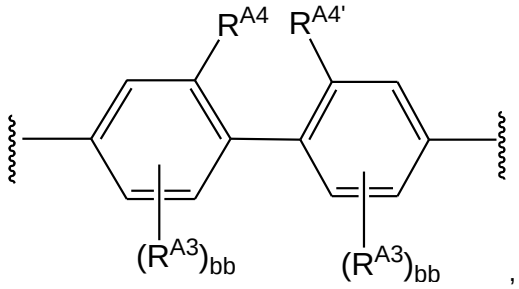
кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний bb незалежно являє собою 0, 1, 2 або 3; і

R^{A4} і $R^{A4"}$, разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють п'яти-восьмичленне ненасичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибраних з азоту, кисню і сірки; де зазначене п'яти-восьмичленне кільце необов'язково заміщене одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з R^{A3}, оксо і спіроциклу.

В одному конкретному варіанті реалізації винаходу сума m, n, p, q, s, t, u, v, w, x, і y не дорівнює 0,якщо W являє собою групу, що має наступну формулу:



де:

кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний bb незалежно являє собою 0, 1, 2 або 3; і

R^{A4} і $R^{A4"}$, разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють п'яти-восьмичленне ненасичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибраних з азоту, кисню і сірки; де зазначене п'яти-восьмичленне кільце необов'язково заміщене одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з R^{A3}, оксо і спіроциклу.

В одному варіанті реалізації, якщо M містить імідазольное кільце, воно зв'язане з P у 2-положенні.

В одному варіанті реалізації, якщо M або L містить бензімідазол, він зв'язаний з P у 2-положенні.

Сполуки формули (Ia)

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ia):

E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E (Ia)

де:

W являє собою зв'язок або $-W^r-$;

кожний M вибраний з $-M^t$;

кожний P вибраний з $-P^u$;

кожний Z вибраний з $-Z^v$;

кожний V вибраний з $-V^w$;

кожний E вибраний з $-E^x$;

кожний r дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20;

кожний t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11;

кожний u дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13 або 14;

кожний v дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

кожний w дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21;

кожний x дорівнює 0 або 1;

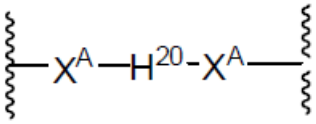
причому сума r, t, u, v, w, і x не дорівнює 0;

кожний W^1 незалежно являє собою $-X^A-$;

де:

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^2 незалежно являє собою:

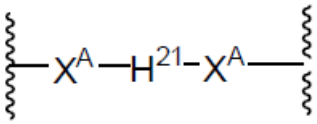


де:

кожний H^{20} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^3 незалежно являє собою:

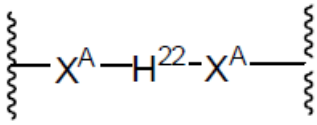


де:

кожний H^{21} незалежно являє собою конденсовану біциклічну карбоциклічну систему кілець, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, алкеніл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^4 незалежно являє собою:

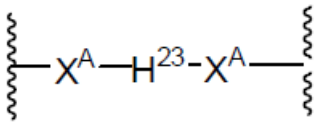


де:

кожний H^{22} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^5 незалежно являє собою:

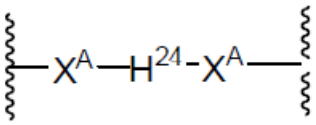


де:

кожний H^{23} незалежно являє собою конденсовану біциклічну систему кілець, що містить щонайменше один гетероатом, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^6 незалежно являє собою:

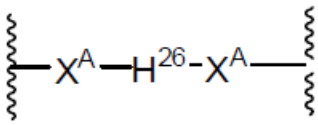


де:

кожний H^{24} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково ненасичений або насичений трициклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^7 незалежно являє собою:

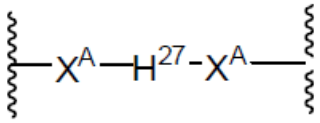


де:

кожний H^{26} незалежно являє собою біциклічну систему кілець, що включає 5-15 атомів вуглецю, ненасичену, частково насичену або насичену, причому зазначена система необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^8 незалежно являє собою:

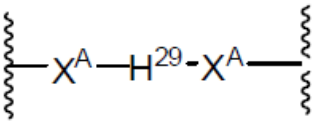


де:

кожний H^{27} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково насичений або насичений трициклічний карбоцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^9 незалежно являє собою:



де:

кожний H^{29} незалежно являє собою біциклічну систему кілець, що включає 5-15 атомів вуглецю, ненасичену, частково насичену або насичену, яка містить один або більше гетероатомів; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний W^{10} незалежно являє собою $-H^{30}=C=H^{31}-$,

причому кожний з $-H^{30}$ і H^{31} незалежно являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, що включає один або більше гетероатомів, причому зазначене кільце необов'язково заміщене оксогрупою;

кожний W^{11} незалежно являє собою $-H^{32}=C=H^{33}-$,

причому кожний з $-H^{32}$ і H^{33} незалежно являє собою насичене 5-членне гетероциклічне кільце, що включає один або більше гетероатомів, причому зазначене кільце необов'язково заміщене оксогрупою;

кожний W^{12} незалежно являє собою антиароматичну моноциклічну або конденсовану карбоциклічну систему кілець, причому зазначена карбоциклічна система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{13} незалежно являє собою фенільне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{14} незалежно являє собою 5 або 6-членне гетероарильне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{15} незалежно являє собою конденсоване ненасичене, частково ненасичене або насичене тетрациклічне карбоциклічне кільце, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{16} незалежно являє собою конденсоване ненасичене, частково ненасичене або насичене тетрациклічне гетероциклічне кільце, яке містить щонайменше один гетероатом в зазначеній системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{17} незалежно являє собою конденсовану ненасичену, частково ненасичену або насичену пентациклічну карбоциклічну систему кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{18} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково ненасичений або насичений пентациклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{19} незалежно являє собою конденсовану, частково ненасичену або насичену гексациклічну карбоциклічну систему кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний W^{20} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково ненасичений або насичений гексациклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі

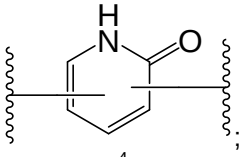
кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

кожний M^0 незалежно являє собою п'ятичленну гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше з наступних: алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, галоалкіл, (NR^aR^b)карбоніл і триалкілсилілалкоксіалкіл;

кожний M^1 незалежно вибраний з наступних: -C(=O)NH-, -C(=O)NH-$C(R^M)_2$-, -NHC(=O)-, -$C(R^M)_2$NHC(=O)-, -NHC(=O)N R^M-, -NHC(=O)O-; при цьому кожний R^M незалежно вибраний з H і алкілу;

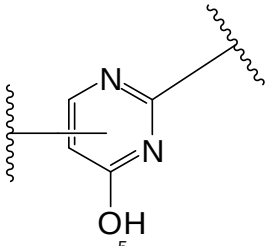
кожний M^2 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний M^3 незалежно являє собою:



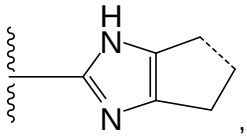
;

кожний M^4 незалежно являє собою:



;

кожний M^5 незалежно являє собою:



,

де зв'язок, позначений ---, спряжений з кільцем, визначеним для P;

кожний M^6 незалежно являє собою біциклічну місткову систему кілець, що містить 5-15 гетероатомів, в якій щонайменше один атом являє собою гетероатом;

кожний M^7 незалежно являє собою піридиїл;

кожний M^8 незалежно являє собою частково насичене або насичене п'ятичленне кільце, яке містить один або більше гетероатомів і яке необов'язково заміщене одним або більше оксо;

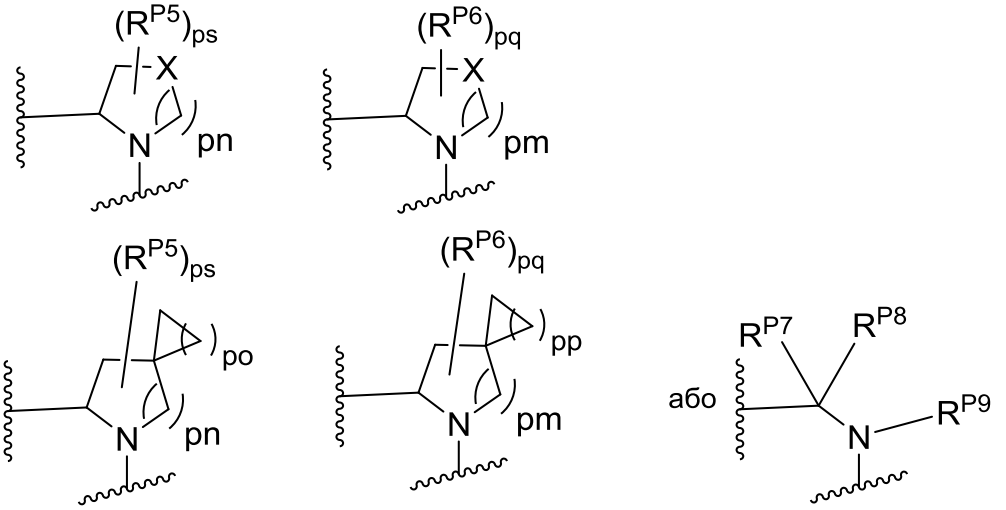
кожний M^9 незалежно являє собою конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю $R^{P11;}$

кожний M^{10} незалежно являє собою п'ятичленну гетероарильну групу;

кожний M^{11} незалежно являє собою конденсовану трициклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну систему кілець, яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю оксогруп, галогеном, -R^{M7}, -OR^{M7}, -SR^{M7}, -$N(R^{M7})_2$, -CF_3, -CCl_3, -OCF_3,-CN, -NO_2, -$N(R^{M7})$-C(=O)R^{M7}, -C(=O)R^{M7}, -OC(=O)R^{M7}, -C(O)OR^{M7}, -C(=O)NR^{M7}, -S(=O)R^{M7}, -$S(=O)_2OR^{M7}$, -$S(=O)_2R^{M7}$, -$OS(=O)_2OR^{M7}$ або -$S(=O)_2NR^{M7}$; причому

кожний R^{M7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл, або гетероцикл;

кожний P^0 незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; R^{Pa} і R^{Pb} кожний незалежно являє собою H, алкіл, арил, або арилалкіл; або R^{Pa} і R^{Pb} разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

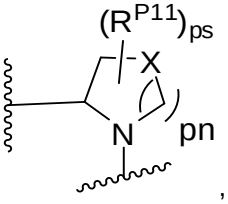
pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

R^{P7} і R^{P8} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, алкоксіалкіл, алкіл, галоалкіл і $(NR^{Pa}R^{Pb})$алкіл; або R^{P7} і R^{P8} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють п'яти- або шестичленне насичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, вибраних з: NR^{Pz}, O і S; причому R^{Pz} вибраний з водню і алкілу;

R^{P9} вибраний з водню і алкілу;

кожний P^1 незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

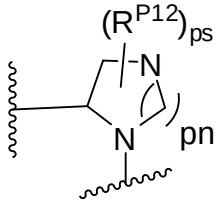
щонайменше один R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл,

ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; а інші R^{P11} незалежно вибрані з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^2 незалежно являє собою:



,

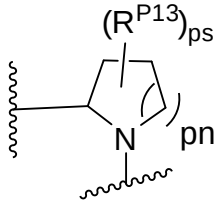
де:

кожний R^{P12} незалежно вибраний з наступних: R^{P5}, R^{P11},$-C(=O)OR^h$, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^3 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

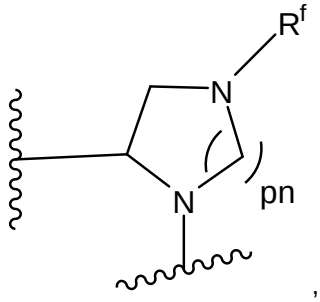
зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксогруп;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^4 незалежно являє собою кільце формули:



,

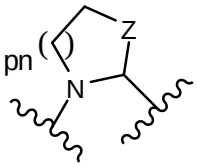
де:

зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P14}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; і де дві групи R^{P14}, взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^5 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

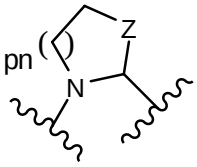
зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P15}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; і де дві групи R^{P15}, взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^6 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксо і необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P16}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

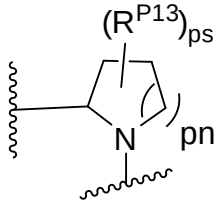
Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^7 являє собою місткове 5-15-членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке приєднане до іншої частини сполуки формули I за допомогою одного N-зв'язку і за допомогою одного C-зв'язку; причому зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} і R^{P11};

кожний P^8 незалежно являє собою кільце формули:



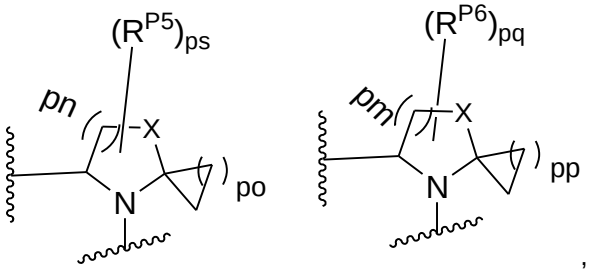
,

де:

ps дорівнює 2, 3, 4, 5 або 6;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене трьох - шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; при цьому в принаймні одному випадку дві групи R^{P13}, які приєднані до одного і того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, зв'язані і утворюють 4-6-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{10} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

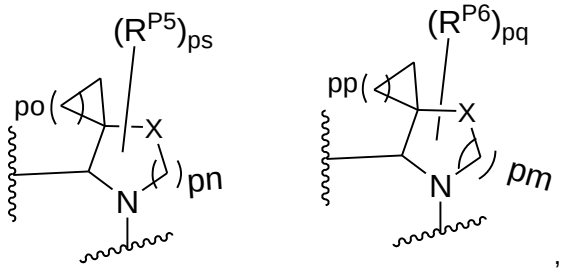
кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

кожний P^{11} незалежно являє собою:



де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

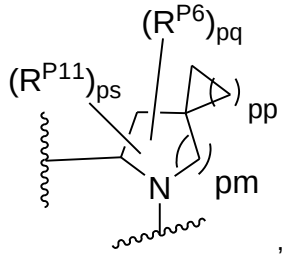
кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

кожний P^{12} незалежно являє собою:



де:

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

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

pm незалежно являє собою 0, 1 або 2;

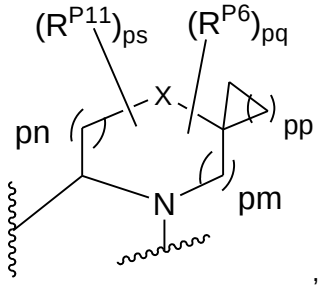
pp незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; а інші R^{P11} незалежно вибрані з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл,

алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{13} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2 або NR^h;

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

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

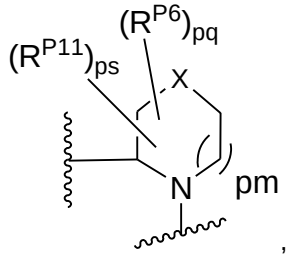
pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2 але сума pn і pm більше нуля;

pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксиалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{14} незалежно являє собою:



,

де:

зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксогруп;

X являє собою NR^f;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл,

галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

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

pm незалежно являє собою 0, 1 або 2;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

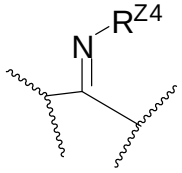
кожний $-Z^0-$ являє собою -C(=O)- або -C(=S)-;

кожний $-Z^1-$ незалежно являє собою зв'язок або $-C(R^{Z1})_2-$; при цьому кожний R^{Z1} незалежно являє собою H, алкіл, галоалкіл або галоген;

кожний $-Z^2-$ незалежно являє собою насичений або частково ненасичений (C_3-C_8)циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний $-Z^3-$ незалежно являє собою насичене, частково ненасичене або ароматичне 4-8-членне гетероароматичне або гетероарильне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний $-Z^4-$ незалежно являє собою:



,

причому кожний R^{Z4} незалежно являє собою H, алкіл, ціано, арил або гетероарил;

кожний $-Z^5-$ незалежно являє собою:

причому кожний R^{Z5} незалежно являє собою H, алкіл, ціано, арил або гетероарил; або два R^{Z5} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю оксогруп і однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний $-Z^6-$ незалежно являє собою $-C(R^{Z1})-$ і зв'язаний подвійним зв'язком з P; причому R^{Z1} незалежно являє собою H, алкіл, галоалкіл або галоген;

кожний E^0 незалежно являє собою $-NR^{Ec}R^{Ed}$, де

R^{Ec} і R^{Ed} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, $-C(NCN)OR'$ і $-C(NCN)NR^XR^Y$, причому R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, і при цьому зазначена алкільна частина арилалкілу, арилалкілкарбоніл, гетероциклілалкіл і зазначений гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщені однією групою $-NR^eR^f$; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбонілу, арилалкілу, арилалкілкарбонілу, арилкарбонілу, арилоксикарбонілу і арилсульфонілу, зазначений гетероцикліл і гетероциклільна частина

гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл і гетероциклілоксикарбоніл, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

кожний E^1 незалежно являє собою -OC(=O)$NR^{Ee}R^{Ef}$ причому кожний R^{Ee} і R^{Ef} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, -C(NCN)OR' і -C(NCN)NR^XR^Y, причому R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, і при цьому алкільна частина арилалкілу, арилалкілкарбонілу, указаного гетероциклілалкіл, і зазначений гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщені однією групою -NR^eR^f; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбонілу, арилалкілу, арилалкілкарбонілу, арилкарбонілу, арилоксикарбонілу і арилсульфонілу, зазначений гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкілу, гетероциклілалкілкарбонілу, гетероциклілкарбонілу і гетероциклілоксикарбонілу, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро; або причому R^{Ee} і R^{Ef} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

кожний V^0 незалежно являє собою H, алкіл, арилалкіл, алкеніл, CO, циклоалкілалкіл, циклоалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкілкарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкіл, -алкілсульфанілалкіл, арилалкоксіалкілкарбонілалкіл, карбоксіалкіл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбонілалкіл, гідроксіалкіл, NRRCOалкіл;

і при цьому в арилалкілі алкіл може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси;

і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)алкіл, оксогрупа, і -$P(O)OR_2$, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)алкіл і оксогрупа, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу; арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

кожний V^1 незалежно являє собою ціаноалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^2 незалежно являє собою галоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^3 незалежно являє собою алкіл, який заміщений однією або більшою кількістю оксогруп, і який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, галоген, арил, алкеніл і ціано;

кожний V^4 незалежно являє собою галоалкоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}$ C(=O)O-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^5 незалежно являє собою -алкілсульфонілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^6 незалежно являє собою арилсульфоніл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^7 незалежно являє собою гетероциклосульфонілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^8 незалежно являє собою спіроциклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^9 незалежно являє собою спіроциклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{10} незалежно являє собою конденсований біциклічний циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{11} незалежно являє собою конденсований біциклічний циклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{12} незалежно являє собою містковий біциклічний циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{13} незалежно являє собою містковий біциклічний циклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{14} незалежно являє собою арилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{15} незалежно являє собою арилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{16} незалежно являє собою циклоалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{17} незалежно являє собою циклоалкілалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{18} незалежно являє собою гетероциклооксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{19} незалежно являє собою гетероциклоалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{20} незалежно являє собою гетероарилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл; і

кожний V^{21} незалежно являє собою гетероарилалкілалкоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

або фармацевтично прийнятна сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу r дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою W^2.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою W^4.

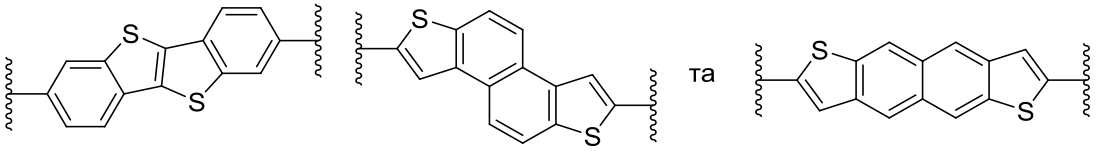
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою W^8.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою W^6.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою W^{15}.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою W^{16}.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W^{16} вибраний з:

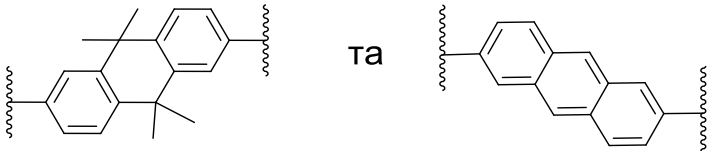


.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою W^{17}.

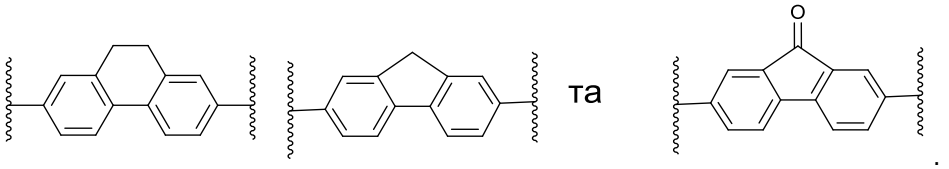
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою W^{18}.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W^6 вибраний з:



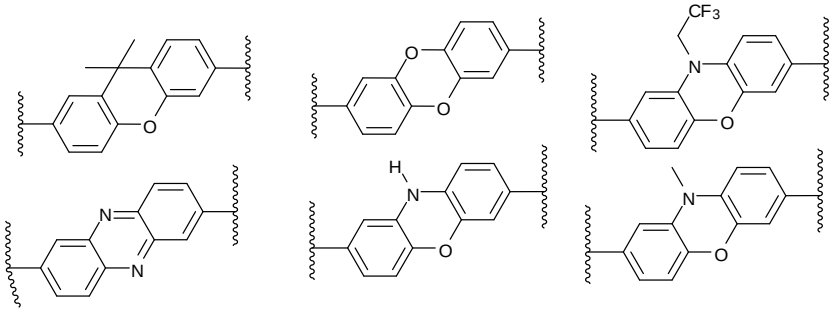
.

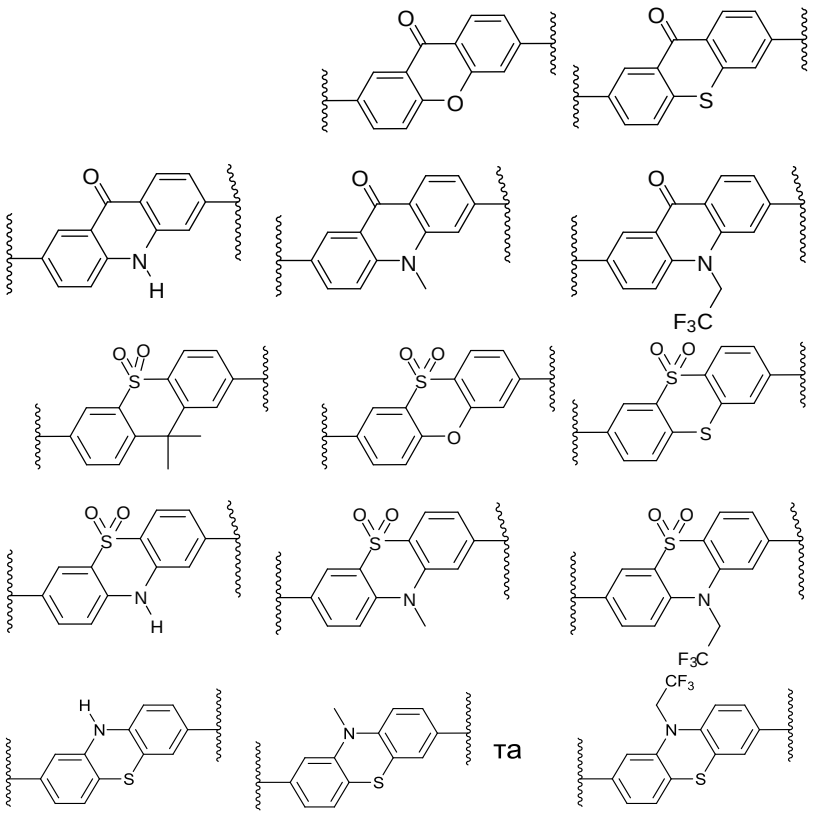
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W^6 вибраний з:



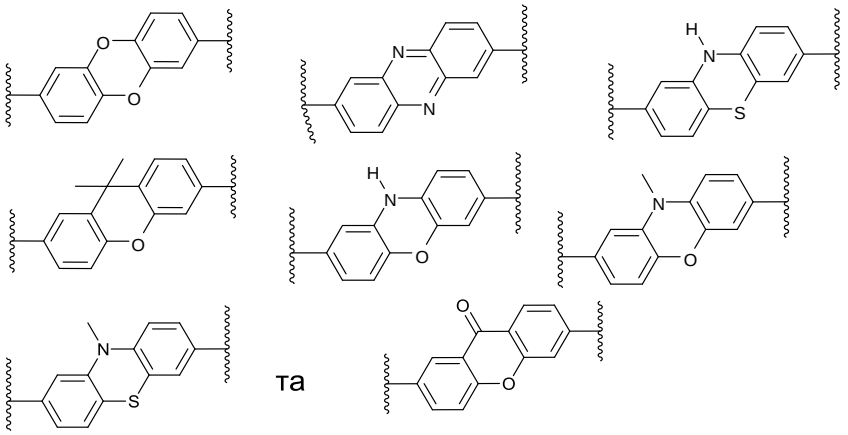
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W^8 вибраний з:

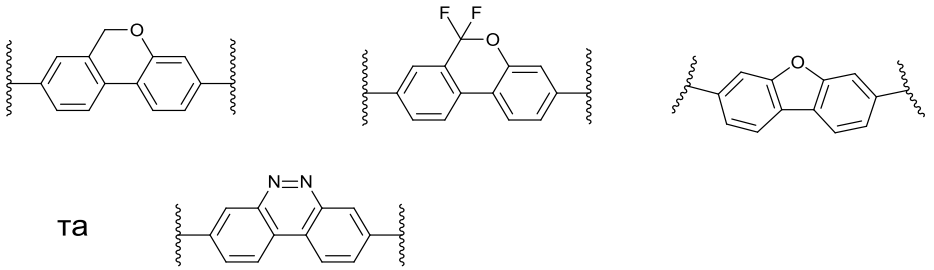




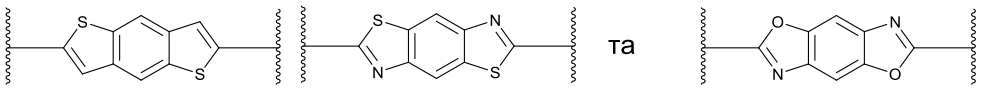
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W^8 вибраний з:



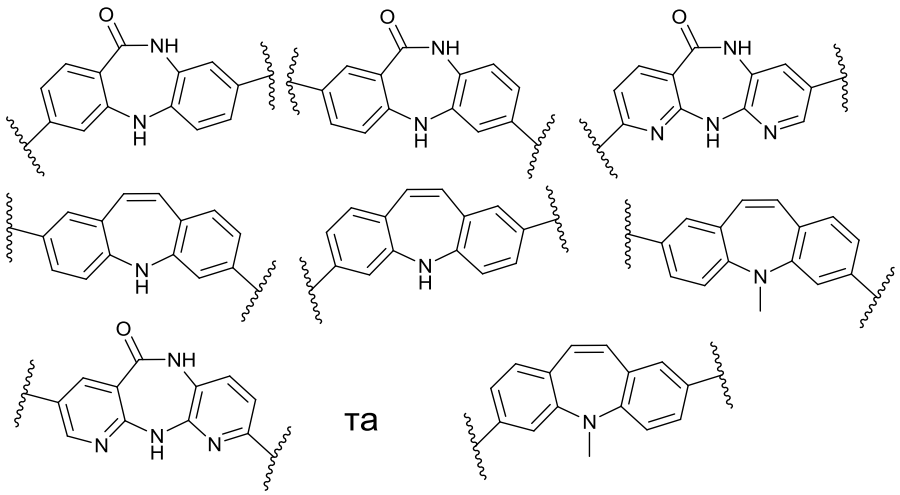
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W^8 вибраний з:



В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W^8 вибраний з:



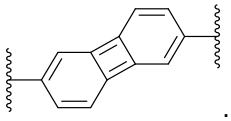
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W^8 вибраний з:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою W^8, які не заміщені.

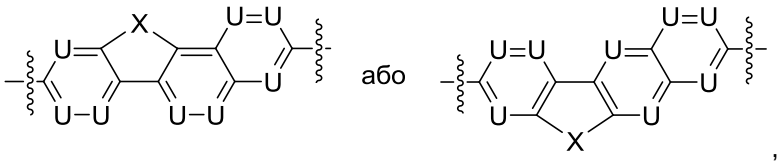
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W^{12} являє собою:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою W^{15} або W^{16}.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою систему кілець формули:



,

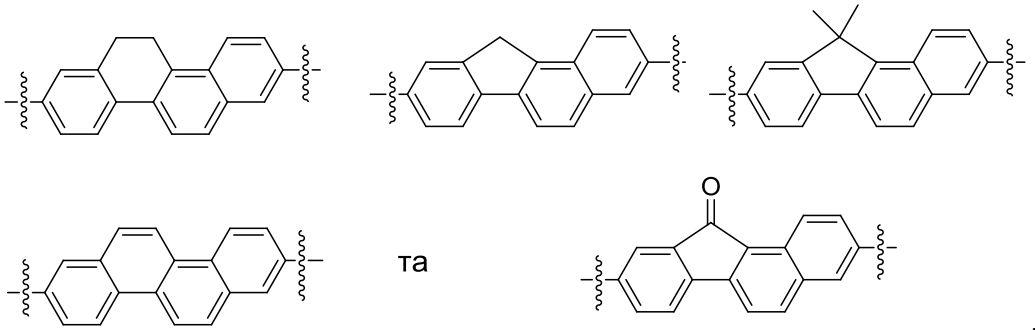
де:

U являє собою CH або N; і

X являє собою $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, або $-CH=CH-$;

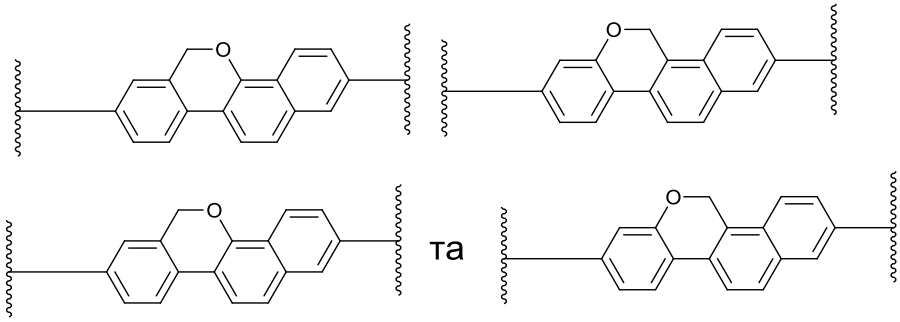
причому зазначена система кілець необов'язково заміщена одним або більшою кількістю R^{A1} або R^{A3}.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W вибраний з:



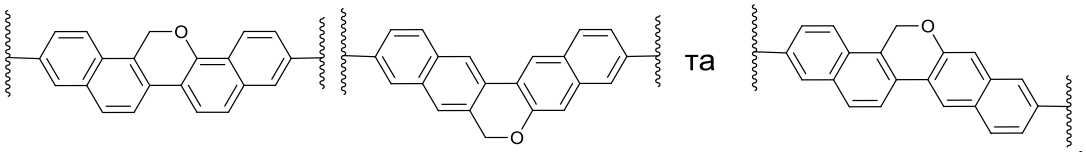
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W вибраний з:



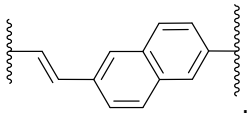
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W вибраний з:



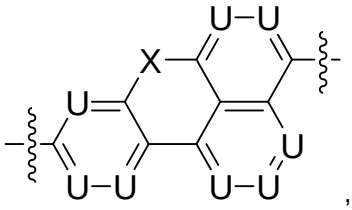
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою W^2, і в складі W^2 один X^A відсутній, і один X^A являє собою RC=CR і кожний R незалежно вибраний з наступних: H або алкіл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W^2 має наступну структуру:



В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою W^2, і в складі W^2 один X^A відсутній, і один X^A вибраний з наступних: відсутній, алкініл або RC=CR і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу; і M вибраний з M^0 або M^9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою систему кілець формули:



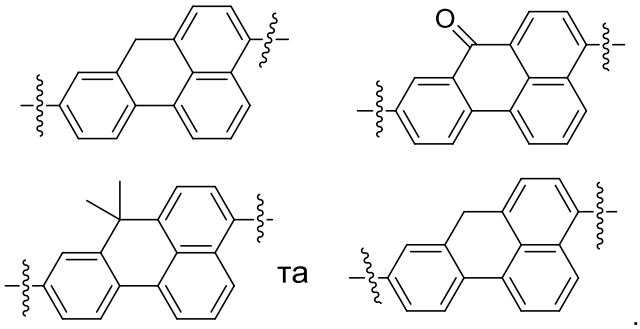
де:

U являє собою CH або N; і

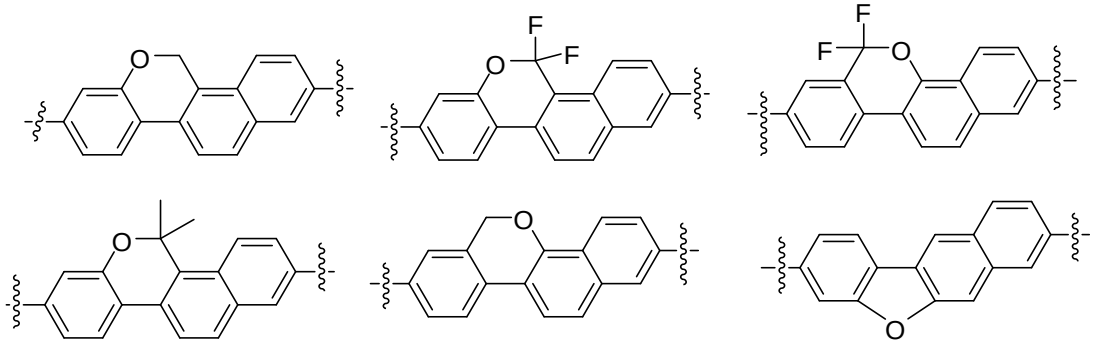
X являє собою $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ або $-CH=CH-$;

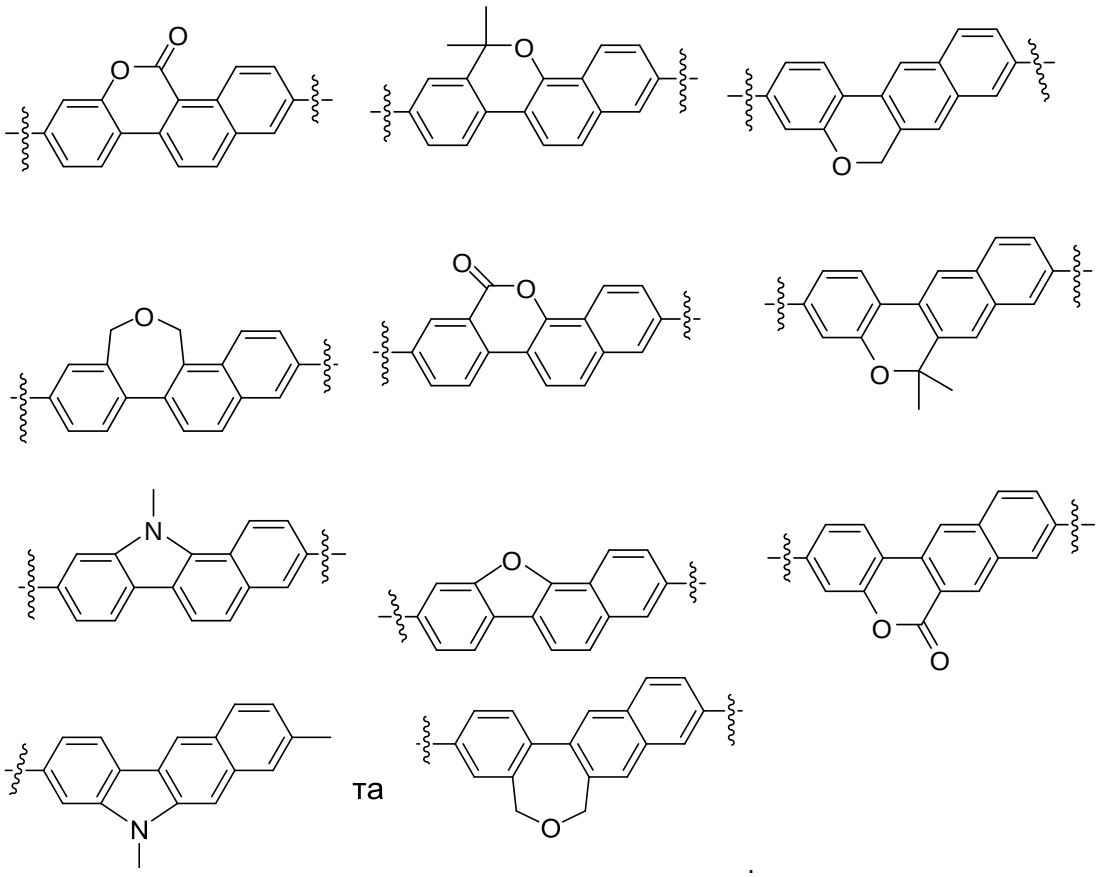
причому зазначена система кілець необов'язково заміщена одним або більшою кількістю R^{A1} або R^{A3}.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W вибраний з:



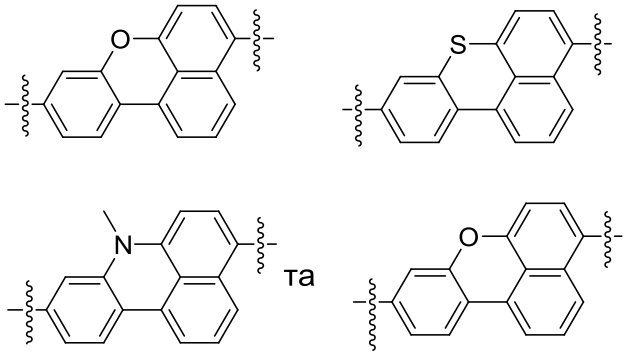
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W вибраний з:





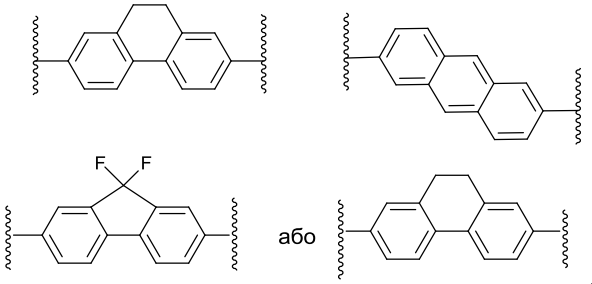
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W вибраний з:



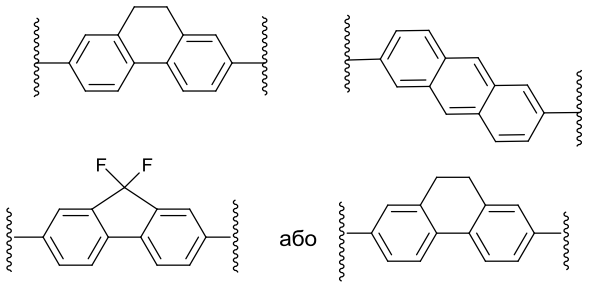
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою



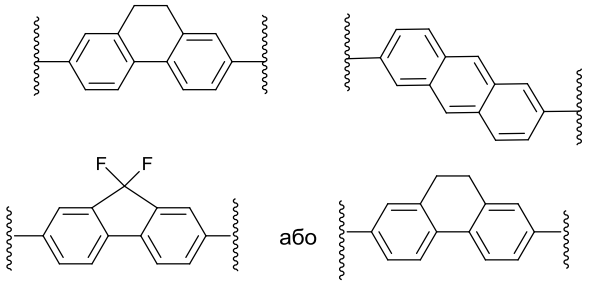
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою



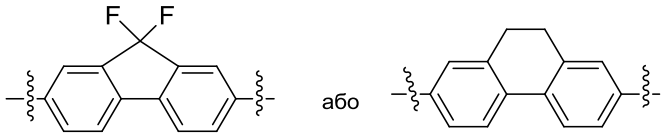
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою



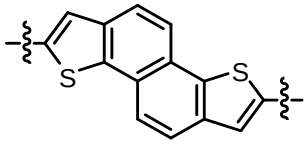
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу W являє собою



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний X^A в складі W відсутній.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу t дорівнює 0, 9, 10 або 11.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M^0 являє собою імідазоліл і M^9 являє собою бензімідазоліл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) містить групу M^9-W^2-M^9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою M^0.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою імідазоліл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою M^9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний M являє собою бензімідазоліл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу один M являє собою M^0 і один M являє собою M^9.

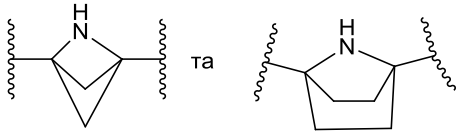
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу один M являє собою імідазоліл і один M являє собою бензімідазоліл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний M незалежно являє собою 5-членне гетероарильне кільце.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний M являє собою 2,4-імідазоліл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою M^6.

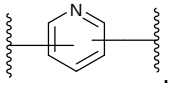
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M вибраний з:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою M^7.

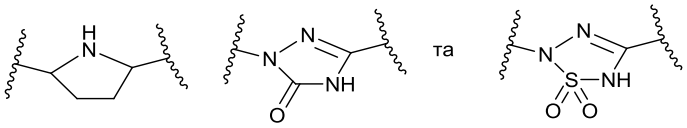
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою:



.

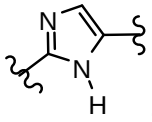
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою M^8.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою:



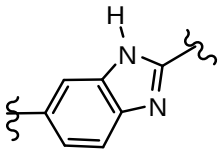
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M^0 являє собою:



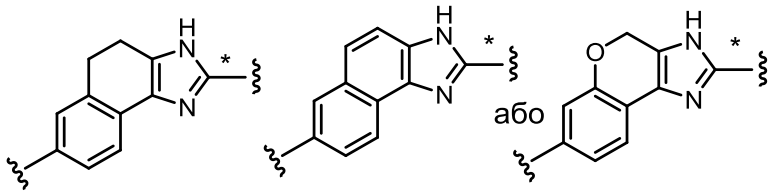
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M^9 являє собою:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою M^{11} і являє собою:



,

де * позначає місце приєднання до P.

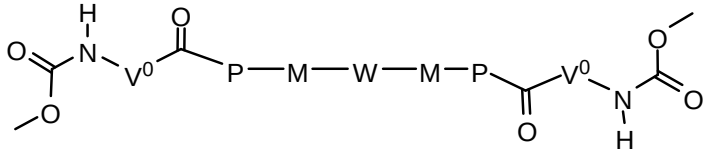
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia1): E-V-Z-P-M^0-W^6-M^9-P-Z-V-E (Ia1).

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia2): E^0-V^0-Z^0-P-M^0-W^6-M^9-P-Z^0-V^0-E^0 (Ia2)

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia3): E-V-Z-P^0-M^0-W^6-M^9-P^7-Z-V-E (Ia3).

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia4): E^0-V^0-Z^0-P^0-M^0-W^6-M^9-P^7-Z^0-V^0-E^0 (Ia4).

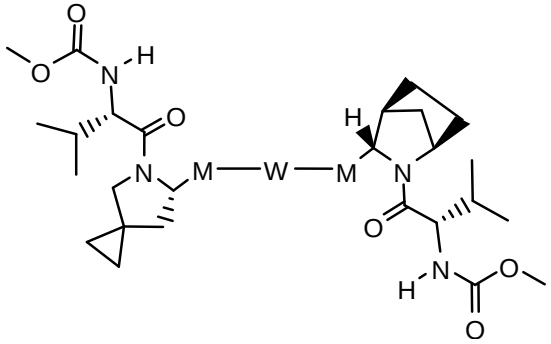
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia5):



(Ia5)

.

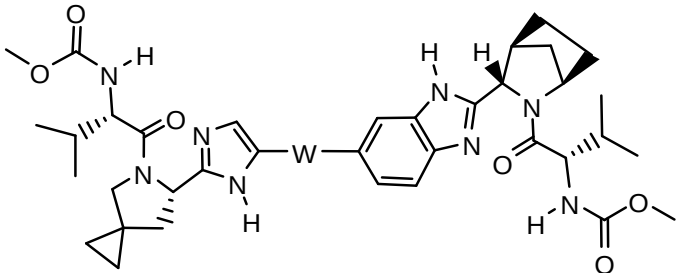
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia6):



(Ia6)

.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia7):



(Ia7)

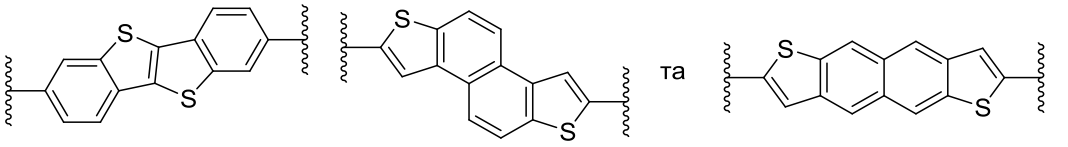
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia5), (Ia6) або (Ia7), де W являє собою W^2.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia5), (Ia6) або (Ia7), де W являє собою W^6.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia5), (Ia6) або (Ia7), де W являє собою W^8.

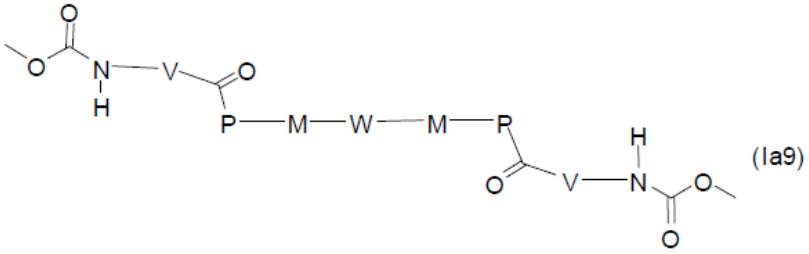
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia5), (Ia6) або (Ia7), де W являє собою W^{16}.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia5), (Ia6) або (Ia7), де W^{16} вибраний з:



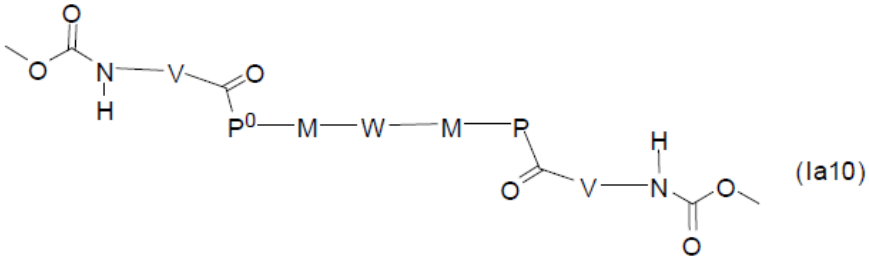
та

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia9).



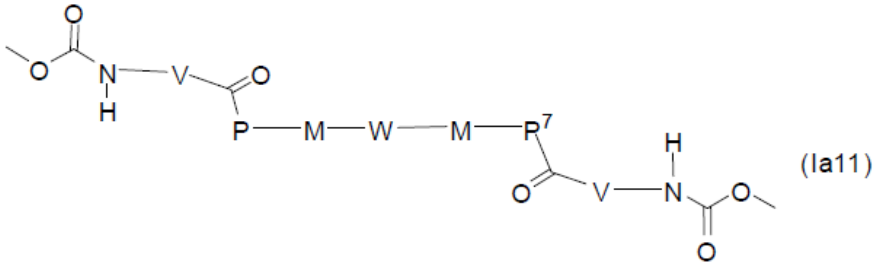
(Ia9)

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia10).



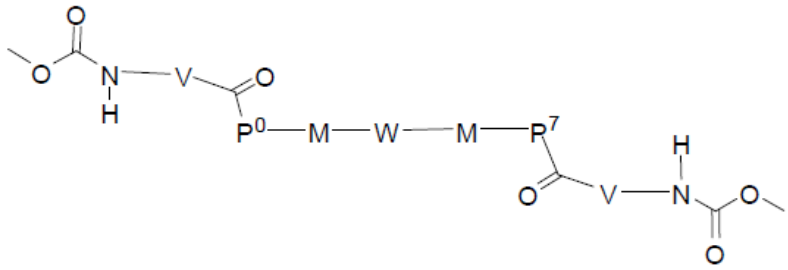
(Ia10)

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia11):



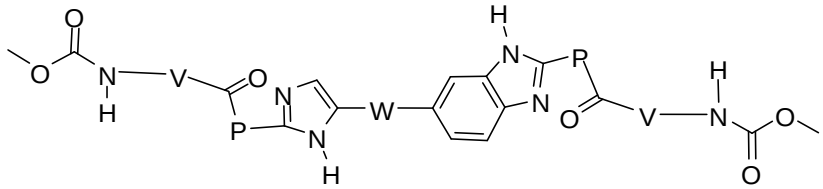
(Ia11)

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia12):



(Ia12)

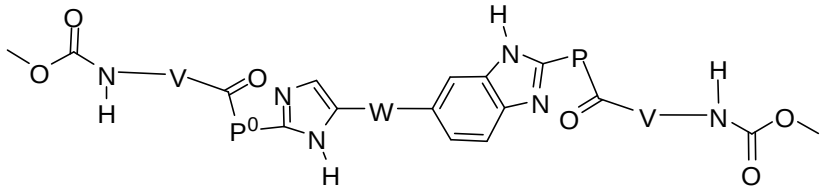
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia13):



(Ia13)

.

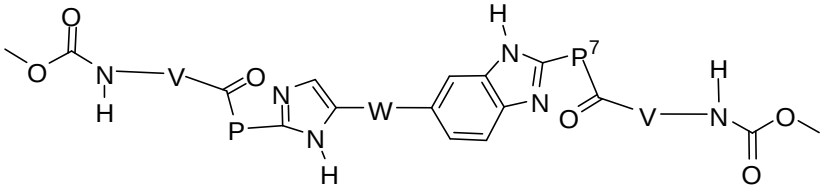
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia14):



(Ia14)

.

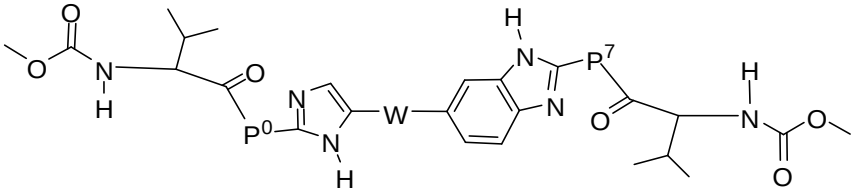
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia15):



(Ia15)

.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia16):



(Ia16)

.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8):

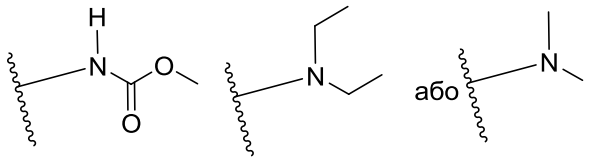
E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-W^r-M^{t1}-P^{u1}-Z^{v1}-V^{w1}-E^{x1} (Ia8),

де:

r дорівнює 2, 4, 6, 8, або 16; t дорівнює 0 або 10; u дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v дорівнює 0; w дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; x дорівнює 0; t1 дорівнює 9; u1 дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v1 дорівнює 0; w1 дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і x1 дорівнює 0.

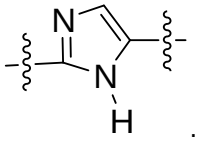
В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8) у якій: r дорівнює 6; t дорівнює 0 або 10; u дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v дорівнює 0; w дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; x дорівнює 0; t1 дорівнює 9; u1 дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v1 дорівнює 0; w1 дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і x1 дорівнює 0.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), де E^0 являє собою:



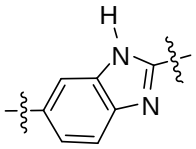
.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), де M^0 являє собою:



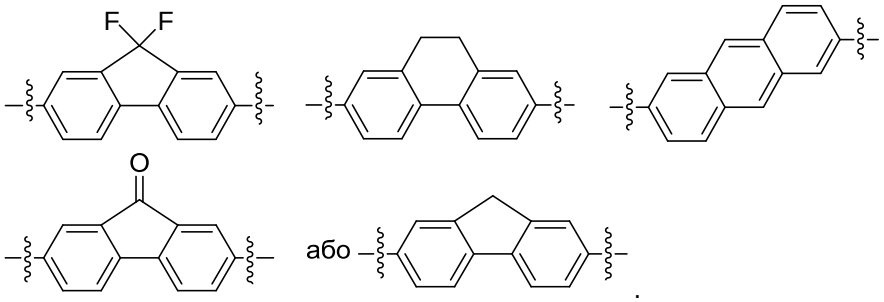
.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), де M^9 являє собою:



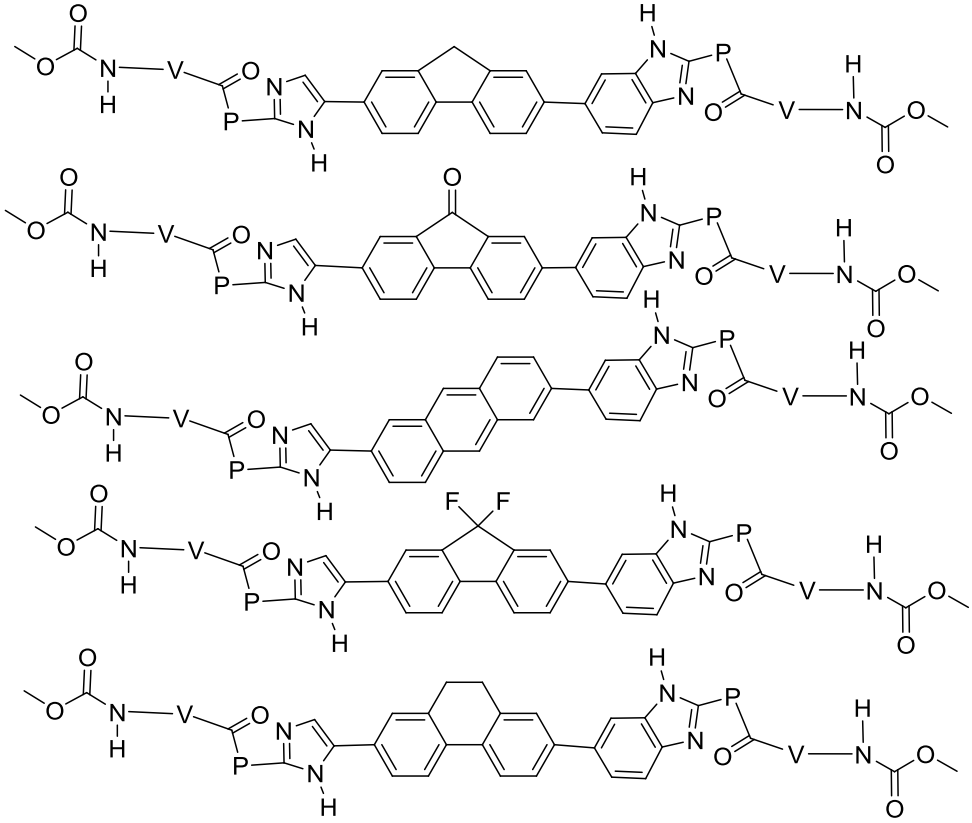
.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), причому R дорівнює 6 і W^6 являє собою:



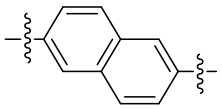
.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia), яка вибрана з:



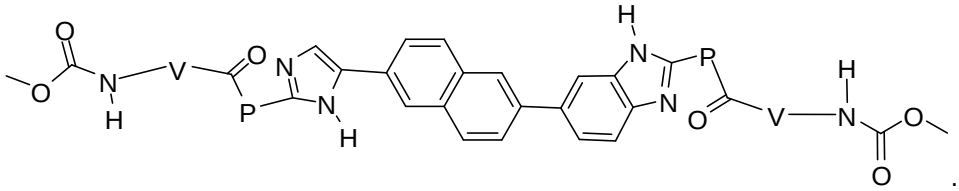
.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), причому R дорівнює 2, і W^2 являє собою:



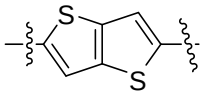
.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), яка являє собою:



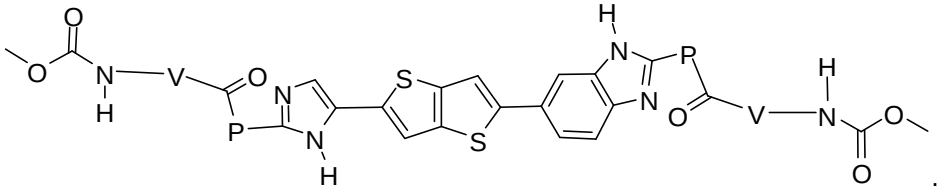
.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), причому R дорівнює 4, і W^4 являє собою:



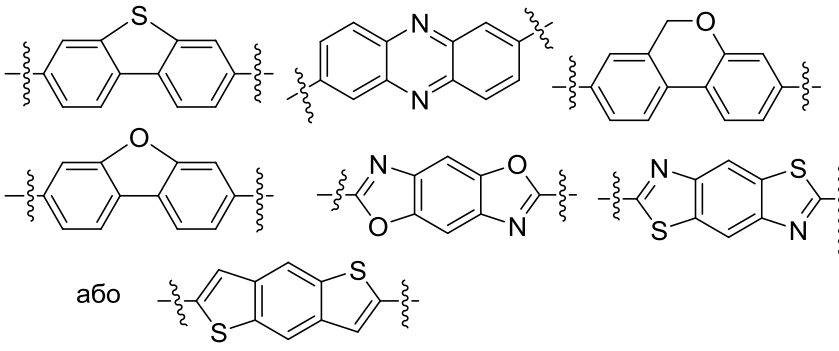
.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), яка являє собою:



.

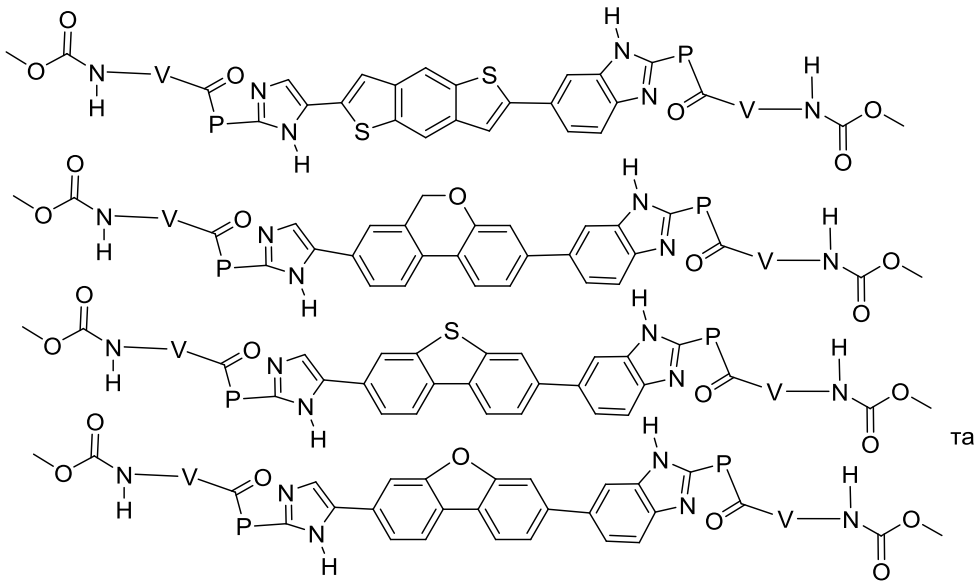
В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), причому R дорівнює 8, і W^8 являє собою:



або

.

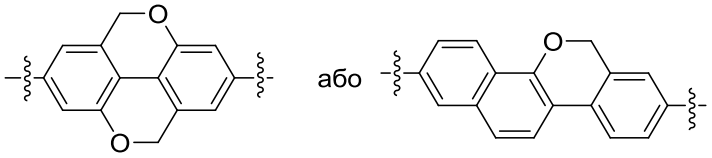
В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), яка вибрана з:



та

.

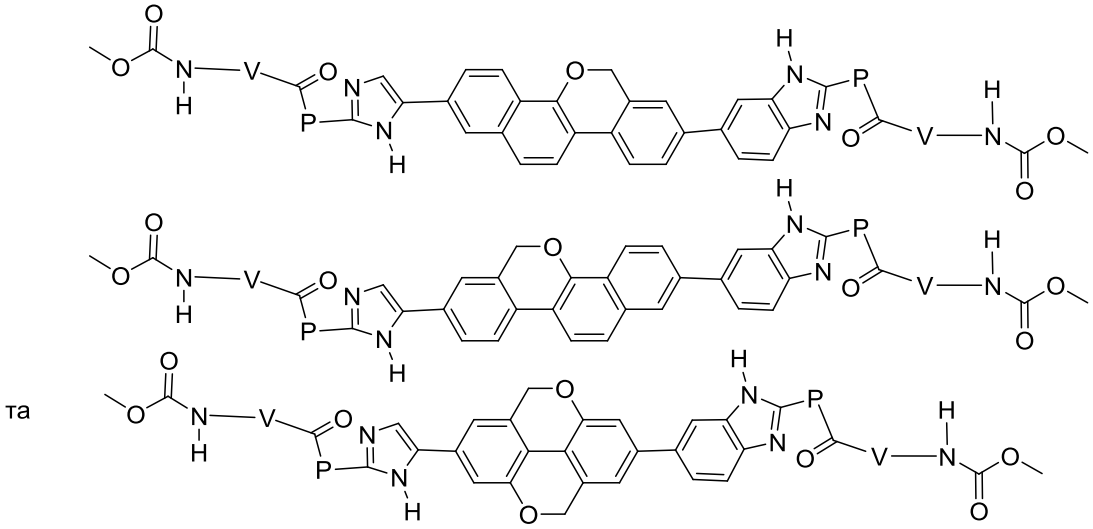
В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), причому R дорівнює 16, і W^{16} являє собою:



або

.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), яка вибрана з:



та

.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8) у якій: r дорівнює 6 або 8; t дорівнює 0 або 10; u дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v дорівнює 0; w дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; x дорівнює 0; t1 дорівнює 9; u1 дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v1 дорівнює 0; w1 дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і x1 дорівнює 0.

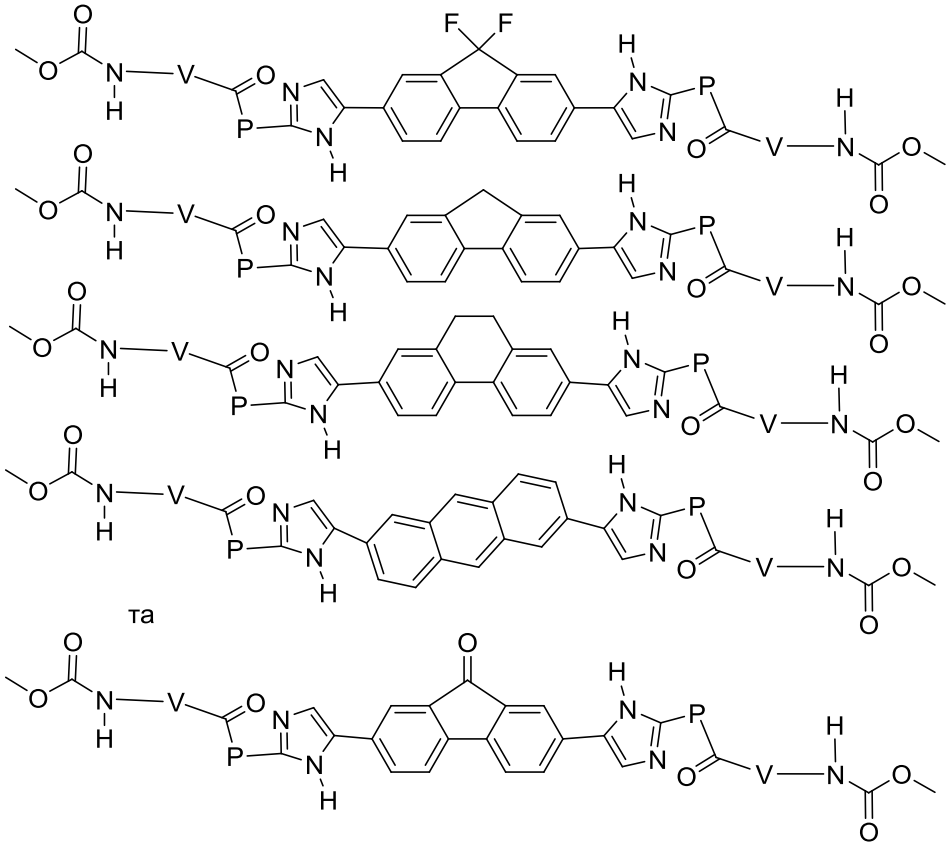
В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8) у якій: r дорівнює 6, або 8; t дорівнює 0 або 10; u дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v дорівнює 0; w дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; x дорівнює 0; t1 дорівнює 9; u1 дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v1 дорівнює 0; w1 дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і x1 дорівнює 0.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8) у якій: r дорівнює 6, або 8; t дорівнює 0 або 10; u дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v дорівнює 0; w дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; x дорівнює 0; t1 дорівнює 9; u1 дорівнює 1, 3, 5, 7, 8, 10, або 11; v1 дорівнює 0; w1 дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і x1 дорівнює 0.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8) у якій: r дорівнює 6 або 8; t дорівнює 0 або 10; u дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v

дорівнює 0; w дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; x дорівнює 0; t1 дорівнює 9; u1 дорівнює 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v1 дорівнює 0; w1 дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і x1 дорівнює 0.

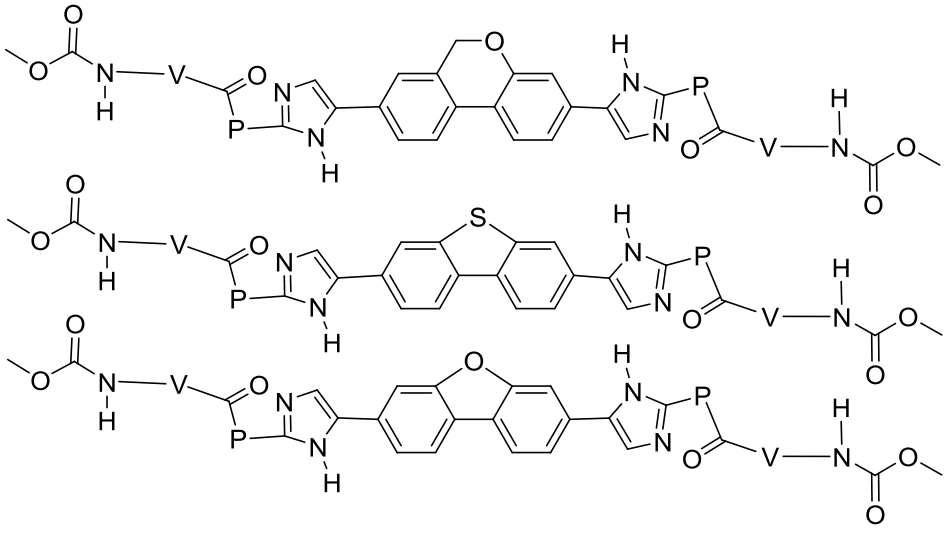
В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), яка вибрана з:



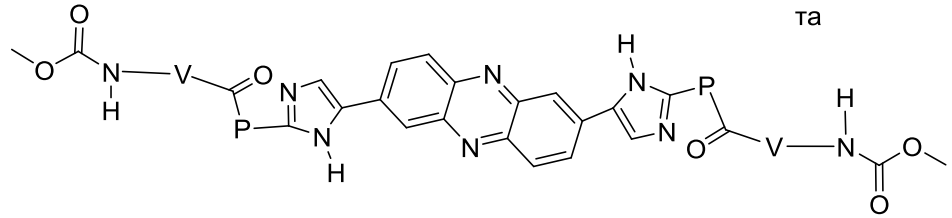
та

.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), яка вибрана з:



та

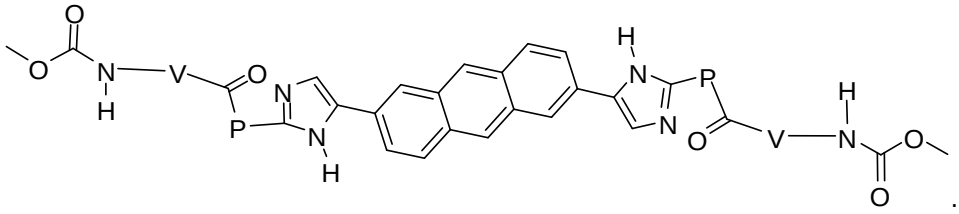


.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8) у якій: r дорівнює 6 або 8; t дорівнює 0 або 10; u дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v

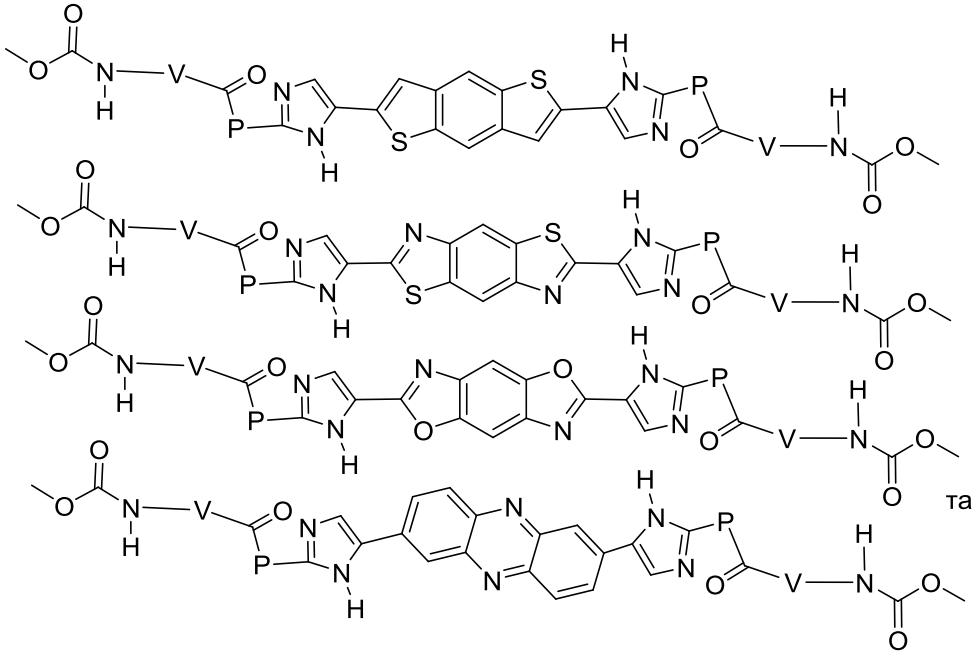
дорівнює 0; w дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; x дорівнює 0; t1 дорівнює 0 або 10; u1 дорівнює 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v1 дорівнює 0; w1 дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і x1 дорівнює 0.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), яка має формулу:



.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), яка вибрана з:

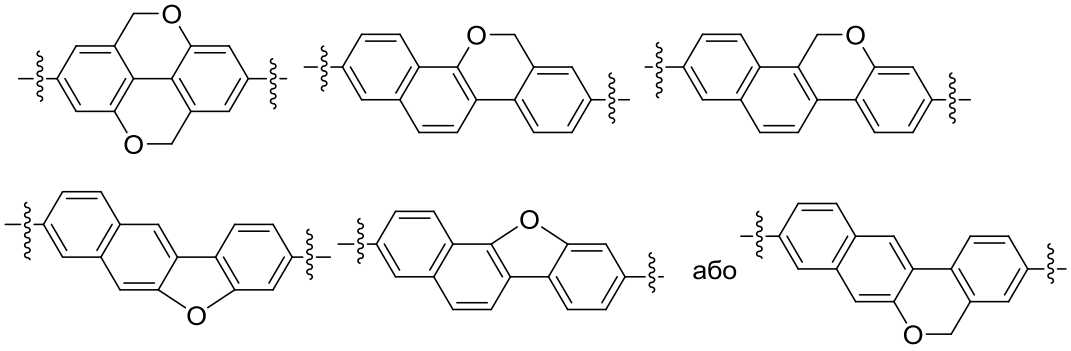


та

.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8) у якій: r дорівнює 16 або 18; t дорівнює 0 або 10; u дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v дорівнює 0; w дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; x дорівнює 0; t1 дорівнює 0 або 10; u1 дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; v1 дорівнює 0; w1 дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і x1 дорівнює 0.

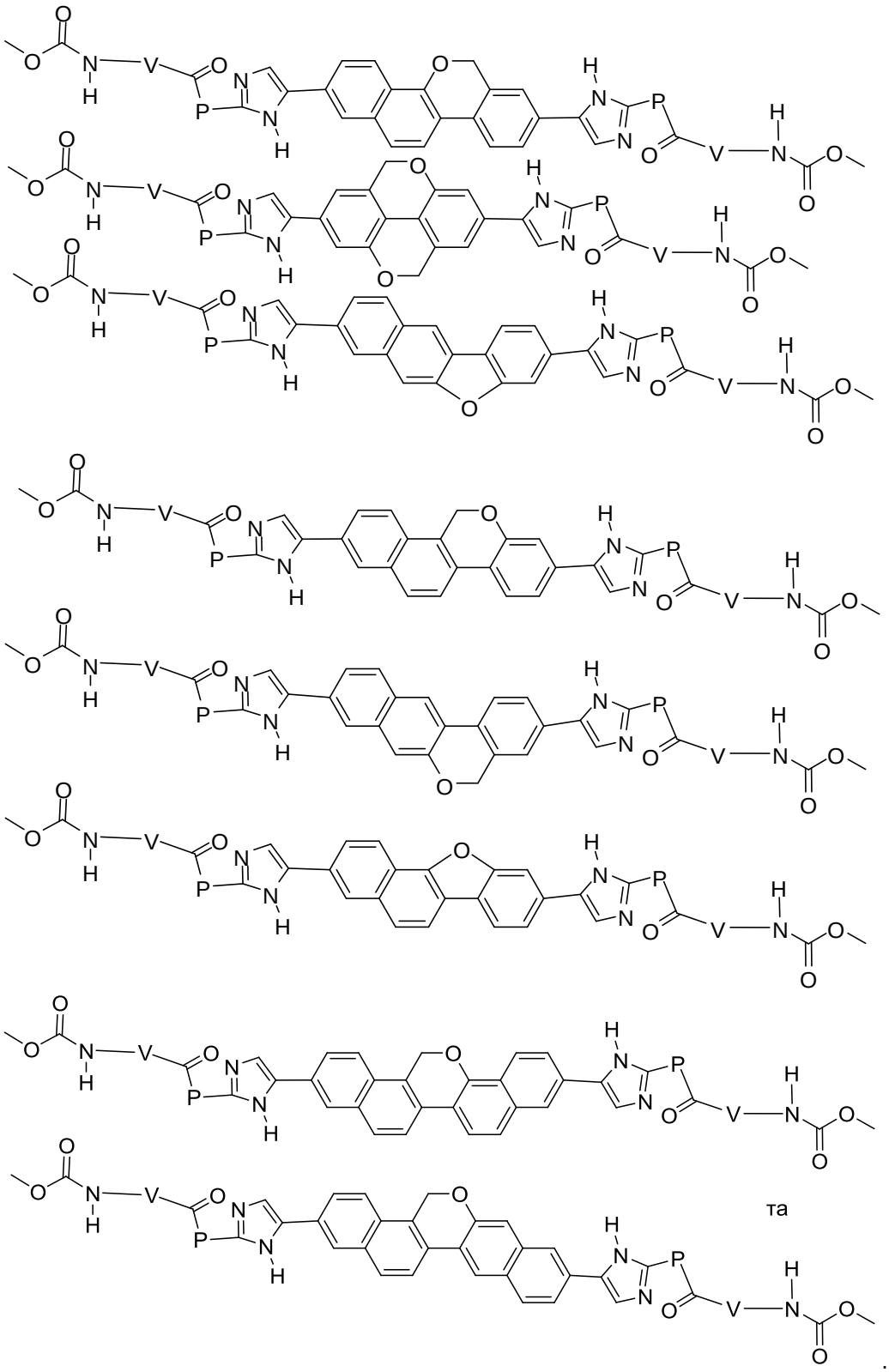
В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8) причому R дорівнює 16 і W^{16} являє собою:



або

.

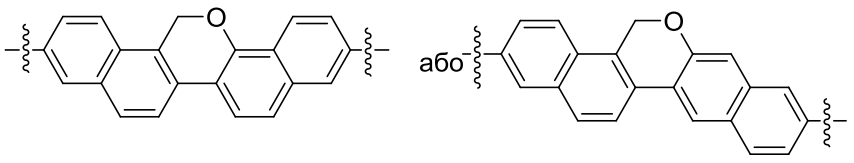
В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8), яка вибрана з:



та

.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia8) причому R дорівнює 18 і W^{18} являє собою:



.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули (Ia17):

E^0-V^w-Z^0-P^u-M^t-W^1-M^{12}-P^u-Z^0-V^w-E^0 (Ia17),

де:

кожний u дорівнює незалежно 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11;

кожний w дорівнює незалежно 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

t дорівнює 0, 9, 10 або 11;

W^1 являє собою зв'язок;

M^{12} являє собою ненасичений, частково ненасичений або насичений гексациклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

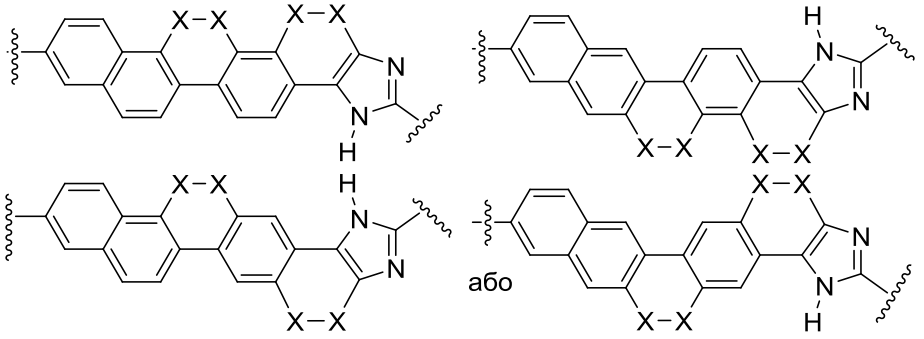
кожний R^{A1} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл.

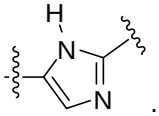
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia17), де M^{12} являє собою:



,

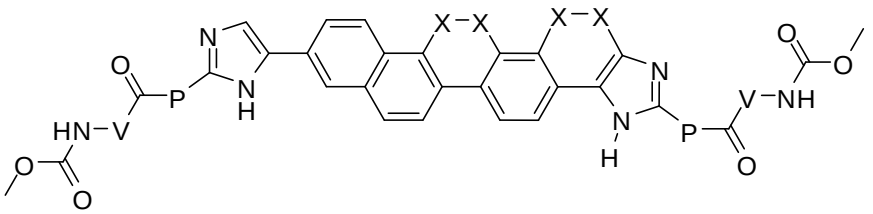
де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, і CH_2-O-CH_2.

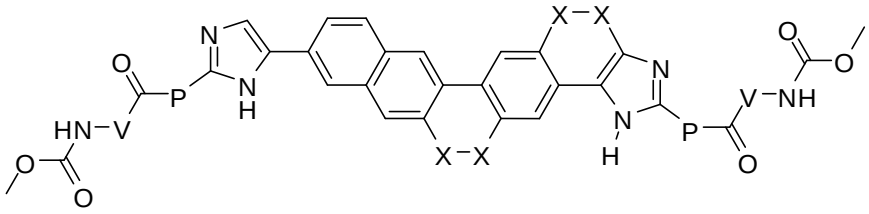
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia17), де M^0 являє собою:

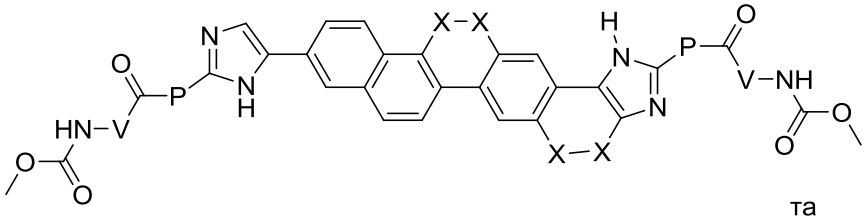


.

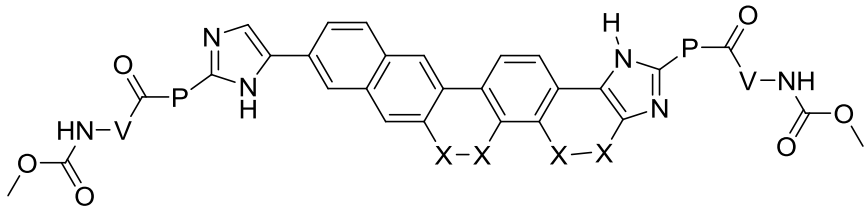
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia17), який вибраний з:







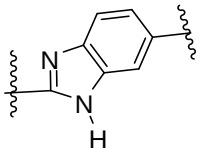
та



,

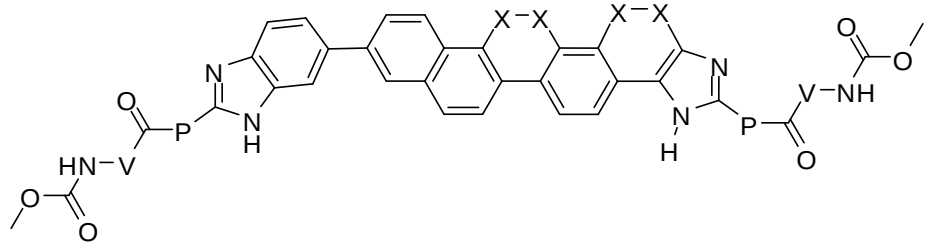
де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, і CH_2-O-CH_2; або фармацевтично прийнятна сіль або проліки такої сполуки.

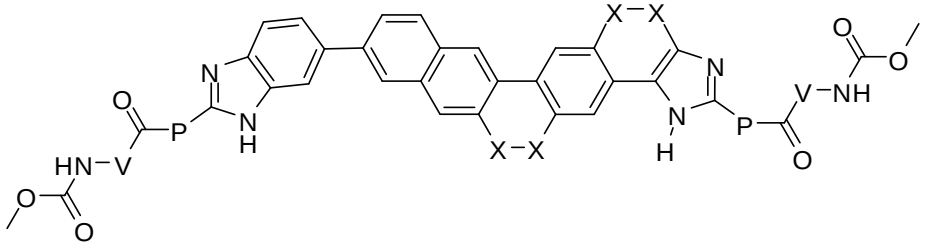
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia17), де M^9 являє собою:

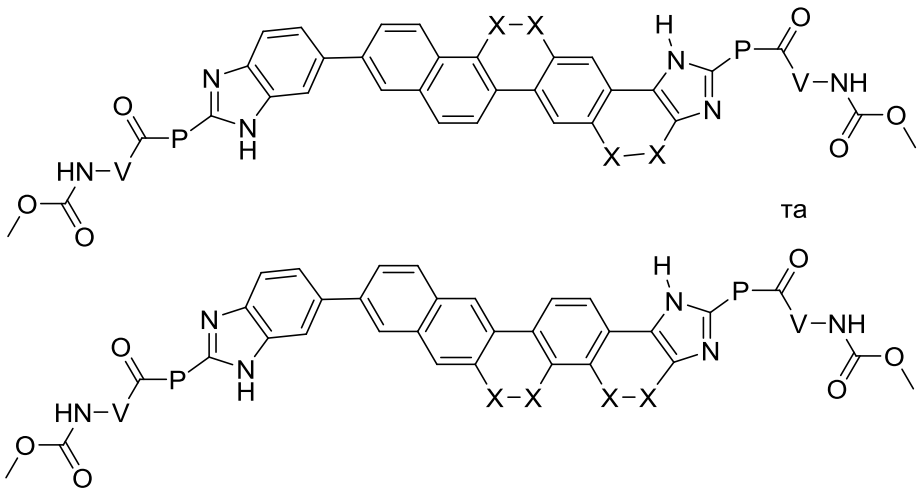


.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia17), яка вибрана з:





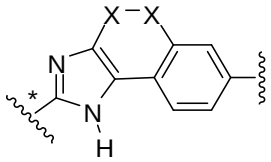


та

,

де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, і CH_2-O-CH_2; або фармацевтично прийнятна сіль або проліки такої сполуки.

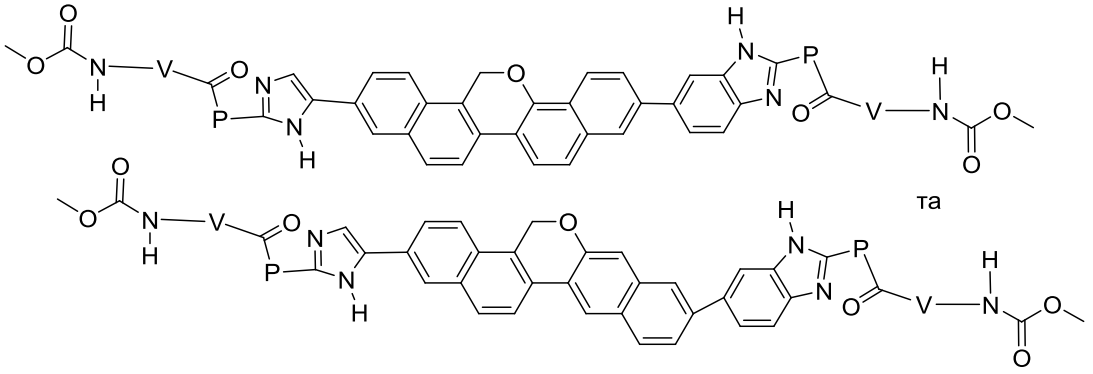
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia17), де M^{11} являє собою:



,

де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2; і де * позначає місце приєднання до P.

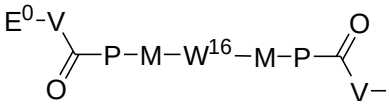
В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) вибрана з:



та

.

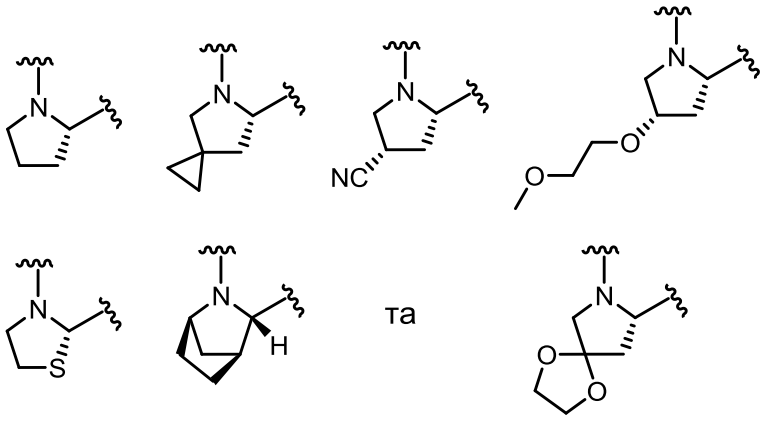
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia18):



(Ia18),

де:

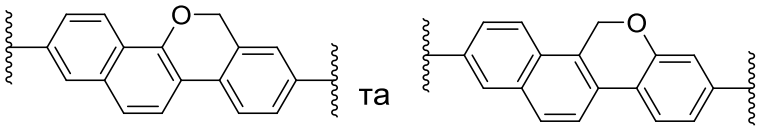
кожний P незалежно вибраний з наступних:



;

кожний M незалежно являє собою M^0, M^9, або M^{10}; і

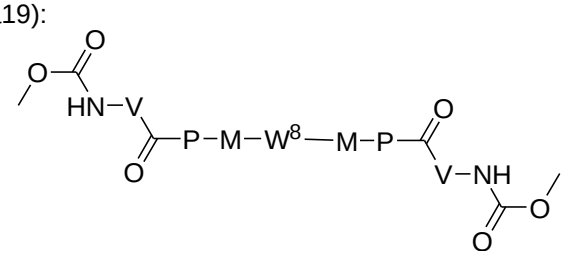
W^{16} вибраний з:



;

і або фармацевтично прийнятна сіль або проліки такої сполуки.

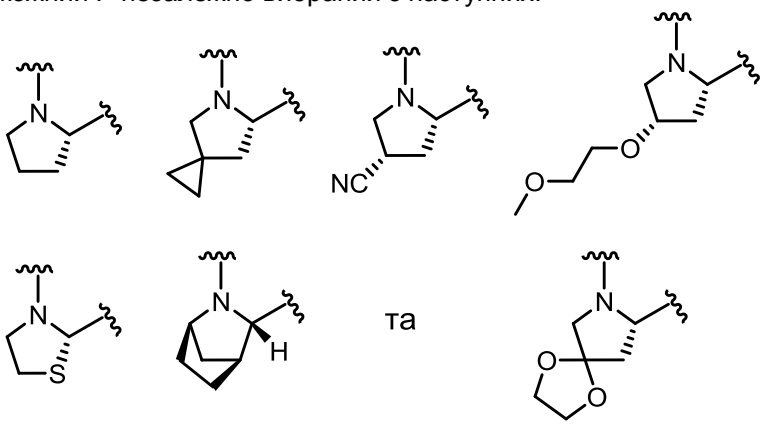
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia19):



(Ia19),

де:

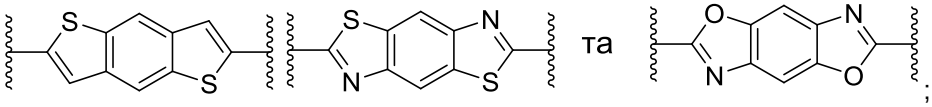
кожний P незалежно вибраний з наступних:



;

кожний M незалежно являє собою M^0, M^9, або M^{10}; і

W^8 вибраний з:

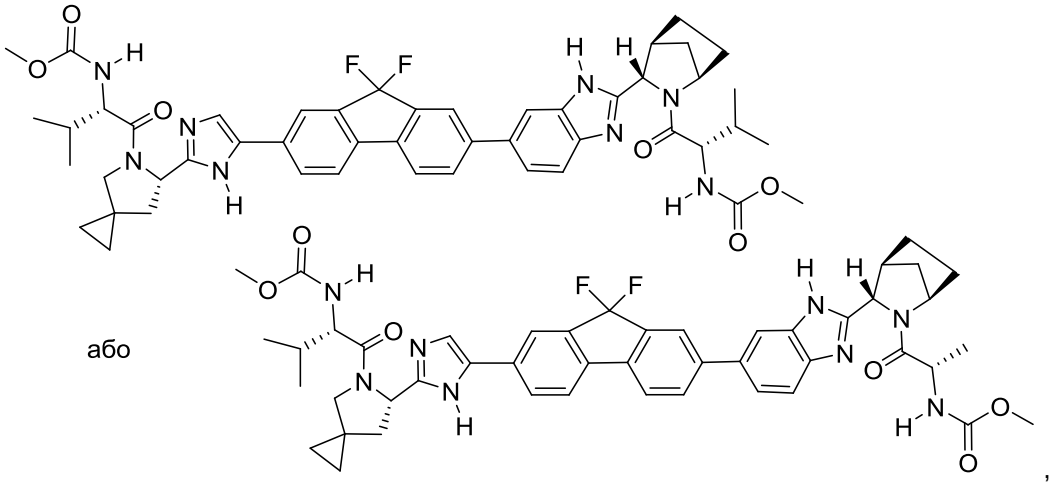


;

або фармацевтично прийнятна сіль або проліки такої сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia18) або (Ia19), причому кожний E^0 являє собою метоксикарбоніламіно.

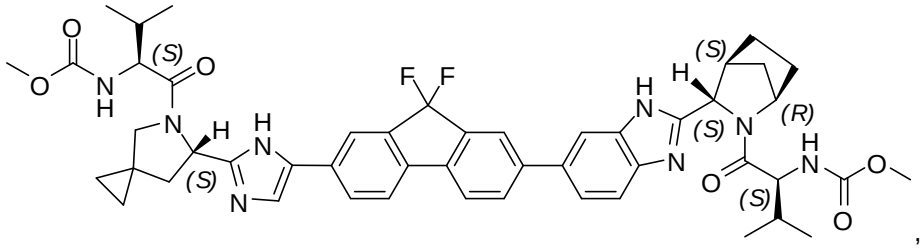
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою:



або

або фармацевтично прийнятна сіль, або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою:



або фармацевтично прийнятна сіль, або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули: R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули: R9-Z-P-M^0-W^6-M^9-P-Z-R9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ia) являє собою сполуку формули: R9-Z-P^0-M^0-W^6-M^9-P^7-Z-R9.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia) причому сума t, u, v, w і x не дорівнює 0.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з r, t, u, v, w і x не дорівнюють 0.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше три з r, t, u, v, w і x не дорівнюють 0.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше чотири з r, t, u, v, w і x не дорівнюють 0.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше пять з r, t, u, v, w і x не дорівнюють 0.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з r, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше один t вибраний з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, і 11.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з r, t, u, v, w і x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами (наприклад, один w і два з u можуть бути ненульовими, але варіант, коли ненульовими є тільки два з u, а інші r, t, v, w і x всі являють собою нульові групи, неприйнятний).

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше три з r, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше три з r, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше чотири з r, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше чотири з r, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше чотири з r, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше чотири з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), причому сума t, u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), причому сума r, u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), причому R дорівнює 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 і щонайменше один t не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), причому R і щонайменше один t, і щонайменше один u всі є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з u, w і t є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з r, u і w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з r, u і w не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше r і обидва з u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з u, v, w і x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше один з u і або w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з u і або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше дві w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де обидва з u є ненульовими і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де обидва t дорівнюють 9 і r дорівнює 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19 або 20.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), причому R дорівнює 1, 13 або 14; один t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11; і другий t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 або 11.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де один t дорівнює 0; другий t дорівнює 11; і r дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), причому R дорівнює 13; один t дорівнює 0; і другий t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), причому R дорівнює 13; один t дорівнює 11; і другий t дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де обидва t дорівнюють 11; і W не є зв′язком або r дорівнює 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), причому, якщо W являє собою зв'язок або W^1 відсутній, то один t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11 і другий t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де, якщо W являє собою W^r і r дорівнює 6 або 8, то щонайменше один t не дорівнює 0.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де, якщо обидва t дорівнюють 0, то r дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше один з t, u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше один з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з r, t, u, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше три з r, t, u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше чотири з r, t, u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з r, t, u, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше один t вибраний з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з r, t, u, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше три з r, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше три з r, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше чотири з r, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), причому сума t, u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), причому сума r, u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), причому R is 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, і щонайменше один t не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), причому R і щонайменше один t, і щонайменше один u всі є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з u, w і t є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з r, u і w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з r, u і w не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше r і обидва u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з u, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), причому сума u, v, w і x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше один з u або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше два з u або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де обидва u є ненульовими, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де обидва з u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де обидва w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку наступної формули (Ia35): E^x-V^w-Z^v-P^u-M^9-W^r-M^9-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ia35), причому R дорівнює 1, 13 або 14.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ia), де для сполуки формули (Ia35) щонайменше один з u, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) щонайменше два з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) щонайменше три з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) щонайменше чотири з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) щонайменше два з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) щонайменше чотири з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) сума u, v, w і x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) щонайменше один з u або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) щонайменше два з u або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) обидва u є ненульовими, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) обидва з u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia35) обидва w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку наступної формули (Ia36): E^x-V^w-Z^v-P^u-M^0-W^{13}-M^{11}-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ia36).

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) щонайменше один з u, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) щонайменше два з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) щонайменше три з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) щонайменше чотири з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) щонайменше два з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) щонайменше чотири з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) сума u, v, w і x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) щонайменше один з u або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) щонайменше два з u або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) обидва u є ненульовими, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) обидва з u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia36) обидва w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку наступної формули (Ia37): E^x-V^w-Z^v-P^u-M^{11}-M^{11}-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ia37).

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) щонайменше один з u, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) щонайменше два з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) щонайменше три з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) щонайменше чотири з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) щонайменше дві з u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше три з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) щонайменше чотири з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) сума u, v, w і x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) щонайменше один з u, або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) щонайменше два з u, або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) щонайменше один u не дорівнює нулю і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) обидва u є ненульовими і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) обидва з u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia37) обидва w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку наступної формули (Ia38): E^x-V^w-Z^v-P^u-M^0-W^r-M^0-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ia38), причому R дорівнює 6 або 8.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) щонайменше один з u, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) щонайменше два з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) щонайменше три з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) щонайменше чотири з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) щонайменше два u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) щонайменше чотири з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) сума u, v, w і x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) щонайменше один з u або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) щонайменше два з u або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) обидва u є ненульовими і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) обидва з u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу для сполуки формули (Ia38) обидва w є ненульовими.

Сполуки формули (Ib)

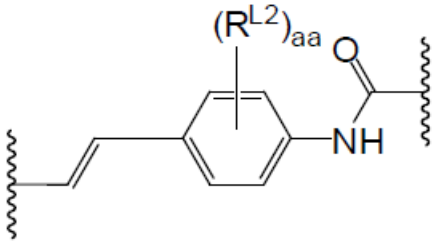
В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ib):

E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E (Ib),

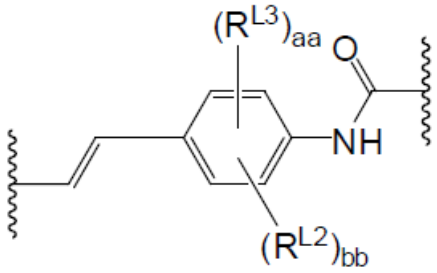
де:

L is-L^n;

кожний A вибраний з -A^s;
кожний M вибраний з -M^t;
кожний P вибраний з -P^u;
кожний Z вибраний з -Z^v;
кожний V вибраний з -V^w;
кожний E вибраний з -E^x;
кожний n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 або 10;
кожний s дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 або 21;
кожний t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11;
кожний u дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13 або 14;
кожний v дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;
кожний w дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21;
кожний x дорівнює 0 або 1;
причому сума n, s, t, u, v, w і x не дорівнює 0;
кожний L^0 незалежно являє собою:

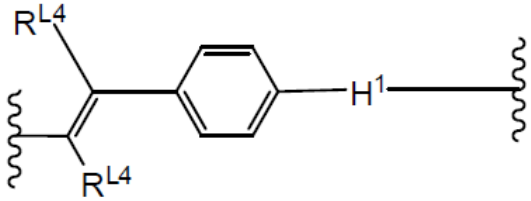


у якій:
кожний R^{L2} незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, алкокси, алкіл, галоген і галоалкіл; і
кожний aa незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4;
кожний L^1 незалежно являє собою:



,

у якій:
кожний R^{L2} незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, алкокси, алкіл, галоген і галоалкіл;
кожний R^{L3} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; і
кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;
кожний bb дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; кожний aa дорівнює 1, 2, 3 або 4; і сума bb і aa дорівнює 1, 2, 3 або 4;
кожний L^2 незалежно являє собою:



,

де:
фенільне кільце, показане в L^2 необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл,

арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^{L4} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл або гетероцикл;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл; і

кожний H^1 являє собою 5-членний насичений, частково ненасичений або ароматичний цикл, що містить один або більше гетероатомів;

кожний L^3 незалежно являє собою конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^4 незалежно являє собою конденсовану трициклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^5 незалежно являє собою -CR=CR-конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

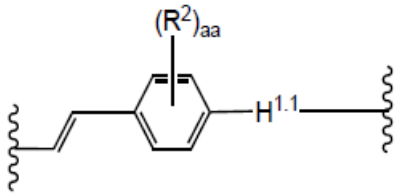
R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^6 незалежно являє собою -CR=CR-конденсовану трициклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^7 незалежно являє собою:



де:

кожний $H^{1.1}$ незалежно являє собою конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю R^2;

кожний R^2 незалежно вибраний з наступних: галоген, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-N(R^{L7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, і $-S(=O)_2NR^{L7}$;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл, або гетероцикл; і

кожний aa незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний L^9 незалежно являє собою конденсовану тетрациклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, галоген, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, алкоксіалкіл, арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкіл, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл або гетероцикл;

R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^{10} незалежно являє собою конденсовану пентациклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогало, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, алкоксіалкіл, арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкіл, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл, або гетероцикл;

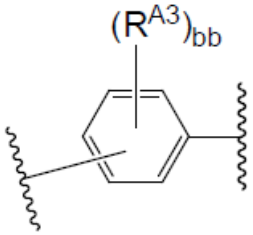
R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний L^{11} незалежно являє собою конденсовану насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему з шести кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогало, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, алкоксіалкіл, арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкіл, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл, або гетероцикл;

R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний A^0 незалежно являє собою:



,

де:

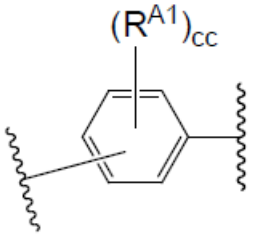
кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з

наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл; і кожний

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

кожний A^0 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, що включає один, два або три атоми азоту, причому зазначене кільце необов'язково заміщене 1, 2, 3 або 4 групами R^{A3};

кожний A^1 незалежно являє собою:



,

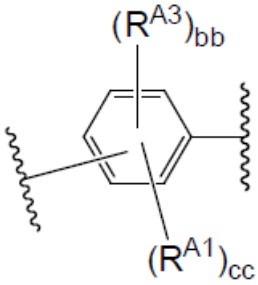
де:

кожний R^{A1} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; і

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

кожний cc незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4

кожний A^2 незалежно являє собою:



,

де:

кожний R^{A1} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

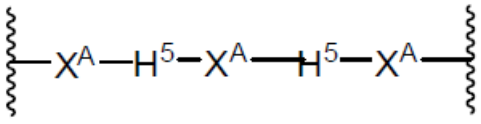
кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний bb дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; кожний cc дорівнює 1, 2, 3 або 4; і сума bb і cc дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний A^3 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, що включає один, два або три атоми азоту, причому зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю групR^{A1}, і при цьому зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{A3};

кожний A^4 незалежно являє собою:

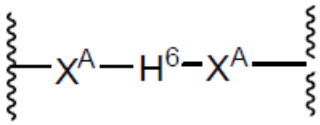


,

де:

кожний H^5 незалежно являє собою фенільне кільце або шестичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^5 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^5 незалежно являє собою:

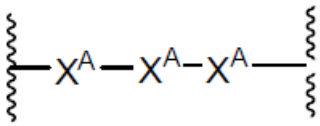


,

де:

кожний H^6 незалежно являє собою фенільне кільце або шестичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^6 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній; за умови, що щонайменше один X^A присутній і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^6 незалежно являє собою:

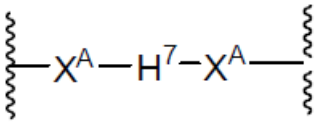


,

де:

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, аленіл, алкініл або відсутній; за умови, що щонайменше один X^A присутній і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^7 незалежно являє собою:



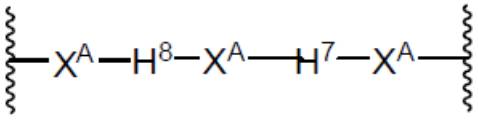
,

де:

кожний H^7 незалежно являє собою п'ятичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^7 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^8 незалежно являє собою:



,

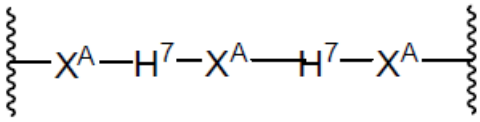
де:

кожний H^7 незалежно являє собою п'ятичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^7 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний H^8 незалежно являє собою фенільне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^9 незалежно являє собою:



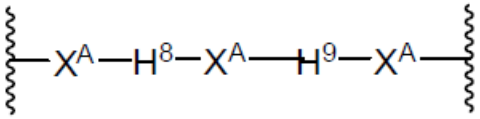
,

де:

кожний H^7 незалежно являє собою п'ятичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^7 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{10} незалежно являє собою:



,

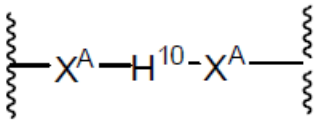
де:

кожний H^8 незалежно являє собою фенільне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний H^9 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{11} незалежно являє собою:



,

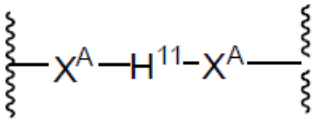
де:

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний H^{10} незалежно являє собою біциклічну систему кілець, що включає 5-15 атомів вуглецю, ненасичену, частково насичену або насичену, яка необов'язково спряжена з арилом, причому зазначений H^{10} необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл і (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; і

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл

кожний A^{12} незалежно являє собою:



,

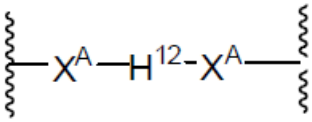
де:

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний H^{11} незалежно являє собою біциклічну систему кілець, що включає 5-15 атомів вуглецю, ненасичену, частково насичену або насичену, яка містить один або більше гетероатомів, необов'язково спряжених з арилом, причому зазначений H^{11} необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, і (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; і

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

кожний A^{13} незалежно являє собою:



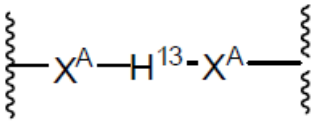
,

де:

кожний H^{12} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^1 і R^3; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{14} незалежно являє собою:



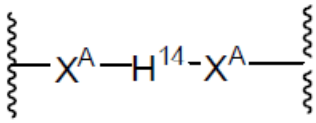
,

де:

кожний H^{13} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{15} незалежно являє собою:



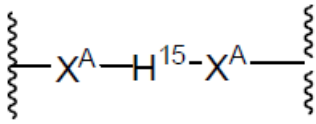
,

де:

кожний H^{14} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково насичений або насичений трициклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{16} незалежно являє собою:



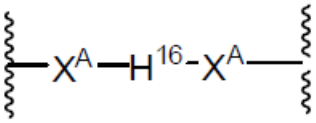
,

де:

кожний H^{15} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково насичений або насичений трициклічний карбоцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{17} незалежно являє собою:



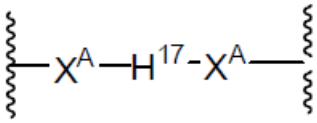
,

де:

кожний H^{16} незалежно являє собою конденсовану біциклічну карбоциклічну систему кілець, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{18} незалежно являє собою:



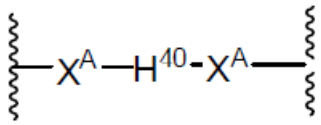
,

де:

кожний H^{17} незалежно являє собою конденсовану біциклічну систему кілець, що містить щонайменше один гетероатом, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний A^{21} незалежно являє собою:



,

де:

кожний H^{40} незалежно являє собою антиароматичну моноциклічну або конденсовану карбоциклічну систему кілець, причому зазначена карбоциклічна система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

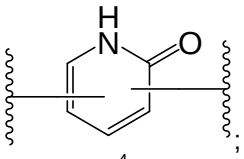
кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний M^0 незалежно являє собою п'ятичленну гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше з наступних: алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, галоалкіл, (NR^aR^b)карбоніл і триалкілсилілалкоксіалкіл;

кожний M^1 незалежно вибраний з наступних: -C(=O)NH-, -C(=O)NH-$C(R^M)_2$-, -NHC(=O) -, -$C(R^M)_2$NHC(=O)-, -NHC(=O)N R^M -, -NHC(=O)O-; при цьому кожний R^M незалежно вибраний з H і алкілу;

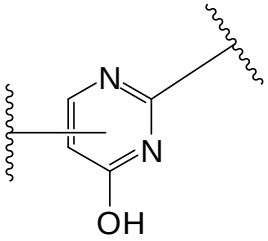
кожний M^2 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний M^3 незалежно являє собою:



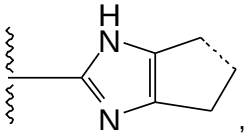
;

кожний M^4 незалежно являє собою:



;

кожний M^5 незалежно являє собою:



,

де зв'язок, позначений ---,спряжений з кільцем, визначеним для P;

кожний M^6 незалежно являє собою біциклічну місткову систему кілець, що містить 5-15 гетероатомів, в якій щонайменше один атом являє собою гетероатом;

кожний M^7 незалежно являє собою піридиїл;

кожний M^8 незалежно являє собою частково насичене або насичене п'ятичленне кільце, яке містить один або більше гетероатомів і яке необов'язково заміщене одним або більше оксо;

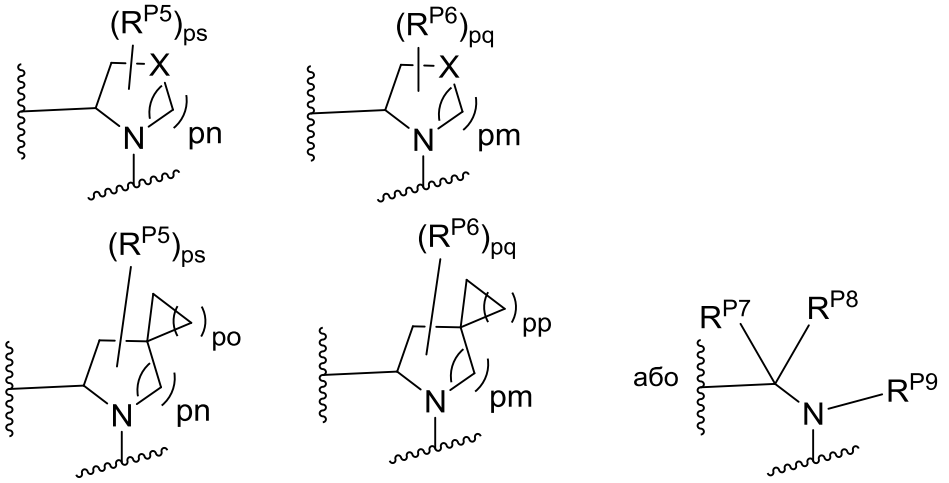
кожний M^9 незалежно являє собою конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю $R^{P11;}$

кожний M^{10} незалежно являє собою п'ятичленну гетероарильну групу;

кожний M^{11} незалежно являє собою конденсовану трициклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну систему кілець, яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю оксогруп гало, -R^{M7}, -OR^{M7}, -SR^{M7}, -$N(R^{M7})_2$, -CF_3, -CCl_3, -OCF_3,-CN, -NO_2, -$N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, -$C(=O)R^{M7}$, -$OC(=O)R^{M7}$, -$C(O)OR^{M7}$, -$C(=O)NR^{M7}$, -$S(=O)R^{M7}$, -$S(=O)_2OR^{M7}$, -$S(=O)_2R^{M7}$, -$OS(=O)_2OR^{M7}$ або -$S(=O)_2NR^{M7}$;

кожний R^{M7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл, або гетероцикл;

кожний P^0 незалежно являє собою:



де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; R^{Pa} і R^{Pb} кожний незалежно являє собою H, алкіл, арил або арилалкіл; або R^{Pa} і R^{Pb} разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

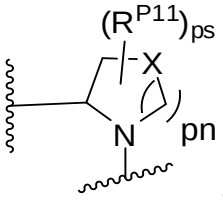
pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

R^{P7} і R^{P8} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, алкоксіалкіл, алкіл, галоалкіл і $(NR^{Pa}R^{Pb})$алкіл; або R^{P7} і R^{P8} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють п'яти- або шестичленне насичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, вибраних з: NR^{Pz}, O і S; причому R^{Pz} вибраний з водню і алкілу;

R^{P9} вибраний з водню і алкілу;

кожний P^1 незалежно являє собою:



де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

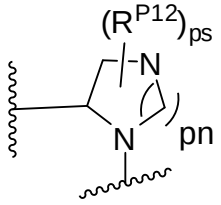
щонайменше один R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил,

арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; а інші R^{P11} незалежно вибрані з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^2 незалежно являє собою:



,

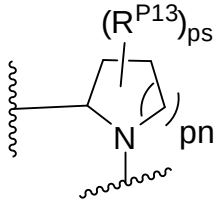
де:

кожний R^{P12}, незалежно вибраний з наступних: R^{P5}, R^{P11},$-C(=O)OR^h$, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^3 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

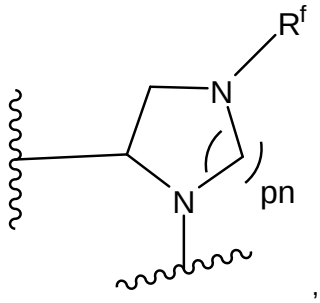
зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксогруп;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^4 незалежно являє собою кільце формули:



,

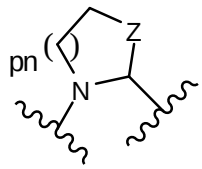
де:

зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P14}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; і де дві групи R^{P14}, взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^5 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

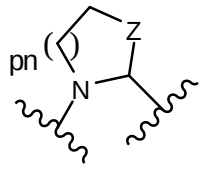
зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P15}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; і де дві групи R^{P15}, взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^6 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксо і необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P16}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

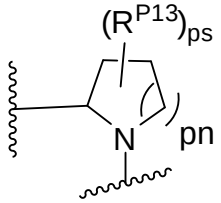
Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^7 являє собою місткове 5-15-членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке приєднане до іншої частини сполуки формули I за допомогою одного N-зв'язку і за допомогою одного C-зв'язку; причому зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} і R^{P11};

кожний P^8 незалежно являє собою кільце формули:



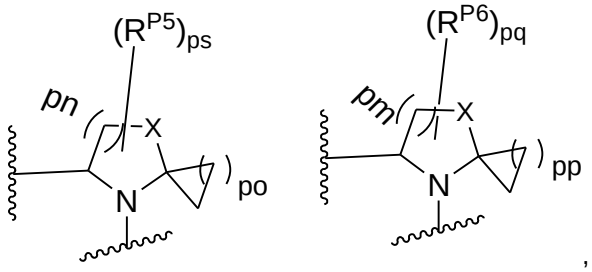
,

де:

ps дорівнює 2, 3, 4, 5 або 6;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; при цьому в принаймні одному випадку дві групи R^{P13}, які приєднані до одного і того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, зв'язані і утворюють 4-6-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{10} незалежно являє собою:



,

де:

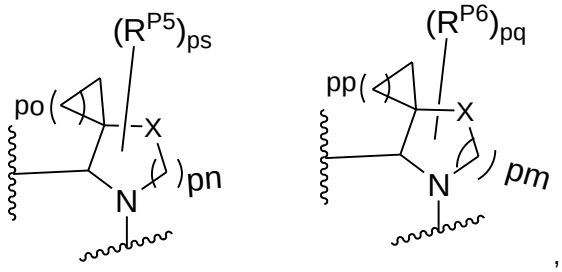
X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;
po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;
кожний P^{11} незалежно являє собою:



,

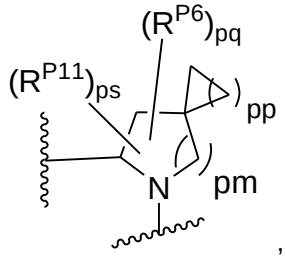
де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10}, і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;
pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;
po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;
кожний P^{12} незалежно являє собою:



,

де:

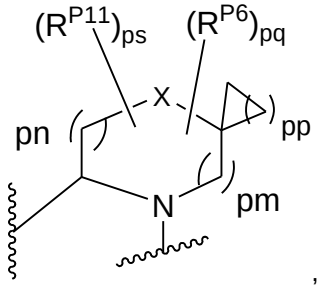
кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq незалежно являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;
pm незалежно являє собою 0, 1 або 2;
pp незалежно дорівнює 1, 2 або 3;
ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксиалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; а інші R^{P11} незалежно вибрані з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси,

гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{13} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2 або NR^h;

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і -$NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

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

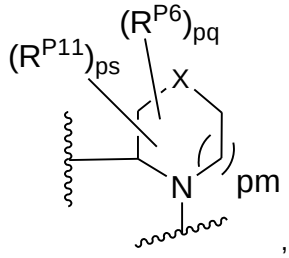
pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2 але сума pn і pm більша нуля;

pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, -$NR^{hh}R^h$, ($NR^{hh}R^h$)алкіл, ($NR^{hh}R^h$)карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, -$S(=O)_2R^h$, -$C(=O)R^h$, -$C(=O)NR^hR^h$, R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{14} незалежно являє собою:



,

де:

зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксогруп;

X являє собою NR^f;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

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

pm незалежно являє собою 0, 1 або 2;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

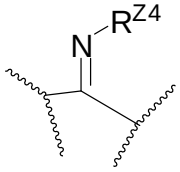
кожний $-Z^0-$ являє собою -C(=O)- або -C(=S)-;

кожний $-Z^1-$ незалежно являє собою зв'язок або $-C(R^{Z1})_2-$; при цьому кожний R^{Z1} незалежно являє собою H, алкіл, галоалкіл або галоген;

кожний $-Z^2-$ незалежно являє собою насичений або частково ненасичений (C_3-C_8)циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний $-Z^3-$незалежно являє собою насичене, частково ненасичене або ароматичне 4-8-членне гетероароматичне або гетероарильне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

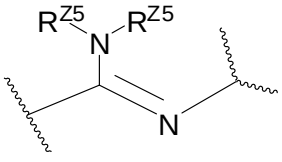
кожний $-Z^4-$ незалежно являє собою:



,

причому кожний R^{Z4} незалежно являє собою H, алкіл, ціано, арил або гетероарил;

кожний $-Z^5-$ незалежно являє собою:



,

причому кожний R^{Z5} незалежно являє собою H, алкіл, ціано, арил або гетероарил; або два R^{Z5} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю оксогруп і однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний $-Z^6-$ незалежно являє собою $-C(R^{Z1})-$ і зв'язаний подвійним зв'язком з P; причому R^{Z1} незалежно являє собою H, алкіл, галоалкіл або галоген;

кожний E^0 незалежно являє собою $-NR^{Ec}R^{Ed}$, де

R^{Ec} і R^{Ed} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл,

гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, -C(NCN)OR' і -C(NCN)NR^XR^Y, причому R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, і при цьому зазначена алкільна частина арилалкілу, арилалкілкарбоніл, гетероциклілалкіл і гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщені однією групою -NR^eR^f; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбонілу, арилалкілу, арилалкілкарбонілу, арилкарбонілу, арилоксикарбонілу і арилсульфонілу, зазначений гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкілу, гетероциклілалкілкарбонілу, гетероциклілкарбонілу і гетероциклілоксикарбонілу, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

кожний E^1 незалежно являє собою -OC(=O)$NR^{Ee}R^{Ef}$ причому кожний R^{Ee} і R^{Ef} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, -C(NCN)OR' і -C(NCN)NR^XR^Y, причому R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, і при цьому алкільна частина арилалкілу, арилалкілкарбоніл, гетероциклілалкіл і зазначений гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщені однією групою -NR^eR^f; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбонілу, арилалкілу, арилалкілкарбонілу, арилкарбонілу, арилоксикарбонілу і арилсульфонілу, зазначений гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкілу, гетероциклілалкілкарбонілу, гетероциклілкарбонілу і гетероциклілоксикарбонілу, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро; або причому R^{Ee} і R^{Ef} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

кожний V^0 незалежно являє собою H, алкіл, арилалкіл, алкеніл, CO, циклоалкілалкіл, циклоалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкілкарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкіл, -алкілсульфанілалкіл, арилалкоксіалкілкарбонілалкіл, карбоксіалкіл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбонілалкіл, гідроксіалкіл, NRRCOалкіл;

і при цьому в арилалкілі алкіл може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси;

і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)алкіл, оксогрупа, і -$P(O)OR_2$, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)алкіл і оксогрупа, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу; арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

кожний V^1 незалежно являє собою ціаноалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси,

циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^2 незалежно являє собою галоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^3 незалежно являє собою алкіл, який заміщений однією або більшою кількістю оксогруп, і який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, галоген, арил, алкеніл і ціано;

кожний V^4 незалежно являє собою галоалкоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і NRaRbC(=O)O-; Ra і Rb кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^5 незалежно являє собою -алкілсульфонілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^6 незалежно являє собою арилсульфоніл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^7 незалежно являє собою гетероциклосульфонілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^8 незалежно являє собою спіроциклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^9 незалежно являє собою спіроциклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{10} незалежно являє собою конденсований біциклічний циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{11} незалежно являє собою конденсований біциклічний циклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{12} незалежно являє собою містковий біциклічний циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{13} незалежно являє собою містковий біциклічний циклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{14} незалежно являє собою арилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{15} незалежно являє собою арилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{16} незалежно являє собою циклоалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси,

галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{17} незалежно являє собою циклоалкілалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{18} незалежно являє собою гетероциклооксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{19} незалежно являє собою гетероциклоалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{20} незалежно являє собою гетероарилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл; і

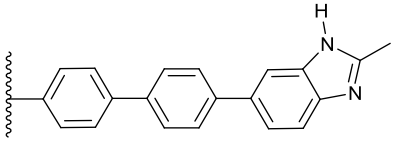
кожний V^{21} незалежно являє собою гетероарилалкілалкоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

або фармацевтично прийнятна сіль або проліки такої сполуки.

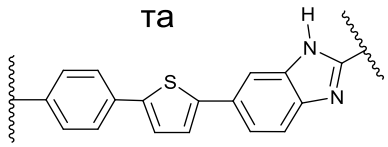
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу L являє собою L^3.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу L являє собою бензімідазоліл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу -A-L- вибраний з:

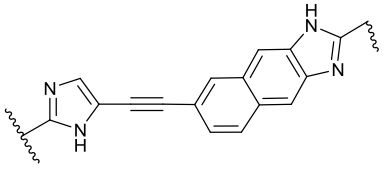


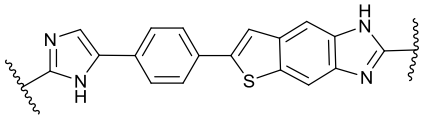
та

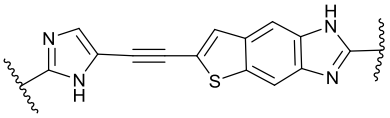


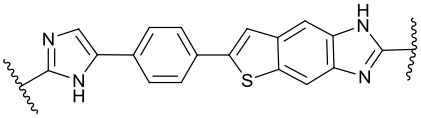
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу -M-A-L- вибраний з:

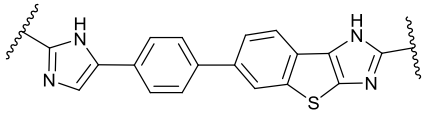








та



необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} і R^{P11}.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib1): E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{15}-L-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib1).

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib2): E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{15}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib2).

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib3): E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{15}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib3).

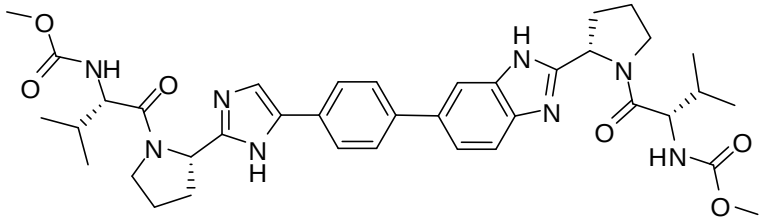
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib4): E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{16}-L-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib4).

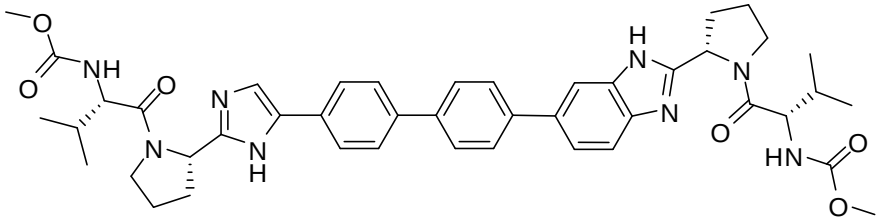
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib5): E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{16}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib5).

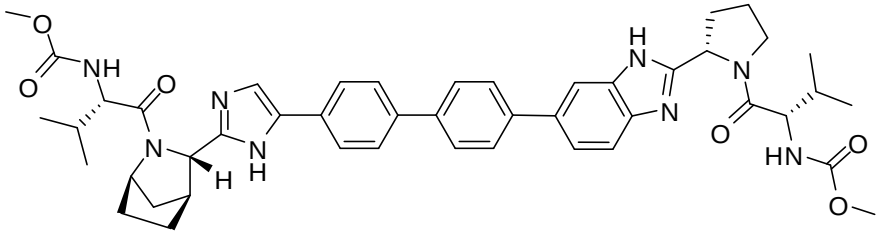
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib6): E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{16}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib6).

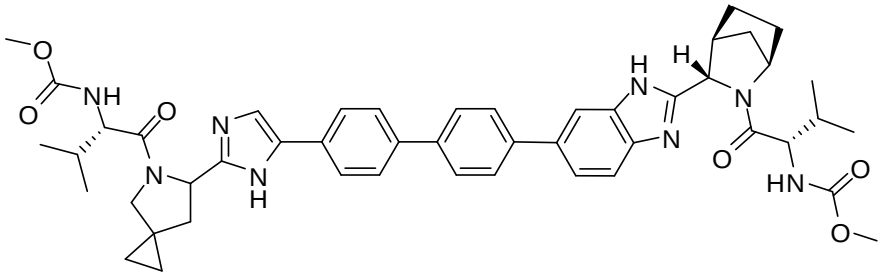
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib7): E^0-V^0-Z^0-P-M^9-A^{16}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib7).

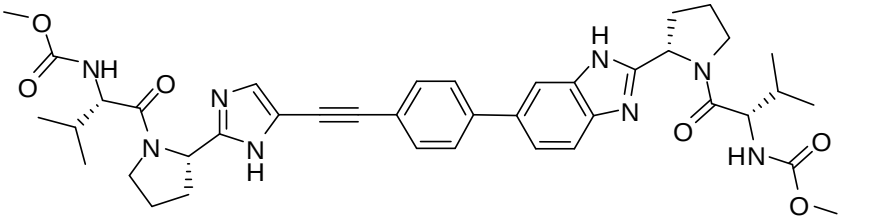
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою:

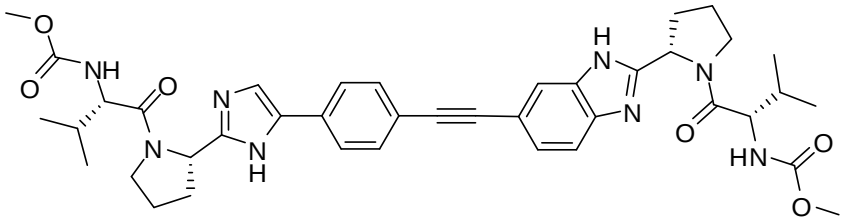


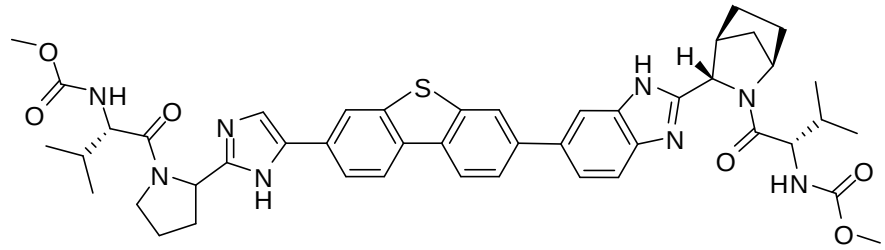


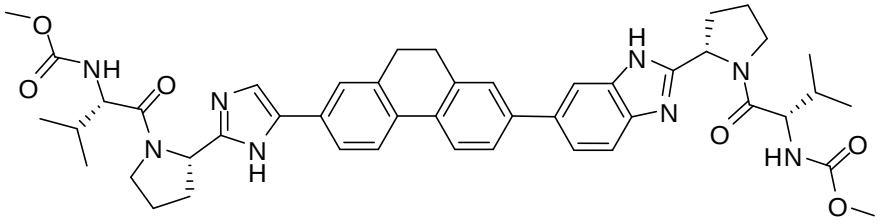


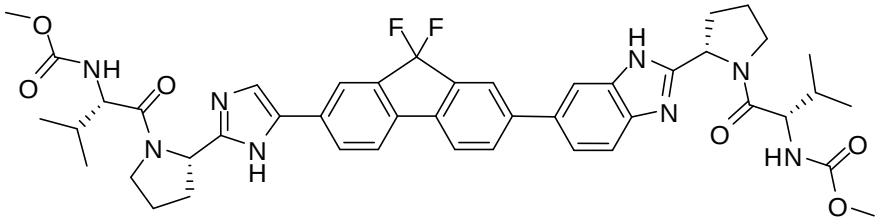


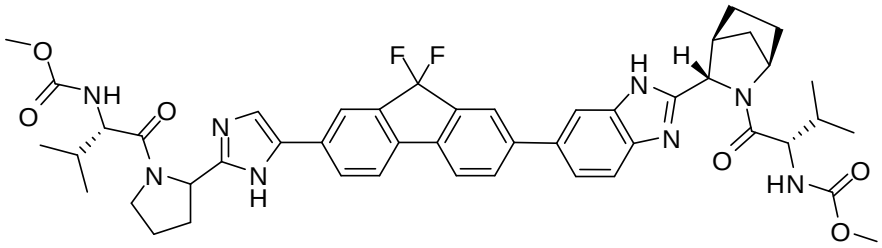


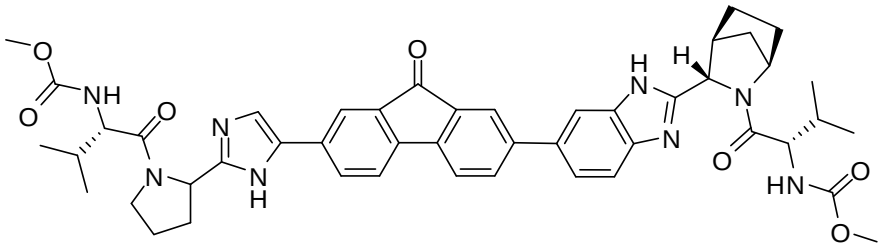


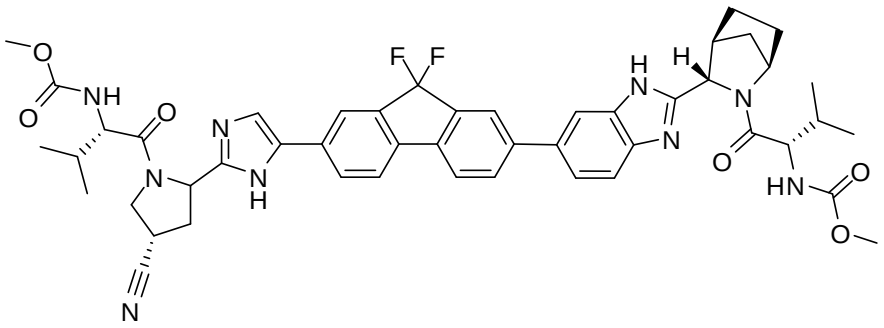


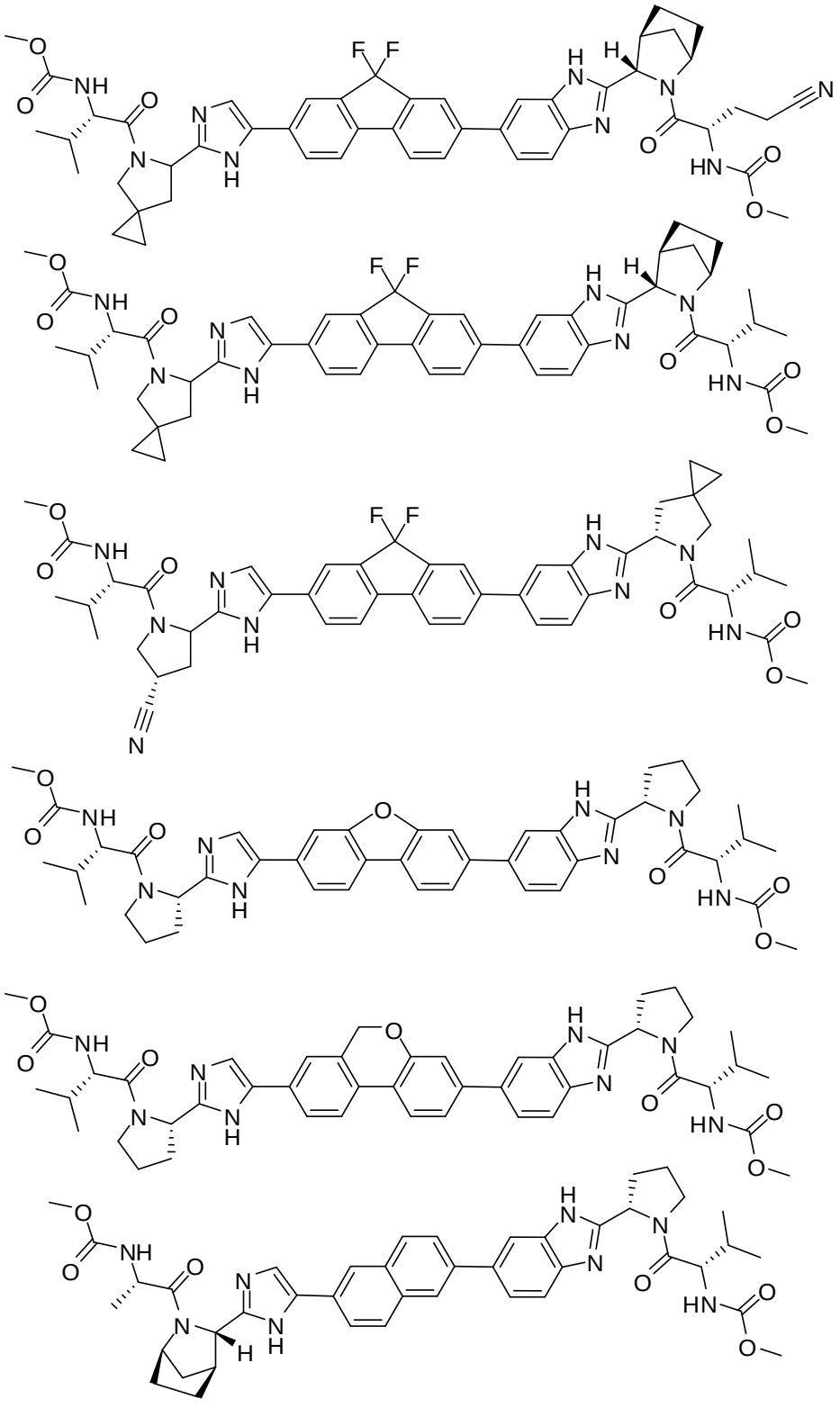


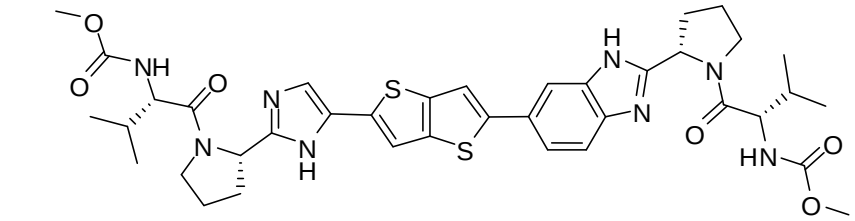


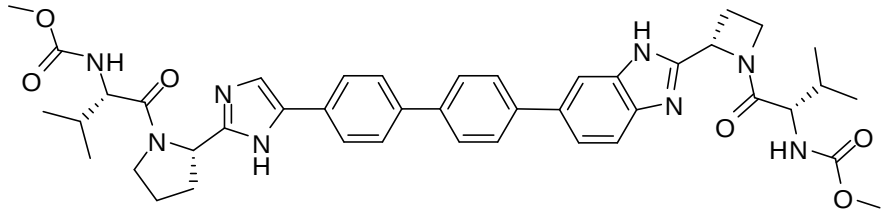


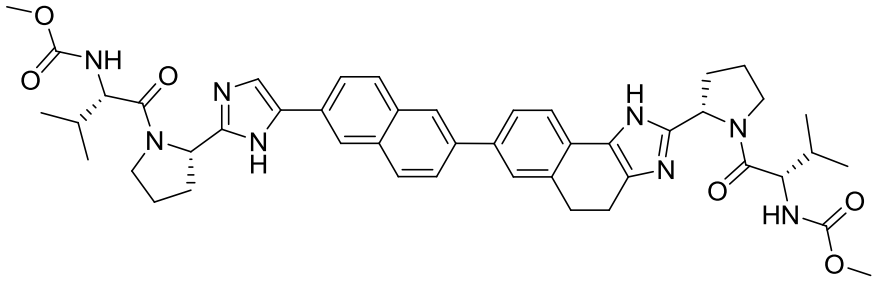




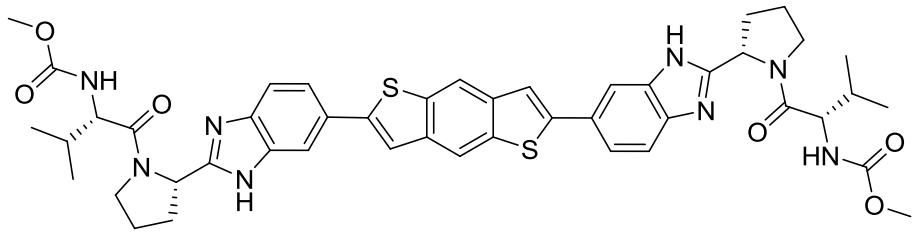








або



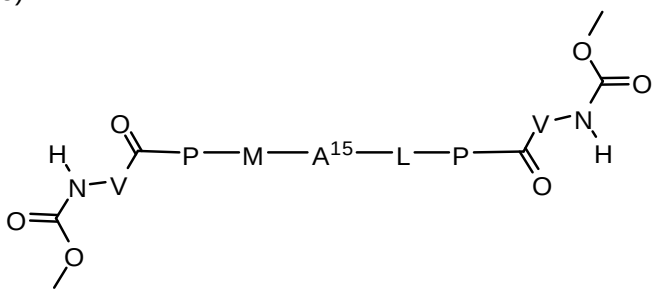
,

або фармацевтично прийнятна сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib60): E^0-V-Z^0-P-M-A^{15}-L-P-Z^0-V-E^0 (Ib60).

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib61): E^0-V-Z^0-P-M-A^{16}-L-P-Z^0-V-E^0 (Ib61).

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib35):



(Ib35)

,

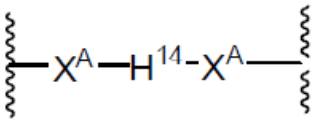
де:

V являє собою алкіл;

L являє собою бензімідазоліл;

M являє собою 5-членне гетероарильне кільце;

A^{15} являє собою:



кожний H^{14} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково насичений або насичений трициклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

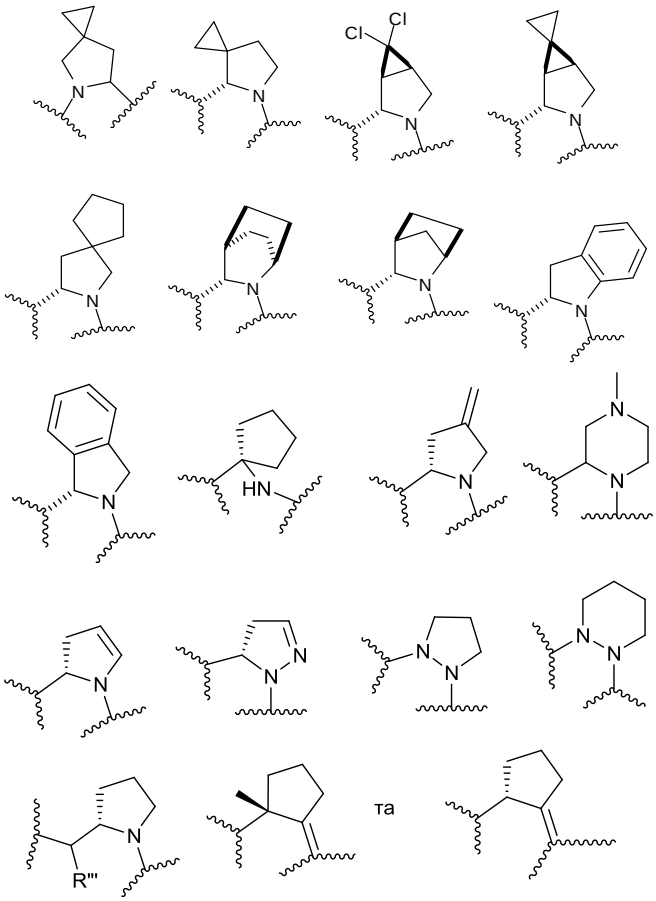
кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний R^{A1} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

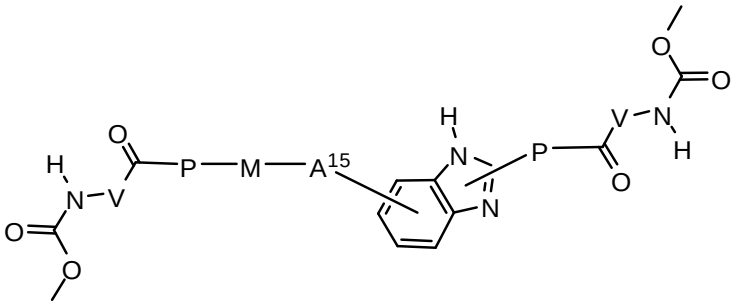
кожний P незалежно вибраний з наступних:



,

або фармацевтично прийнятна сіль або проліки такої сполуки.

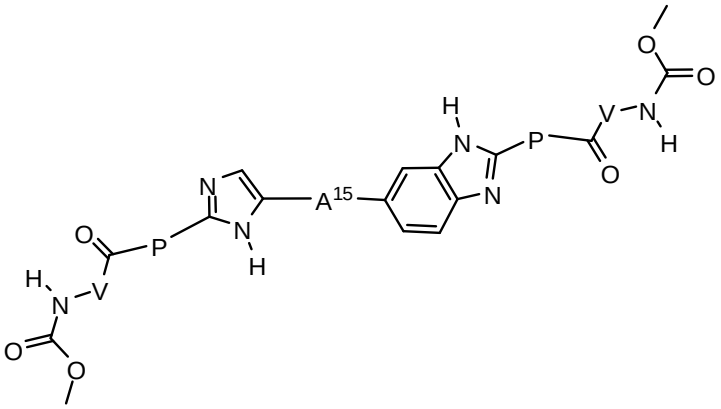
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib36):



(Ib36)

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib37):

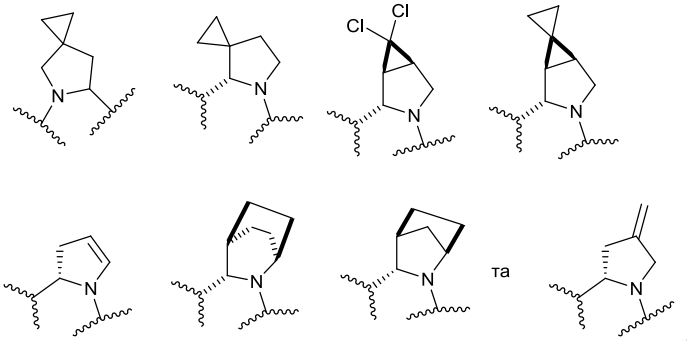


(Ib37)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib35), (Ib36), або (Ib37), в якій P являє собою вибраний з:

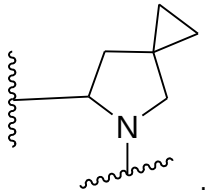


та

.

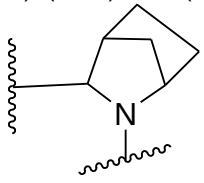
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib35), (Ib36), або (Ib37):

де P являє собою:



.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib35), (Ib36), або (Ib37): де P являє собою:



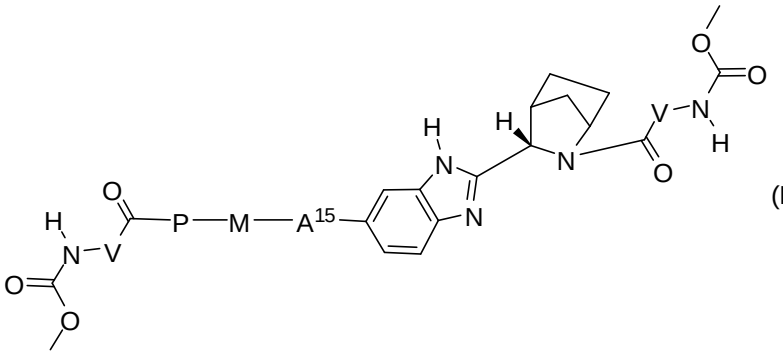
,

необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} і R^{P11};

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; R^{Pa} і R^{Pb} кожний незалежно являє собою H, алкіл, арил, або арилалкіл; або R^{Pa} і R^{Pb} разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

кожний R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, і $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-(=O)NR^hR^h$.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib38):

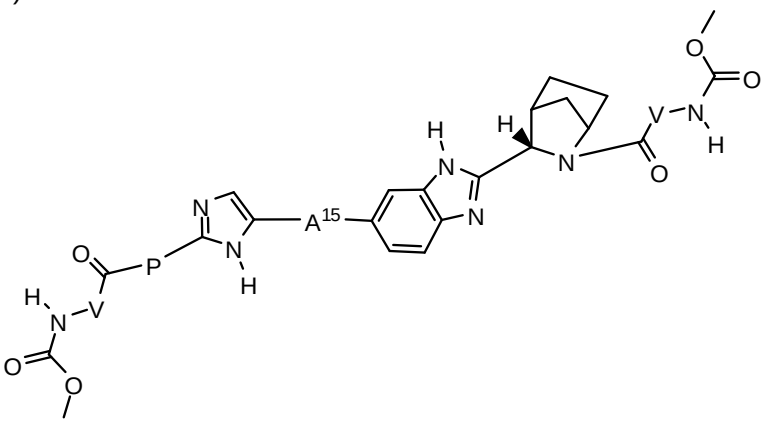


(Ib38)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib39):

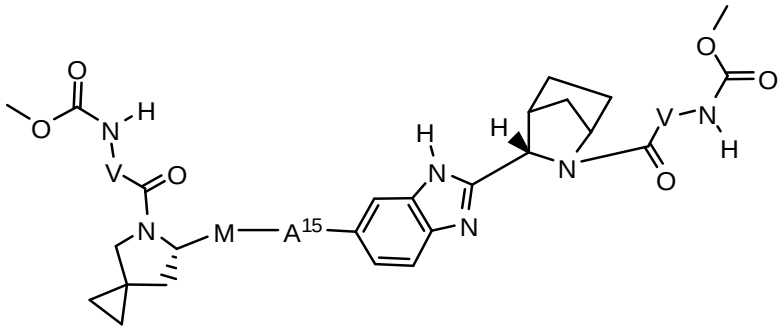


(Ib39)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib40):

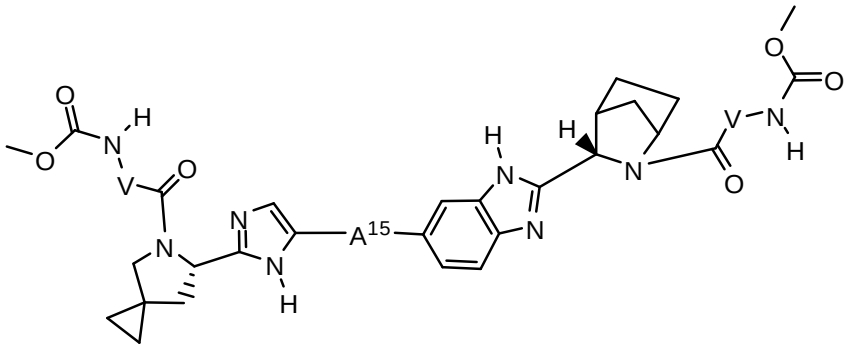


(Ib40)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib41):

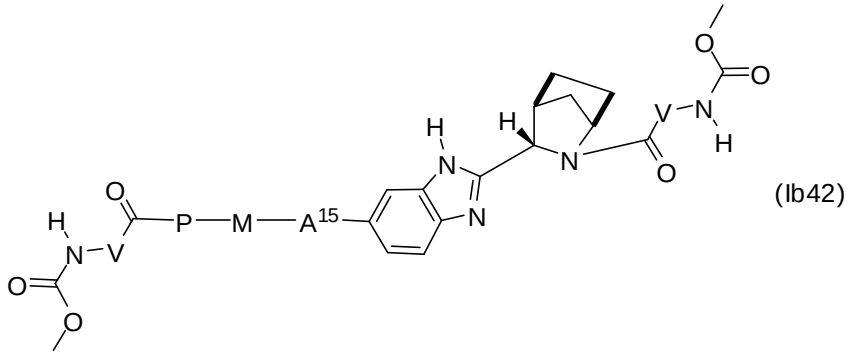


(Ib41)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib42):

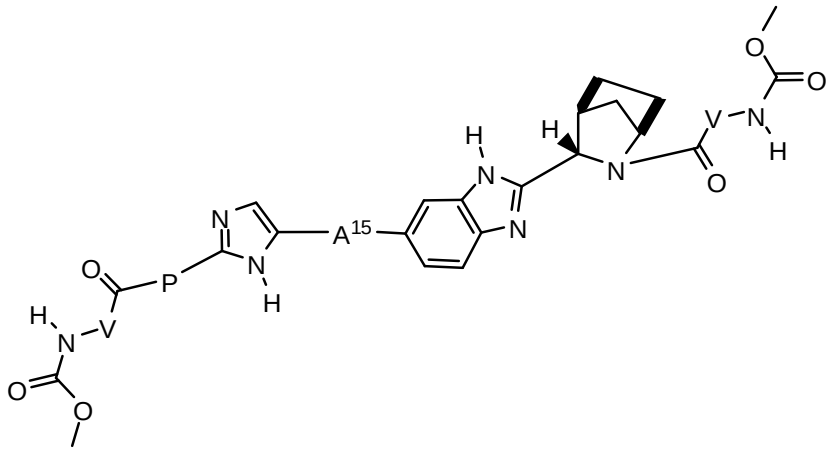


(Ib42)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib43):

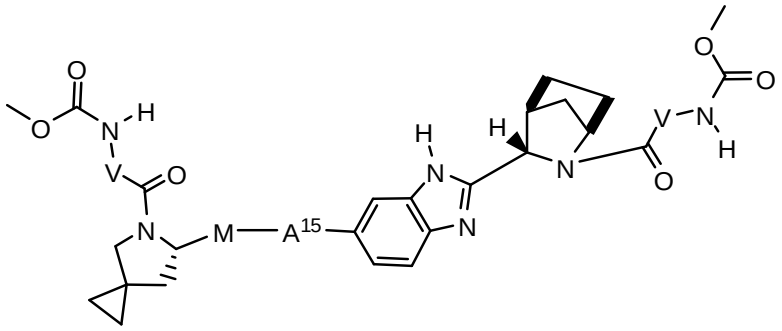


(Ib43)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib44):

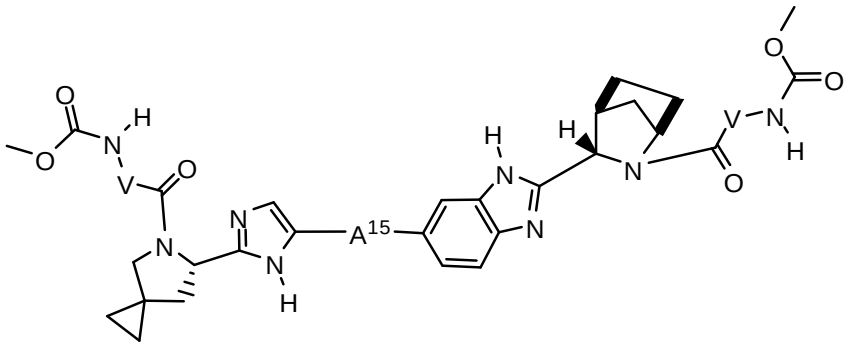


(Ib44)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib45):



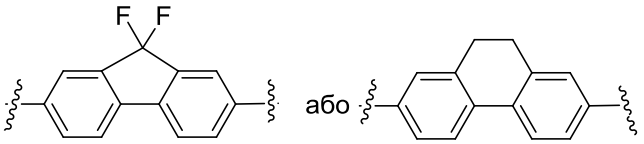
(Ib45)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib35), (Ib36), (Ib37), (Ib38), (Ib39), (Ib40), (Ib41), (Ib42), (Ib43), (Ib44) або (Ib45), причому кожний X^A, відсутність якого припустима, відсутній.

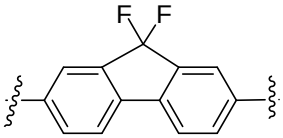
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib35), (Ib36), (Ib37), (Ib38), (Ib39), (Ib40), (Ib41), (Ib42), (Ib43), (Ib44) або (Ib45), де A^{15} вибраний з:



або

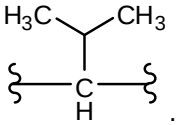
.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib35), (Ib36), (Ib37), (Ib38), (Ib39), (Ib40), (Ib41), (Ib42), (Ib43), (Ib44) або (Ib45), де A^{15} вибраний з:



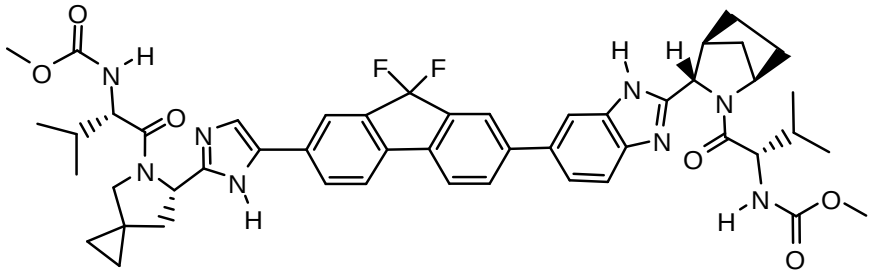
.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib35), (Ib36), (Ib37), (Ib38), (Ib39), (Ib40), (Ib41), (Ib42), (Ib43), (Ib44) або (Ib45), причому кожний V являє собою:

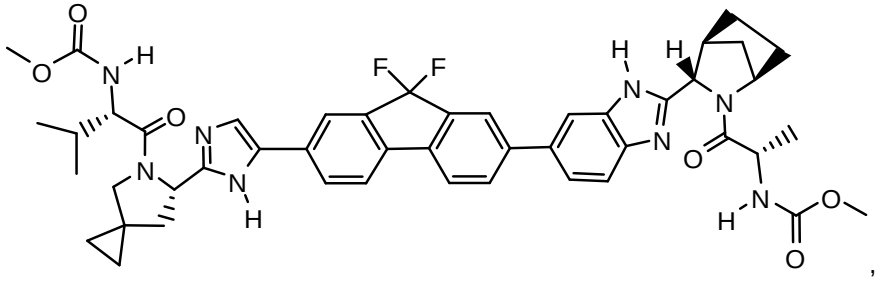


.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку, яка являє собою:



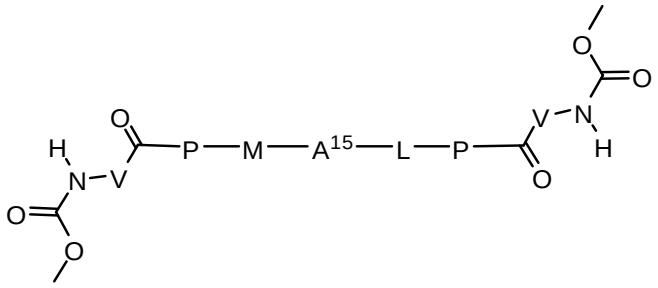
або



,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib8)



(Ib8)

,

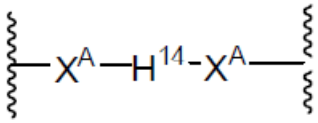
де:

V являє собою алкіл;

L являє собою бензімідазоліл;

M являє собою 5-членне гетероарильне кільце;

A^{15} являє собою:



кожний H^{14} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково насичений або насичений трициклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

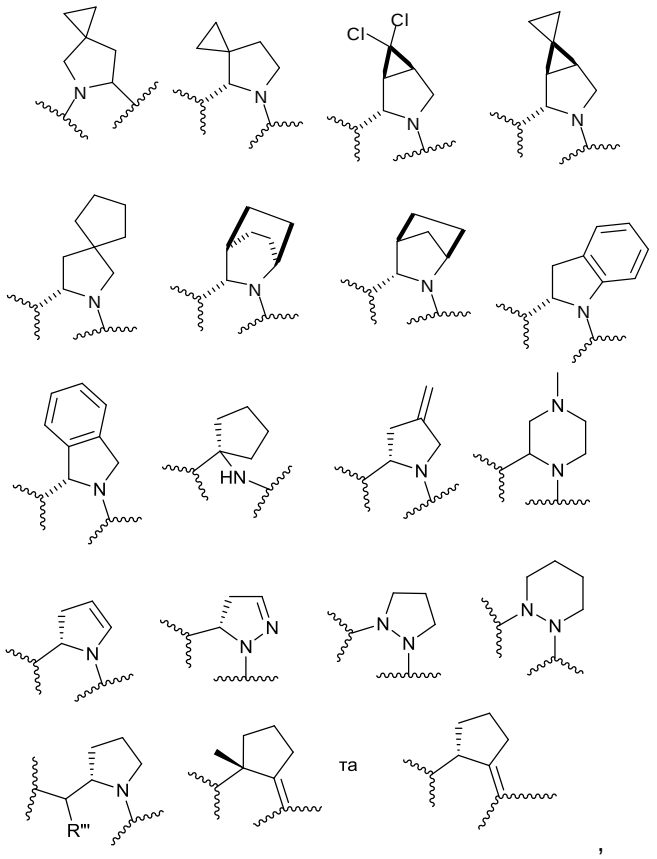
кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній, і кожний R незалежно вибраний з H і алкілу;

кожний R^{A1} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

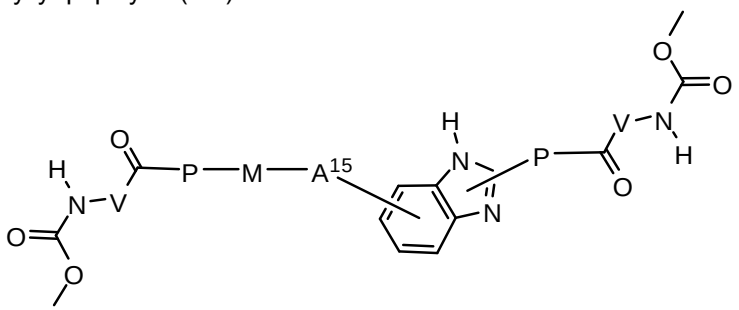
P вибраний з:



,

або фармацевтично прийнятна сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib9):

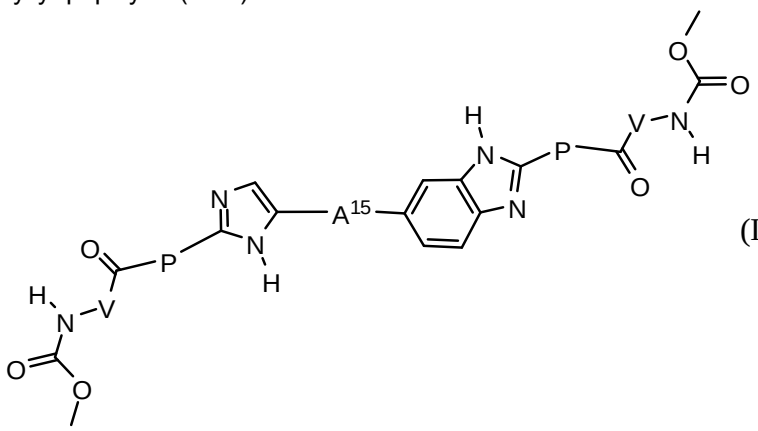


(Ib9)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib10):

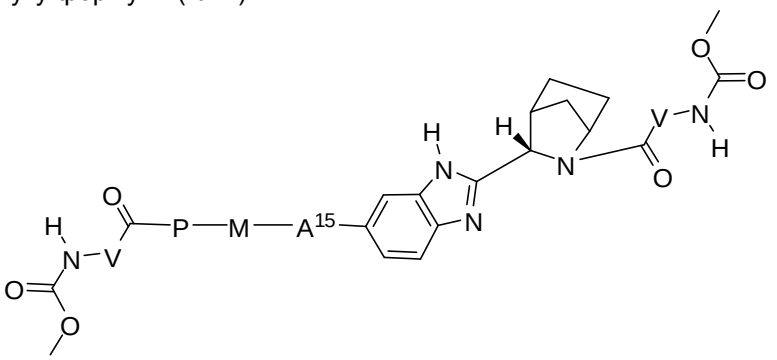


(Ib10)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib11):

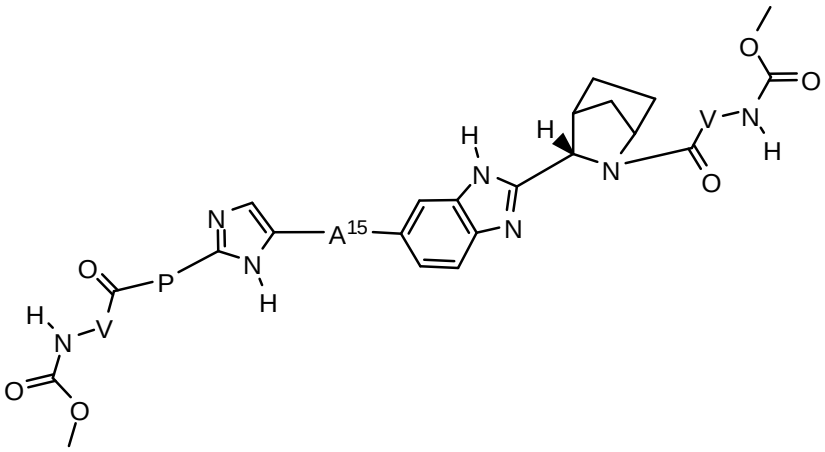


(Ib11)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib12):

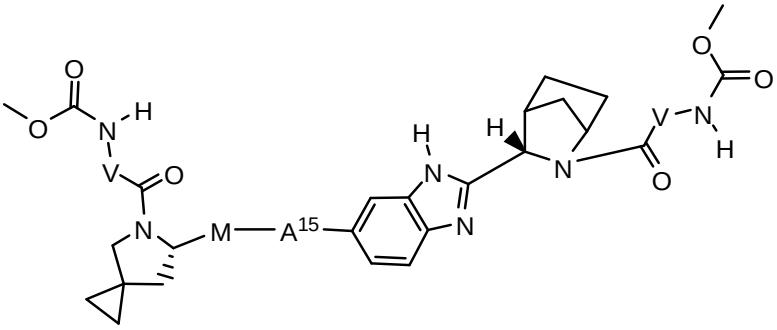


(Ib12)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib13):

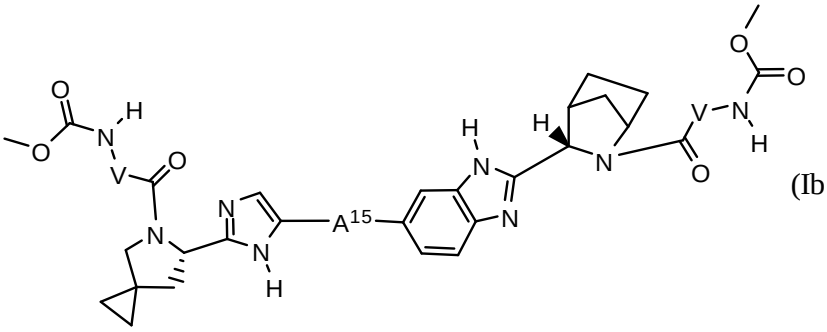


(Ib13)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib14):

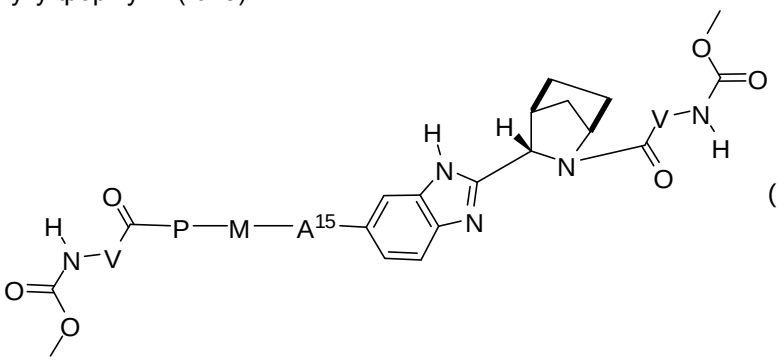


(Ib14)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib15):

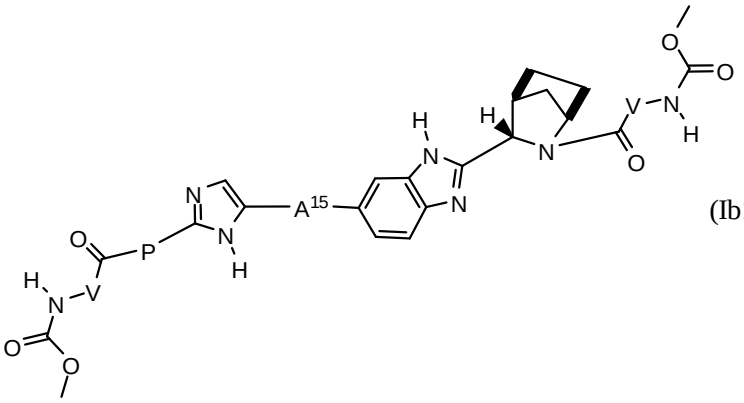


(Ib15)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib16):

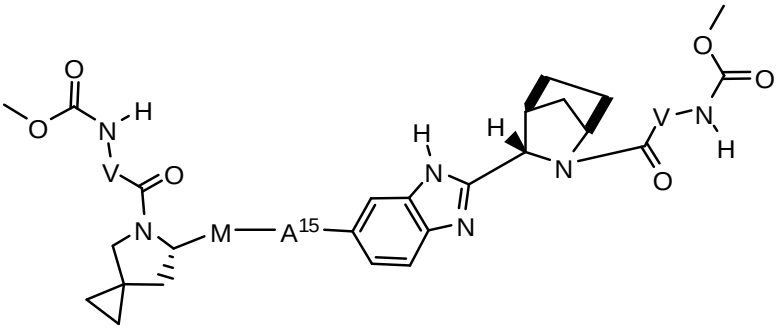


(Ib16)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib17):

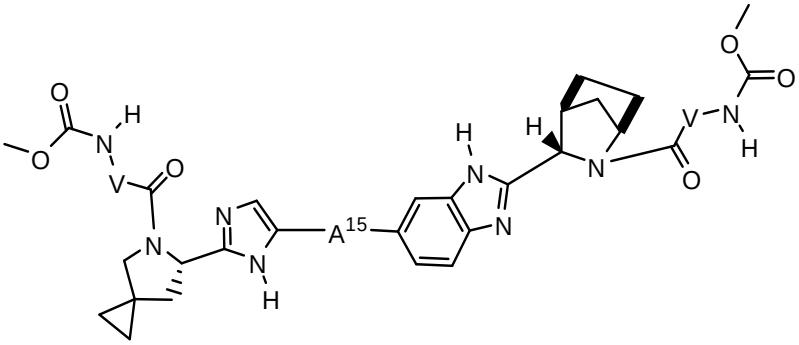


(Ib17)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули (Ib18):

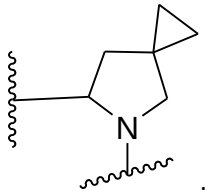


(Ib18)

,

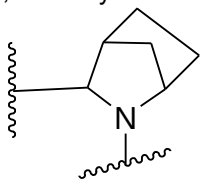
або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib), де P являє собою



.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib), в якому P являє собою



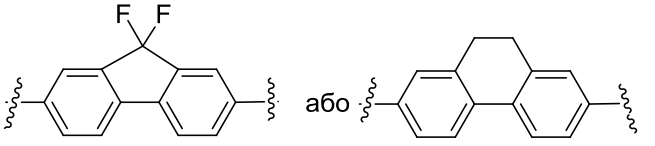
необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} і R^{P11};

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; R^{Pa} і R^{Pb} кожний незалежно являє собою H, алкіл, арил або арилалкіл; або R^{Pa} і R^{Pb} разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

кожний R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл і $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$.

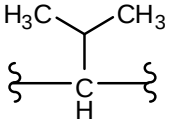
В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib) причому кожний X^A, відсутність якого припустима, відсутній.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib), де A^{15} вибраний з:



.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib) причому кожний V являє собою:



.

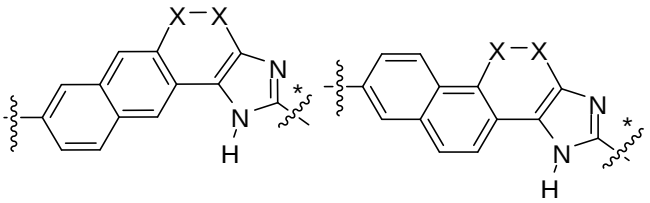
В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ib19):

E^0-V^w-Z^0-P^u-M^0-A^s-L^9-P^u-Z^0-V^w-E^0 (Ib19),

де:

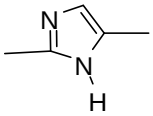
кожний u дорівнює незалежно 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; кожний w дорівнює незалежно 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і кожний s дорівнює 0, 6, 13 або 14.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib19), де L^9 являє собою:



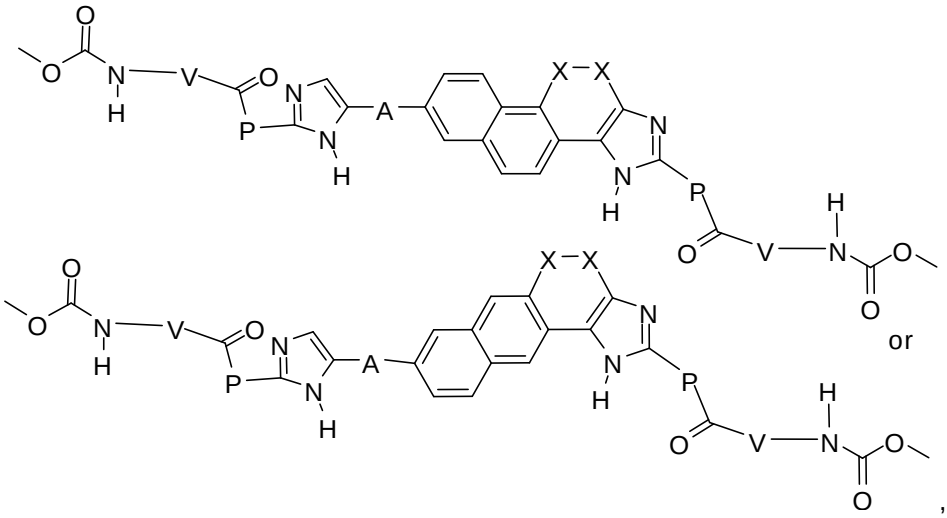
де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, і CH_2-O-CH_2, де * позначає місце приєднання до P.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib19), де M^0 являє собою:



.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib19), яка являє собою:

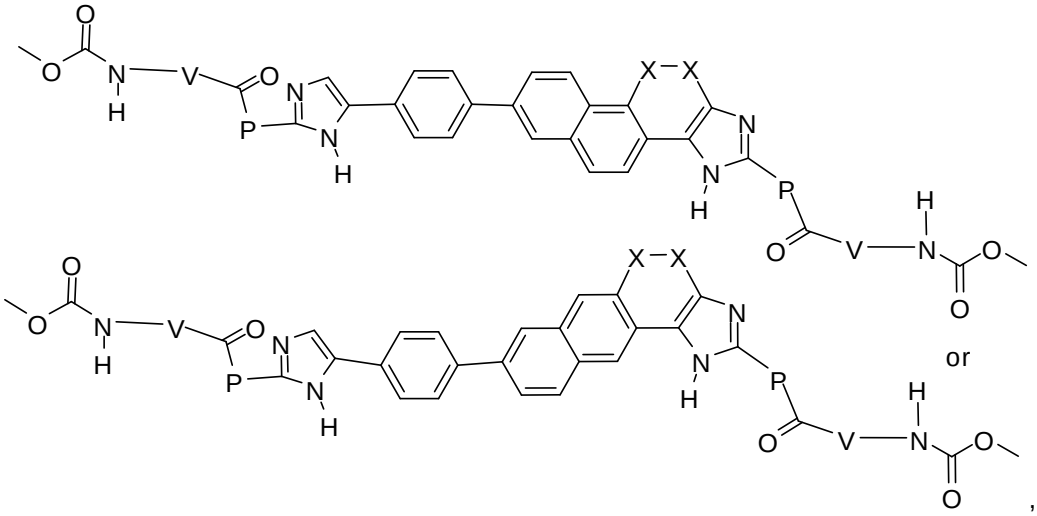


або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib19), де A^0 являє собою:

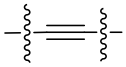
.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib19), яка являє собою:



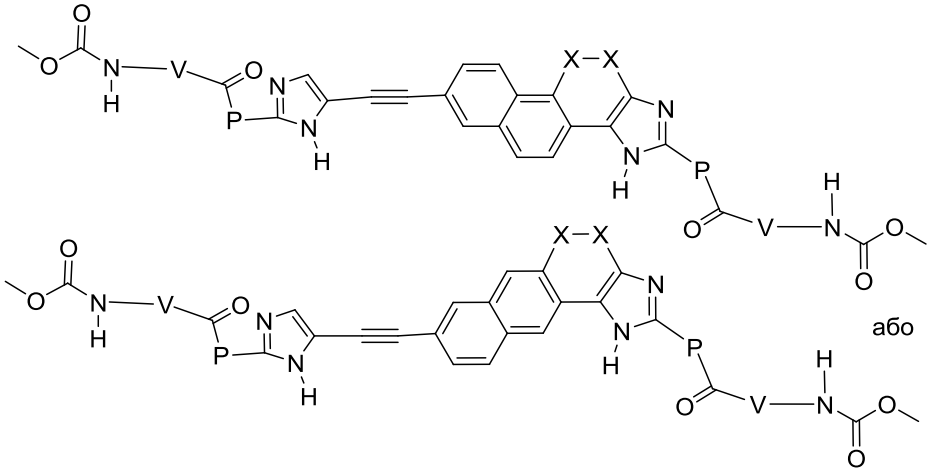
або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib19), де A^6 являє собою:



.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib19), яка являє собою:

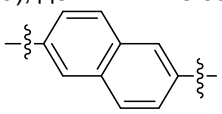


або

,

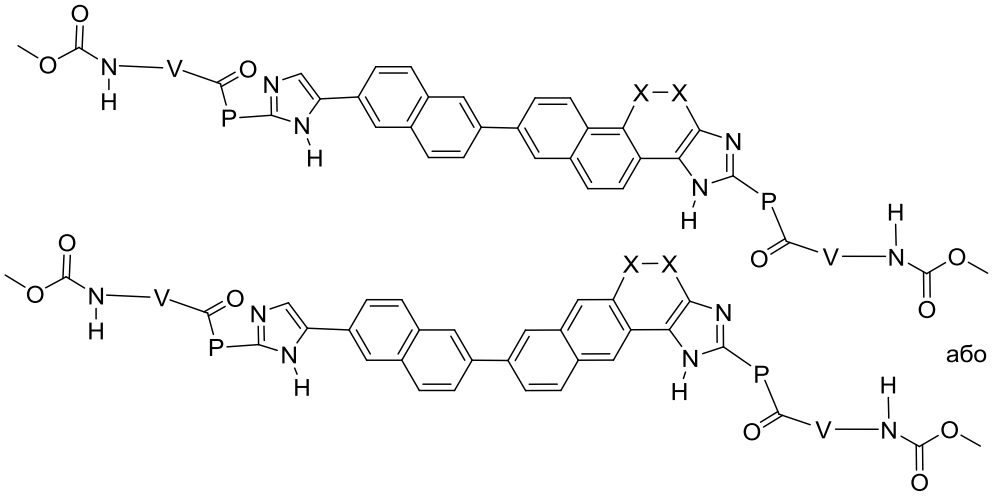
або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib19), де A^{13} являє собою:



.

Відповідно до одного варанту реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib19), яка являє собою:

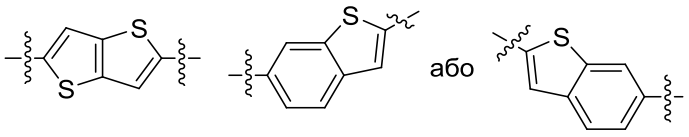


або

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

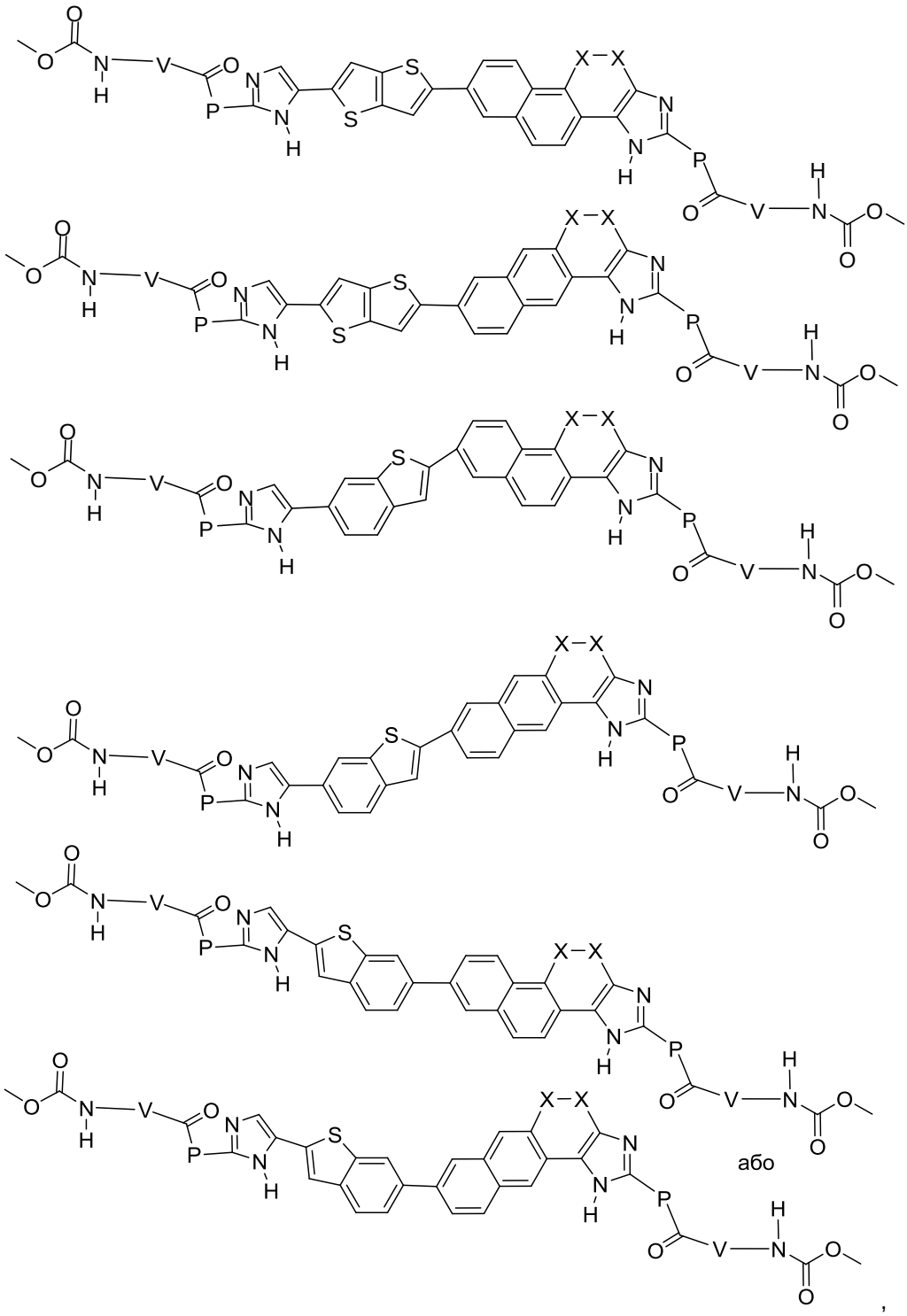
Відповідно до одного варанту реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib19), де A^{14} являє собою:



або

.

Відповідно до одного варанту реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib19), яка являє собою:



,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ib20):

E^0-V^w-Z^0-P^u-M^0-A^0-L^4-P^u-Z^0-V^w-E^0, (Ib20)

де:

кожний u дорівнює незалежно 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; і кожний w дорівнює незалежно 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ib21):

E^0-V^w-Z^0-P^{u1}-M^0-A^0-L^4-P^{u2}-Z^0-V^w-E^0, (Ib21)

де:

кожний u1 дорівнює 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; u2 дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; і кожний w дорівнює незалежно 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ib22):

E^0-V^{w1}-Z^0-P^u-M^0-A^0-L^4-P^{u2}-Z^0-V^{w2}-E^0, (Ib22)

де:

кожний u дорівнює незалежно 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; кожний u2 незалежно являє собою 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; w1 незалежно являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і кожний w2 незалежно дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5.

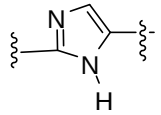
В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ib23):

E^0-V^{w1}-Z^0-P^u-M^0-A^0-L^4-P^{u2}-Z^0-V^{w2}-E^0, (Ib23)

де:

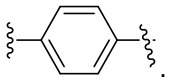
кожний u дорівнює незалежно 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; кожний u2 незалежно являє собою 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; w1 незалежно дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; і кожний w2 незалежно являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib20)-(Ib23), де M^0 являє собою:



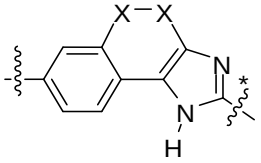
.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib20)-(Ib23), де A^0 являє собою:



.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib20)-(Ib23), де L^4 являє собою:



,

де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2; і де * позначає місце приєднання до P.

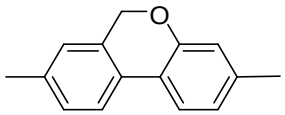
В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ib24):

E^0-V^w-Z^0-P^u-M^0-A^s-L^4-P^{u2}-Z^0-V^w-E^0, (Ib24)

де:

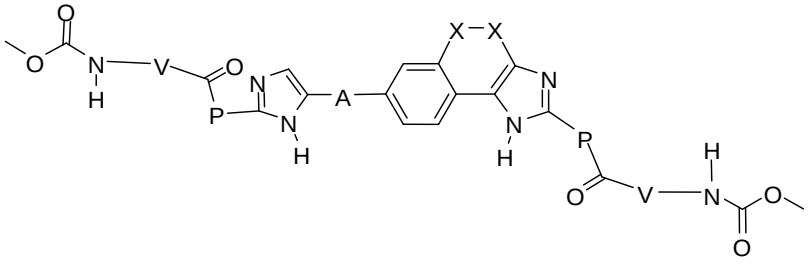
кожний u дорівнює незалежно 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; кожний u2 незалежно являє собою 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; кожний w дорівнює незалежно 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і s дорівнює 5, 6, 13, 14, 15, або 16.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib24), де s дорівнює 16 і A^{16} являє собою:



.

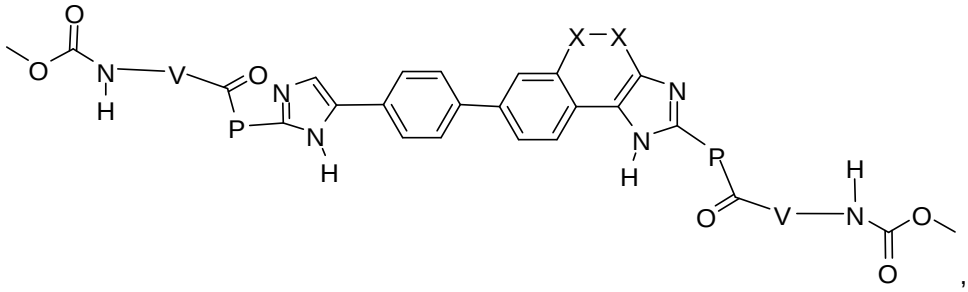
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули:



,

де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2; і A являє собою A^0; або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

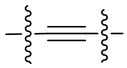
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули:



,

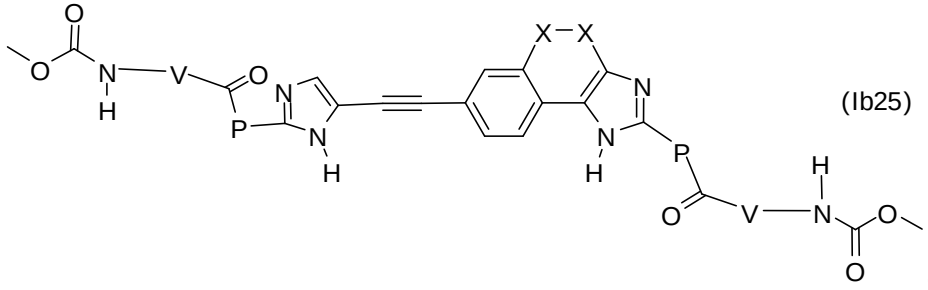
де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2; або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib24), де s дорівнює 6 і A^6 являє собою:



.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib25):

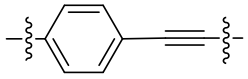


(Ib25)

,

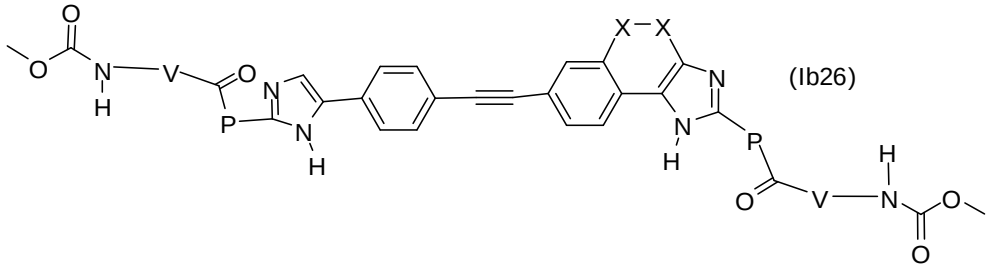
де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2; або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib24), де s дорівнює 5, і A^5 являє собою:



.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib26):

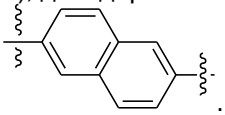


(Ib26)

,

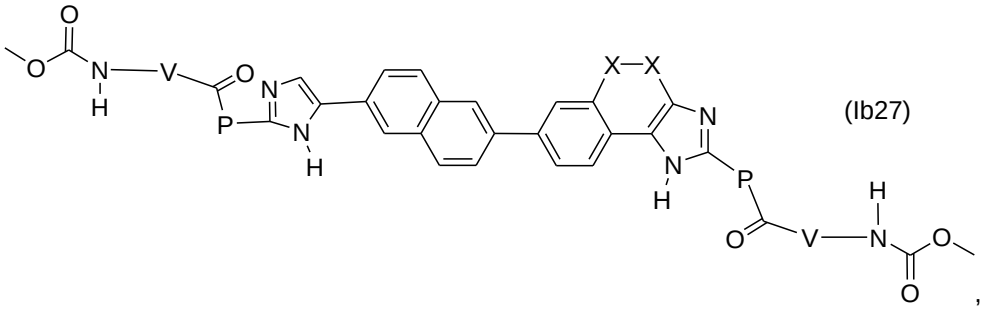
де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, і CH_2-O-CH_2; або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib24), де s дорівнює 13 і A^{13} являє собою:



.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib27):

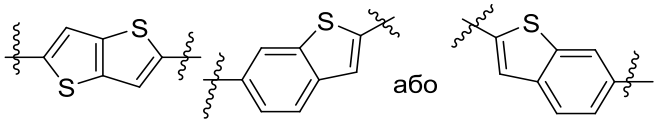


(Ib27)

,

де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2; або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

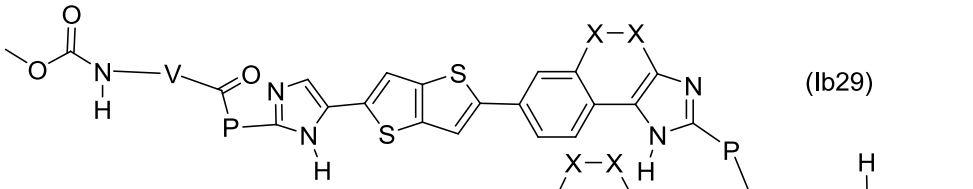
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib24), де s дорівнює 14 і A^{14} являє собою:



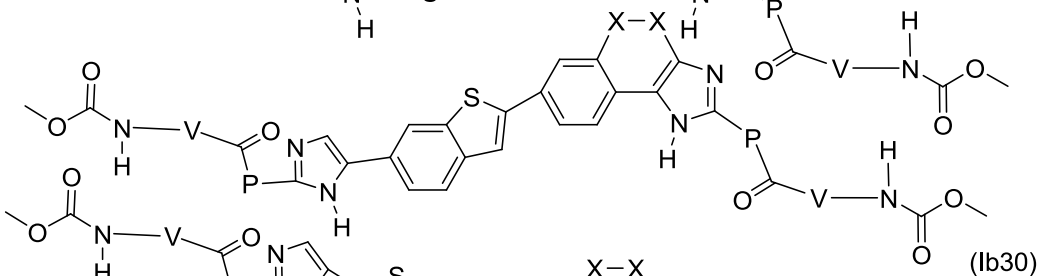
або

.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули:

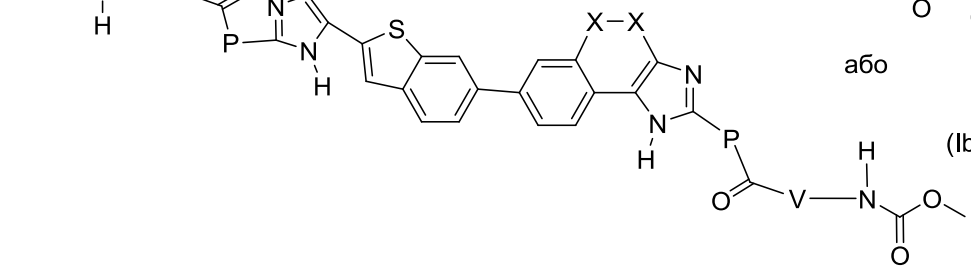


(Ib29)



(Ib30)

або

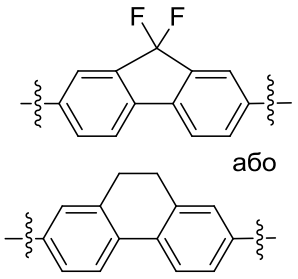


(Ib31)

,

де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2; або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

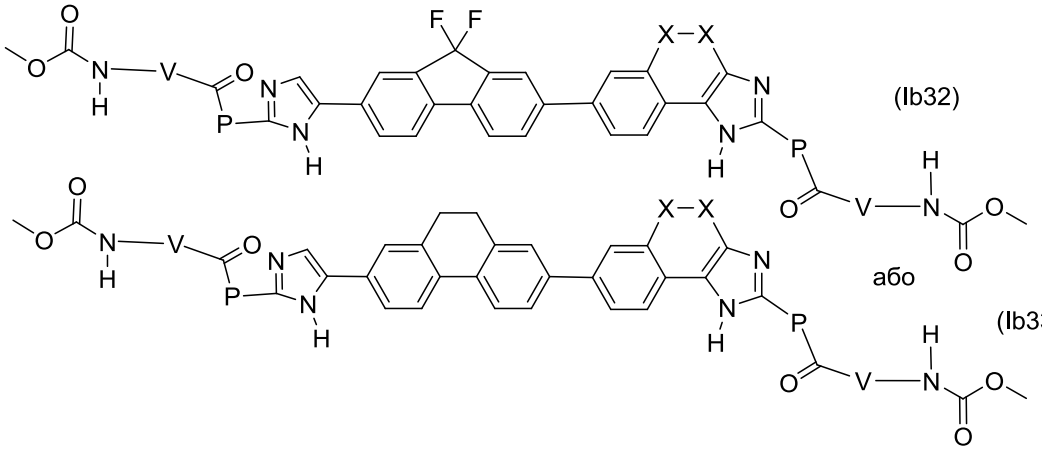
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib24), де s дорівнює 15 і A^{15} являє собою:



або

.

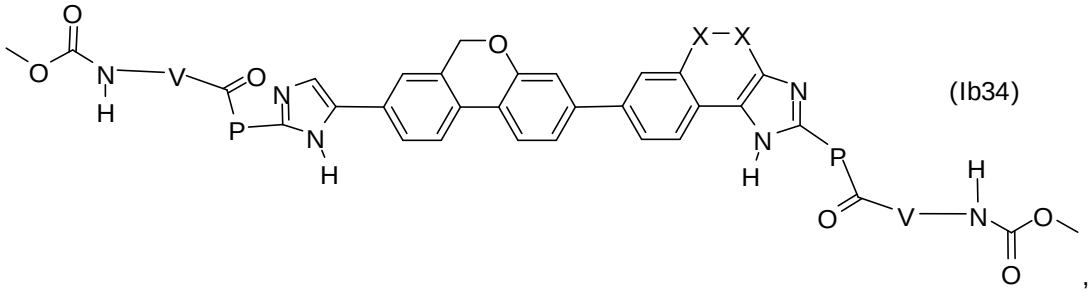
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули:



,

де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2; або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib34):



,

де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2; або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули: R9-Z-P-M-A^{15}-L-P-Z-R9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули: R9-Z-P-M-A^{15}-L^3-P-Z-R9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули: R9-Z-P-M^0-A^{15}-L^3-P-Z-R9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули: R9-Z-P-M-A^{16}-L-P-Z-R9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули: R9-Z-P-M-A^{16}-L^3-P-Z-R9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули: R9-Z-P-M^0-A^{16}-L^3-P-Z-R9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ib) являє собою сполуку формули: R9-Z-P-M^9-A^{16}-L^3-P-Z-R9.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку наступної формули (Ib50): E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ib50), причому сума t, s, n, u, v, w і x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з n, s, t, u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше три з n, s, t, u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з n, s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше три з n, s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше три з n, s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше чотири з n, s, t, u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше чотири з n, s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше чотири з n, s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше чотири з n, s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше чотири з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), причому сума n, t, u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), причому сума s, u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де s і щонайменше один t, і щонайменше один u всі є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з u, w і t є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з s, u, і w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з s, u, і w не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше s і обидва u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше один з u, або w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з u, або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де обидва u є ненульовими, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де t дорівнює 0 або 10; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10; і s дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 або 21.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де t дорівнює 0 або 10; n дорівнює 0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10; і s дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де t дорівнює 9; n дорівнює 3; і s дорівнює 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 або 21.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де t дорівнює 0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10; і s дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де t дорівнює 0; n дорівнює 0, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9 або 10; і s дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або 20.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де t дорівнює 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11; n дорівнює 4; і s дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 або 21.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше один з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з n, s, t, u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше три з n, s, t, u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з n, s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше три з n, s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше три з n, s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше чотири з n, s, t, u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше чотири з n, s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше чотири з n, s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше чотири з n, s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше чотири з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), причому сума n, t, u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), причому сума s, u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де s, і щонайменше один t, і щонайменше один u всі є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з u, w і t є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з s, u, і w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з s, u, і w не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше s і обидва u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше один з u, або w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з u, або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де щонайменше два з w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib50), де обидва u є ненульовими, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку наступної формули (Ib51): E^x-V^w-Z^v-P^u-M^9-A^s-L^3-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ib51), де s дорівнює 0, 1, 2, 5, 6 або 7.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де щонайменше один з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де щонайменше два з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де щонайменше три з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де щонайменше чотири з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де щонайменше два з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де щонайменше чотири з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), причому сума u, v, w і x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де щонайменше один з u або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де щонайменше два з u або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де обидва u є ненульовими, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де обидва з u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib51), де обидва w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку наступної формули (Ib52): E^x-V^w-Z^v-P^u-M^0-A^0-L^4-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ib52).

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де щонайменше один з u, v, w або x є ненульовим.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де щонайменше два з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де щонайменше три з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де щонайменше чотири з u, v, w або x є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де щонайменше два з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де щонайменше чотири з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з зазначених ненульових груп позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), причому сума u, v, w і x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де щонайменше один з u, або w є ненульовим.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де щонайменше два з u або w є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де обидва u є ненульовими, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де обидва з u є ненульовими.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ib52), де обидва w є ненульовими.

Сполуки формули (Ic)

В одному варіанті здійснення даного винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ic):

E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E, (Ic)

де:

кожний A вибраний з $-A^{s}$;

кожний M вибраний з $-M^{t}$;

кожний P вибраний з $-P^{u}$;

кожний Z вибраний з $-Z^{v}$;

кожний V вибраний з $-V^{w}$;

кожний E вибраний з $-E^{x}$;

кожний s дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21;

кожний t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11;

кожний u дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13 або 14;

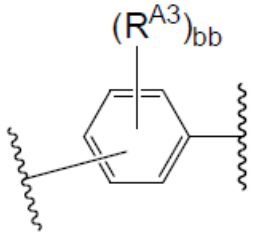
кожний v дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

кожний w дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21;

кожний x дорівнює 0 або 1;

причому сума s, t, u, v, w і x не дорівнює 0;

кожний A^{0} незалежно являє собою:



,

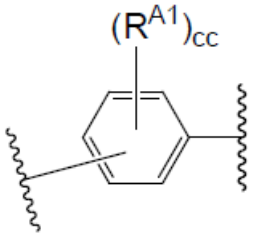
де:

кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^{a}R^{b}$, $(NR^{a}R^{b})$алкіл і $(NR^{a}R^{b})$карбоніл; R^{a} і R^{b} кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикл або гетероциклілалкіл; і кожний

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

кожний A^0 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, що включає один, два або три атоми азоту, причому зазначене кільце необов'язково заміщене 1, 2, 3 або 4 групами R^{A3};

кожний A^1 незалежно являє собою:



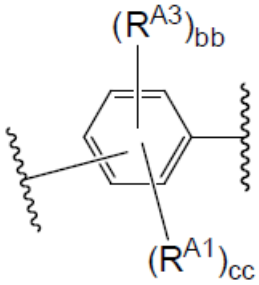
де:

кожний R^{A1} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; і

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

кожний cc незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний A^2 незалежно являє собою:



де:

кожний R^{A1} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

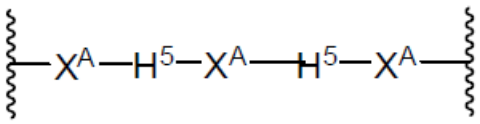
кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикл або гетероциклілалкіл;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикл або гетероциклілалкіл;

кожний bb дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; кожний cc дорівнює 1, 2, 3 або 4; і сума bb і cc дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний A^3 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, що включає один, два або три атоми азоту, причому зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю груп R^{A1}, і при цьому зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{A3};

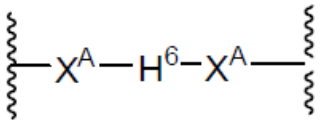


кожний A^4 незалежно являє собою:

де:

кожний H^5 незалежно являє собою фенільне кільце або шестичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^5 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

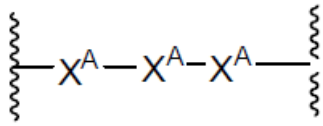
кожний A^5 незалежно являє собою:



де:

кожний H^6 незалежно являє собою фенільне кільце або шестичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^6 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній; за умови, що присутній щонайменше один X^A;

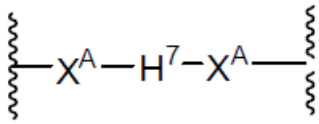
кожний A^6 незалежно являє собою:



де:

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, аленіл, алкініл або відсутній; за умови, що присутній щонайменше один X^A;

кожний A^7 незалежно являє собою:

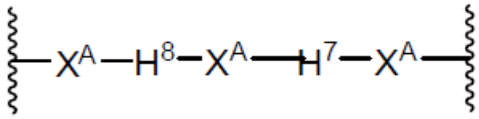


де:

кожний H^7 незалежно являє собою п'ятичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^7 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

кожний A^8 незалежно являє собою:



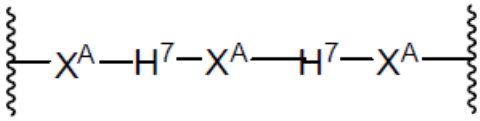
де:

кожний H^7 незалежно являє собою п'ятичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^7 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний H^8 незалежно являє собою фенільне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

кожний A^9 незалежно являє собою:

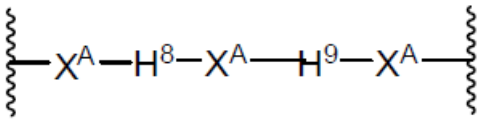


де:

кожний H^7 незалежно являє собою п'ятичленне гетероароматичне кільце, причому зазначений H^7 необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

кожний A^{10} незалежно являє собою:



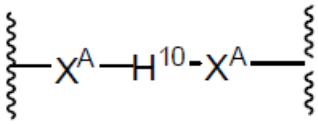
де:

кожний H^8 незалежно являє собою фенільне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний H^9 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; і

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

кожний A^{11} незалежно являє собою:



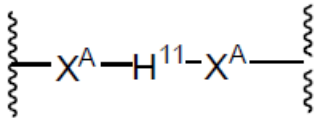
де:

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

кожний H^{10} незалежно являє собою включаючу 5-15 атомів вуглецю ненасичену, частково насичену або насичену біциклічну систему кілець, яка необов'язково спряжена з арилом, причому зазначений H^{10} необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл і (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; та

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

кожний A^{12} незалежно являє собою:



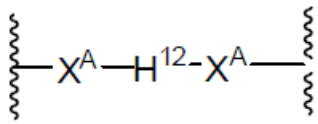
де:

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

кожний H^{11} незалежно являє собою включаючу 5-15 атомів вуглецю ненасичену, частково насичену або насичену біциклічну систему кілець, яка містить один або більше гетероатомів, необов'язково спряжених з арилом, причому зазначений H^{11} необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, і (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену; та

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; та

кожний A^{13} незалежно являє собою:

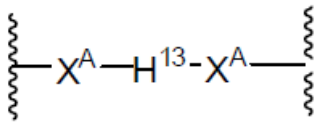


де:

кожний H^{12} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; та

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

кожний A^{14} незалежно являє собою:

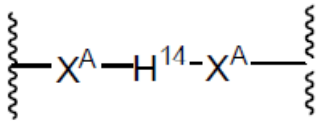


де:

кожний H^{13} незалежно являє собою конденсований ароматичний біциклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; та

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

кожний A^{15} незалежно являє собою:

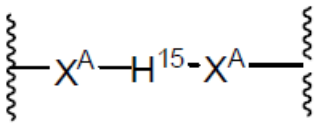


де:

кожний H^{14} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково насичений або насичений трициклічний карбоцикл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; та

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

кожний A^{16} незалежно являє собою:

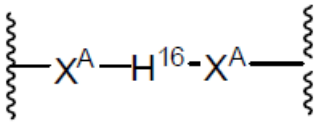


де:

кожний H^{15} незалежно являє собою конденсований ненасичений, частково насичений або насичений трициклічний карбоцикл, який містить щонайменше один гетероатом в системі кілець, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; та

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

кожний A^{17} незалежно являє собою:

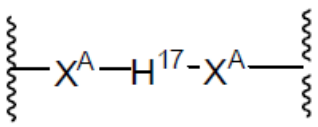


де:

кожний H^{16} незалежно являє собою конденсовану біциклічну карбоциклічну систему кілець, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; та

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

кожний A^{18} незалежно являє собою:



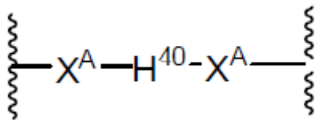
де:

кожний H^{17} незалежно являє собою конденсовану біциклічну систему кілець, що містить щонайменше один гетероатом, в якій одне кільце є ароматичним, а друге кільце є частково або

повністю насиченим, причому зазначена система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, R^{A1} і R^{A3}; та

кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

кожний A^{21} незалежно являє собою:



де:

кожний H^{40} незалежно являє собою неароматичну моноциклічну або конденсовану карбоциклічну систему кілець, причому зазначена карбоциклічна система кілець необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3}; та

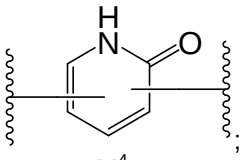
кожний X^A незалежно являє собою O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, аленіл, алкініл або відсутній;

кожний M^0 незалежно являє собою п'ятичленну гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше з наступних: алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, галоалкіл, (NR^aR^b)карбоніл і триалкілсилілалкоксіалкіл;

кожний M^1 незалежно вибраний з наступних: -C(=O)NH-, -C(=O)NH-$C(R^M)_2$-, -NHC(=O)-, -$C(R^M)_2$NHC(=O)-, -NHC(=O)NR^M-, -NHC(=O)O-; при цьому кожний R^M незалежно вибраний з H і алкілу;

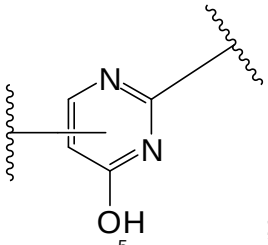
кожний M^2 незалежно являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний M^3 незалежно являє собою:



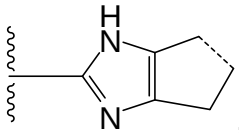
;

кожний M^4 незалежно являє собою:



;

кожний M^5 незалежно являє собою:



,

де зв'язок, позначений ---, спряжений з кільцем, визначеним для P;

кожний M^6 незалежно являє собою біциклічну місткову систему кілець, що містить 5-15 гетероатомів, в якій щонайменше один атом являє собою гетероатом;

кожний M^7 незалежно являє собою піридиїл;

кожний M^8 незалежно являє собою частково насичене або насичене п'ятичленне кільце, яке містить один або більше гетероатомів і яке необов'язково заміщене одним або більше оксо;

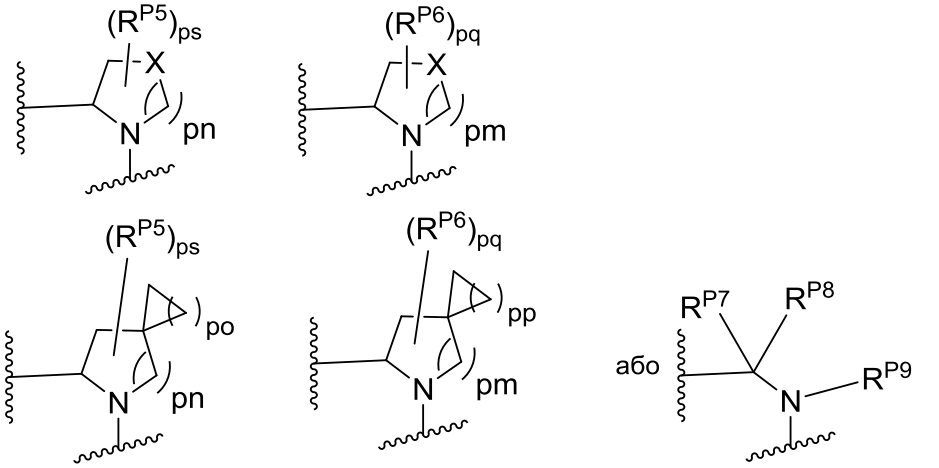
кожний M^9 незалежно являє собою конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю $R^{P11;}$

кожний M^{10} незалежно являє собою п'ятичленну гетероарильну групу;

кожний M^{11} незалежно являє собою конденсовану насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю числом оксогруп, гало, -R^{M7}, -OR^{M7}, -SR^{M7}, -$N(R^{M7})_2$, -CF_3, -CCl_3, -CF_3,-CN, -NO_2, -$N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, -$C(=O)R^{M7}$, -$OC(=O)R^{M7}$, -$C(O)OR^{M7}$, -$C(=O)NR^{M7}$, -$S(=O)R^{M7}$, -$S(=O)_2OR^{M7}$, -$S(=O)_2R^{M7}$, -$OS(=O)_2OR^{M7}$ або -$S(=O)_2NR^{M7}$;

кожний R^{M7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл або гетероцикл;

кожний P^0 незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; R^{Pa} і R^{Pb} кожний незалежно являє собою H, алкіл, арил або арилалкіл; або R^{Pa} і R^{Pb} разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

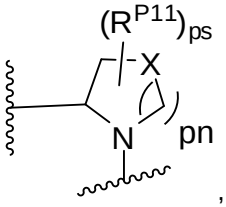
pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

R^{P7} і R^{P8} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, алкоксіалкіл, алкіл, галоалкіл і $(NR^{Pa}R^{Pb})$алкіл; або R^{P7} і R^{P8} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють п'яти- або шестичленне насичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, вибрані з: NR^{Pz}, O і S; причому R^{Pz} вибраний з водню і алкілу;

R^{P9} вибраний з водню і алкілу;

кожний P^1 незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

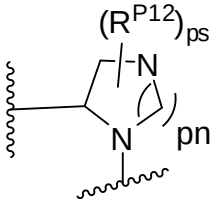
щонайменше один R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл,

ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; а інші R^{P11} незалежно вибрані з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^2 незалежно являє собою:



,

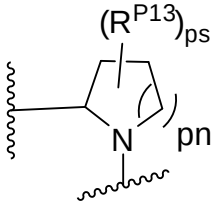
де:

кожний R^{P12} незалежно вибраний з наступних: R^{P5}, R^{P11},$-C(=O)OR^h$, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^3 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

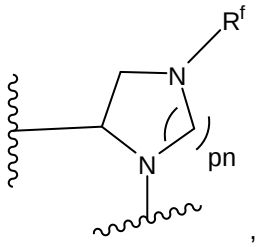
зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксогруп;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^4 незалежно являє собою кільце формули:



,

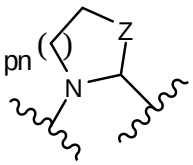
де:

зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P14}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; і де дві групи R^{P14}, взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^5 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

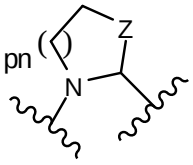
зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P15}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; і де дві групи R^{P15}, взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^6 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксо і необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P16}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково

утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

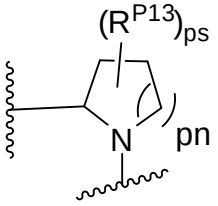
Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^7 являє собою місткове 5-15-членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке приєднане до іншої частини сполуки формули I за допомогою одного N-зв'язку і за допомогою одного C-зв'язку; причому зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} та R^{P11};

кожний P^8 незалежно являє собою кільце формули:



,

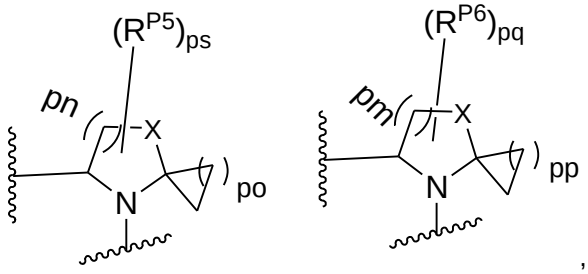
де:

ps дорівнює 2, 3, 4, 5 або 6;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; при цьому щонайменше у одному випадку дві групи R^{P13}, які приєднані до одного і того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, зв'язані і утворюють 4-6-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{10} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

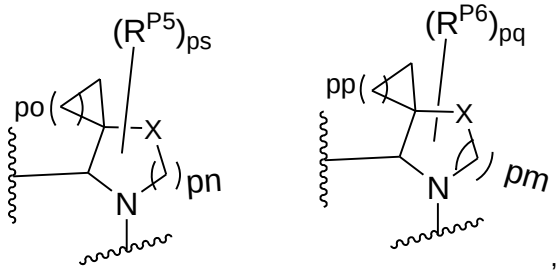
кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2, або 3;

кожний P^{11} незалежно являє собою:



де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

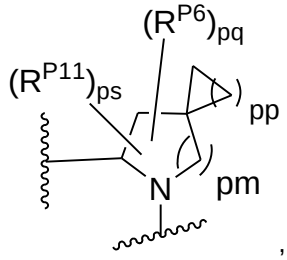
кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

кожний P^{12} незалежно являє собою:



де:

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

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

pm незалежно являє собою 0, 1 або 2;

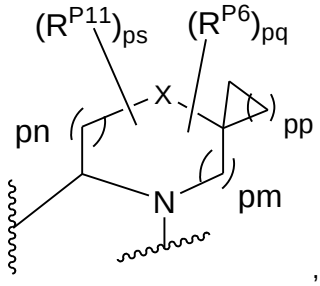
pp незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; а інші R^{P11} незалежно вибрані з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл,

алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{13} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2 або NR^h;

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

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

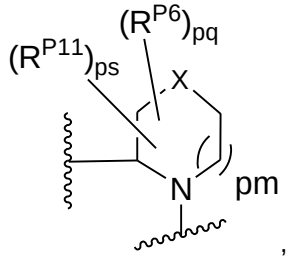
pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2, але сума pn і pm більше нуля;

pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожний R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{14} незалежно являє собою:



,

де:

зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксогруп;

X являє собою NR^f;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-(=O)_2NR^hR^h$, -

$(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-R^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

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

pm незалежно являє собою 0, 1 або 2;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, NR^hR^hалкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

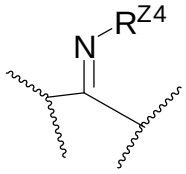
кожний $-Z^0-$ являє собою -C(=O)- або -C(=S)-;

кожний $-Z^1-$ незалежно являє собою зв'язок або $-C(R^{Z1})_2-$; при цьому кожний R^{Z1} незалежно являє собою H, алкіл, галоалкіл або галоген;

кожний $-Z^2-$ незалежно являє собою насичений або частково ненасичений $(C_3\text{-}C_8)$циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний $-Z^3-$ незалежно являє собою насичене, частково ненасичене або ароматичне 4-8-членне гетероароматичне або гетероарильне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

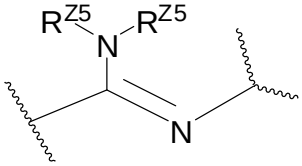
кожний $-Z^4-$ незалежно являє собою:



,

де кожний R^{Z4} незалежно являє собою H, алкіл, ціано, арил або гетероарил;

кожний $-Z^5-$ незалежно являє собою:



,

причому кожний R^{Z5} незалежно являє собою H, алкіл, ціано, арил або гетероарил; або два R^{Z5} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково заміщене однією або більшою кількістю оксогруп і однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{A1} і R^{A3};

кожний $-Z^6-$ незалежно являє собою $-C(R^{Z1})-$ і приєднаний подвійним зв'язком до P; де R^{Z1} незалежно являє собою H, алкіл, галоалкіл або галоген;

кожний E^0 незалежно являє собою $-NR^{Ec}R^{Ed}$, де

R^{Ec} і R^{Ed} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, -C(NCN)OR' і $-C(NCN)NR^XR^Y$, де R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, і при цьому зазначений алкіл є частиною арилалкілу,

зазначеного арилалкілкарбонілу, зазначеного гетероциклілалкілу, і зазначений гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщений однією групою -NR^eR^f; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбонілу, арилалкілу, арилалкілкарбонілу, арилкарбонілу, арилоксикарбонілу і арилсульфонілу, зазначений гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкілу, гетероциклілалкілкарбонілу, гетероциклілкарбонілу і гетероциклілоксикарбонілу, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

кожний E^1 незалежно являє собою -$OC(=O)NR^{Ee}R^{Ef}$, причому кожний R^{Ee} і R^{Ef} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, -C(NCN)OR' і -$C(NCN)NR^XR^Y$, де R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, і при цьому зазначений алкіл є частиною арилалкілу, зазначеного арилалкілкарбонілу, зазначеного гетероциклілалкілу, і зазначений гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщений однією групою -NR^eR^f; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбонілу, арилалкілу, арилалкілкарбонілу, арилкарбонілу, арилоксикарбонілу і арилсульфонілу, зазначений гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкілу, гетероциклілалкілкарбонілу, гетероциклілкарбонілу і гетероциклілоксикарбонілу, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, і нітро; або де R^{Ee} і R^{Ef} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

кожний V^0 незалежно являє собою H, алкіл, арилалкіл, алкеніл, CO, циклоалкілалкіл, циклоалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкілкарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкіл, -алкілсульфанілалкіл, арилалкоксіалкілкарбонілалкіл, карбоксіалкіл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбонілалкіл, гідроксіалкіл, NRRCOалкіл, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу;

та при цьому алкіл в складі арилалкілу може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси;

і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)алкіл, оксогрупа і -$P(O)OR_2$, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, і нітро;

і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)алкіл і оксогрупа, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу; арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група, і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбоніл додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, і нітро;

кожний V^1 незалежно являє собою ціаноалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^2 незалежно являє собою галоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^3 незалежно являє собою алкіл, який заміщений однією або більшою кількістю оксогруп, і який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, галоген, арил, алкеніл і ціано;

кожний V^4 незалежно являє собою галоалкоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^aR^bC(=O)O$-; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^5 незалежно являє собою -алкілсульфонілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^6 незалежно являє собою арилсульфоніл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^7 незалежно являє собою гетероциклосульфонілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^8 незалежно являє собою спіроциклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^9 незалежно являє собою спіроциклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{10} незалежно являє собою конденсований біциклічний циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{11} незалежно являє собою конденсований біциклічний циклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{12} незалежно являє собою містковий біциклічний циклоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{13} незалежно являє собою містковий біциклічний циклоалкілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{14} незалежно являє собою арилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{15} незалежно являє собою арилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{16} незалежно являє собою циклоалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{17} незалежно являє собою циклоалкілалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{18} незалежно являє собою гетероциклооксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{19} незалежно являє собою гетероциклоалкілоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^{20} незалежно являє собою гетероарилоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл; та

кожний V^{21} незалежно являє собою гетероарилалкілалкоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) містить: M^0-A-A-M^0, M^0-A-A-M^9, M^9-A-A-M^0 або M^9-A-A-M^9, M^{10}-A-A-M^0, M^0-A-A-M^{10}, M^{10}-A-A-M^9, M^9-A-A-M^{10} або M^{10}-A-A-M^{10}.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу -A-A- являє собою -A^0-A^5-.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу -A-A- являє собою -A^0-A^{13}-.

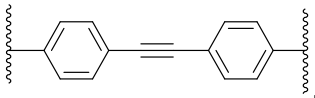
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу -A-A- являє собою -A^{13}-A^{13}-.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу -A-A- являє собою -A^0-A^{11}-.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу -A-A- являє собою -A^{13}-A^6-.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу один A являє собою A^0 і один A являє собою A^5, причому один X^A в зазначеному A^5 відсутній, а другий X^A в зазначеному A^5 являє собою алкініл.

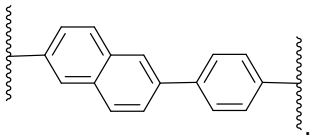
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу -A^0-A^5- має наступну структуру:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу один A являє собою A^0, і один A являє собою A^{13}, причому обидва X^A в зазначеному A^{13} відсутні.

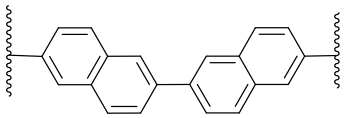
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу A^0-A^{13}- має наступну структуру:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу A-A являє собою A^{13}-A^{13}, де всі X^A в обох A^{13} відсутні.

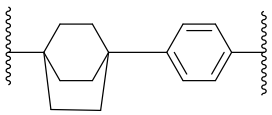
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу -A^{13}-A^{13}- має наступну структуру:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу A-A- являє собою A^0-A^{11}, де всі X^A в обох зазначених A^0 і A^{11} відсутні або є алкілами.

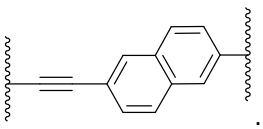
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу -A^0-A^{11}- має наступну структуру:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) містить один A^{13} і один A^6, причому всі X^A в зазначеному A^{13} відсутні.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу -A^{13}-A^6- має наступну структуру:



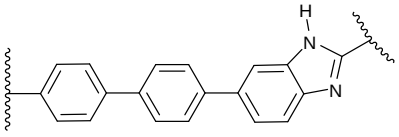
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M^0 являє собою імідазоліл і M^9 являє собою бензімідазоліл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) містить два A^0, і один M являє собою M^9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) містить два A^0, і один M являє собою M^0, а другий M являє собою M^9.

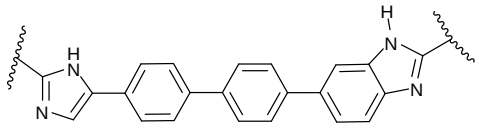
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) містить A^0-A^0-M^9, який має наступну структуру:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) містить M^0-A^0-A^0-M^9.

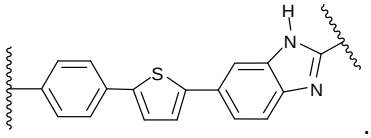
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M^0-A^0-A^0-M^9 має наступну структуру:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) містить A^0-A^7-M^9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу A^0-A^7-M^9 має наступну структуру:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) містить один або два M, і кожний M являє собою M^0.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) містить один або два M, і кожний M являє собою імідазоліл.

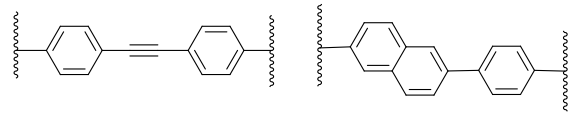
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) містить один або два M, і кожний M являє собою M^9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) містить один або два M, і кожний M являє собою бензімідазоліл.

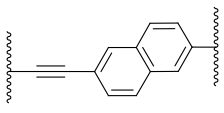
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) містить два M, причому один M являє собою M^0 і один M являє собою M^9.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) містить два M, причому один M являє собою імідазоліл, і один M являє собою бензімідазоліл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу A-A вибраний з:



та



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу -M-A-A-M- вибраний з M^0-A-A-M^0, M^0-A-A-M^9, M^9-A-A-M^0 і M^9-A-A-M^9.

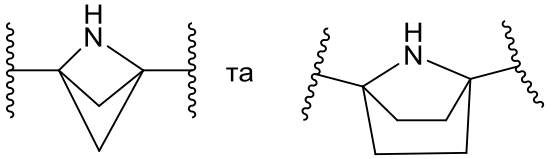
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) M-A-A-M вибраний з M^{10}-A-A-M^0, M^0-A-A-M^{10}, M^{10}-A-A-M^9, M^9-A-A-M^{10} і M^{10}-A-A-M^{10}.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний M незалежно являє собою 5-членне гетероарильне кільце.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний M являє собою 2,4-імідазолідил.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою M^6.

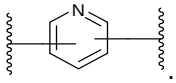
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M вибраний з:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою M^7.

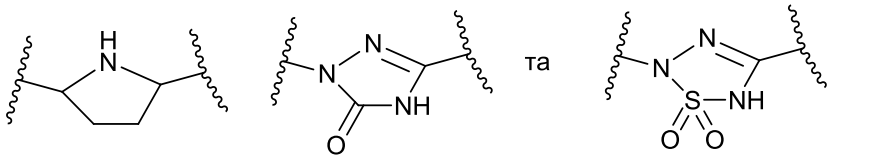
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою:



.

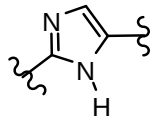
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою M^8.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M вибраний з групи, що складається з:



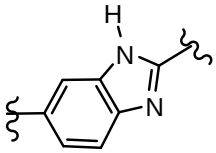
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M^0 являє собою:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу M являє собою M^9, який являє собою:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сума s, t, u, v, w і x не дорівнює 0;

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше два з s, t, u, v, w і x не дорівнюють 0.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше три з s, t, u, v, w і x не дорівнюють 0.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше чотири з s, t, u, v, w і x не дорівнюють 0.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше пять з s, t, u, v, w і x не дорівнюють 0.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою сполуку формули (Ic1):

E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic1)

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою сполуку формули (Ic2):

E^0-V^0-Z^0-P-M^9-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic2)

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою сполуку формули (Ic3):

E^0-V^0-Z^0-P-M^{10}-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic3)

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою сполуку формули (Ic4):

E^0-V^0-Z^0-P-M^{11}-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic4)

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою сполуку формули (Ic5):

E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic5)

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою сполуку формули (Ic6):

E^0-V^0-Z^0-P-M^9-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic6)

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою сполуку формули (Ic7):

E^0-V^0-Z^0-P-M^{10}-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic7)

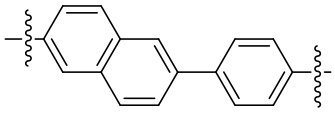
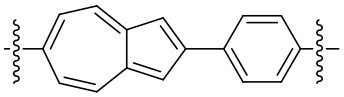
або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою сполуку формули (Ic8):

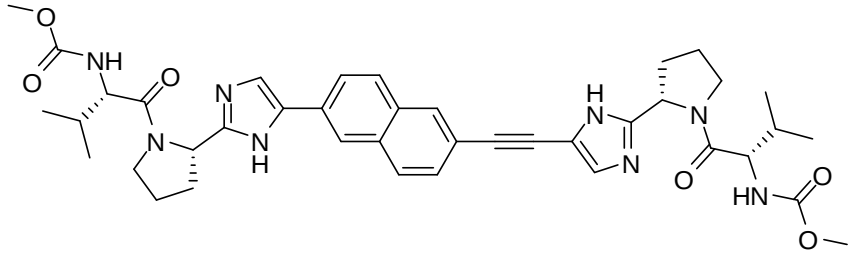
E^0-V^0-Z^0-P-M^{11}-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic8)

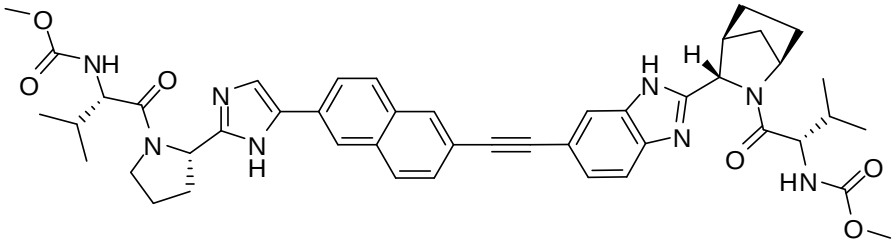
або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

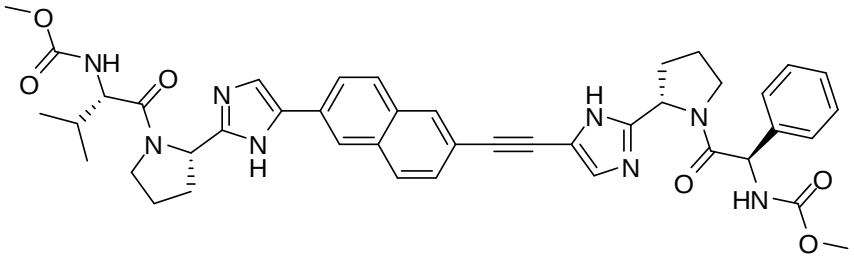
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу A^{13}-A^0 являє собою:

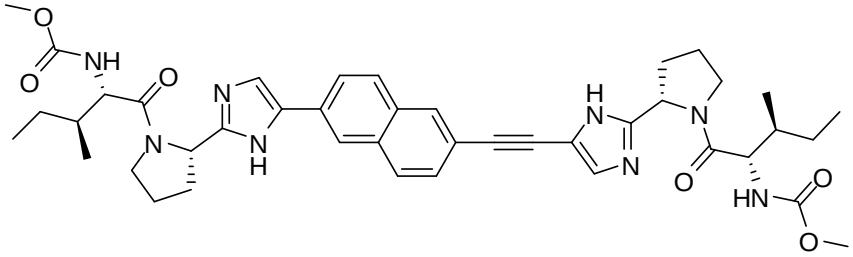
 або  .

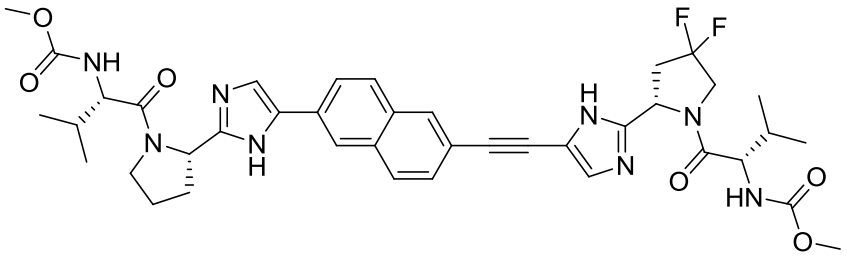
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою:



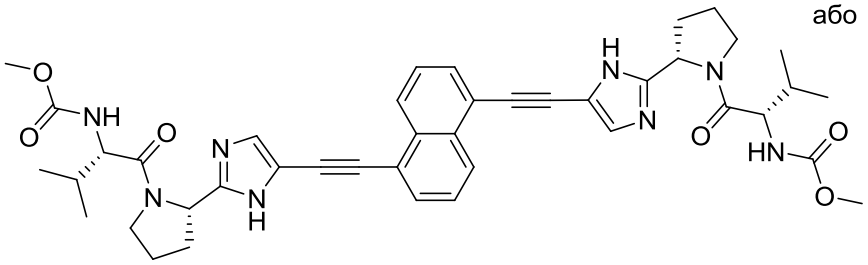








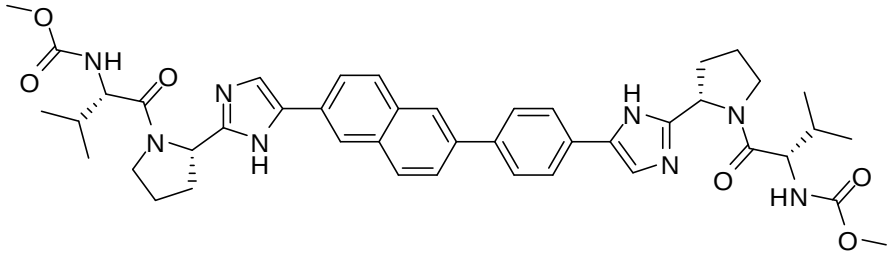
або

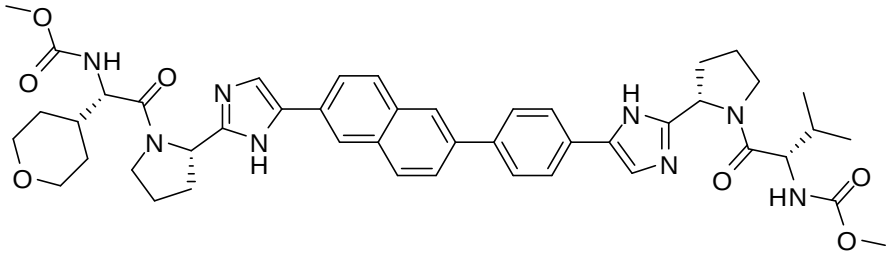


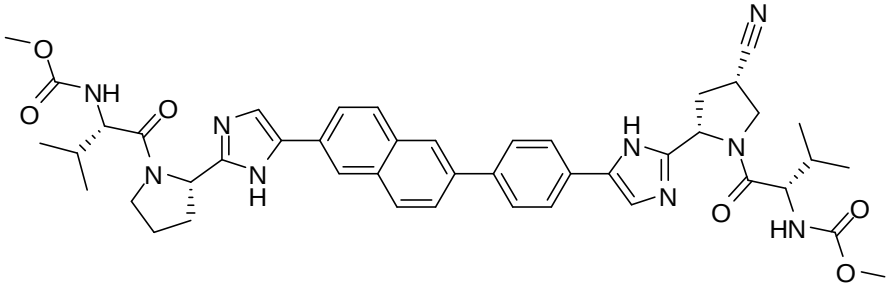
,

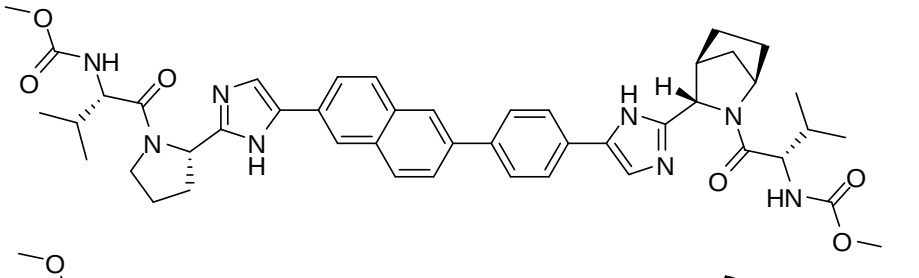
або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

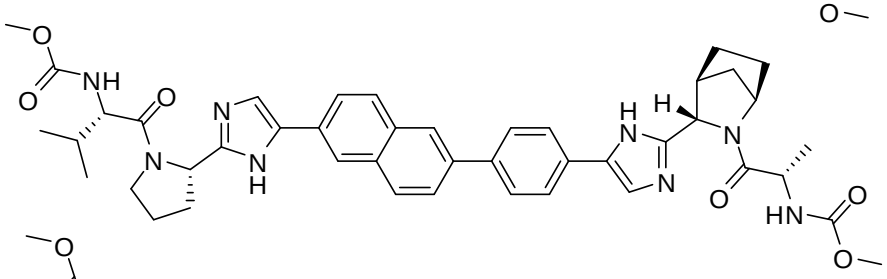
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою:

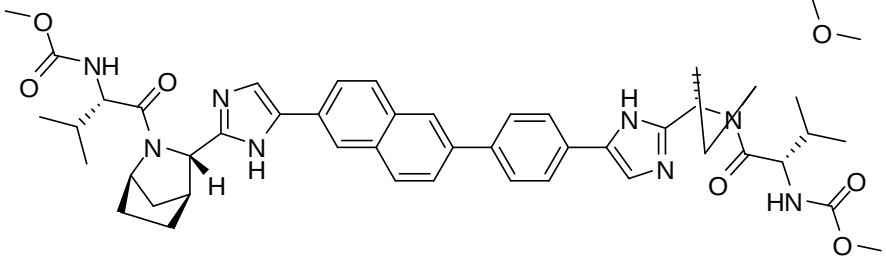


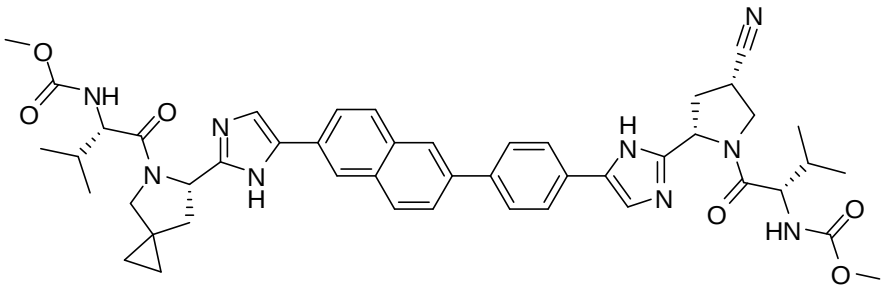


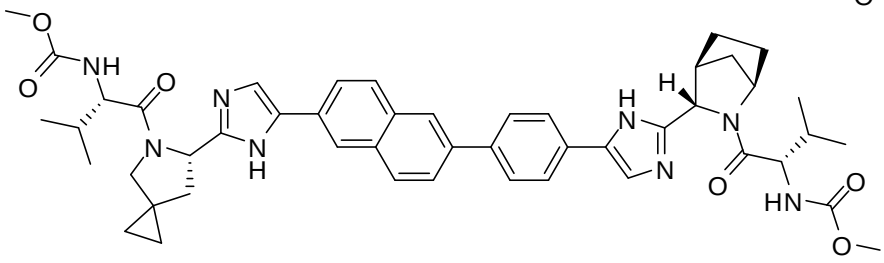


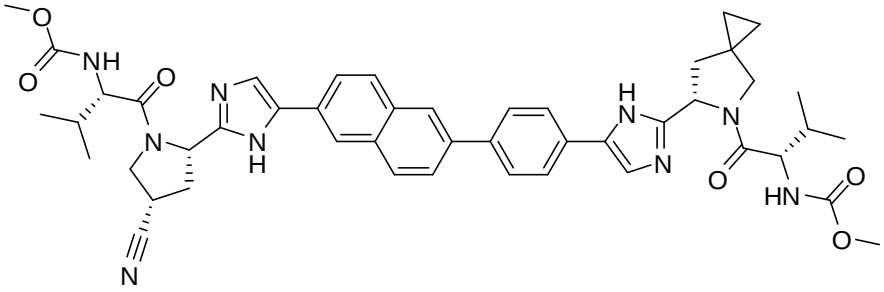


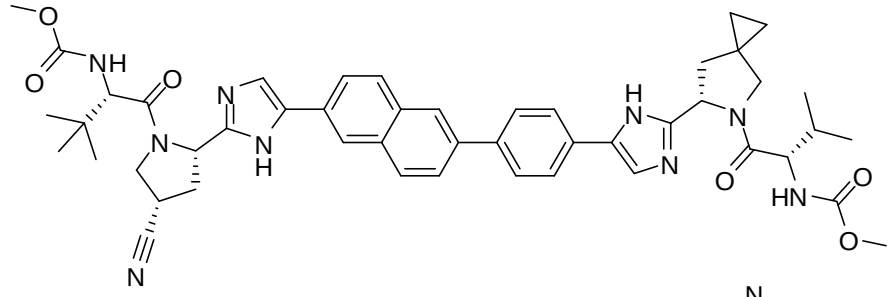


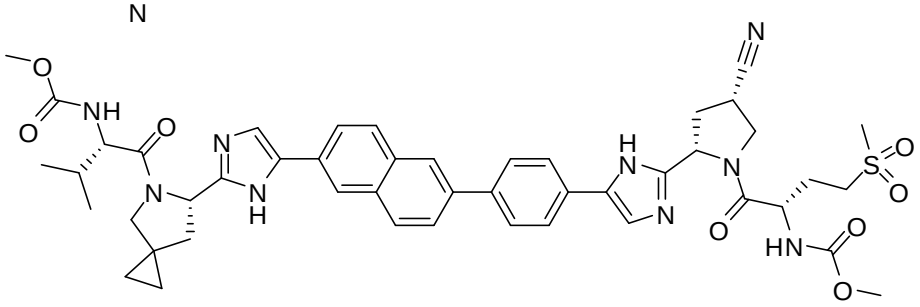


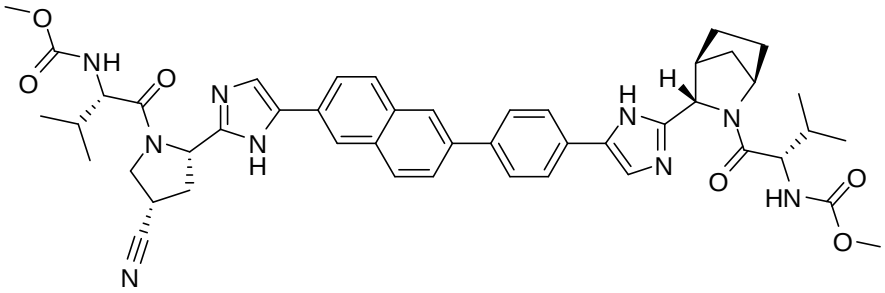


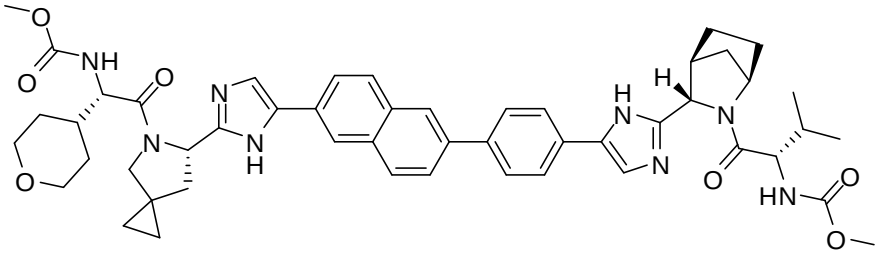


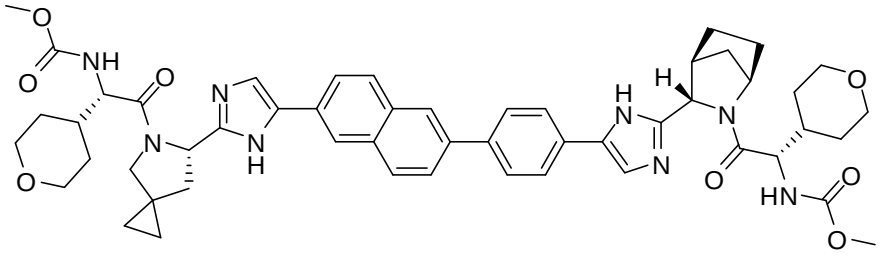


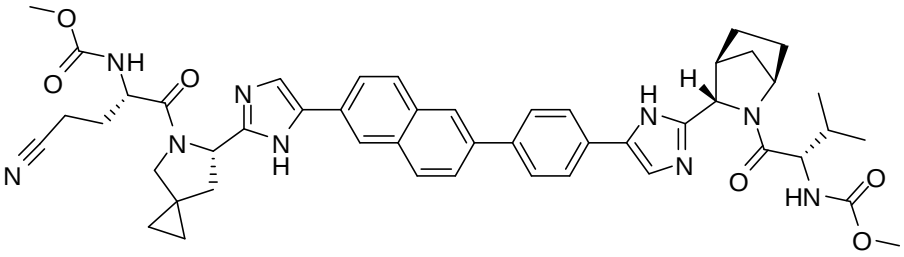


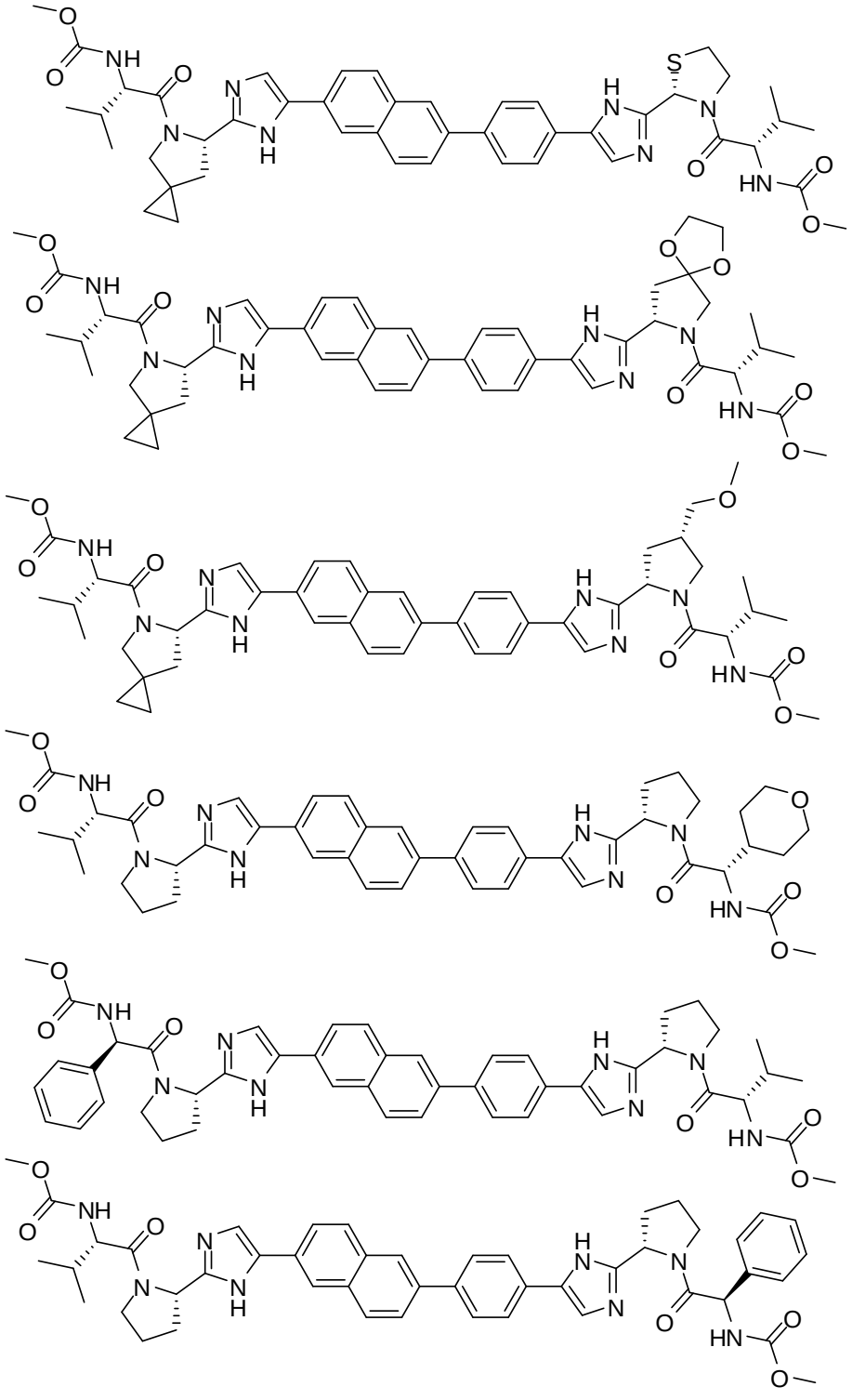


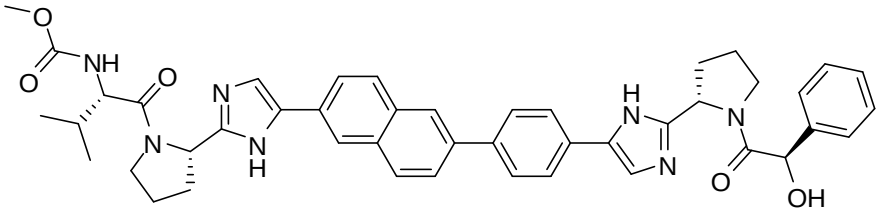


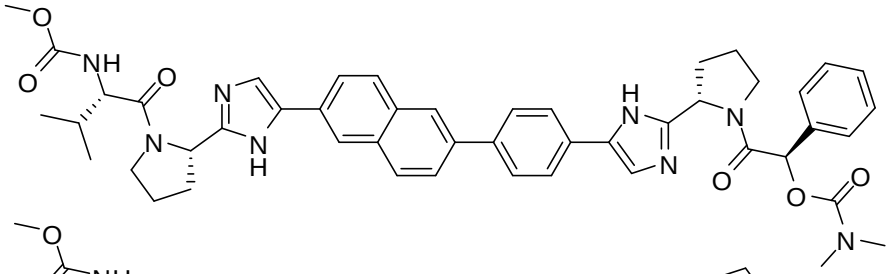


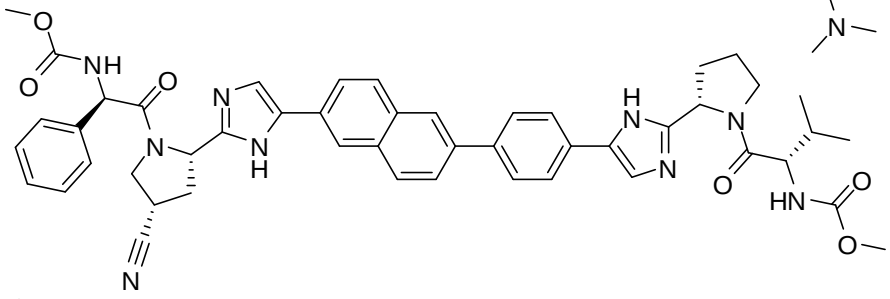


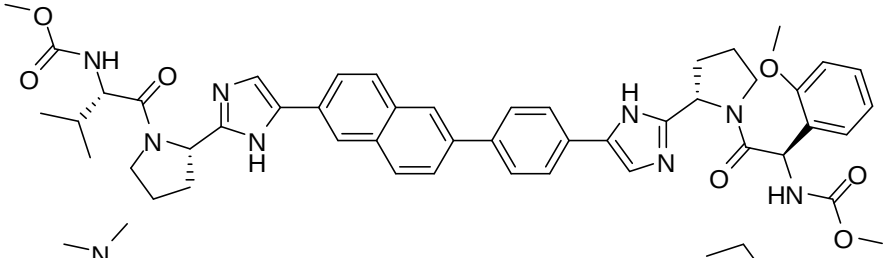


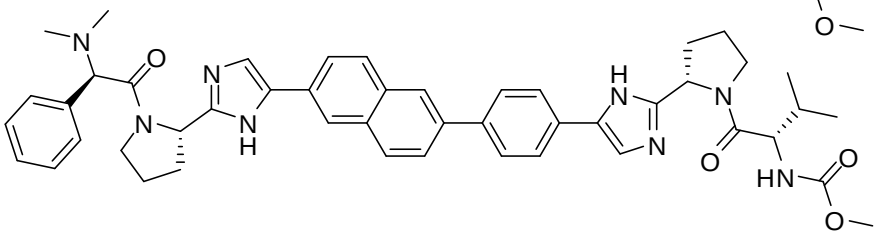


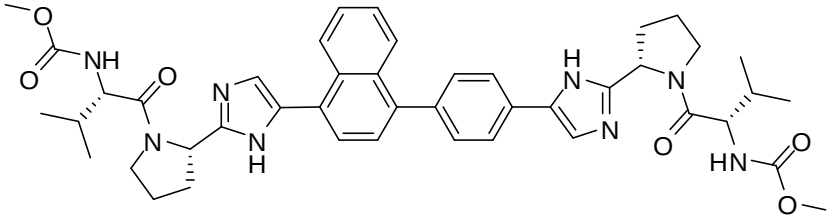


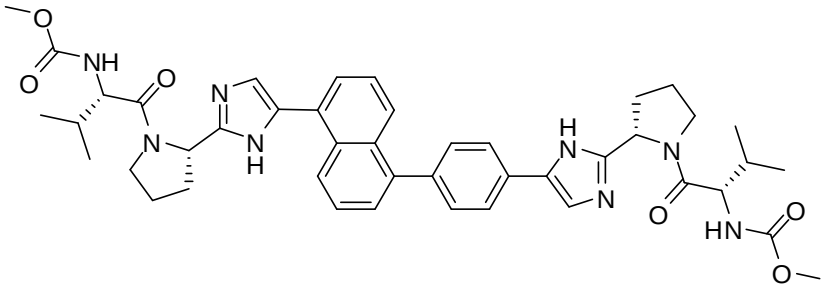


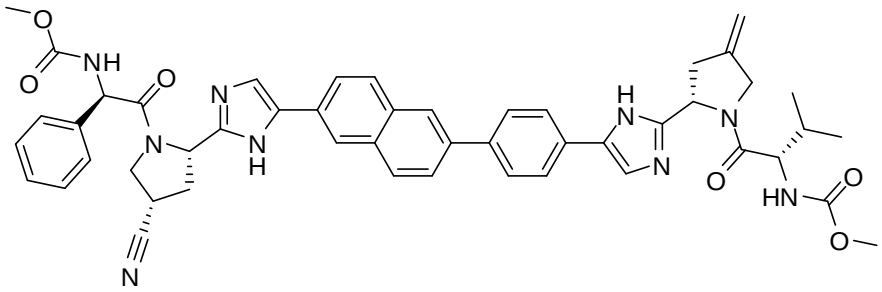


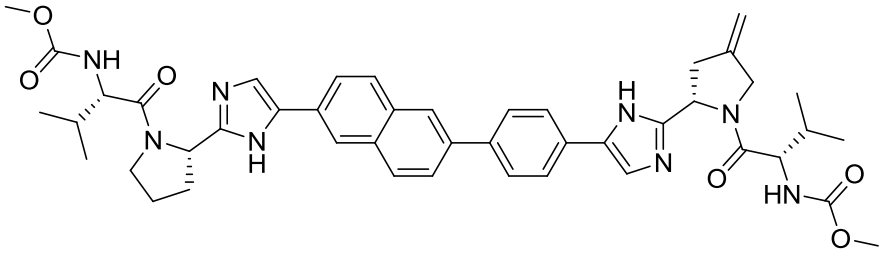




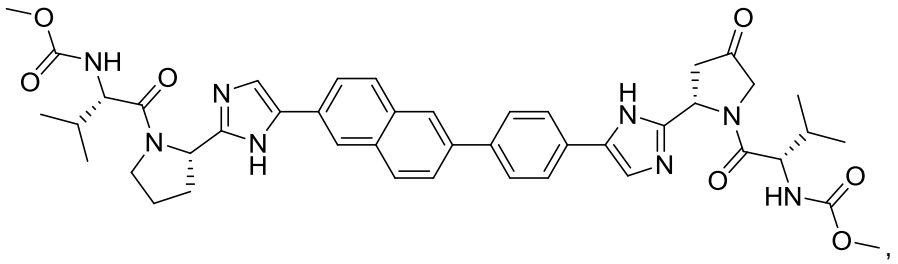






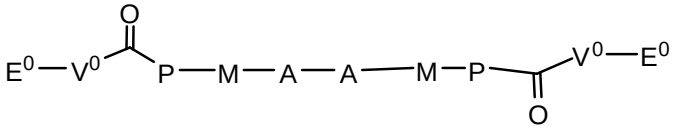


або



або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

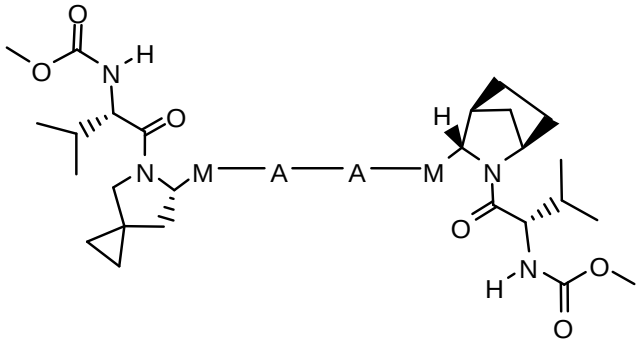
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою сполуку формули (Ic9):



(Ic9),

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою сполуку формули (Ic10):

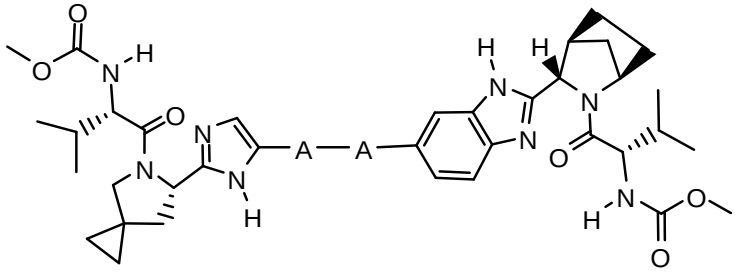


(Ic10)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою сполуку формули (Ic11):



(1c11)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою сполуку формули (Ic9), (Ic10), або (Ic11), де -A-A- являє собою $-A^{13}-A^{6}-$.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Ic) являє собою сполуку формули (Ic9), (Ic10), або (Ic11), де -A-A- являє собою $-A^{13}-A^{0}-$.

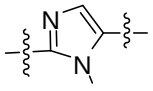
В одному варіанті здійснення даного винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ic12):

E^{0}-V^{w}-Z^{0}-P^{u}-M^{t1}-A^{s1}-A^{s2}-M^{t2}-P^{u}-Z^{0}-V^{w}-E^{0} (Ic12)

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки, де:

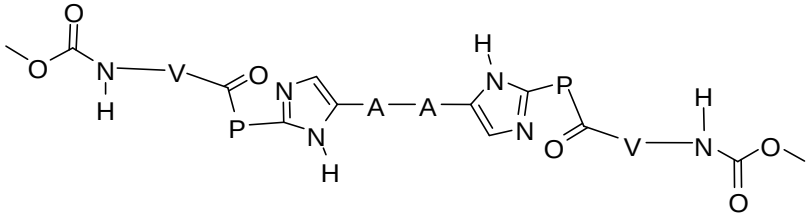
кожний u незалежно дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; кожний w незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; кожний t1 дорівнює 0 або 10; кожний t2 дорівнює 0 або 10; кожний s1 дорівнює 4, 5, 6, 13, 14, 15 або 16; і кожний s2 дорівнює 0, 4 або 13.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic12), де M^{0} являє собою:



.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic13)

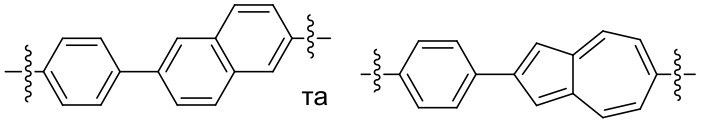


(Ic13)

,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

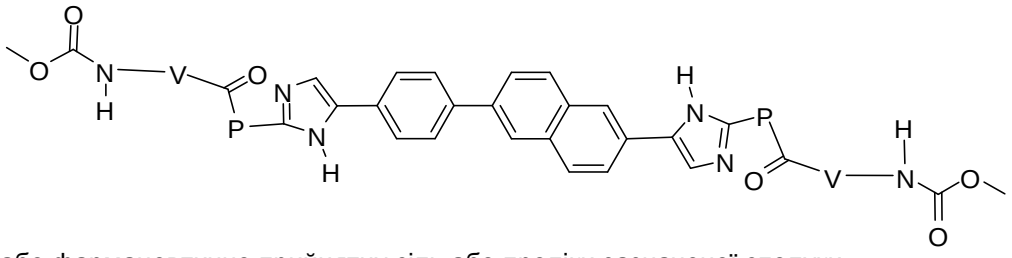
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic13), де A-A являє собою A^{0}-A^{13} і вибраний з:



та

.

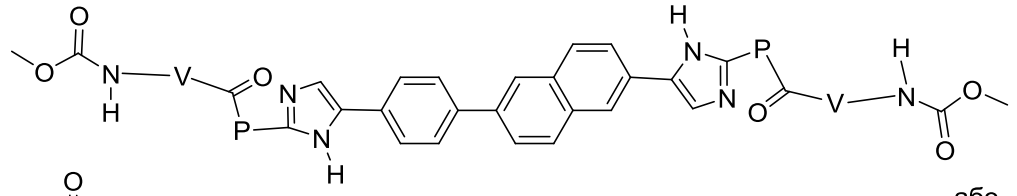
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic14)



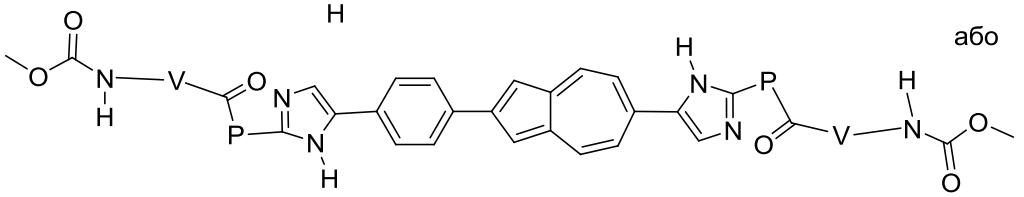
(Ic14)

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic12), яка являє собою:



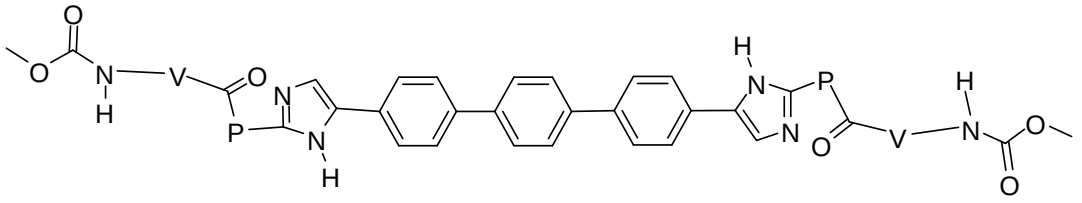
або



,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

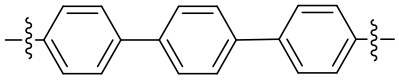
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic12), яка являє собою:



,

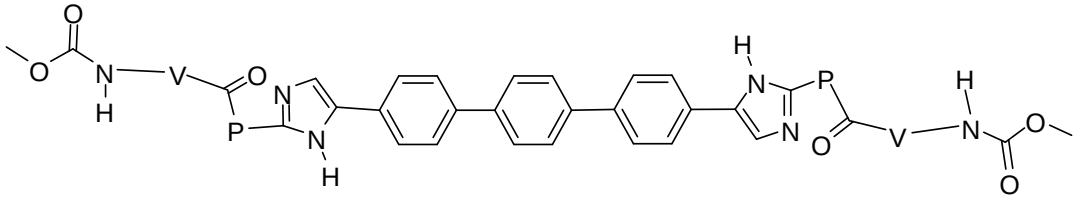
або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic13), де A-A являє собою A^0-A^4 і являє собою:



.

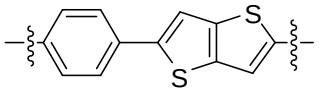
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic12), яка являє собою:



,

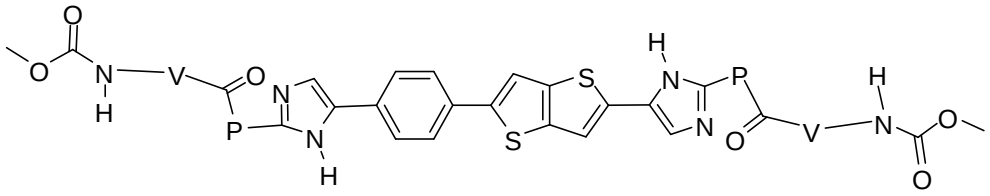
або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic13), де A-A являє собою A^0-A^{14} та являє собою:



.

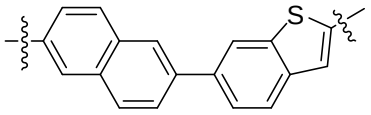
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic12), яка являє собою:



,

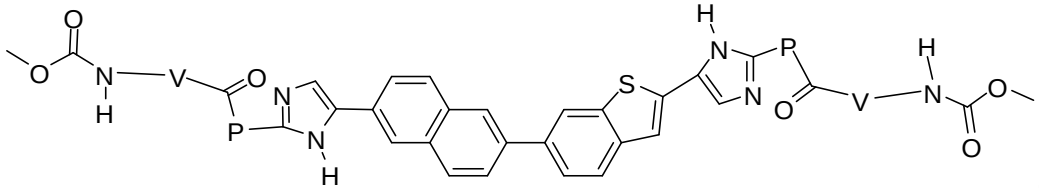
або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic13), де A-A являє собою A^{13}-A^{14} і являє собою:



.

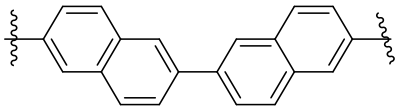
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic12), яка являє собою:



,

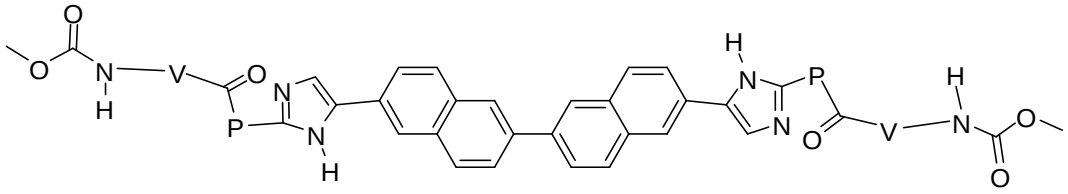
або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic13), де A-A являє собою A^{13}-A^{13} і являє собою:



.

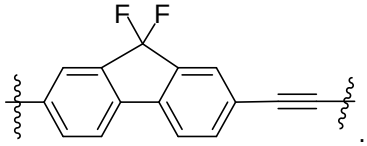
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic12), яка являє собою:



,

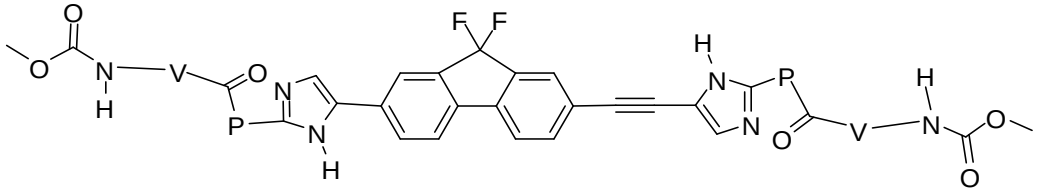
або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic13), де A-A являє собою A^{15}-A^{6} і являє собою:



.

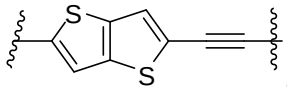
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic12), яка являє собою:



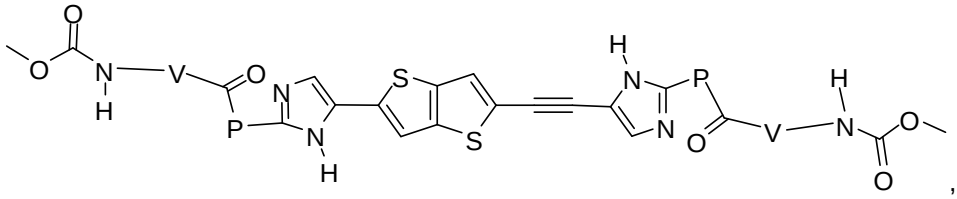
,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic13), де A-A являє собою A^{14}-A^{6} і являє собою:

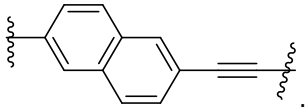


Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic12), яка являє собою:

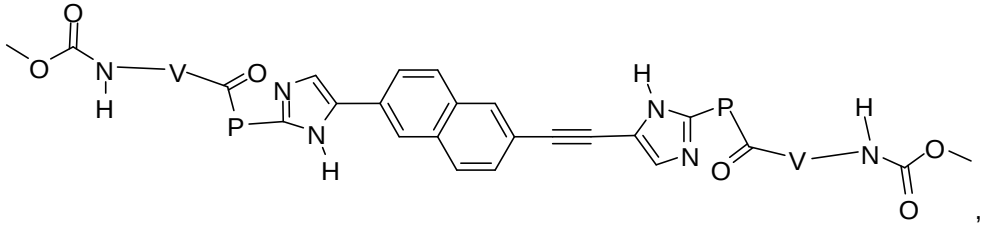


або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic13), де A-A являє собою A^{13}-A^{6} і являє собою:

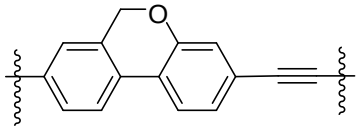


Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic12), яка являє собою:

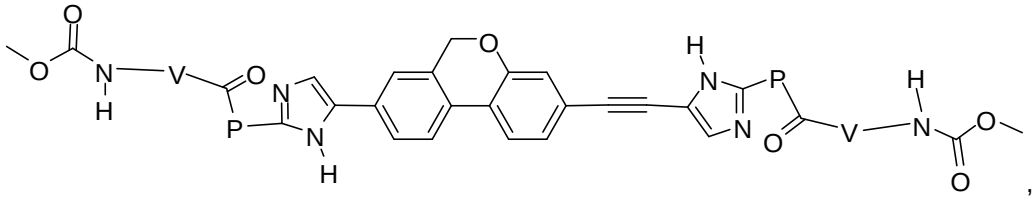


або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic13), де A-A являє собою A^{16}-A^{6} і являє собою:

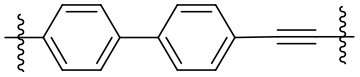


Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic12), яка являє собою:

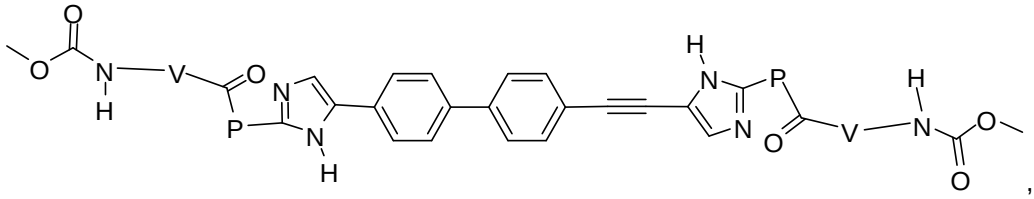


або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic13), де A-A являє собою A^{0}-A^{5} і являє собою:

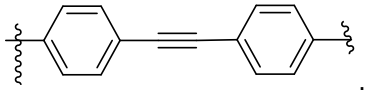


Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic12), яка являє собою:



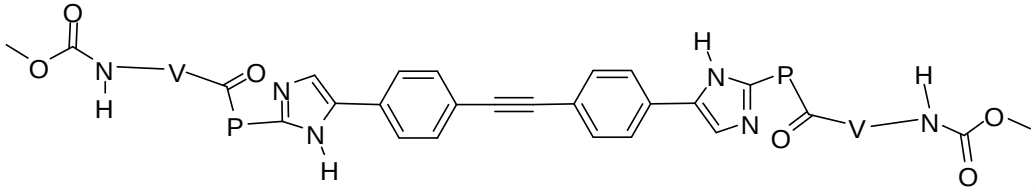
або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic13), де A-A являє собою A^0-A^5 і являє собою:



.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic12), яка являє собою:



,

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

В одному варіанті здійснення даного винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ic15):

E^0-V^w-Z^0-P^u-M^{t1}-A^{s1}-A^{s2}-M^{t2}-P^u-Z^0-V^w-E^0 (Ic15)

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки, де:

кожний u дорівнює незалежно 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; кожний w дорівнює незалежно 0, 1, 2, 3, 4 або 5; кожний t1 дорівнює 0, 10, або 13; t2 дорівнює 9; s1 дорівнює 4, 5, 6, 13, 14, 15, або 16; і s2 дорівнює 0, 4 або 13.

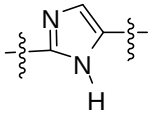
В одному варіанті здійснення даного винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ic16):

E^0-V^w-Z^0-P^u-M^{t1}-A^{s1}-A^{s2}-M^{t2}-P^u-Z^0-V^w-E^0 (Ic16)

або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки, де:

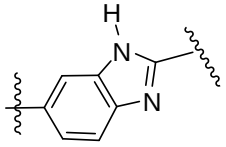
кожний u дорівнює незалежно 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11; кожний w дорівнює незалежно 0, 1, 2, 3, 4 або 5; кожний t1 дорівнює 9; t2 дорівнює 0, 10 або 13; s1 дорівнює 4, 5, 6, 13, 14, 15, або 16; і s2 дорівнює 0, 4 або 13.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де M^0 являє собою:



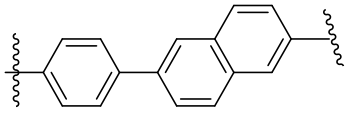
.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де M^9 являє собою:



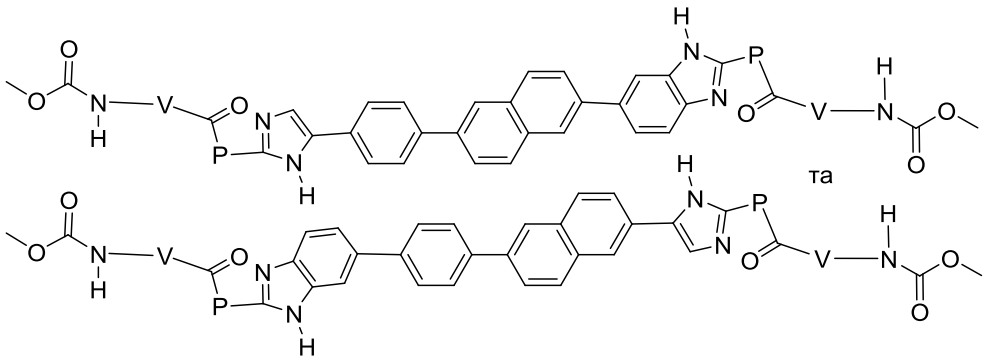
.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де A-A являє собою A^0-A^{13} і являє собою:



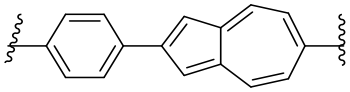
.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), яка вибрана з:



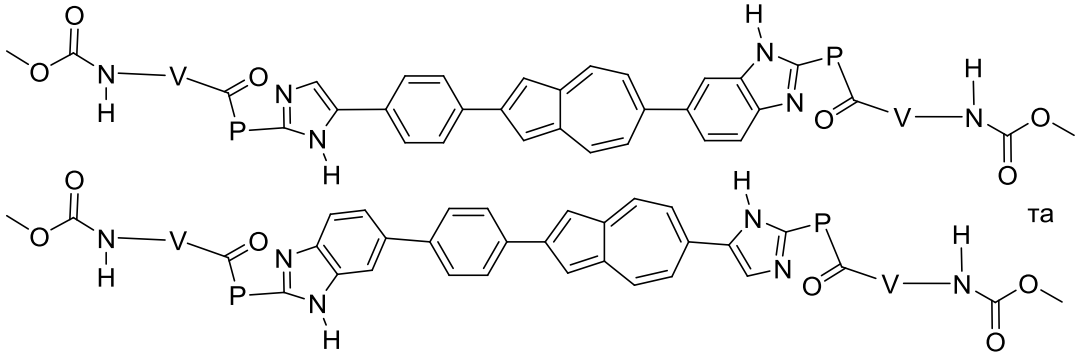
та фармацевтично прийнятних солей та проліків зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де A-A являє собою A^0-A^{13} і являє собою:



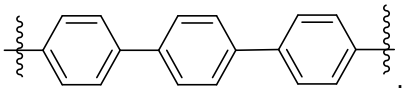
.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), яка вибрана з:



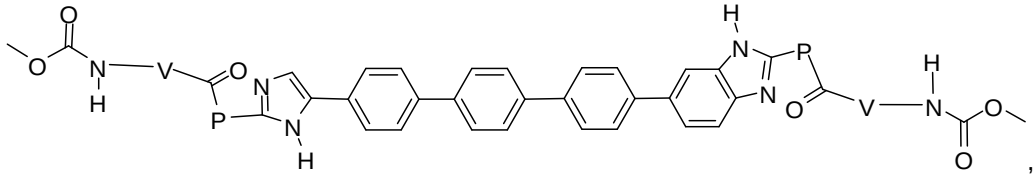
та фармацевтично прийнятних солей та проліків зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де A-A являє собою A^0-A^4 і являє собою:



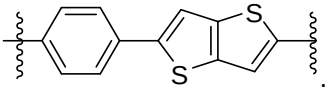
.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16):



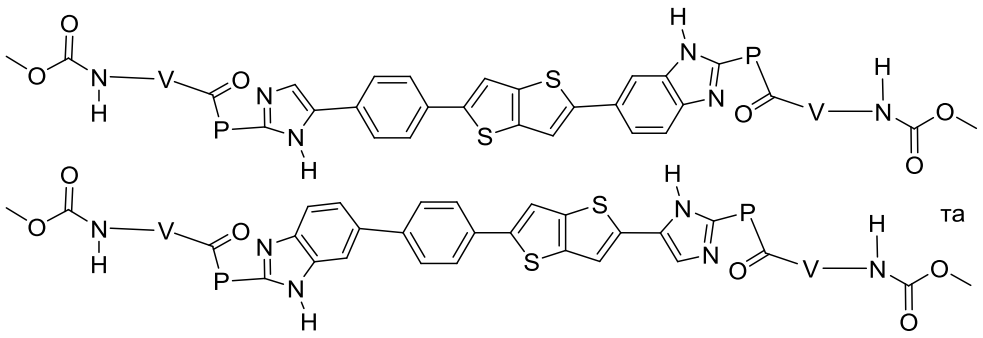
та фармацевтично прийнятних солей та проліків зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де A-A являє собою A^0-A^4 і являє собою:



.

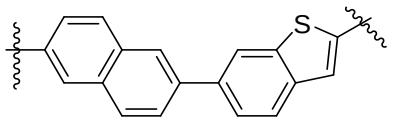
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), яка вибрана з:



,

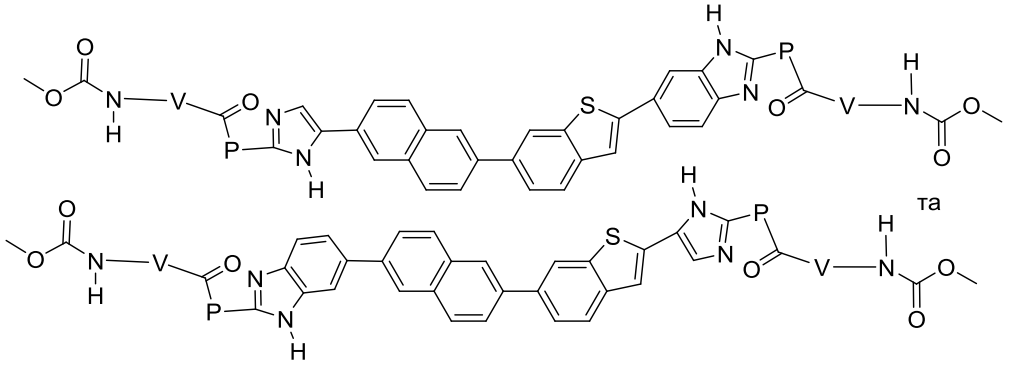
та фармацевтично прийнятних солей та проліків зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де A-A являє собою A^{13}-A^{14} і являє собою:



.

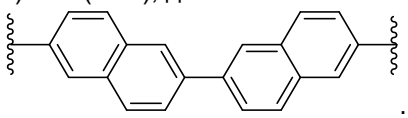
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), яка вибрана з:



,

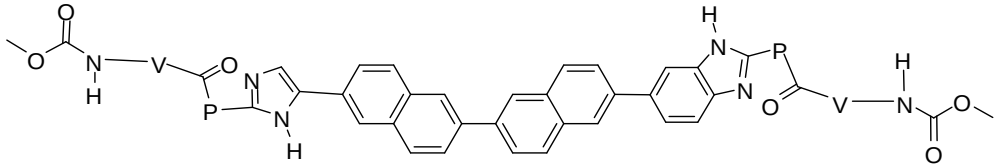
та фармацевтично прийнятних солей та проліків зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де A-A являє собою A^{13}-A^{13} і являє собою:



.

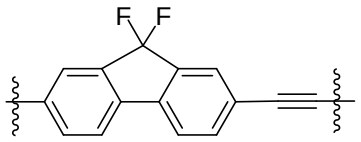
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16):



,

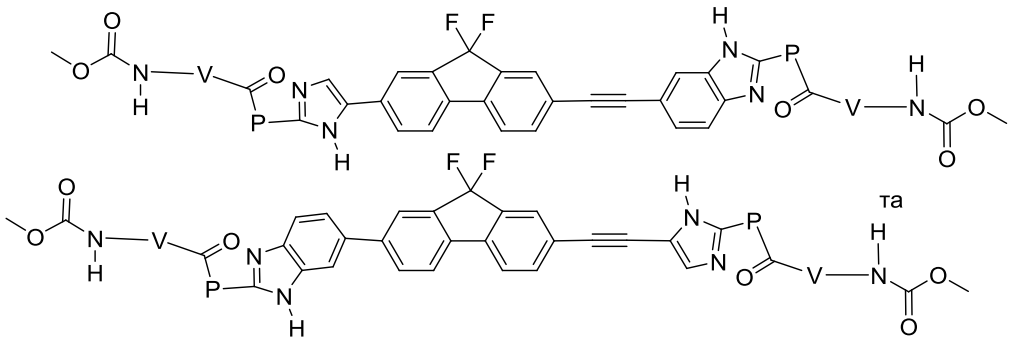
та фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де A-A являє собою A^{15}-A^{6} і являє собою:



.

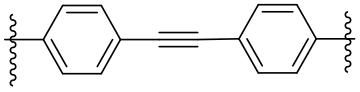
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), яка вибрана з:



,

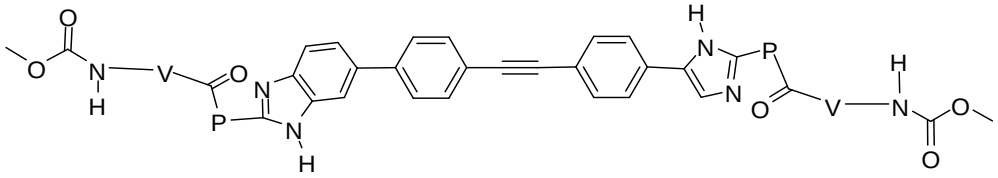
та фармацевтично прийнятних солей та проліків зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де A-A являє собою A^0-A^5 і являє собою:



.

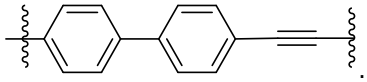
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16):



,

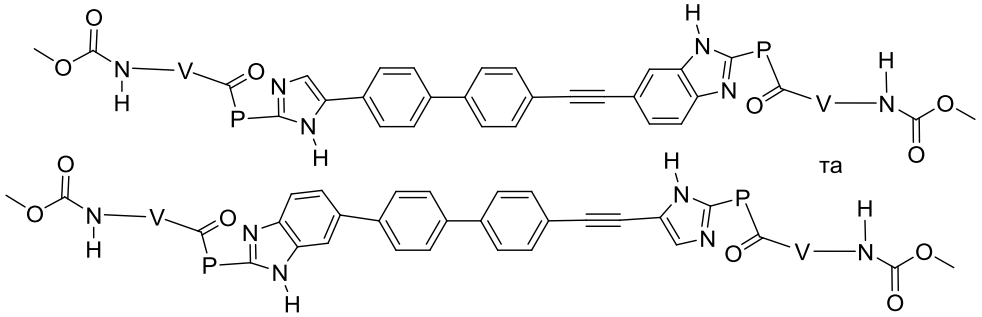
або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де A-A являє собою A^0-A^5 і являє собою:



.

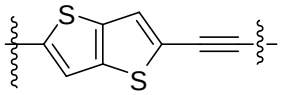
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), яка вибрана з:



,

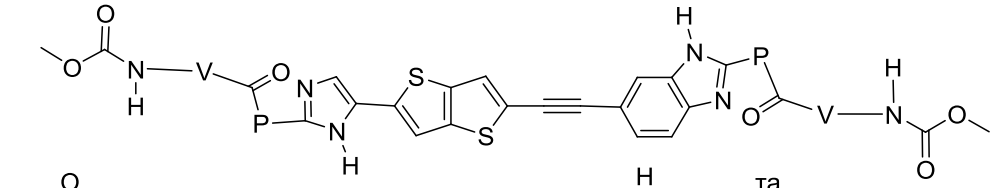
та фармацевтично прийнятних солей та проліків зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де A-A являє собою A^{14}-A^6 і являє собою:

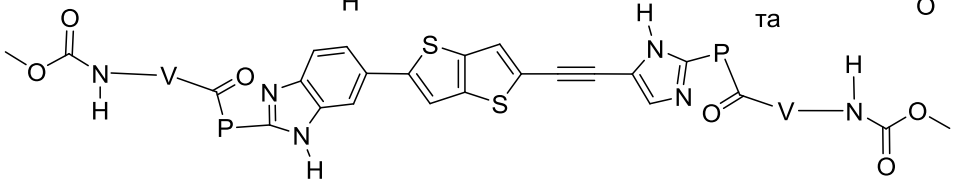


.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), яка вибрана з:



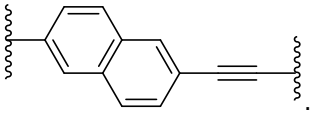
та



,

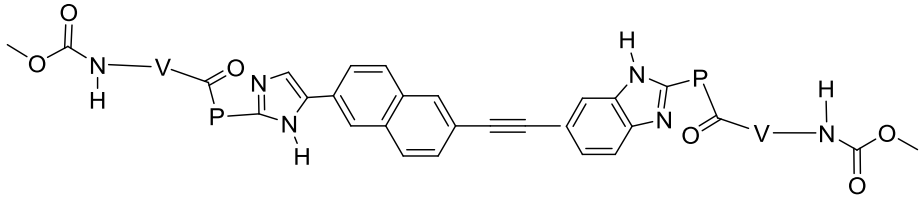
та фармацевтично прийнятні солі та проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де A-A являє собою A^{13}-A^{6} і являє собою:

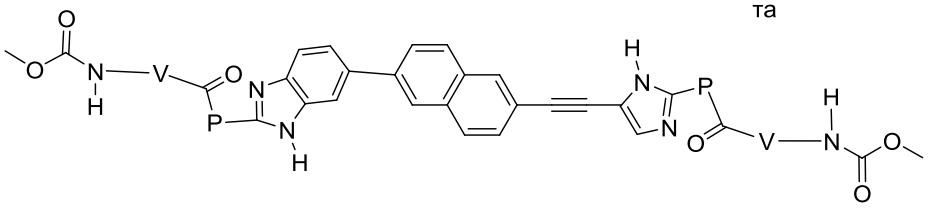


.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), яка вибрана з:



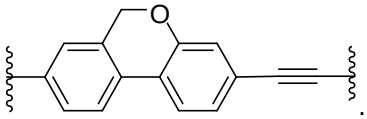
та



,

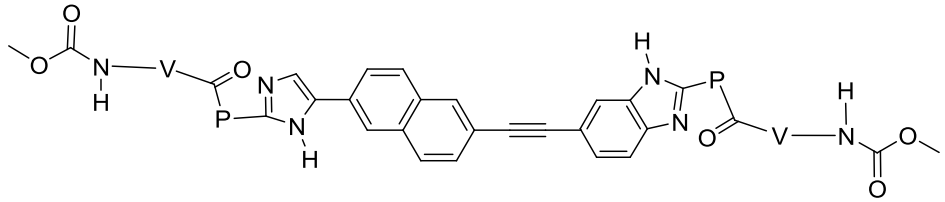
та фармацевтично прийнятних солей та проліків зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), де A-A являє собою A^{16}-A^{6} і являє собою:

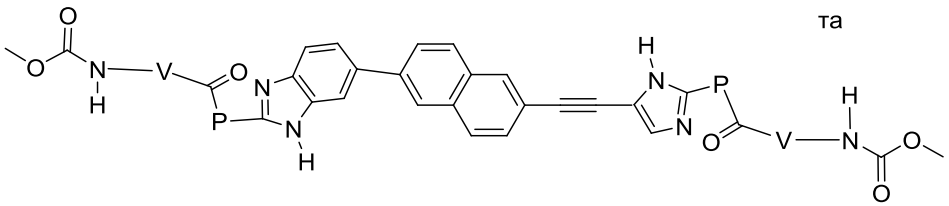


.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic15) або (Ic16), яка вибрана з:



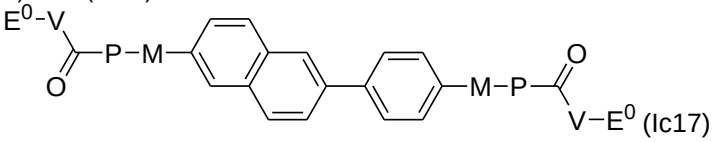
та



,

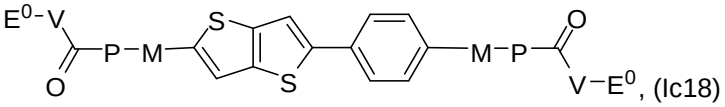
та фармацевтично прийнятних солей та проліків зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic17) або (Ic18)



(Ic17)

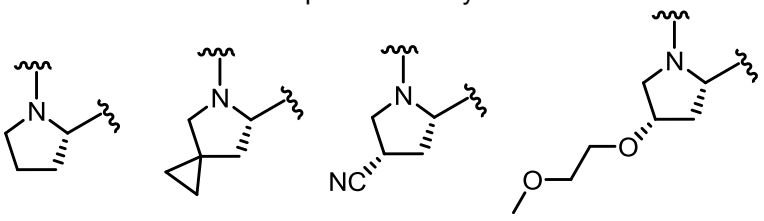
або



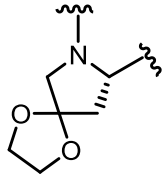
, (Ic18)

де:

кожний P незалежно вибраний з наступних:



та



; і

кожний M незалежно являє собою M^0, M^9 або M^{10};

або фармацевтично прийнятних солей і проліків зазначених сполук.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic17) або (Ic18), де кожний E^0 являє собою метоксикарбоніламіно.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ic17) або (Ic18), де щонайменше один E^0 являє собою $-NR^{Ec}R^{Ed}$, де R^{Ec} являє собою H, алкіл або циклоалкіл і R^{Ed} являє собою гетероцикл.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку наступної формули (Ic30):

E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x, (Ic30)

де щонайменше два з s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше один з u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше один t дорівнює 0 або 10.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де обидві t являють собою 9; один s дорівнює 0; і один s дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де обидва t дорівнюють 9; один s дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21; і один s дорівнює 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше два з s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше один t вибраний з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше три з s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше два з s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше три з s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше три з s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше чотири з s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше чотири з s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше чотири з s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше чотири з s, t, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше чотири з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), причому сума t, u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30) причому сума s, u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де s, і щонайменше один t, і щонайменше один u всі не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше два з u, w і t не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше два з s, u і w не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше два з s, u і w не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де принаймні s і обидва з u не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше два з u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше один з u або w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше два з u або w не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше два з u не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де щонайменше два з w не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де обидва u не дорівнюють нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де обидва t дорівнюють 9; один s дорівнює 0; і один s дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic30), де обидва t дорівнюють 9; один s дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21; і один s дорівнює 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку наступної формули (Ic31):

E^x-V^w-Z^v-P^u-M^9-A^s-A^s-M^9-P^u-Z^v-V^w-E^x, (Ic31)

де один s дорівнює 0 або 6 і один s дорівнює 6.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де щонайменше один з u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де щонайменше два з u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де щонайменше чотири з u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де щонайменше два u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де щонайменше чотири з u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31) причому сума u, v, w і x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де щонайменше один з u або w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де щонайменше два з u або w не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де обидва u не дорівнюють нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де обидва of u не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Ic31), де обидва w не дорівнюють нулю.

Сполуки формули (Id)

В одному варіанті здійснення даного винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Id):

E^0-V^w-Z^0-P^u-L^{n1}-L^{n2}-P^u-Z^0-V^w-E^0, (Id)

де:

n1 дорівнює 3, 4 або 9;

n2 дорівнює 9;

кожний u дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11;

кожний w дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

кожний L^3 незалежно являє собою конденсовану біциклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкіл SO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикл або гетероциклілалкіл;

кожний L^4 незалежно являє собою конденсовану трициклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл, (NR^aR^b)карбоніл, ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл; і

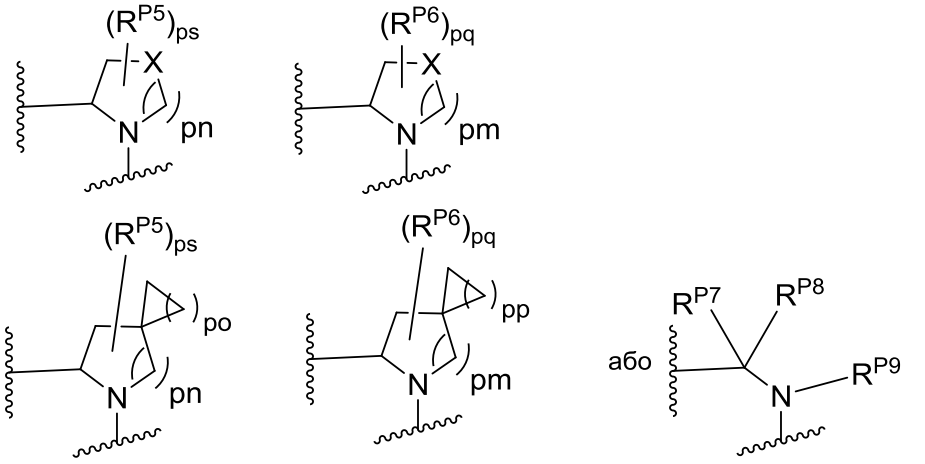
R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикл або гетероциклілалкіл;

кожний L^9 незалежно являє собою конденсовану тетрациклічну насичену, частково ненасичену або ароматичну гетероциклічну систему кілець, необов'язково заміщену однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: оксогрупа, галоген, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, алкоксіалкіл, арилалкоксикарбоніл, галоген, галоалкіл, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл;

кожний R^{L7} незалежно являє собою -H, алкіл, арил, арилалкіл або гетероцикл;

R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикл або гетероциклілалкіл;

кожний P^0 незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване трьох-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; R^{Pa} і R^{Pb} кожний незалежно являє собою H, алкіл, арил або арилалкіл; або R^{Pa} і R^{Pb} разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

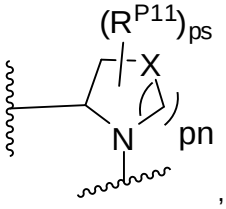
pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2, або 3;

R^{P7} і R^{P8} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, алкоксіалкіл, алкіл, галоалкіл і $(NR^{Pa}R^{Pb})$алкіл; або R^{P7} і R^{P8} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють п'яти- або шестичленне насичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, вибраних з: NR^{Pz}, O і S; де R^{Pz} вибраний з водню і алкілу;

R^{P9} вибраний з водню і алкілу;

кожний P^1 незалежно являє собою:



де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

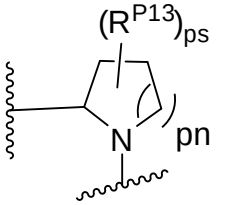
кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

щонайменше один R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; а інші R^{P11} незалежно вибрані з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^3 незалежно являє собою кільце формули:



де:

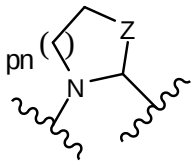
зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксогруп;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^5 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P15}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; і де дві групи R^{P15}, взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце;

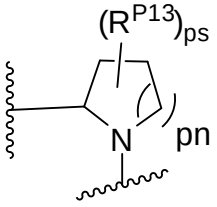
pn дорівнює 0, 1 або 2;

Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^7 являє собою місткове 5-15-членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке приєднане до іншої частини сполуки формули I за допомогою одного N-зв'язку і за допомогою одного C-зв'язку; причому зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} і R^{P11};

кожний P^8 незалежно являє собою кільце формули:



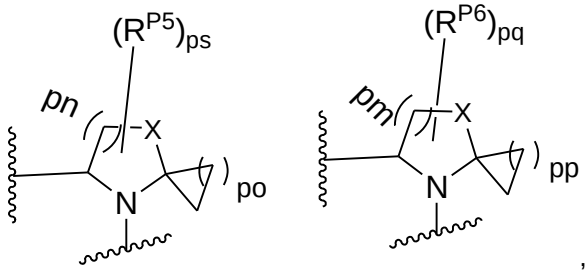
,

де:

ps дорівнює 2, 3, 4, 5 або 6;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; при цьому щонайменше у одному випадку дві групи R^{P13}, які приєднані до одного і того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, зв'язані і утворюють 4-6-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{10} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

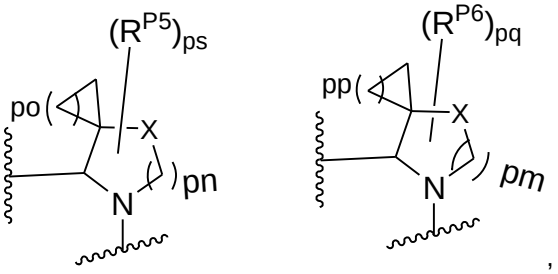
кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

кожний P^{11} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

кожний $-Z^0$-являє собою -C(=O)- або -C(=S)-;

кожний E^0 незалежно являє собою $-NR^{Ec}R^{Ed}$, де R^{Ec} і R^{Ed} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, -C(NCN)OR і - $C(NCN)NR^XR^Y$, де R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, і при цьому зазначений алкіл є частиною арилалкілу, зазначеного арилалкілкарбонілу, зазначеного гетероциклілалкілу, і зазначений гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщений за допомогою однієї $-NR^eR^f$ групи; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбонілу, арилалкілу, арилалкілкарбонілу, арилкарбонілу, арилоксикарбонілу і арилсульфонілу, зазначений гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкілу, гетероциклілалкілкарбонілу, гетероциклілкарбонілу і гетероциклілоксикарбонілу, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

кожний V^0 незалежно являє собою H, алкіл, арилалкіл, алкеніл, CO, циклоалкілалкіл, циклоалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкілкарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкіл, -алкілсульфанілалкіл, арилалкоксіалкілкарбонілалкіл, карбоксіалкіл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбонілалкіл, гідроксіалкіл, NRRCOалкіл;

і при цьому в арилалкілі алкіл може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси;

і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$алкіл,

оксогрупа і -P(O)OR_2, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)алкіл і оксогрупа, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу; арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

кожний V^1 незалежно являє собою ціаноалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^2 незалежно являє собою галоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

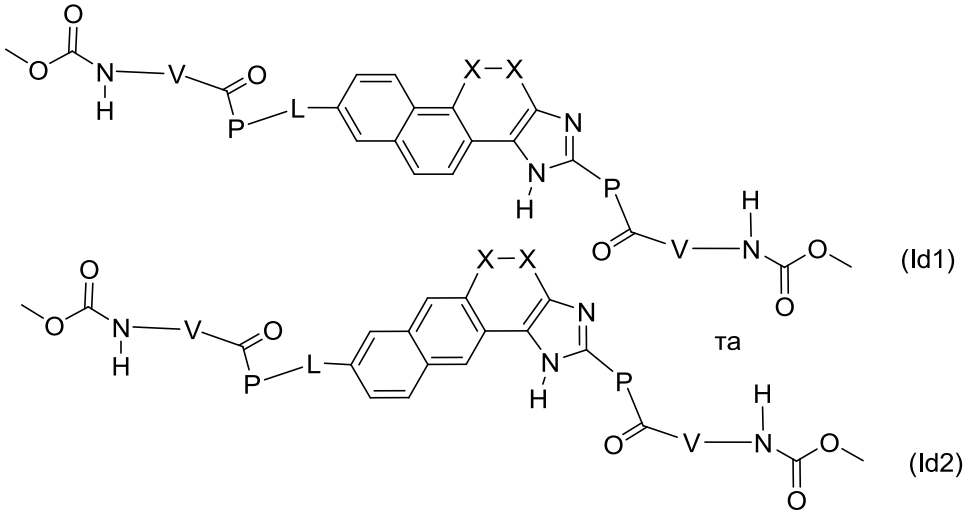
кожний V^3 незалежно являє собою алкіл, який заміщений однією або більшою кількістю оксогруп, і який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, галоген, арил, алкеніл і ціано; і

кожний V^4 незалежно являє собою галоалкоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси, і $NR^aR^bC(=O)O$-; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл; і

кожний V^5 незалежно являє собою -алкілсульфонілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, і алкіл.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Id), де кожний L являє собою бензімідазоліл.

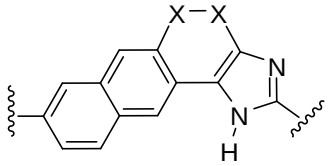
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Id1) або (Id2), яка вибрана з:



,

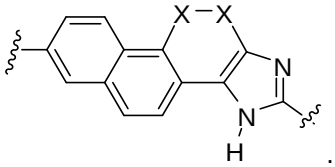
де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, і CH_2-O-CH_2; або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Id), де L^9 являє собою:



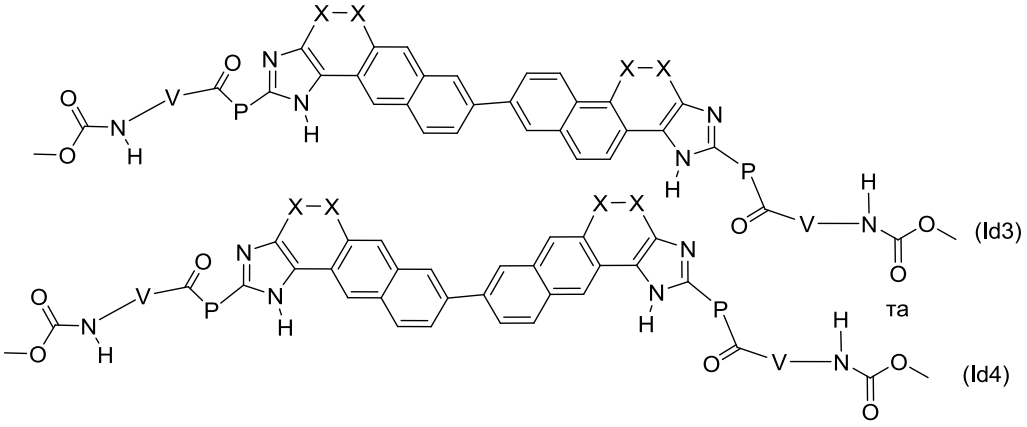
.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Id), де L^9 являє собою:



.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Id3) або (Id4), яка вибрана з:



(Id3)

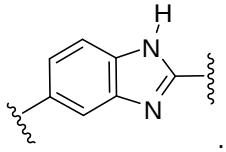
та

(Id4)

,

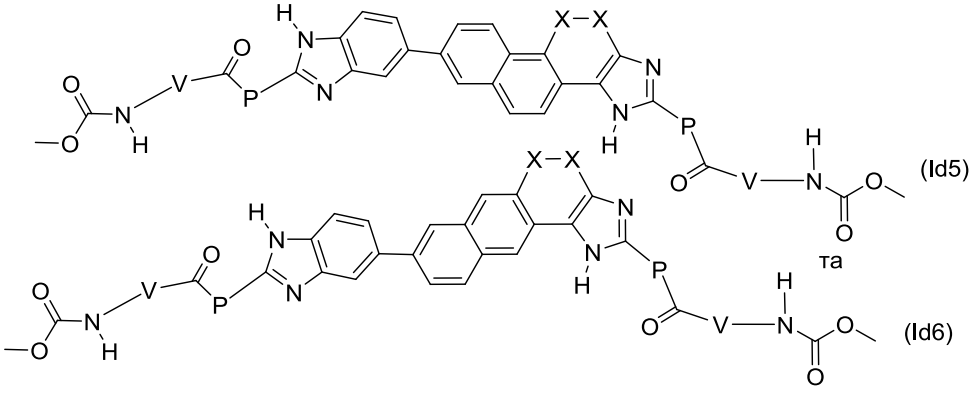
де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2; або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Id), де L^3 являє собою:



.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Id5) або (Id6), яка вибрана з:



(Id5)

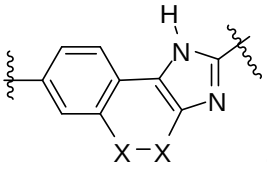
та

(Id6)

,

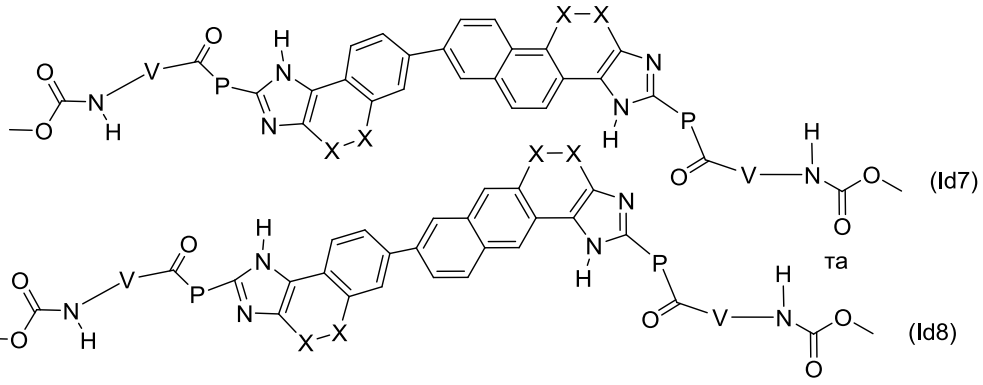
де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2; або фармацевтично прийнятна сіль або проліки зазначеної сполуки.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Id), де L^4 являє собою:



.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Id5) або (Id6), яка вибрана з:



(Id7)

та

(Id8)

,

де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2; або являє собою фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку наступної формули (Id30):

E^x-V^w-Z^v-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x, (Id30)

де щонайменше один з u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де один n дорівнює 0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10; і один n дорівнює 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9 або 10.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше два з n, u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше два з n, u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше один n вибраний з 0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, і 10

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше два з n, u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше один n вибраний з 0, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, і 10

При цьому щонайменше три з n, u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше два з n, u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше три з n, u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше три з n, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше чотири з n, u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше чотири з n, u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше чотири з n, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше чотири з n, u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше чотири з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), причому сума n, u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), причому сума u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше один n, і щонайменше один u всі не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше два з u, w і n не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше два з u, і w не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше два з u, і w не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де принаймні w і обидва з u не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше два з u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше один з u або w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше два з u, або w не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше два з u не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де щонайменше два з w не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id30), де обидва u не дорівнюють нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку наступної формули (Id31):

E^x-V^w-Z^v-P^u-L^3-L^3-P^u-Z^v-V^w-E^x (Id31).

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де щонайменше один з u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де щонайменше два з u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де щонайменше чотири з u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де щонайменше два u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де щонайменше чотири з u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), причому сума u, v, w і x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де щонайменше один з u, або w не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де щонайменше два з u, або w не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де обидва u не дорівнюють нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де обидва of u не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id31), де обидва w не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку наступної формули (Id32):

E^x-V^w-Z^v-P^u-L^4-L^4-P^u-Z^v-V^w-E^x (Id32).

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де щонайменше один з u, v, w або x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де щонайменше два з u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де щонайменше чотири з u, v, w або x не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де щонайменше два u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де щонайменше три з u, v, w або x не дорівнюють нулю, і щонайменше три з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де щонайменше чотири з u, v, w або x не дорівнюють нулю і щонайменше дві з груп, не рівних нулю, позначені різними літерами.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), причому сума u, v, w і x не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де щонайменше один з u, або w не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де щонайменше два з u, або w не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де щонайменше один u не дорівнює нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де обидва u не дорівнюють нулю, і щонайменше один w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де щонайменше один u не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де обидва of u не дорівнюють нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де щонайменше один з w не дорівнює нулю.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу запропоновано сполуку формули (Id32), де обидва w не дорівнюють нулю.

Сполуки формули (Ie)

В одному варіанті здійснення даного винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ie):

E^0-V^w-Z^0-P^u-Y^2-P^u-Z^0-V^w-E^0, (Ie)

де:

кожний u дорівнює 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10 або 11;

кожний w дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

кожний Y^2 незалежно являє собою:

конденсовану систему з п'яти-восьми кілець, що включає до тридцяти двох атомів, яка може бути повністю ароматичною або частково насиченою і містить атоми, вибрані з C, N, O, S, SO_2, SO, і яка необов'язково заміщена однією або більшою кількістю груп, вибраних з: H, оксогрупа, R^{A1} і R^{A3};

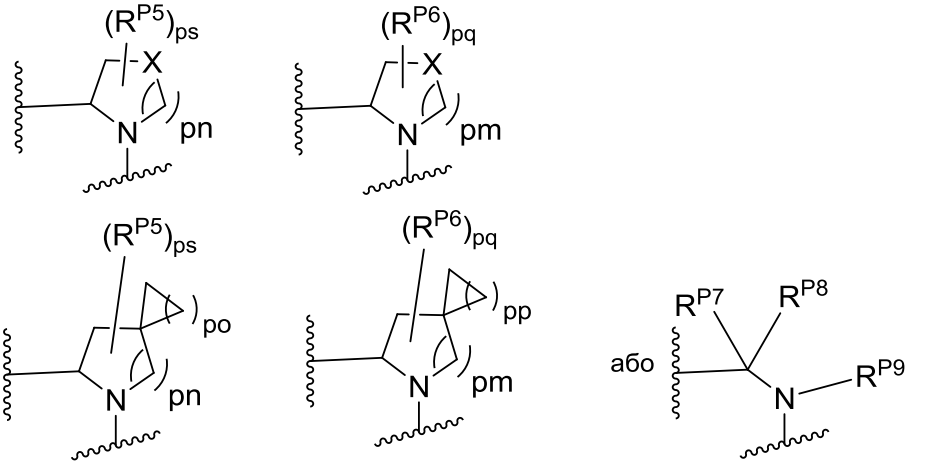
кожний R^{A1} незалежно вибраний з наступних: ціано, нітро, SOR^4, SO_2R^4, -алкілSO_2R^4, галоалкокси, ціаноалкіл, $NR^4SO_2R^4$, циклоалкіл, (гало)циклоалкіл, гетероцикл, (циклоалкіл)алкіл, (гетероцикл)алкіл, причому кожний алкіл, гетероцикл і циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену;

кожний R^{A3} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, арилалкоксикарбоніл, карбокси, форміл, галоген, галоалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)алкіл і (NR^aR^b)карбоніл; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикл або гетероциклілалкіл;

кожний R^4 незалежно вибраний з наступних: H, алкіл, галоалкіл, арил і арилалкіл;

R^a і R^b незалежно вибрані з групи, яка складається з наступних: водень, алкеніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикл або гетероциклілалкіл;

кожний P^0 незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; R^{Pa} і R^{Pb} кожний незалежно являє собою H, алкіл, арил, або арилалкіл; або R^{Pa} і R^{Pb} разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

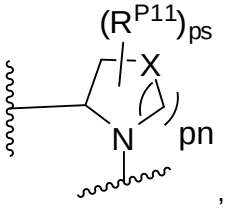
pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

R^{P7} і R^{P8} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, алкоксіалкіл, алкіл, галоалкіл і $(NR^{Pa}R^{Pb})$алкіл; або R^{P7} і R^{P8} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють п'яти- або шестичленне насичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, вибраних з: NR^{Pz}, O і S; де R^{Pz} вибраний з водню і алкілу;

R^{P9} вибраний з водню і алкілу;

кожний P^1 незалежно являє собою:



де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

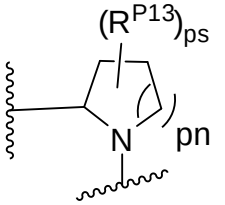
кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

щонайменше один R^{P11} незалежно вибраний з наступних: ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$алкіл, $(NR^{hh}R^h)$карбоніл, при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце; при цьому кожний R^{hh} незалежно являє собою арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероарилсульфоніл, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; а інші R^{P11} незалежно вибрані з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксо група, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^3 незалежно являє собою кільце формули:



де:

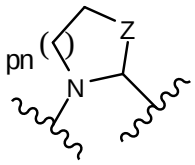
зазначене кільце заміщене однією або більшою кількістю оксогруп;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: R^{P5}, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (NR^hR^h)сульфоніл, гетероциклілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, галоалкокси, алкоксіалкілалкокси, галоалкоксіалкокси, циклоалкоксіалкілокси, арилоксіалкілокси, гетероарилоксіалкілокси, гетероциклооксіалкілокси, (NR^hR^h)алкілокси, ціаноалкокси, ціаноциклоалкілокси, циклоалкілокси, оксогрупа, гетероцикліл; при цьому кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; і у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

ps дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

pn дорівнює 0, 1 або 2;

кожний P^5 незалежно являє собою кільце формули:



,

де:

зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп R^{P15}, які незалежно вибрані з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; і де дві групи R^{P15}, взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце;

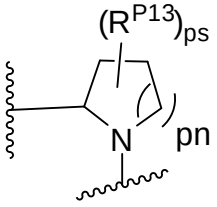
pn дорівнює 0, 1 або 2;

Z являє собою O, S, S(=O), $S(=O)_2$ або NR^f;

кожний R^f незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; кожний R^h незалежно являє собою -H, алкіл, алкоксіаміно, арил, арилалкіл, гетероцикл, гетероциклілокси, алкеніл, алкенілокси, алкініл, алкоксіалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, галоалкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, сульфонілалкіл; або у випадку, коли присутні дві групи R^h, вони можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 4-15-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^7 являє собою місткове 5-15-членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке приєднане до іншої частини сполуки формули I за допомогою одного N-зв'язку і за допомогою одного C-зв'язку; причому зазначене кільце необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} і R^{P11};

кожний P^8 незалежно являє собою кільце формули:



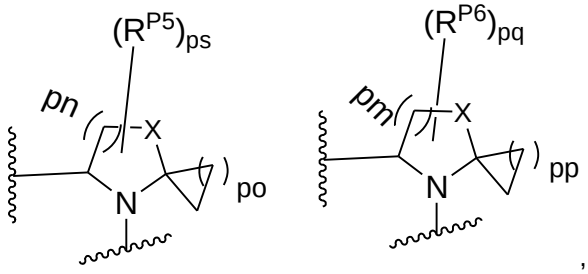
,

де:

ps дорівнює 2, 3, 4, 5 або 6;

кожний R^{P13} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами; при цьому щонайменше у одному випадку дві групи R^{P13}, які приєднані до одного і того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, зв'язані і утворюють 4-6-членне гетероциклічне кільце;

кожний P^{10} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

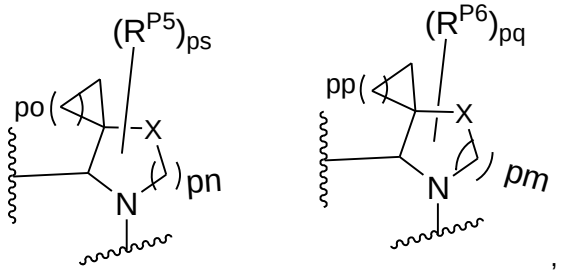
кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

кожний P^{11} незалежно являє собою:



,

де:

X вибраний з наступних: O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$; за умови, що, якщо pn або pm дорівнює 0, X вибраний з наступних: CH_2, CHR^{P10} і $C(R^{P10})_2$;

кожний R^{P10} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

кожний R^{P5} і R^{P6} незалежно вибраний з наступних: алкокси, алкіл, арил, галоген, галоалкіл, гідрокси і $-NR^{Pa}R^{Pb}$, причому зазначений алкіл може необов'язково утворювати конденсоване три-шестичленне кільце з сусіднім атомом вуглецю, причому зазначене три-шестичленне кільце необов'язково заміщене однією або двома алкільними групами;

pq і ps незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

pm і pn незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

po і pp незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

кожний $-Z^0-$ являє собою -C(=O)- або -C(=S)-;

кожний E^0 незалежно являє собою $-NR^{Ec}R^{Ed}$, де

R^{Ec} і R^{Ed} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкенілоксикарбоніл, алкоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкоксикарбоніл, арилалкіл, арилалкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилсульфоніл, циклоалкіл, циклоалкілсульфоніл, форміл, галоалкоксикарбоніл, гетероцикліл, гетероциклілалкоксикарбоніл, гетероциклілалкіл, гетероциклілалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, гідроксіалкілкарбоніл, (NR^eR^f)алкіл, (NR^eR^f)алкілкарбоніл, (NR^eR^f)карбоніл, (NR^eR^f)сульфоніл, -C(NCN)OR' і $-C(NCN)NR^XR^Y$, де R' вибраний з алкілу і незаміщеного фенілу, і при цьому зазначений алкіл є частиною арилалкілу, зазначеного арилалкілкарбонілу, зазначеного гетероциклілалкілу, і зазначений гетероциклілалкілкарбоніл додатково заміщений однією групою $-NR^eR^f$; і при цьому зазначений арил, арильна частина арилалкоксикарбонілу, арилалкілу, арилалкілкарбонілу, арилкарбонілу, арилоксикарбонілу і арилсульфонілу, зазначений гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкоксикарбонілу, гетероциклілалкілу, гетероциклілалкілкарбонілу, гетероциклілкарбонілу і гетероциклілоксикарбонілу, додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

кожний V^0 незалежно являє собою H, алкіл, арилалкіл, алкеніл, CO, циклоалкілалкіл, циклоалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкілкарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкіл, -алкілсульфанілалкіл, арилалкоксіалкілкарбонілалкіл, карбоксіалкіл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбонілалкіл, гідроксіалкіл, NRRCOалкіл;

і при цьому в арилалкілі алкіл може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси;

і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$алкіл,

оксо група, і -P(O)OR_2, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і при цьому арильні частини арилалкілу і гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому друга арильна група, арильна частина арилалкілу, арильна частина арилкарбонілу, гетероцикліл і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)алкіл і оксогрупа, причому алкільна частина арилалкілу і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу є незаміщеними, і при цьому арил, арильна частина арилалкілу; арильна частина арилкарбонілу, друга гетероциклільна група і гетероциклільна частина гетероциклілалкілу і гетероциклілкарбонілу додатково необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро;

кожний V^1 незалежно являє собою ціаноалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

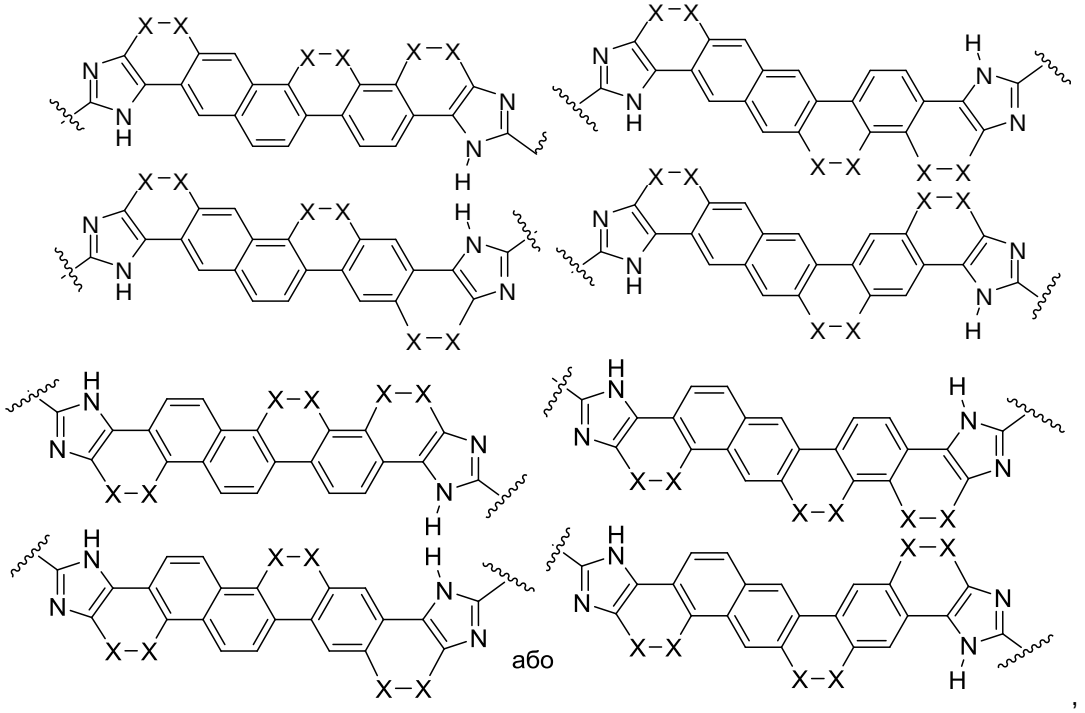
кожний V^2 незалежно являє собою галоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

кожний V^3 незалежно являє собою алкіл, заміщений однією або більшою кількістю оксогруп, і який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, галоген, арил, алкеніл і ціано;

кожний V^4 незалежно являє собою галоалкоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідроксиі $NR^aR^bC(=O)O$-; R^a і R^b кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл; і

кожний V^5 незалежно являє собою -алкілсульфонілалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гетероцикл, гетероарил, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл;

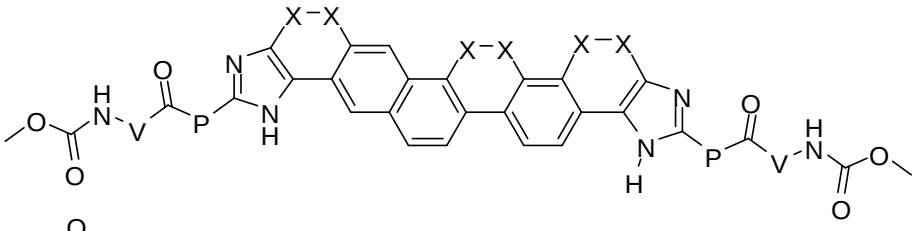
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ie), де Y^2 являє собою:

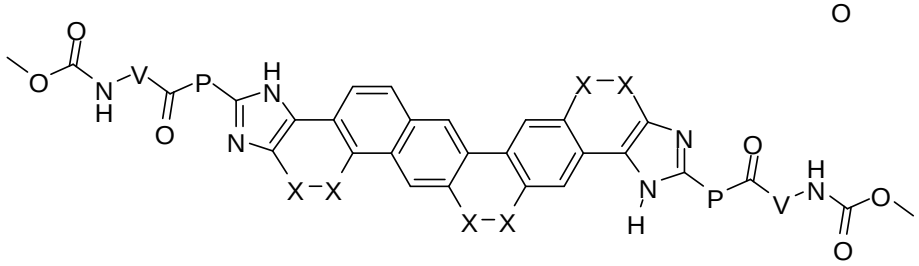


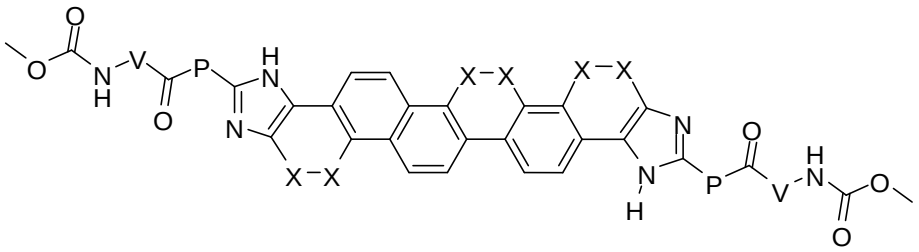
,

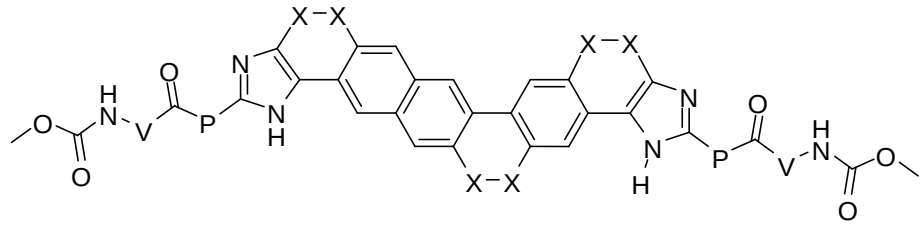
де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2.

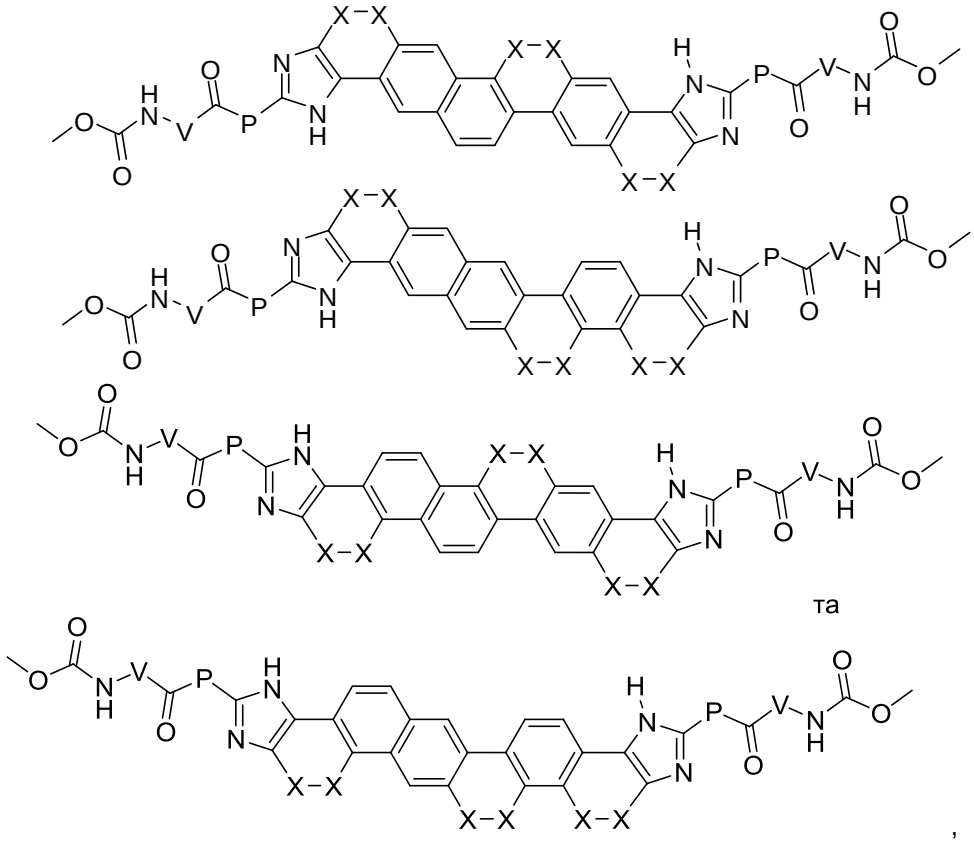
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (Ie), яка вибрана з:











та

,

де X-X вибраний з наступних: O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 і CH_2-O-CH_2; або являє собою фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Конкретні значення E, P, V, і Z

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний E являє собою E^0.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний E являє собою -NHC(=O)Oалкіл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу E^0 являє собою метоксикарбоніламіно.

В одному конкретному варіанті реалізації даного винаходу E^0являє собою -NH2, алкіламіно або діалкіламіно.

В одному конкретному варіанті реалізації даного винаходу E^0 являє собою циклоалкіламіно або циклоалкіл(алкіл)аміно або дициклоалкіламіно.

В одному конкретному варіанті реалізації даного винаходу E^0 являє собою гетероцикліл.

В одному конкретному варіанті реалізації даного винаходу E^0 являє собою гетероцикліламіно, де аміногрупа необов'язково заміщена алкілом.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де щонайменше один E^0 являє собою -$NR^{Ec}R^{Ed}$, де R^{Ec} являє собою H, і R^{Ed} являє собою метоксикарбоніл.

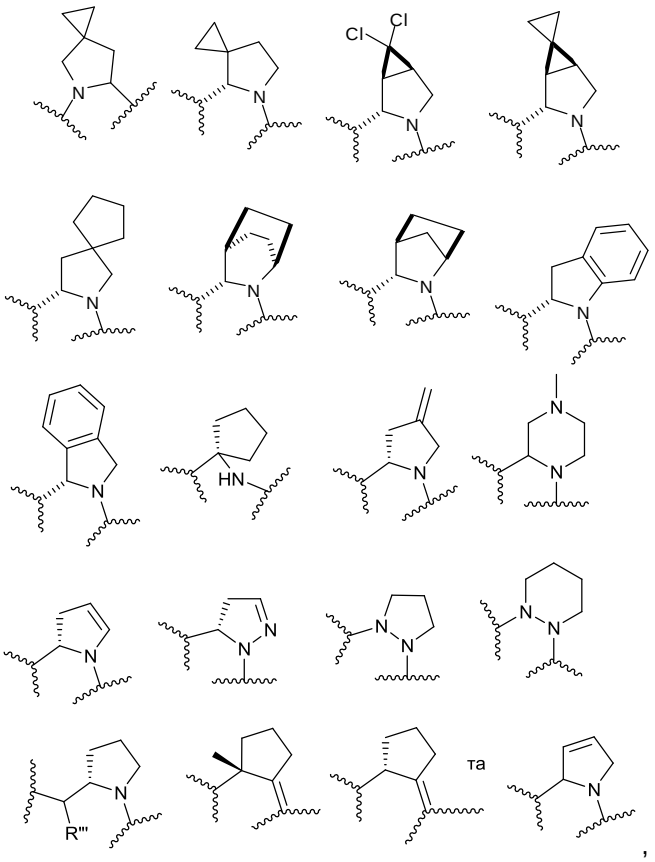
Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де щонайменше один E^0 являє собою -$NR^{Ec}R^{Ed}$, причому R^{Ec} являє собою H або алкіл, і R^{Ed} являє собою H або алкіл.

Відповідно до одного варанту реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де щонайменше один E^0 являє собою -$NR^{Ec}R^{Ed}$, де R^{Ec} являє собою H, алкіл або циклоалкіл, і R^{Ed} являє собою циклоалкіл.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де щонайменше один E^0 являє собою N-зв'язаний гетероцикліл.

Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де щонайменше один E^0 являє собою -$NR^{Ec}R^{Ed}$, причому R^{Ec} являє собою H, алкіл, або циклоалкіл; і R^{Ed} являє собою гетероцикл.

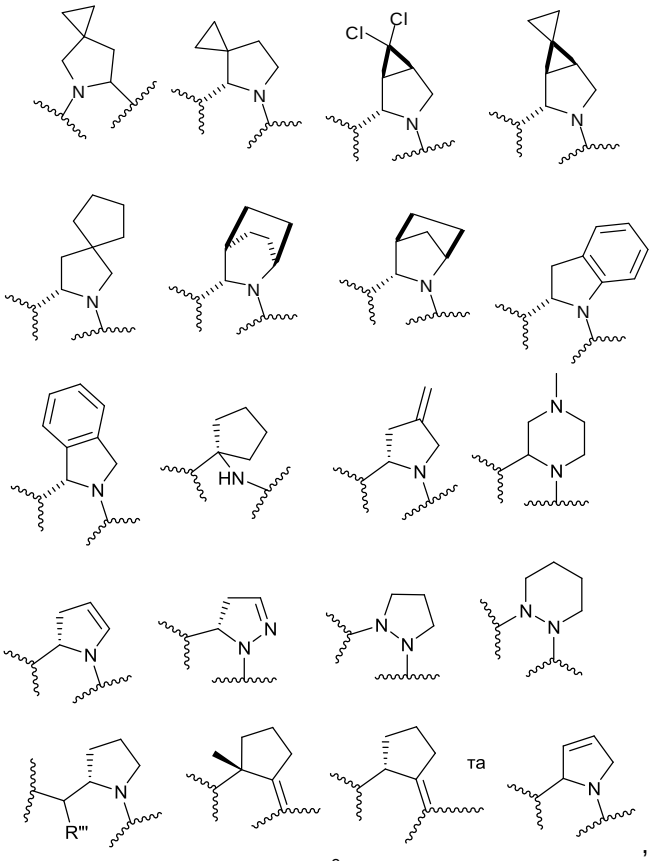
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



,

де R''' являє собою водень або метил.

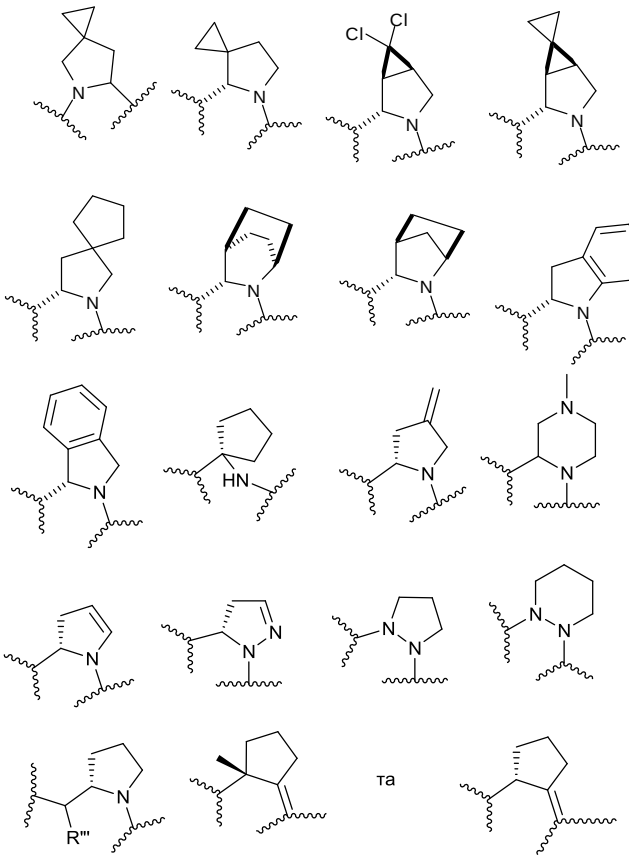
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з



,

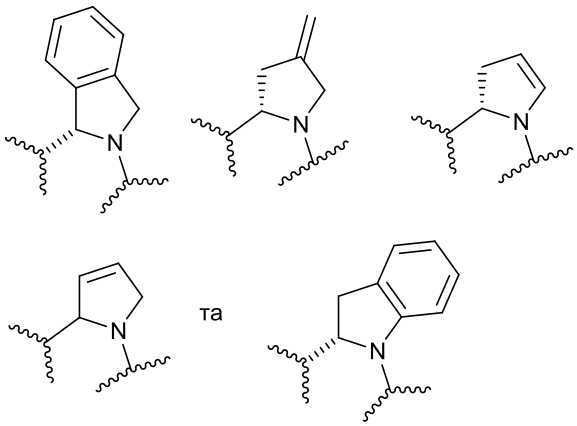
та другий P являє собою P^0.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з



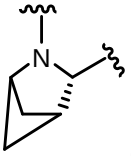
де R''' являє собою водень або метил; та другий P являє собою P^0.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



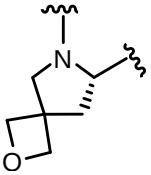
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше один P являє собою P^7 і являє собою:



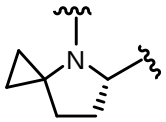
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше один P являє собою P^8 і являє собою:



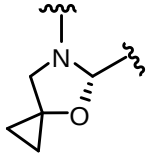
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P являє собою P^{10} і являє собою:



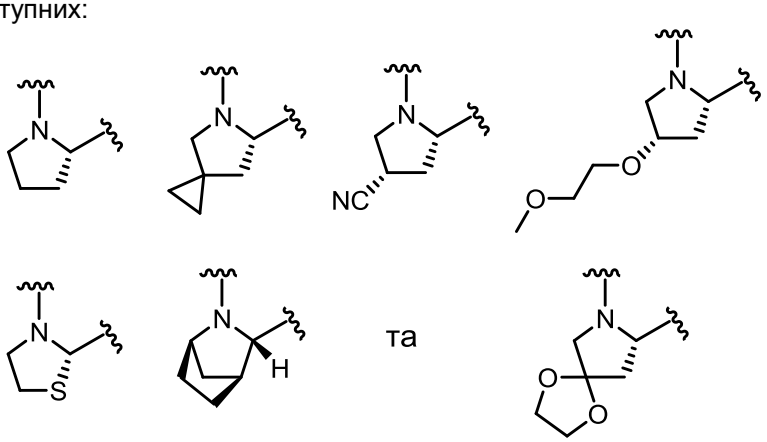
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P являє собою P^{11} і являє собою:



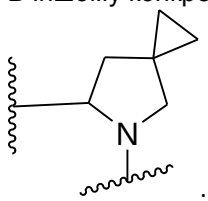
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний P незалежно вибраний з наступних:



.

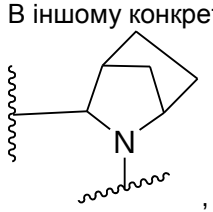
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P^0 являє собою



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P^7 являє собою [2.2.1] або [2.2.2] систему кілець.

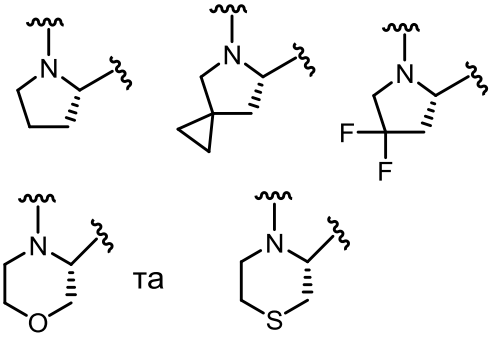
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P^7 являє собою



,

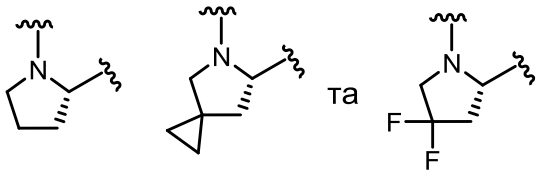
необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з R^{P6} і R^{P11}.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



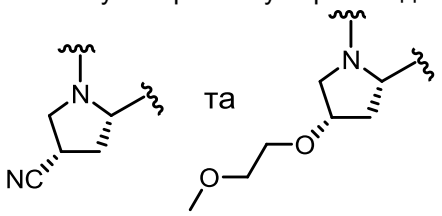
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



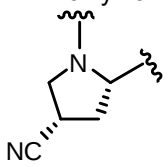
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



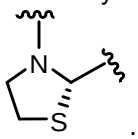
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P являє собою:



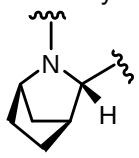
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P являє собою:



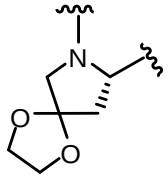
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P являє собою:



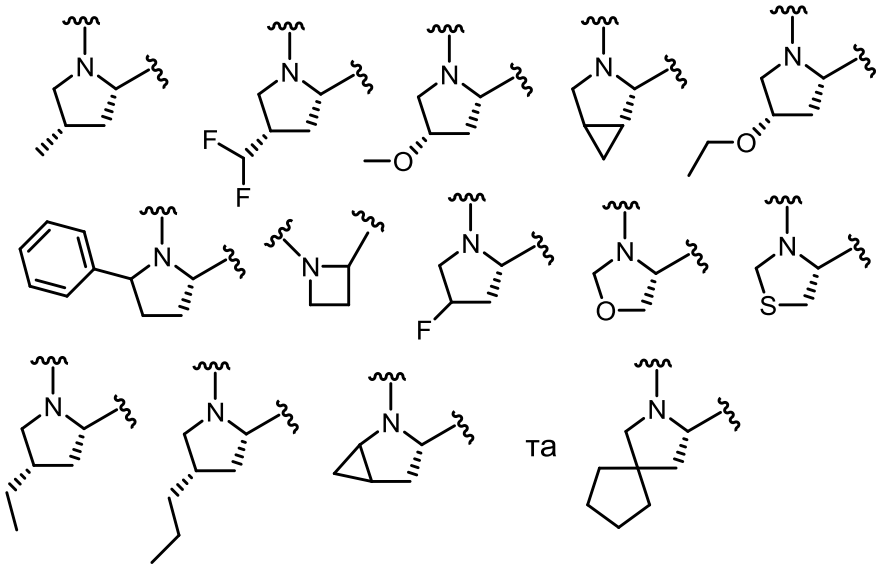
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P являє собою:



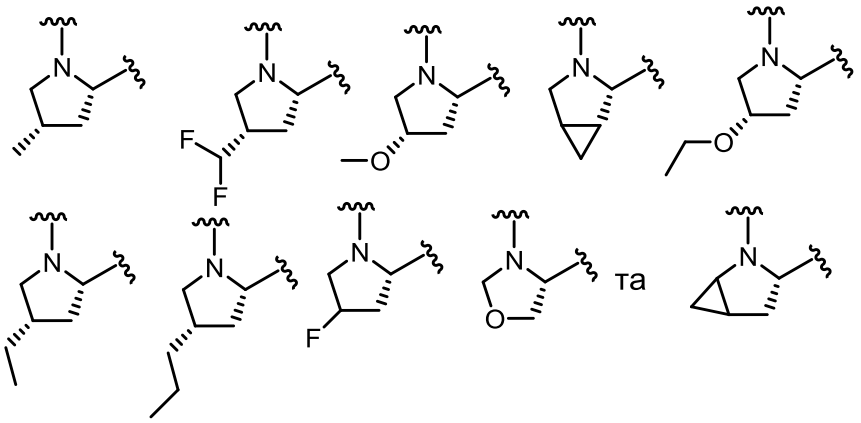
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



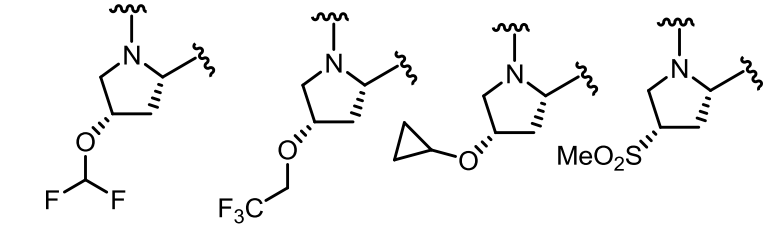
.

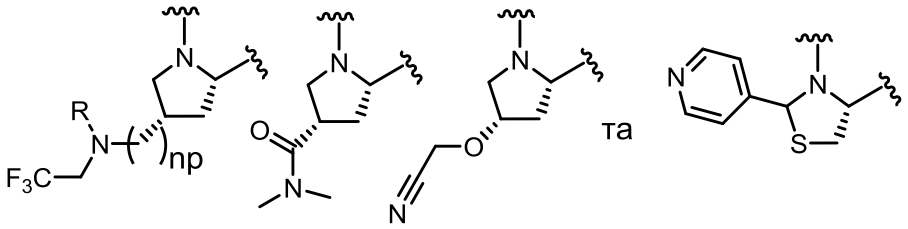
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:

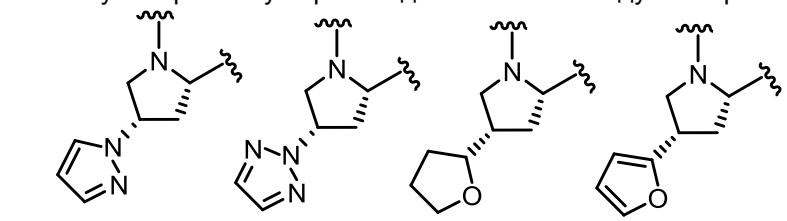


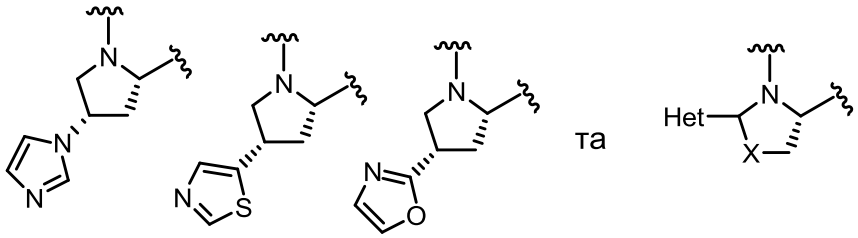


,

де R являє собою водень або метил і np дорівнює 0 або 1.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:

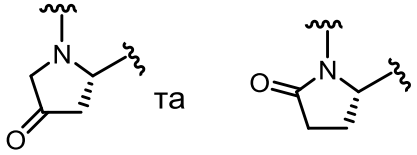




,

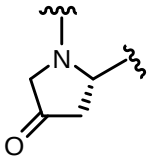
де X являє собою O або S; і Het являє собою гетероцикліл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:

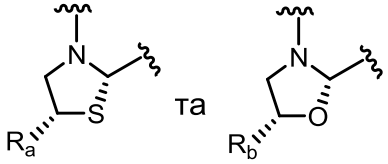


.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P являє собою:

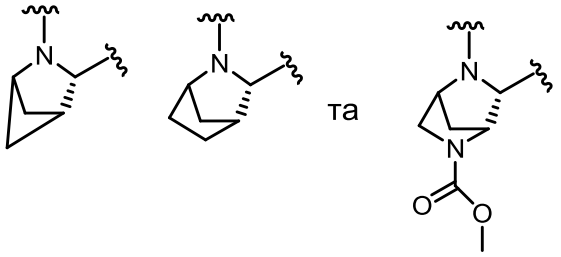


В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:

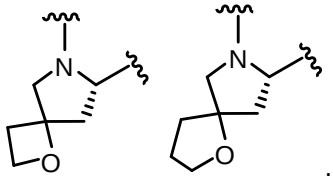


де: R_a являє собою водень або метил і R_b являє собою метил або етил.

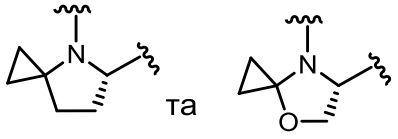
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



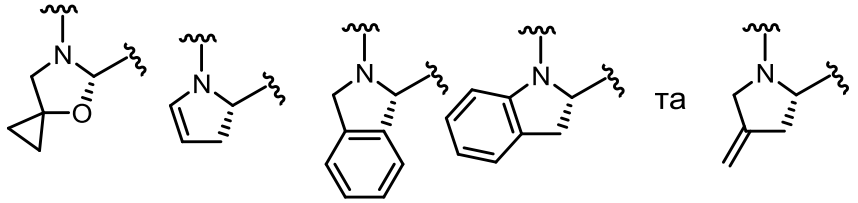
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



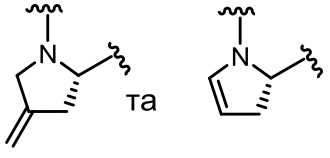
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



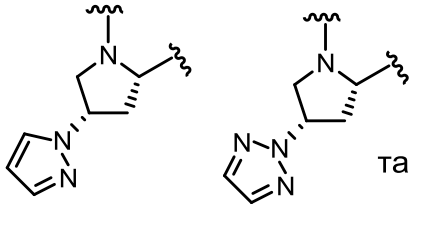
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



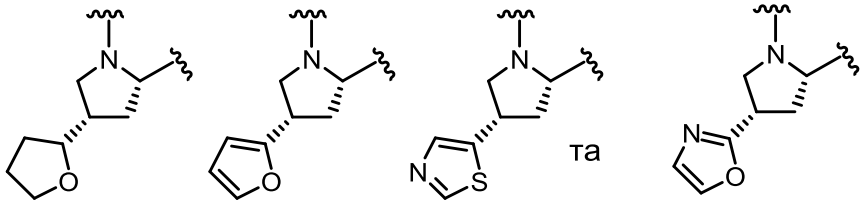
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:

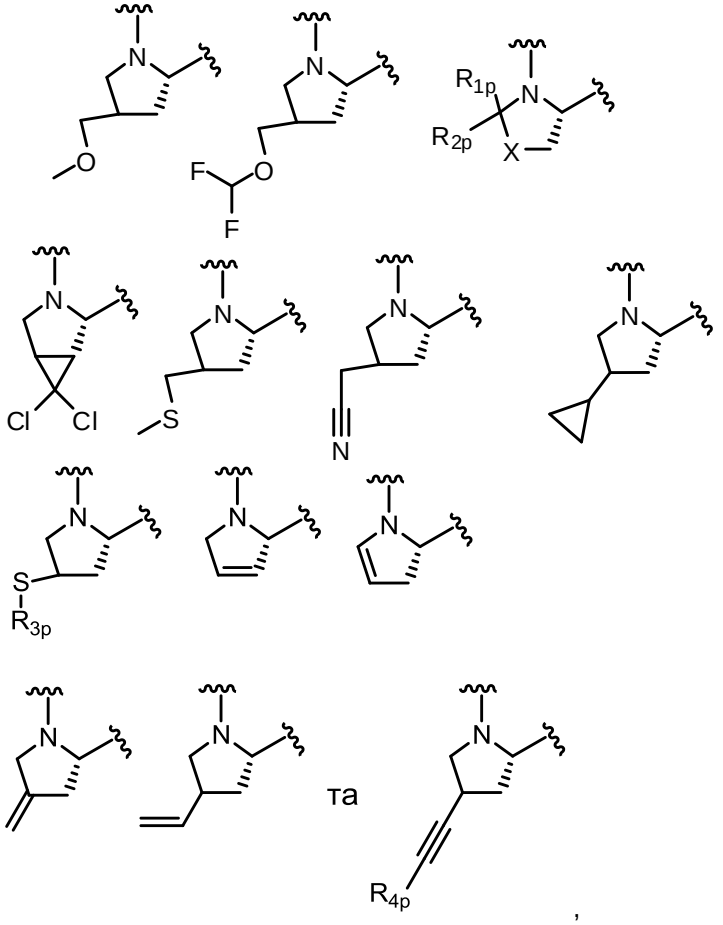


В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



.

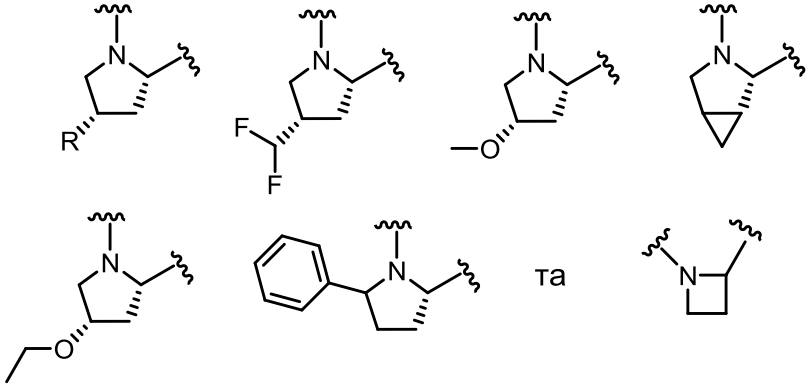
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P вибраний з:



,

де X являє собою O або S; R_{1p} і R_{2p} є C-зв'язаними і взяті разом утворюють 4-6-членний гетероцикл; R_{3p} являє собою алкіл або циклоалкіл; і R_{4p} являє собою водень метил, або циклопропіл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу P являє собою P^0 і вибраний з:



,

де R являє собою алкіл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу, якщо P являє собою бівалентну групу, яка зв'язана через азот в P і через вуглець в P, з Z зв'язаний азот в P.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний V являє собою V^0.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний V являє собою алкіл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний V являє собою ізопропіл.

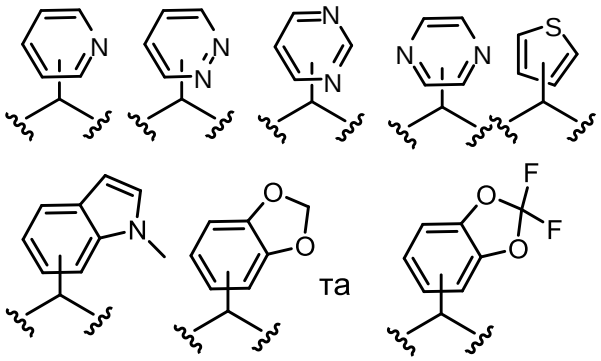
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний V являє собою ізобутил.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний V являє собою V^2.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний V являє собою галоалкіл.

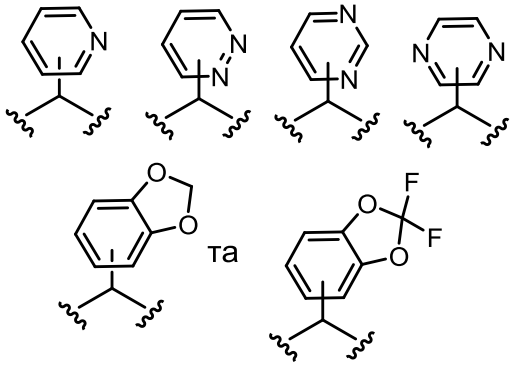
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний V незалежно вибраний з наступних: V^0, V^1, V^2, V^3, V^4 і V^5.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше один V вибраний з:



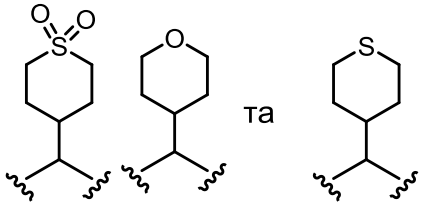
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше один V вибраний з:



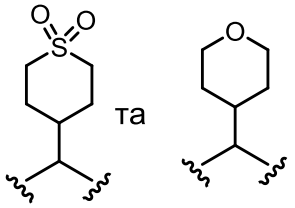
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше один V вибраний з:



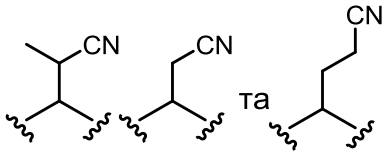
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше один V вибраний з:



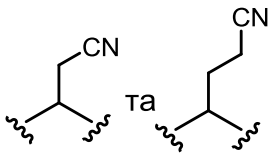
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше один V вибраний з:

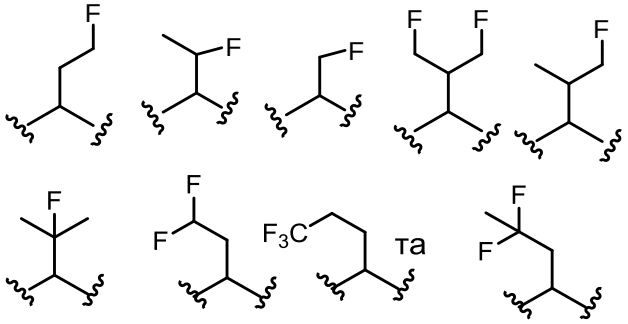


.

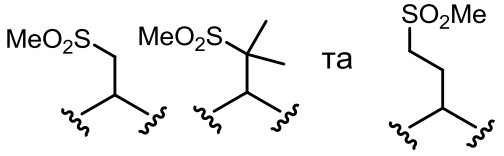
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше один V вибраний з:



В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше один V вибраний з:

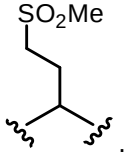

F
F
F

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше один V вибраний з:



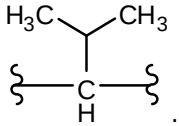
.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу щонайменше один V являє собою:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний V являє собою:



.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний V^2 незалежно являє собою галоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл; і кожний V^4 незалежно являє собою галоалкоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл і алкіл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний V^0 незалежно являє собою арилалкіл або гетероциклілалкіл, де арилалкіл може бути заміщений арильними групами в кількості до трьох, і алкільна група арилалкілу додатково необов'язково заміщена однією або двома додатковими групами, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкілкарбонілокси, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гідрокси; і арильна частина може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, друга арильна група, арилалкокси, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$алкіл, оксогрупа, і $-P(O)OR_2$, при цьому кожний R незалежно вибраний з водню і алкілу; і де алкільна частина гетероциклілалкілу додатково необов'язково заміщена одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкіл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл і нітро; і гетероцикліл може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з наступних: алкокси, алкоксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, арил, арилалкіл, арилкарбоніл, ціано, галоген, галоалкокси, галоалкіл, друга гетероциклільна група, гетероциклілалкіл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, нітро, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$алкіл і оксо.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу кожний V являє собою ізобутил.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу щонайменше один V являє собою ізобутил.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу щонайменше один V являє собою фенілметил, причому групи Z і E кожна зв'язана з метильною групою (тобто, -CH(Ph)-).

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу щонайменше один V являє собою V^0 і щонайменше один V^0 являє собою фенілметил, причому групи Z і E кожна зв'язана з метильною групою і феніл може бути заміщений, як описано в описі арильної групи V^0.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу щонайменше один V^0 являє собою арилметил, причому групи Z і E кожна зв'язана з метильною групою, і арил може бути заміщений, як описано в описі арильної групи V^0.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу щонайменше один V являє собою V^0, та щонайменше один V^0 являє собою гетероциклілметил, причому групи Z і E кожна зв'язана з метильною групою.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу щонайменше один V являє собою V^0 і щонайменше один V^0 являє собою гетероциклілметил, причому групи Z і E кожна зв'язана з

метильною групою, і гетероциклільна група може бути заміщена, як зазначено в описі гетероциклільної групи V^0.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу кожний V^2 незалежно являє собою галоалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гідрокси і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, і алкіл.

В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу кожний V^4 незалежно являє собою галоалкоксіалкіл, який необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з наступних: циклоалкіл, алкокси, галоалкокси, циклоалкеніл, гідрокси, і $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; де R^{Va} і R^{Vb} кожний незалежно вибраний з наступних: водень, алкеніл, і алкіл.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний Z являє собою Z^0.

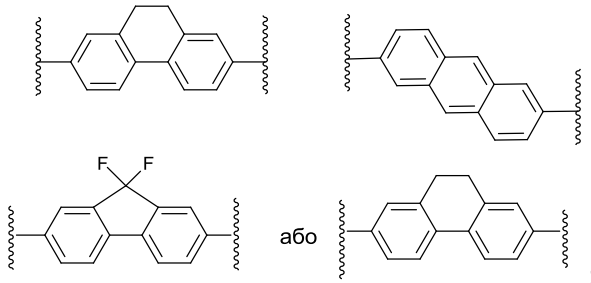
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу кожний Z являє собою -C(=O)-.

Для описаних в даному документі сполук формули (I), включаючи сполуки формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) і (Ie), прийнятне будь-яке зі значень, зазначених вище конкретних значень або варіантів реалізації змінних E, P, V і Z. Таким чином, даний винахід охоплює також конкретні варіанти реалізації, що включають один або декілька конкретних значень або варіантів реалізації J, T, P, W, L, M, A, R9, E, P, V і Z, описаних в даному документі, в комбінації з однією з формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) і (Ie), в результаті чого утворюється підгрупа сполук, що являють собою конкретний варіант реалізації даного винаходу.

Наприклад, при виборі сполуки формули (Ia9), описаної вище, разом з конкретними значеннями P, M, W і V, визначеними в даній заявці, можна ідентифікувати конкретний варіант реалізації даного винаходу, який являє собою сполуку формули (Ia9):

у якій:

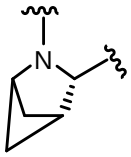
W являє собою



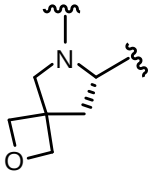
;

один M являє собою імідазоліл, і один M являє собою бензімідазоліл;

один P являє собою P^7 і являє собою:

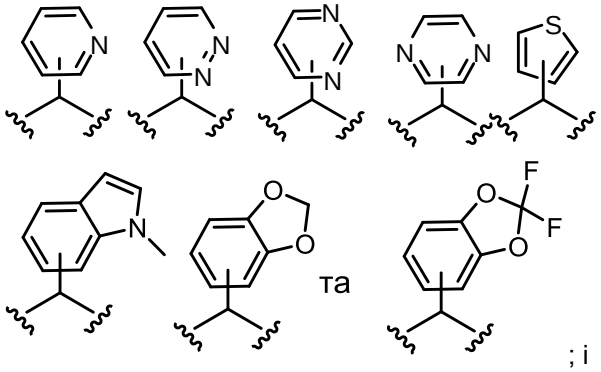


один P являє собою P^8 і являє собою:



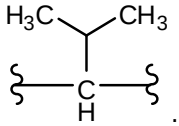
;

один V вибраний з:



; і

один V являє собою:

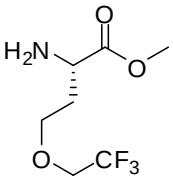


.

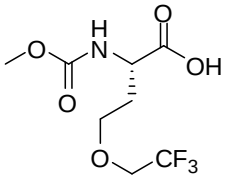
Представлений винахід охоплює всі такі комбінації як конкретні варіанти реалізації даного винаходу.

Проміжні сполуки синтезу

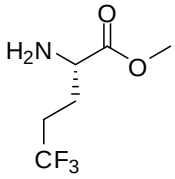
Відповідно до даного винаходу також запропоновані способи синтезу й нові інтермедіати синтезу, розкриті в даному описі. Наприклад, відповідно до даного винаходу запропоновані наступні конкретні проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук формули (I):



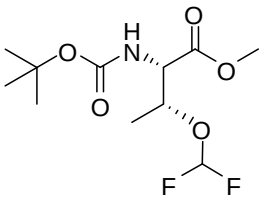
2-Amino-4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-butyric acid methyl ester



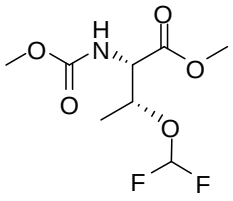
2-Methoxycarbonylamino-4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-butyric acid



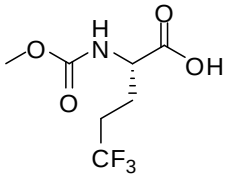
2-Amino-5,5,5-trifluoro-pentanoic acid methyl ester



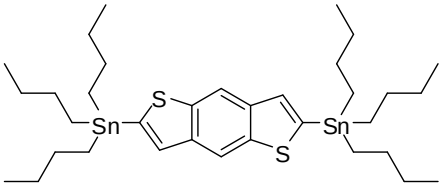
2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-difluoromethoxy-butyric acid methyl ester



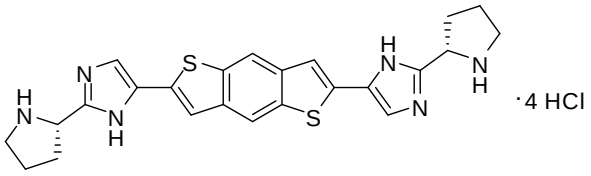
3-Difluoromethoxy-2-methoxycarbonylamino-butyric acid methyl ester



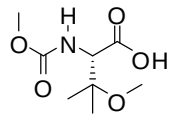
5,5,5-Trifluoro-2-methoxy-carbonylamino-pentanoic acid



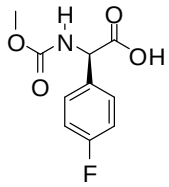
2,6-bis(tri-*n*-butylstannyl)-benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]dithiophene



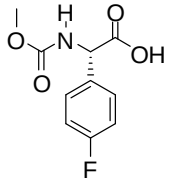
2-[5-(6-{2-[pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]dithiophene-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine tetrahydrochloride



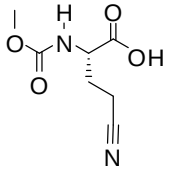
(s)-3-Methoxy-2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



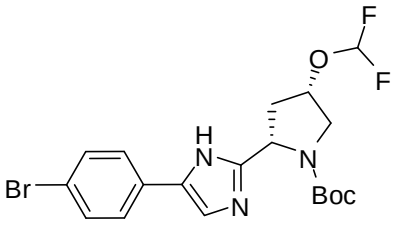
(R)-(4-Fluoro-phenyl)-methoxycarbonylamino-acetic acid



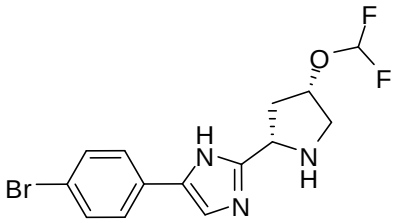
(S)-(4-Fluoro-phenyl)-methoxycarbonylamino-acetic acid



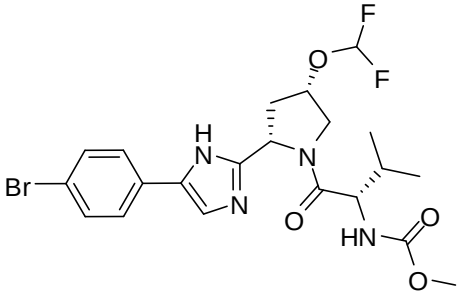
(S)-4-Cyano-2-methoxycarbonyl-aminobutyric acid



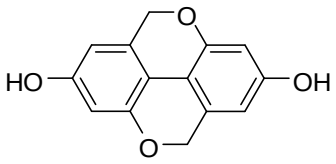
2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-difluoromethoxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



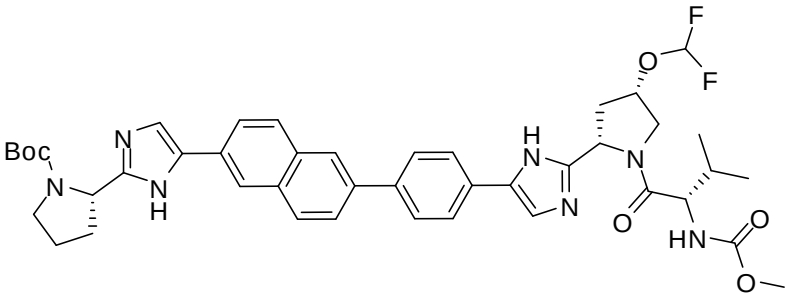
5-(4-Bromo-phenyl)-2-(4-difluoromethoxy-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazole



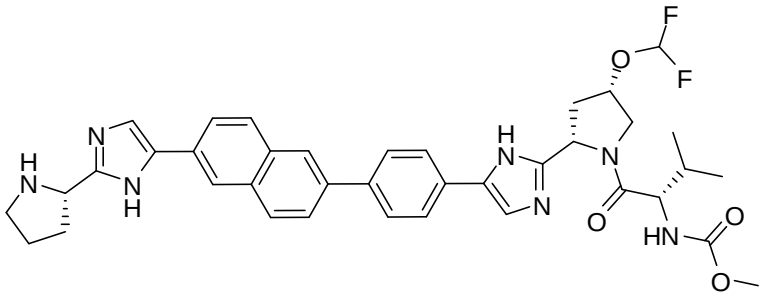
(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-difluoromethoxy-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



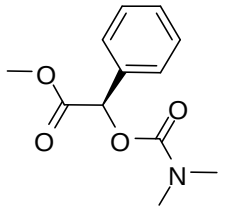
5,10-Dihydro-chromeno [5,4,3-*cde*]chromene-2,7-diol



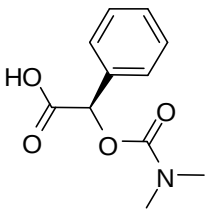
2-{5-[6-(4-{2-[4-Difluoromethoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



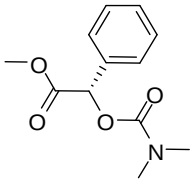
{1-[4-Difluoromethoxy-2-(5-{4-[6-(2-pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



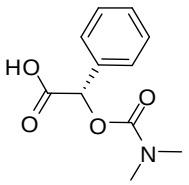
Dimethylcarbamoyloxy-phenyl-acetic acid methyl ester



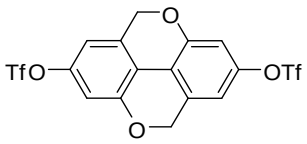
Dimethylcarbamoyloxy-phenyl-acetic acid



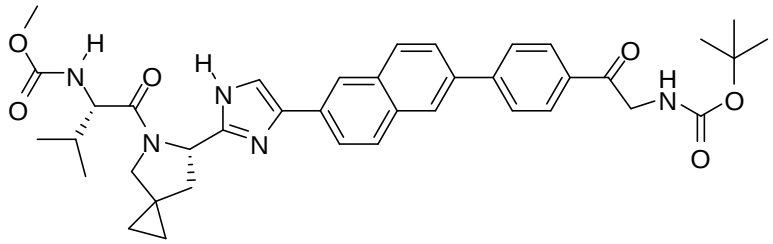
Dimethylcarbamoyloxy-phenyl-acetic acid methyl ester



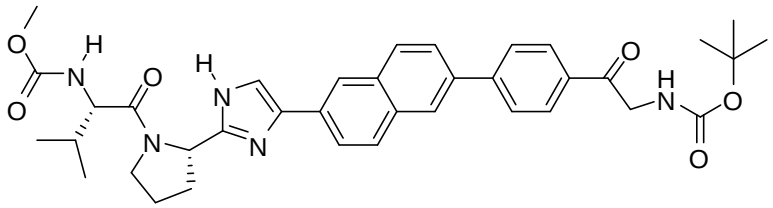
Dimethylcarbamoyloxy-phenyl-acetic acid



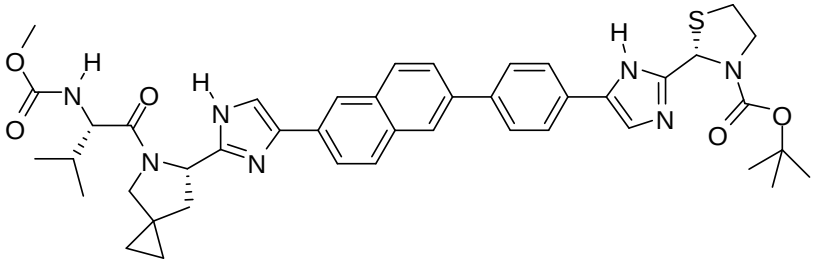
Trifluoro-methanesulfonic acid 7-trifluoro methanesulfonyloxy-5,10-dihydro-chromeno[5,4,3-*cde*]chromen-2-yl ester



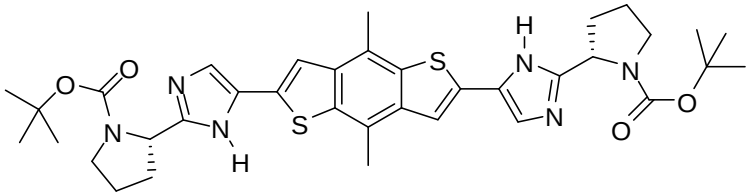
{1-[6-(4-{6-[4-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-acetyl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



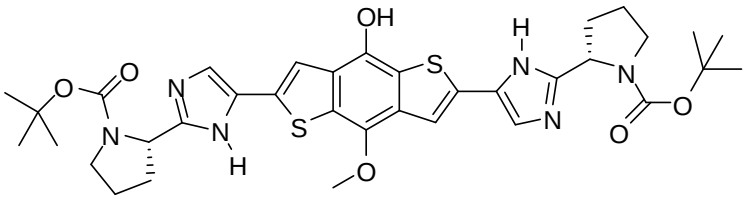
{1-[2-(4-{6-[4-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-acetyl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



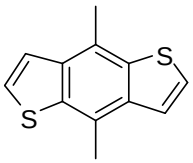
2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-thiazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester



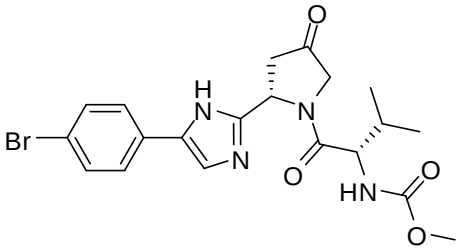
1-{2-[5-(6-{2-[1-carbamic acid tert. buty ester-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-4,8-dimethyl-1,5-dithia-*s*-indacen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbamic acid tert.butyl ester



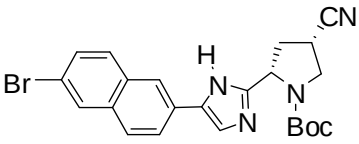
1-{2-[5-(6-{2-[1-carbamic acid tert. buty ester-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-4,8-dimethoxy-1,5-dithia-*s*-indacen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbamic acid tert.butyl ester



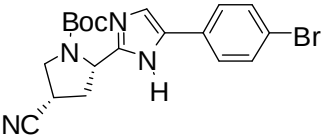
4,8-Dimethyl-1,5-dithia-*s*-indacene



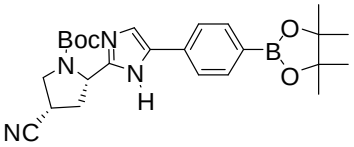
(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-oxo-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



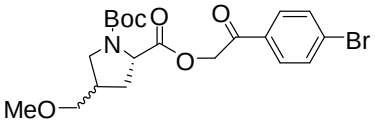
2-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



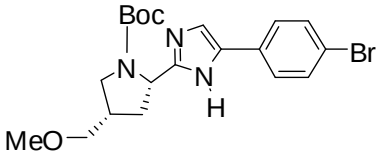
2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



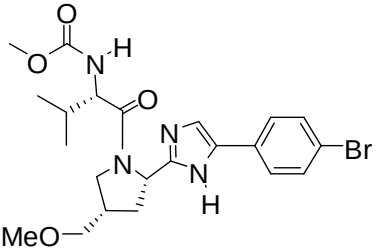
4-Cyano-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



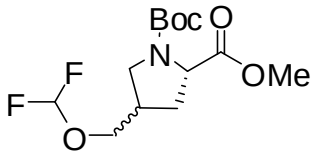
4-Methoxymethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(4-bromo-phenyl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester



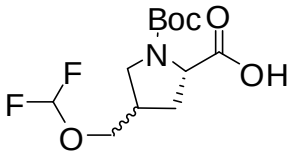
2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



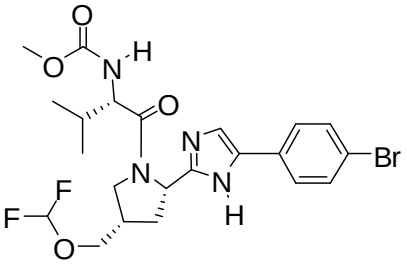
(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



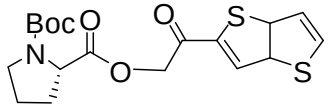
4-Difluoromethoxymethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester



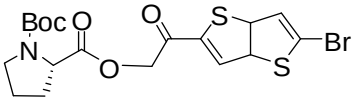
4-Difluoromethoxymethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester



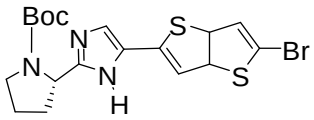
(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-difluoromethoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



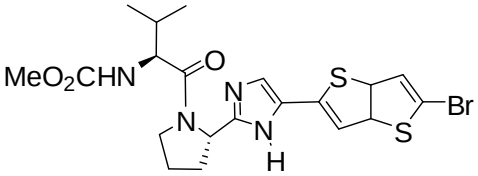
Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2-[2-(3a,6a-dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl)-2-oxo-ethyl] ester



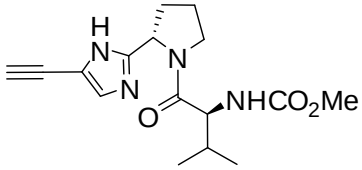
Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(5-bromo-3a,6a-dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester



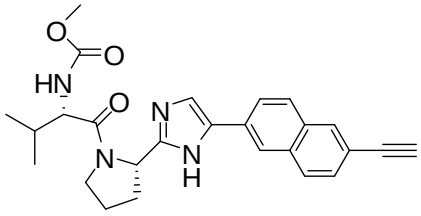
2-[5-(5-Bromo-3a,6a-dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



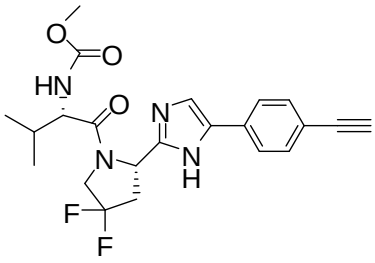
(1-{2-[5-(5-Bromo-3a,6a-dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



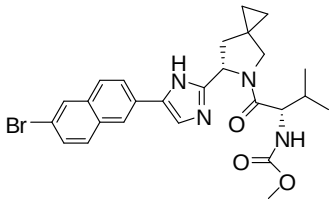
{1-[2-(5-Ethynyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



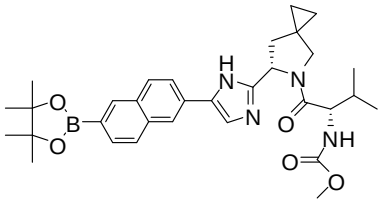
(1-{2-[5-(6-Ethynyl-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



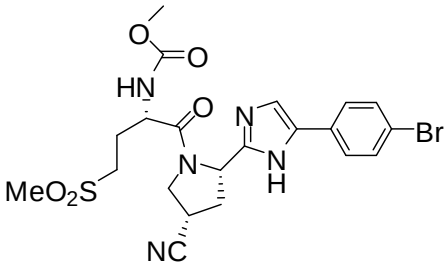
(1-{2-[5-(4-Ethynyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4,4-difluoro-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



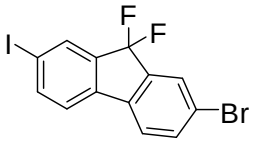
(1-{6-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



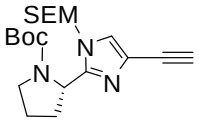
[2-Methyl-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester



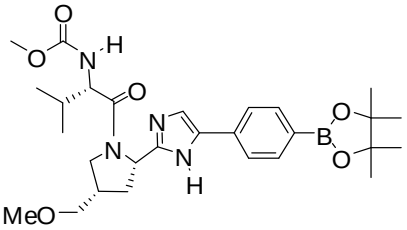
(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carbonyl}-3-methanesulfonyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



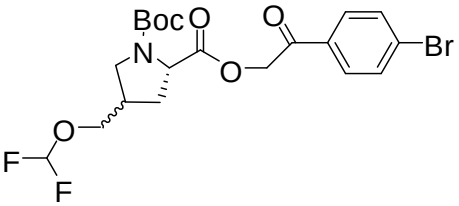
2-Bromo-9,9-difluoro-7-iodo-9*H*-fluorene



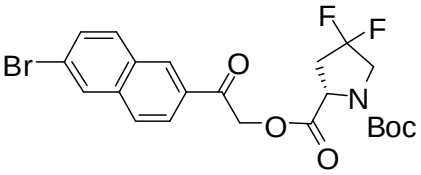
2-[4-Ethynyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



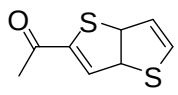
[1-(4-Methoxymethyl-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester



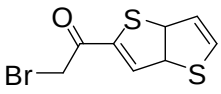
4-Difluoromethoxymethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(4-bromo-phenyl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester



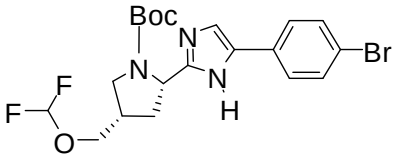
4,4-Difluoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester



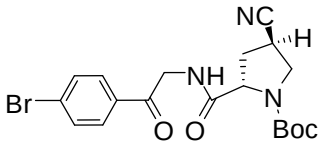
1-(3a,6a-Dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl)-ethanone



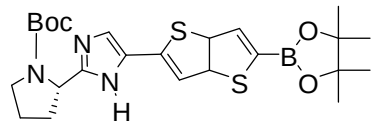
2-Bromo-1-(3a,6a-dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl)-ethanone



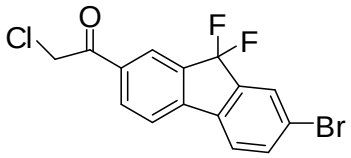
2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-difluoromethoxymethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



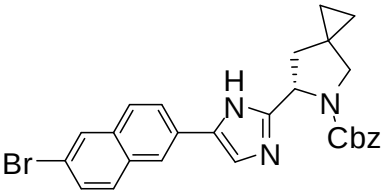
2-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



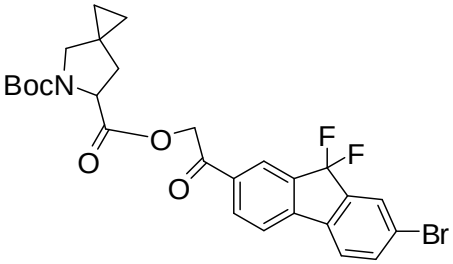
2-{5-[5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3a,6a-dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

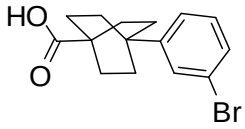


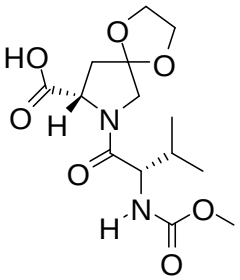
1-(7-Bromo-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl)-2-chloro-ethanone

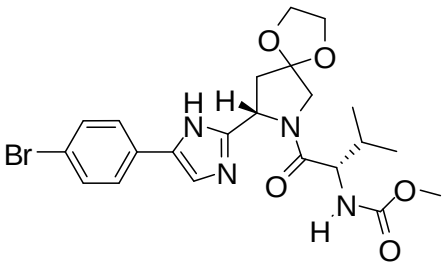


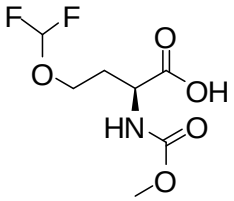
6-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester

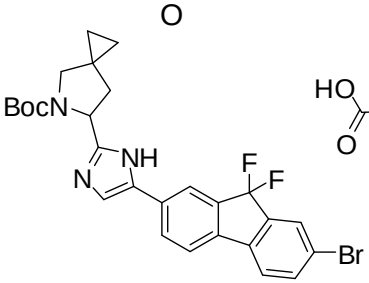


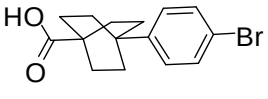


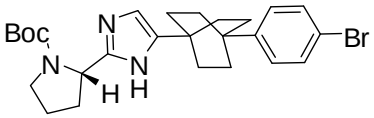


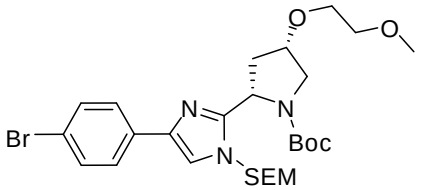




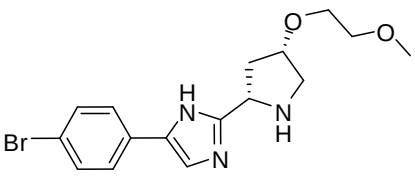




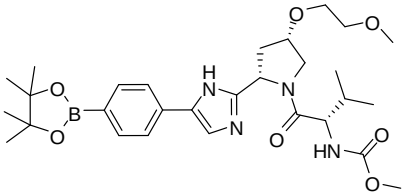




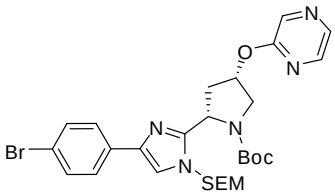
2-[4-(4-Bromo-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



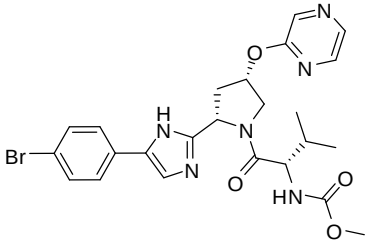
5-(4-Bromo-phenyl)-2-[4-(2-methoxy-ethoxy)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazole



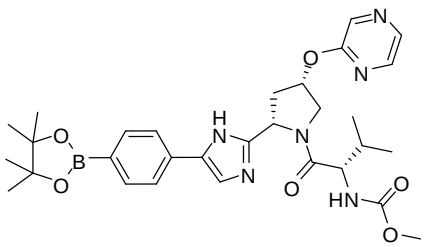
[1-(4-(2-Methoxy-ethoxy)-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester



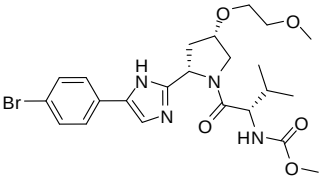
2-[4-(4-Bromo-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(pyrazin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



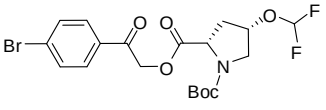
{1-[2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(pyrazin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



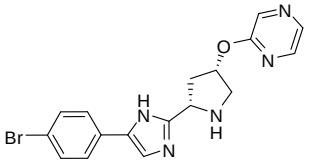
[2-Methyl-1-(4-(pyrazin-2-yloxy)-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester



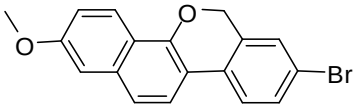
{1-[2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-40-(2-methoxy-ethoxy)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

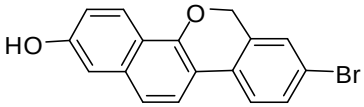


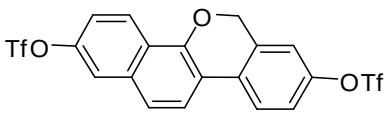
4-Difluoromethoxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(4-bromo-phenyl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester

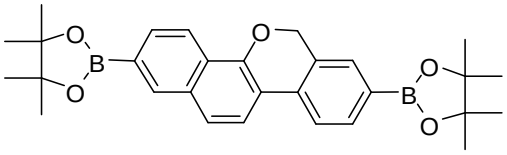


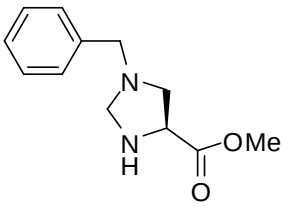
2-{5-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-3-yloxy}-pyrazine

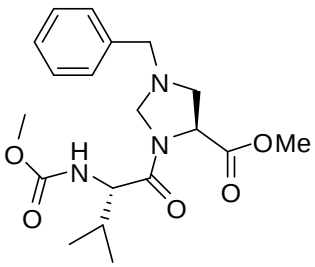


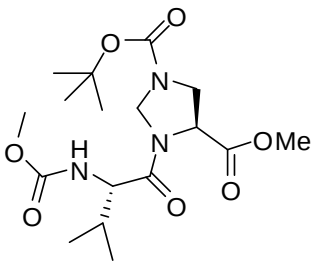


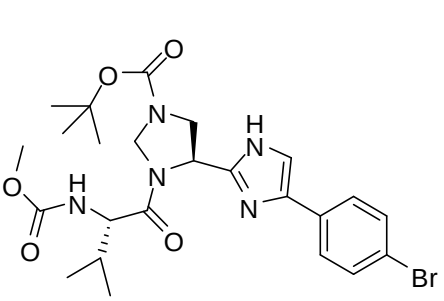


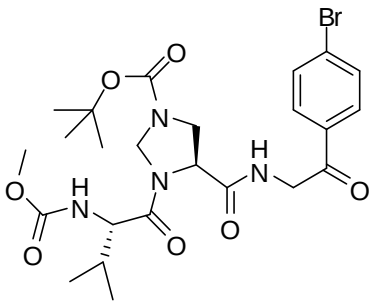


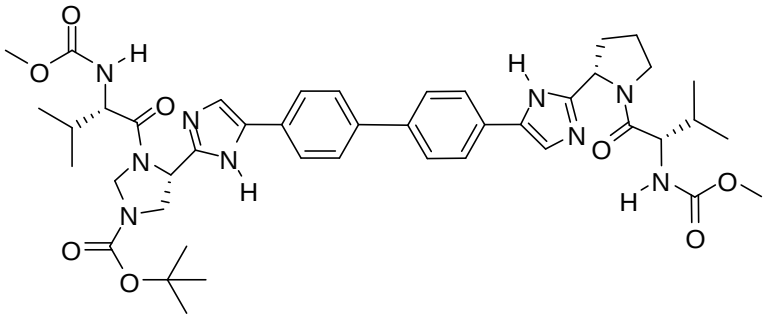


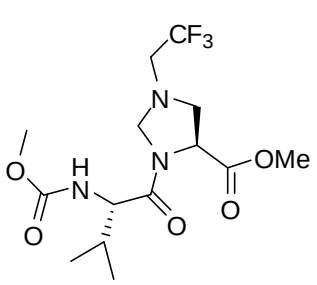


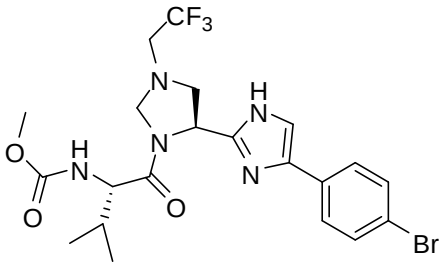


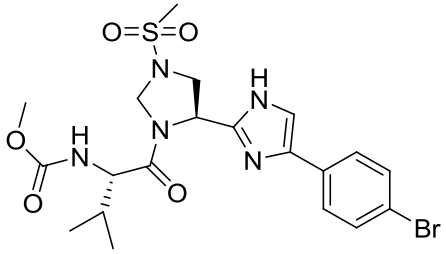




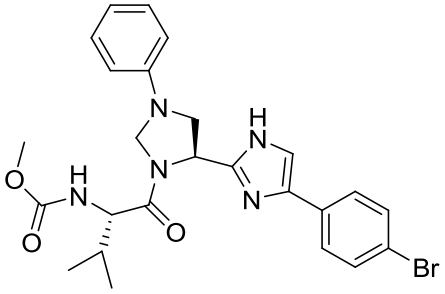








та



Приклади способів одержання сполук відповідно до даного винаходу

Даний винахід також належить до способів одержання сполук відповідно до даного винаходу. Сполуки одержують з використанням будь-якої прийнятної методики органічного синтезу. У даній галузі добре відомий великий ряд таких методик. Багато з таких методик докладно описані Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison і Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison і Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus і Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; і Vol. 6, Michael B. Smith; as well as March, J., Advanced Organic Chemistry, Third Edition, (John Wiley & sons, New York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993 printing). Інші методики, що підходять для одержання сполук, відповідно до винаходу, описані в міжнародній публікації заявки № WO 2006/020276.

Ряд прикладів способів одержання сполук відповідно до даного винаходу представлені у наведених нижче схемах і прикладах. Передбачається, що ці способи пояснюють природу одержання, а не обмежують об'єм застосовних способів.

У цілому, умови реакції, такі як температура, година реакції, розчинники, речовини, використовувані для екстракції й т.п. є зазвичай застосовуваними в даній галузі для даного типу реакцій. Цитовані довідкові матеріали в комбінації з матеріалами, наведеними в даній заявці, містять докладний опис таких умов. Температури зазвичай будуть лежати в діапазоні від -100 °C до 200 °C, розчинники будуть апротонними або протонними, а годину реакції становить від 10 секунд до 10 днів. Виділення продукту реакції зазвичай складається з гасіння всіх реагентів, що не прореагували, з наступним розділенням у системі з водним/органічним шаром (екстракція) і відділенням шару, що містить продукт.

Реакції окиснення й відновлення зазвичай проводять при температурах, близьких до кімнатної (близько 20 °C), але температуру металгідридного відновлення часто знижують до діапазону з 0 °C до -100 °C, розчинники зазвичай використовують апротонні у випадку реакцій відновлення і або протонні або апротонні для реакцій окиснення. Годину реакції підбирають таким чином, щоб досягти бажаних перетворень.

Реакції конденсації зазвичай здійснюють при температурах, близьких до кімнатної, хоча для реакцій нерівноважної кінетично регульованої конденсації також часто використовують більш

низькі температури (від 0 °С до -100 °С). Розчинники можуть бути або протонними (зазвичай для нерівноважних реакцій) або апротонними (зазвичай для кінетично регульованих реакцій).

Стандартні методики синтезу, такі як видалення побічних продуктів реакції в азеотропних умовах і використання безводних умов проведення реакції (наприклад, в атмосфері інертного газу) звичайні для даної галузі й застосовуються, коли це доречно.

Терміни "оброблений", "обробка", "процес обробки" і подібні при використанні відносно операцій хімічного синтезу означають приведення в контакт, змішування, здійснення хімічної реакції, забезпечення умов для протікання реакції, здійснення контакту і інші поняття, які зазвичай використовують у даній галузі для позначення того, що одну або більше хімічних сполук обробляють одним або більшим числом інших хімічних сполук. Це означає, що "обробка сполуки один сполукою два" є синонімом "забезпечення умов для реагування сполуки один зі сполукою два", "здійснення контакту сполуки один зі сполукою два", "здійснення реакції сполуки один зі сполукою два" і інших виразів, які в даній галузі зазвичай позначають, що сполуку один "обробили", "здійснили реакцію сполуки один", "забезпечили умови для реагування сполуки один" і т.п. зі сполукою два. Наприклад, обробка позначає розумний і звичайний шлях, яким забезпечують реакції органічних сполук. Якщо не зазначено інакше, передбачається, що використовують звичайні концентрації (від 0,01М до 10М, зазвичай від 0,1М до 1М), температури (від -100 °С до 250 °С, зазвичай від -78 °С до 150 °С більш типово, від -78 °С до 100 °С, і, ще більш типово, від 0 °С до 100 °С), реакційні посудини (зазвичай скляні, пластикові, металеві), розчинники, значення тиску, атмосфери (зазвичай, повітря для реакцій, не чутливих до вмісту кисню, або азот або аргон для реакцій, чутливих у присутності кисню або води і т.д. Для вибору умов і обладнань для "обробки" у кожному конкретному процесі використовують знання про аналогічні реакції, відомі в даній галузі. Зокрема, середній фахівець в галузі органічного синтезу, вибиратиме умови й обладнання, які згідно з його розумними очікуваннями, основаними на знаннях у даній галузі, забезпечать успішне здійснення хімічних реакцій описуваного процесу.

Модифікації кожної з наведених для прикладу схем і Прикладів (тут і далі "типові схеми") забезпечують різні аналоги конкретних одержуваних матеріалів. Для здійснення таких модифікацій можна використовувати наведені вище джерела, що описують придатні методи органічного синтезу.

У кожній з типових схем може бути переважно відокремити продукти реакції один від іншого та/або від вихідних матеріалів. Цільовий продукти кожного етапу виділяють і/або очищають (тут і далі "виділяють") до бажаного ступеня гомогенності способами, відомими в даній галузі. Зазвичай такі способи виділення включають багатофазну екстракцію, кристалізацію з розчинника або суміші розчинників, дистиляцію, сублімацію або хроматографію. Хроматографія може включати будь-яке число методів, включаючи, наприклад: обернено-фазову хроматографію й хроматографію зі звичайними фазами; гель-фільтрацію; іонообмінну хроматографію; хроматографію високого, середнього й низького тиску та обладнання для них; хроматографію в невеликих об'ємах в аналітичних цілях; хроматографію зі симульованим рухливим шаром (SMB) і препаративну хроматографію в тонкому або товстому шарі, а також методики тонкошарової й флеш-хроматографії.

Інший клас способів розділення включає обробку суміші вибраним реагентом, що зв'язується з або іншим чином забезпечує можливість виділення цільового продукту, вихідного матеріалу, що не прореагував, побічного продукту реакції й т.п. Такі реагенти включають адсорбенти або абсорбенти, такі як активоване вугілля, молекулярні сита, іонообмінні середовища або подібні матеріали. В альтернативному варіанті реагенти можуть являти собою кислоти у випадку основного матеріалу, основи у випадку кислотного матеріалу реагенти, що зв'язують, такі як антитіла, що зв'язують білки, селективні хелатуючі агенти, такі як краун-ефіри, реагенти для рідинної/рідинно-іонної екстракції (LIX) і т.п.

Вибір придатних способів розділення залежить від природи розділюваних матеріалів. Наприклад, точки кипіння, молекулярної маси при дистиляції й сублімації, присутності або відсутності полярних функціональних груп у випадку хроматографії, стабільність матеріалів у кислому і основному середовищі у випадку багатофазної екстракції й т.п. Фахівець у даній галузі застосує способи, які з найбільшою ймовірністю забезпечать необхідне розділення.

Єдиний стереоізомер, наприклад енантіомер, по суті вільний від свого стереоізомера, може бути отриманий шляхом розділення рацемічної суміші з використанням таких методів, як утворення діастереомерів з використанням оптично активних розділяючих речовин (Stereochemistry of Carbon Compoundss, (1962) by E. L. Eliel, Mcgraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113, 3) 283-302). Рацемічні суміші хіральних сполук можуть бути розділені й виділені будь-яким придатним способом, включаючи: (1) утворення іонних діастереомерних

солей з хіральними сполуками й розділення шляхом фракційної кристалізації або іншими способами, (2) утворення діастереомерних сполук з хіральними дериватизуючими агентами й перетворення в чисті стереоізомери, і (3) пряме розділення по суті чистих або збагачених стереоізомерів в хіральних умовах.

Згідно зі способом (1) діастереомерні солі можуть бути отримані в результаті реакції енантіомерно чистих хіральних основ, таких як бруцин, хінін, ефедрин, стрихнін, α-метил-β-фенілетиламін (амфетамін) і т.п. з асиметричними сполуками, що несуть кислотну функціональну групу, таку як карбонової кислоти або сульфонової кислоти. Розділення діастереомерних солей можна індукувати шляхом фракційної кристалізації або іонної хроматографії. У випадку розділення оптичних ізомерів аміносполук додавання хіральних карбонових або сульфонових кислот, таких як камфорсульфонова кислота, винна кислота, мигдальна кислота або молочна кислота, може привести до утворення діастереомерних солей.

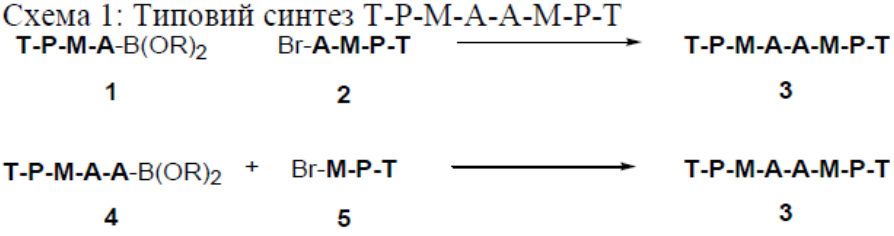
В альтернативному варіанті, згідно зі способом (2), здійснюють реакцію субстрату, який необхідно розділити, з одним енантіомером хіральної сполуки, у результаті чого утворюється діастереомерна пара (Eliel, E. і Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Соединениеs, John Wiley & SOns, Inc., p. 322). Діастереомерні сполуки можуть бути отримані шляхом здійснення реакцій асиметричних сполук з енантіомерно чистими хіральними дериватизуючими реагентами, такими як метилпохідні, з наступним розділенням діастереомерів і гідролізом, у результаті чого одержують вільний енантіомерно збагачений субстрат. Спосіб визначення оптичної чистоти включає одержання хіральних ефірів, таких як метильний ефір, наприклад, (-) метилхлорформіат, у присутності основи або ефіру Моше, α-метокси-α-(трифторметил)фенілацетату (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), рацемічної суміші та здійснення аналізу спектра ЯМР на предмет присутності двох діастереомерів атропоізомерів. Стабільні діастереомери атропоізомерних сполук можуть бути розділені й виділені за допомогою звичайної й звернено-фазової хроматографії, у відповідності зі способами розділення атропоізомерних нафтил-взохвнолвнвв (Hoye, T., WO 96/15111). Згідно зі способом (3) рацемічна суміш двох енантіомерів може бути розділена хроматографією з використанням хіральної стаціонарної фази (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman і Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378). Збагачені або очищені енантіомери можна розрізнити з використанням способів, використовуваних для розрізнення інших хіральних молекул з асиметричними атомами вуглецю, таких як оптичне обертання і круговий дихроїзм.

Схеми і приклади

Загальні аспекти наведених прикладів способів описані нижче та у розділі Приклади. Кожен з продуктів описаних процесів може бути підданий розділенню, виділенню та/або очищенню перед використанням у наступному процесі.

У даному описі, наприклад, у розділі "Приклади", наведені приклади способів приготування сполук згідно з даним винаходом. Передбачається, що ці способи пояснюють природу варіантів одержання, але не обмежують об'єм доступних способів. Деякі сполуки, згідно з даним винаходом, можуть бути використані як проміжні сполуки для приготування інших сполук, згідно з даним винаходом. В описаних в даному документі прикладах способів фрагмент E-V- може також бути позначений R9-. Відповідно, фрагмент E-V-Z- або R9-Z- може бути позначений як T-. Фрагменти E-V-Z-P, R9-Z-P- або T-P- можуть усі бути позначені як J-.

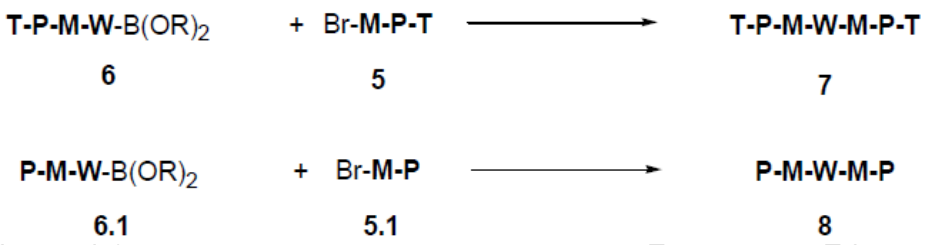
Схема 1: Типовий синтез T-P-M-A-A-M-P-T



На схемі 1 показаний загальний синтез молекули T-P-M-A-A-M-P-T, відповідно до даного винаходу, в якому опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для створення зв'язку A-A та/або зв'язку A-M. Для ілюстрації реакцію Судзукі застосовують для сполучення Br-M-P-T і проміжної сполуки $(RO)_2$B-A-A-M-P-T або Br-A-M-P-T і проміжної сполуки $(RO)_2$B-A-M-P-T. Боронового ефіру 1 (або 4) піддають реакції сполучення з придатним партнером для сполучення (наприклад, арилбромідом 2 або 5) із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як $Pd(PPh_3)_4$, з одержанням 3. Паладій опосередковував реакціям крос-сполучення, які забезпечують утворення зв'язку A-A, але в яких застосовуються альтернативні

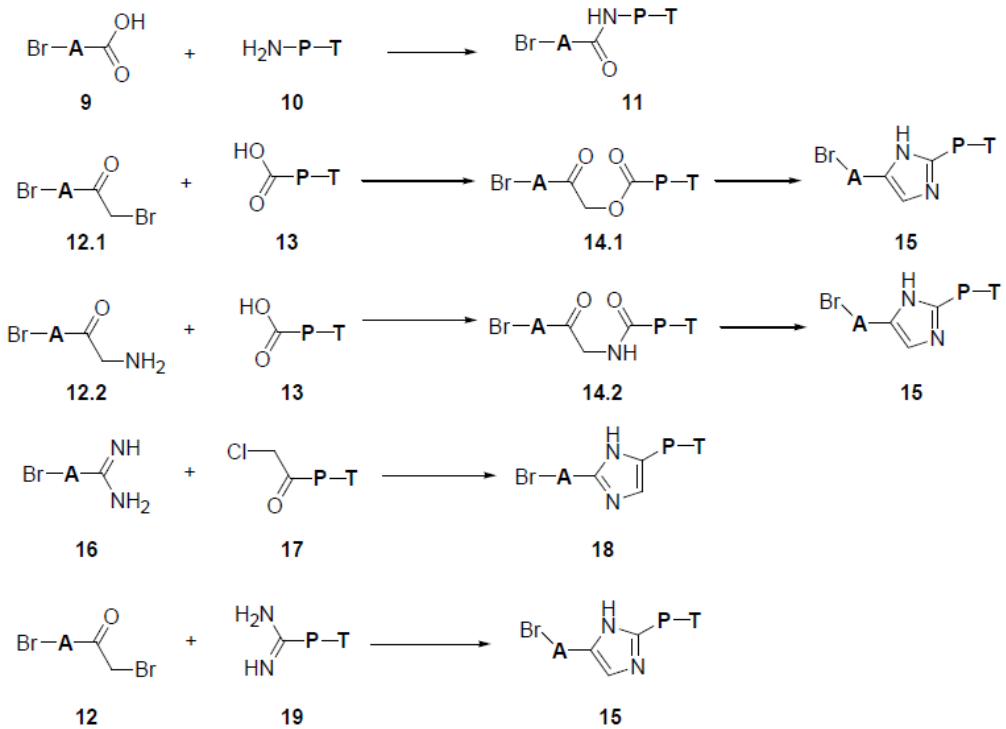
партнери по сполученню партнера і реагенту, включаючи, наприклад, реакції Негеши, Кумада, Сонагашира і Штіле.

Схема 1а: Типовий синтез T-P-M-W-M-P-T



На схемі 1а показаний загальний синтез молекули T-P-M-W-M-P-T і молекули P-M-W-M-P, відповідно до даного винаходу, в якому опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для створення зв'язку W-M. Для ілюстрації реакцію Судзукі застосовують для сполучення Br-M-P-T і проміжної сполуки $(RO)_2$B-W-M-P-T або Br-M-P-PG з проміжною сполукою $(RO)_2$B-W-M-P-PG. Боронового ефіру 6 (або 6,1) піддають реакції сполучення з придатним партнером для сполучення (наприклад, арилбромідом 5 або 5,1) із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як $Pd(PPh_3)_4$, з одержанням 7 і 8. Паладій опосередковував реакціям крос-сполучення, які забезпечували утворення зв'язку A-A, але в яких застосовуються альтернативні партнери по сполученню партнера і реагенту, включаючи, наприклад, реакції Негеши, Кумада, Сонагашира і Штіле.

Схема 2: Типовий синтез A-M-P-T

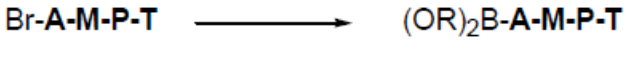


На схемі 2 показаний загальний синтез молекули A-M-P-T, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, M являє собою амід або імідазол. Сполучення аміну 10 з кислотою 9 здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням амідвмісної 11.

Кислоту 13 піддають сполученню з α-галокетоном, таким як α-бромокетон 12,1, в основному середовищі (наприклад, Et_3N) з одержанням 14,1. В альтернативному варіанті кислоту 13 піддають сполученню з α-амінокетоном 12,2, в умовах утворення аміду (наприклад, ЕДХ, Et_3N) з одержанням 14,2. Реакція 14,1 або 14,2 з аміном або сіллю аміну (наприклад, амоній ацетатом) дає імідазолвмісну молекулу Br-A-M-P-T.

Бензамідин 16 піддають сполученню з α-галокетоном, таким як α-бромокетон 17 в основному середовищі, такому як K_2CO_3 з одержанням імідазолвмісної молекули Br-A-M-P-T 18. A-M-P-T 15 може бути одержаний аналогічним шляхом.

Схема 3: Типовий синтез A-M-P-T



2.1 **1.1**

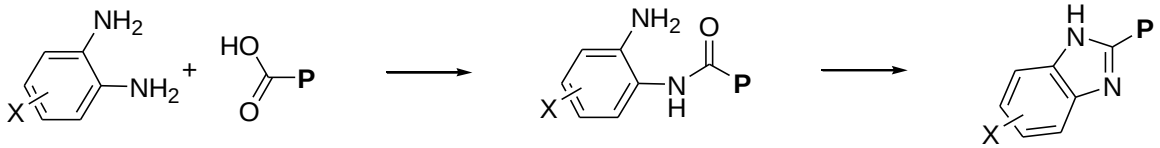
Схема 3 демонструє загальний синтез молекули A-M-P-T, відповідно до даного винаходу, в якому борат або боронова кислота 1,1 можуть бути синтезовані з броміду 2,1.

Схема 4: Типовий синтез A-M-P-Z-R9

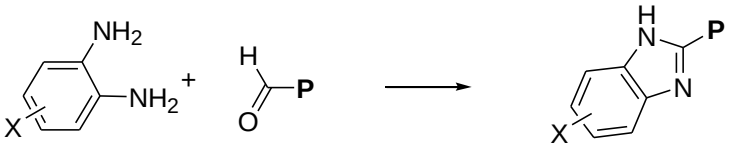
20 **21** **22**

Схема 4 демонструє загальний синтез фрагмента A-M-P-Z-R9, відповідно до даного винаходу, в якому для ілюстрації, P=піролідин і Z=карбоніл. Сполучення аміну 20 з кислотою 21 здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням 22.

Схема 5: Типовий синтез L-P



23 **24** **25** **26**



23 **27** **26**

Схема 5 демонструє загальний синтез молекули L-P, відповідно до даного винаходу, в якому для ілюстрації, L=бензімідазол. Сполучення кислоти 24 з 23 здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів, такого як HATU, з одержанням 25. Нагрівання в розчиннику (такому як етанол, що дефлегмує) забезпечує фрагмент L-P 26.

В альтернативному варіанті фрагмент L-P 26 одержують шляхом здійснення реакції діаміну (такого як 23) і карбонільної сполуки (такої як альдегід 27) в розчиннику в умовах нагрівання (наприклад, етанол при мікрохвильовому опроміненні).

Схема 6: Типовий синтез фрагмента P-M-A-A-M-P

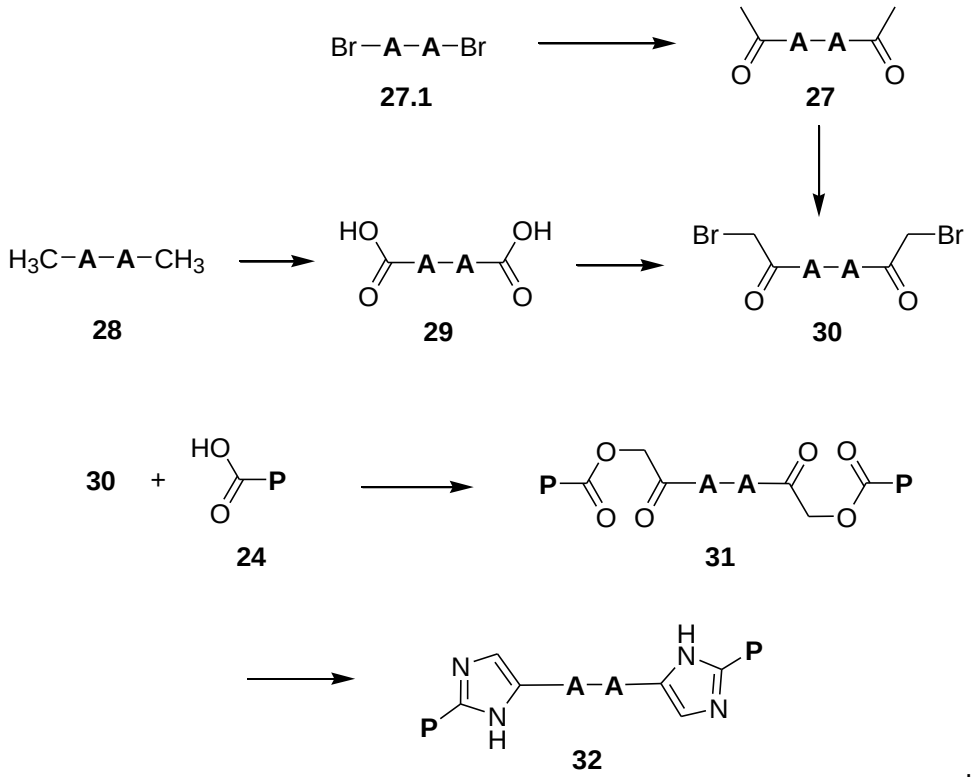


Схема 6 демонструє загальний синтез молекули P-M-A-A-M-P, відповідно до даного винаходу, в якому для ілюстрації, M=імідазол. Наприклад, дикетон 27 перетворюють в 30 із застосуванням брому. Сполука 27 може бути придбана з комерційних джерел або може бути одержана з диброміду 27,1 шляхом здійснення сполучення з вініл-олов'яним реагентом, таким як трибутил(етоксивініл)станан з паладієм. Сполучення 30 з кислотою 24 в основному середовищі, такому як діізопропілетиламін, забезпечує діефір 31. Утворення імідазолу досягають шляхом обробки 31 ацетатом амонію, в результаті чого одержують імідазолвмісну молекулу P-M-A-A-M-P.

В альтернативному варіанті бромід 30 може бути синтезований з 28. Метильна сполука 28 може бути перетворена у відповідну дикислоту 29 із застосуванням перманганату калію як окисника.

Перетворення 29 в 30 може бути здійснено шляхом проведення багатостадійної реакції: спочатку обробляють 29 оксалілхлоридом, потім триметилсилілдіазометаном, а потім бромистоводневою кислотою, з одержанням сполуки 30.

Схема 7: Типовий синтез E-V-P-M-A-A-M-P-V-E

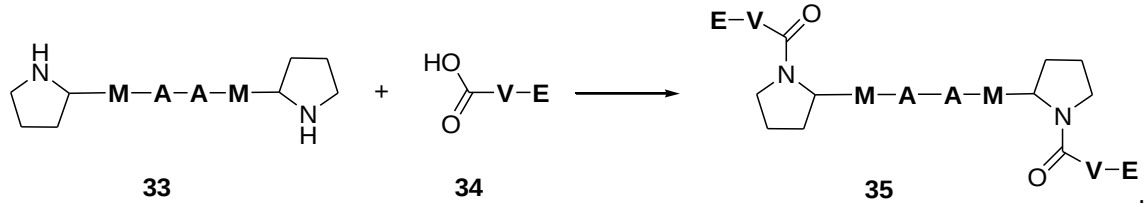


Схема 7 демонструє загальний синтез E-V-P-M-A-A-M-P-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому для ілюстрації, P=піролідин і Z=карбоніл. Сполучення аміну 33 з кислотою 34 здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів, такого як HATU, з одержанням 35.

Схема 8: Типовий синтез P-M-W-M-P

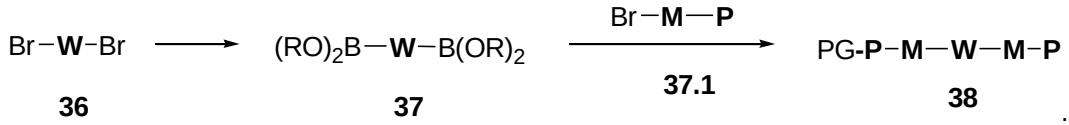
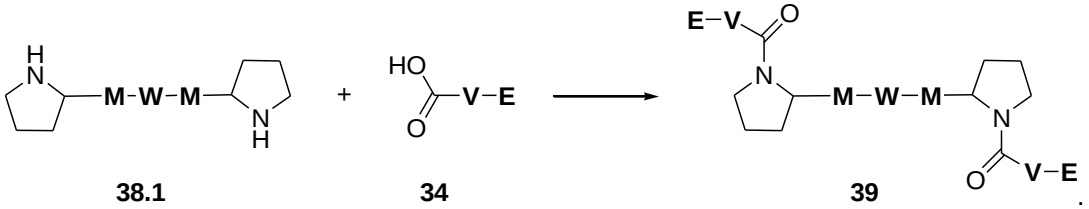


Схема 8 демонструє загальний синтез молекули P-M-W-M-P, відповідно до даного винаходу, в якому для ілюстрації, W=поліцикл. Перетворення 36 в 37 здійснювали із застосуванням реакцій, опосередкованих перехідним металом. Диборонового ефіру або кислоту 37 піддають

сполученню з придатним реакційним партнером, таким як бромід 37,1, із застосуванням умов сполучення Судзукі з одержанням 38.

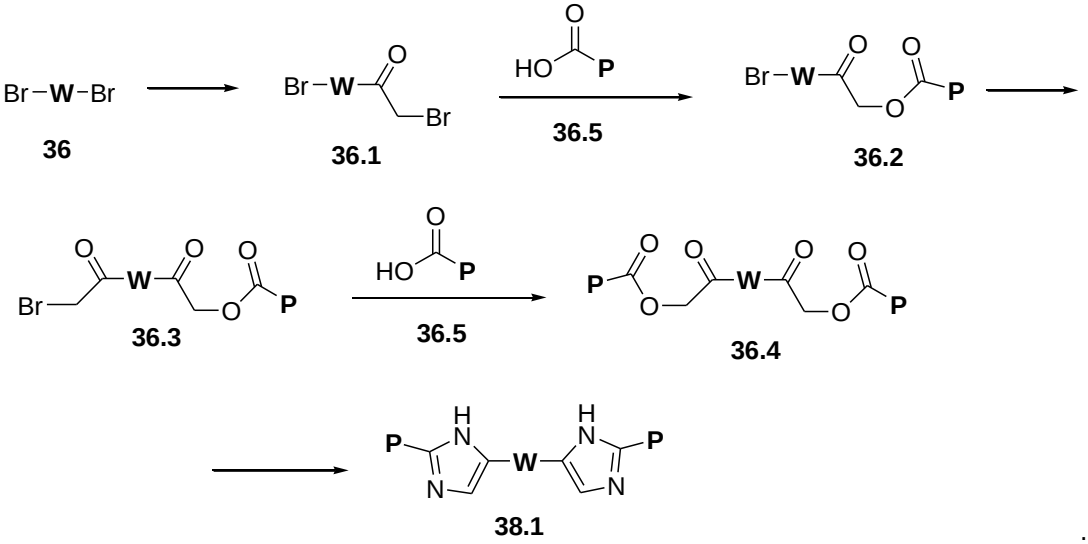
Схема 9: Типовий синтез E-V-P-M-W-M-P-V-E



38.1 **34** **39**

Схема 9 демонструє загальний синтез молекули E-V-P-M-W-M-P-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому для ілюстрації, P=піролідин і Z=карбоніл. Сполучення аміну 38,1 з кислотою 34 здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів, такого як HATU, з одержанням 39.

Схема 9а: Типовий синтез P-M-W-M-P



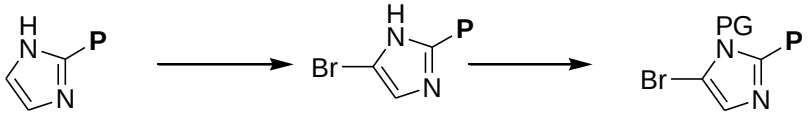
36 **36.1** **36.5** **36.2**

36.3 **36.5** **36.4**

38.1

Схема 9а демонструє загальний синтез молекули P-M-W-M-P, відповідно до даного винаходу, в якому для ілюстрації, M=імідазол, W=поліцикл. Сполука 36 піддавали сполученню з вініл-олов'яним реагентом, таким як трибутил(етоксивініл)станан з паладієм, з наступним бромуванням і гідролізом із застосуванням NBS і води, в результаті чого одержували бромкетон 36,1. Реакція між бромідом 36,1 і карбоновою кислотою (36,5) в основному середовищі давала складнового ефіру 36,2. Додержуючись такої ж самої послідовності реакції сполуку 36,2 перетворювали в діефір 36,4. Перетворення 36,4 в 38,1 здійснювали із застосуванням амонійних реагентів, таких як ацетат амонію, при підвищеній температурі.

Схема 10: Типовий синтез M-P



40 **40.1** **40.2**

Схема 10 демонструє загальний синтез молекули M-P, відповідно до даного винаходу, в якому для ілюстрації, PG являє собою захисну групу. Імідазол 40 може бути галогенований, наприклад, під дією N-бромсукциніміду з одержанням бромімідазолу 40,1. Бромімідазол 40,1 може бути захищений із застосуванням стандартних умов з одержанням 40,2, таких як SEM-Cl і гідрид натрію, якщо PG=SEM.

Схема 11: Типовий синтез P-M-A-A-M-P

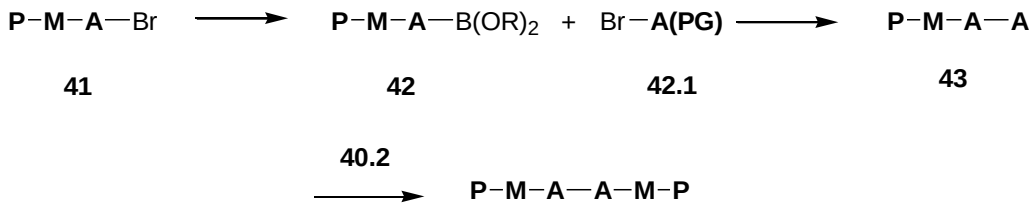


Схема 11 демонструє загальний синтез молекули P-M-A-A-M-P, відповідно до даного винаходу, в якому для ілюстрації M=імідазол. Боронового ефіру 42, який може бути виготовлений з броміду 41, піддають сполученню з захищеним відповідним чином партнером по сполученню (наприклад, арилбромідом 42,1, можливо захищеним PG) із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як $Pd(PPh_3)_4$, з одержанням 43. Паладій опосередковував реакції крос-сполучення, які забезпечували утворення зв'язку A-A, але в яких застосовуються альтернативні партнери по сполученню партнера і реагенту, включаючи, наприклад, реакції Негеши, Кумада, Сонагашира і Штіле. У випадку, коли застосовували захист, видалення захисної групи (PG) (наприклад, каталітичне гідрогенування бензилового ефіру) забезпечує незахищену сполуку 43. Сполучення 43 з захищеним відповідним чином імідазолом 40,2 (наприклад, PG = ефір SEM) із застосуванням металічного каталізатора (наприклад, CuI) забезпечує захищені P-M-A-A-M-P (45). Видалення захисної групи (наприклад видалення ефіру SEM із застосуванням кислоти, такої як ТФА) забезпечує імідазолвмісний фрагмент P-M-A-A-M-P 45.

Схема 12: Типовий синтез P-M-W-M-P

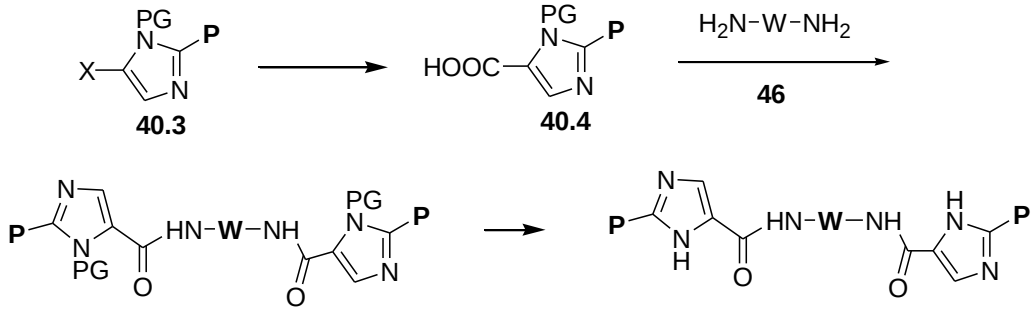


Схема 12 демонструє загальний синтез молекули P-M-W-M-P, відповідно до даного винаходу, в якому для ілюстрації X=галоген або трифлат, M=імідазол, W являє собою 46, PG = захисна група, галоімідазол 40,3, такий як бромімідазол, піддають реакції метал-галогенного обміну, наприклад BuLi в ТГФ, а потім обробляють джерелом CO_2, таким як твердий CO_2, з одержанням 40,4. Сполучення 40,4 і 46 із застосуванням середовища для сполучення пептидів, таким як HATU, забезпечує 47. Видалення PG, таке як видалення захисної групи SEM із застосуванням ТФА, забезпечує сполуку P-M-W-M-P 48.

Схема 13: Типовий синтез P-M-A-A-M-P

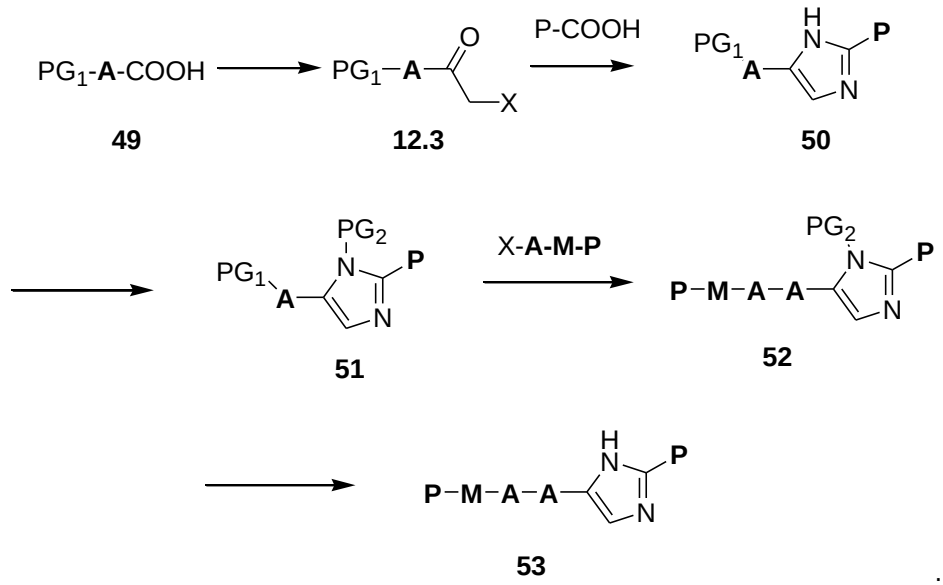


Схема 13 демонструє загальний синтез молекули P-M-A-A-M-P, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, X=галоген, амін або трифлат, M=імідазол, PG_1 і PG_2=захисні групи. Захищену кислоту 49 (PG1 являє собою придатну захисну групу, таку як Cbz) перетворюють в α-галометилкетон 12,3, який потім трансформують в PG_1-A-M-P 50 із застосуванням умов, аналогічних умовам для перетворення 12,1 і 12,2 в 15. Імідазол захищають, наприклад, групою SEM, з одержанням 51, яку звільняють від захисної групи, наприклад, із застосуванням H_2 і Pd для видалення Cbz, наприклад, з наступним сполученням з фрагментом X-A-M-P, із застосуванням стандартних умов сполучення з Pd, наприклад, з одержанням 52. Видалення PG, таке як видалення захисної групи SEM застосуванням ТФА, забезпечує сполуку P-M-A-A-M-P 53.

Схема 14: Типовий синтез A-M-P

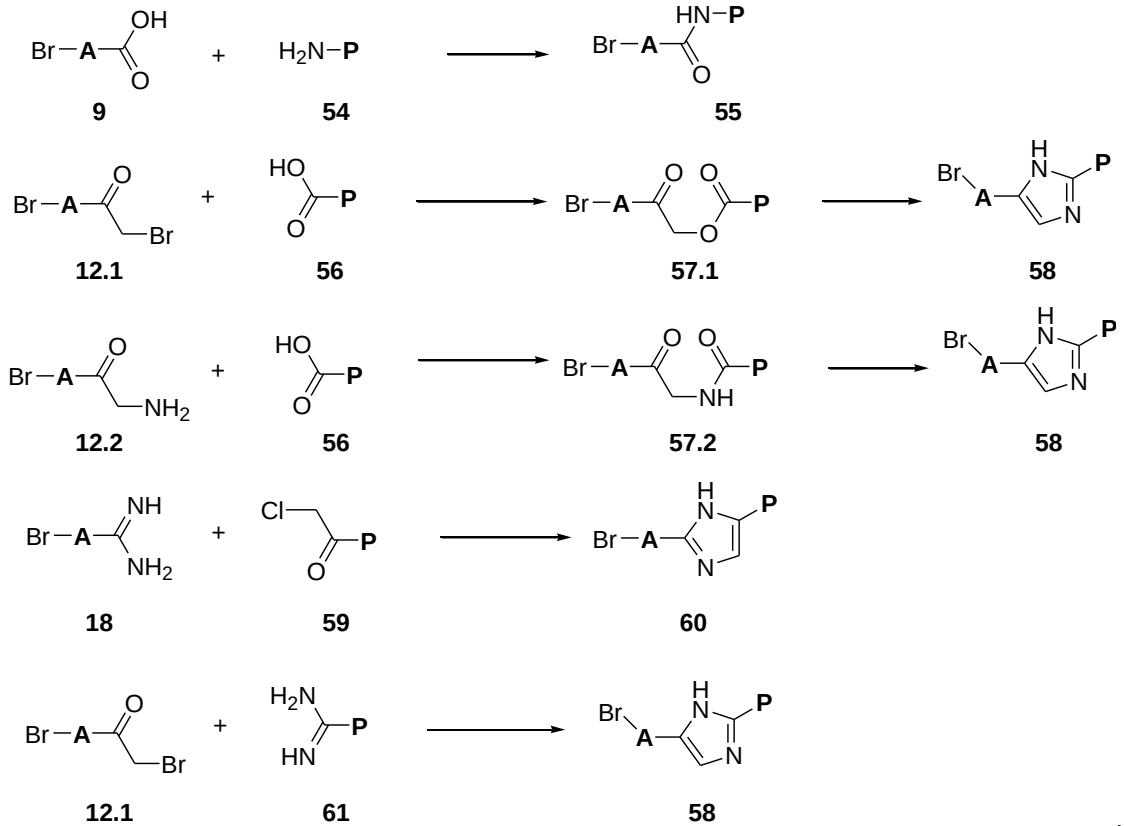


Схема 14 демонструє загальний синтез молекули A-M-P, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, M являє собою амідний зв'язок або імідазол. Сполучення аміну 54 з

кислотою 9 здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням амідовмісної 55.

Кислоту 56 піддають сполученню з α-галокетоном, таким як α-бромокетон 12,1, в основному середовищі (наприклад, Et_3N) з одержанням 57,1. В альтернативному варіанті кислоту 56 піддають сполученню з α-амінокетоном 12,2, в умовах для утворення аміду (наприклад, ЕДХ, Et_3N) з одержанням 57,2. Реакція 57,1 і 57,2 з аміном або сіллю аміну (наприклад, ацетатом амонію) забезпечує імідазолвмісну молекулу A-M-P.

Бензамідин 18 піддають сполученню з α-галокетоном, таким як α-бромокетон 59 в основному середовищі, такому як K_2CO_3, з одержанням імідазолвмісної молекули A-M-P 60. A-M-P 58 може бути одержаний аналогічним шляхом.

Схема 15: Типовий синтез P-M-A-A-M-P

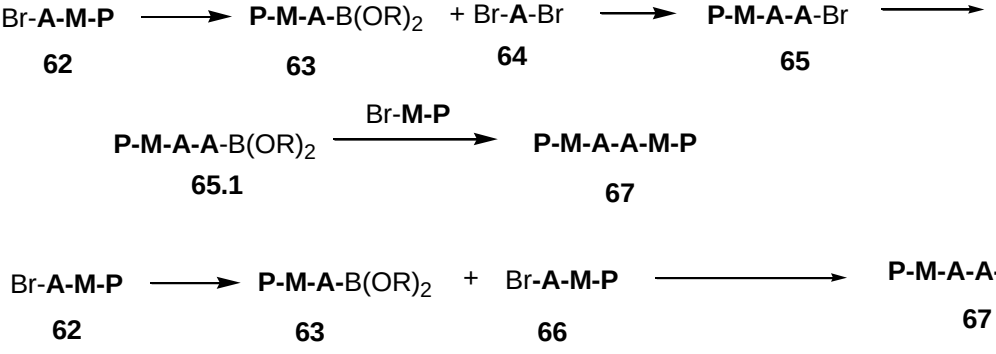


Схема 15 демонструє загальний синтез молекули P-M-A-A-M-P, відповідно до даного винаходу. Боронову кислоту або її ефір 63, які можуть бути виготовлені з броміду 62 із застосуванням паладієвого каталізатора (наприклад, $Pd(PPh_3)_4$) і боронового реагенту (біс(пінаколато)диборону, наприклад), піддають сполученню з надлишком придатного партнеру по сполученню (наприклад, дигалоароматичним або дигалогетероароматичним фрагментом, таким як $Pd(PPh_3)_4$, з одержанням броміду 65, який потім перетворюють в боронову кислоту або ефір 65,1. Паладій опосередковував реакції крос-сполучення, які забезпечували утворення зв'язку A-A, але в яких застосовуються альтернативні партнери по сполученню партнера і реагенту, включаючи, наприклад, реакції Негеши, Кумада, Сонагашира і Штіле. Сполучення за Судзукі 65,1 з галоімідазолом, таким як бромімідазол із застосуванням паладієвого каталізатора (такого як $Pd(PPh_3)_4$) забезпечує фрагмент P-M-A-A-M-P 67.

В альтернативному варіанті Сполучення Судзукі 63 з гало-A-M-P із застосуванням паладієвого каталізатора (такого як $Pd(PPh_3)_4$) забезпечує фрагмент P-M-A-A-M-P 67.

Схема 16: Типовий синтез R9-P-L-A-M-P-R9
и R9-P-L-L-P-R9

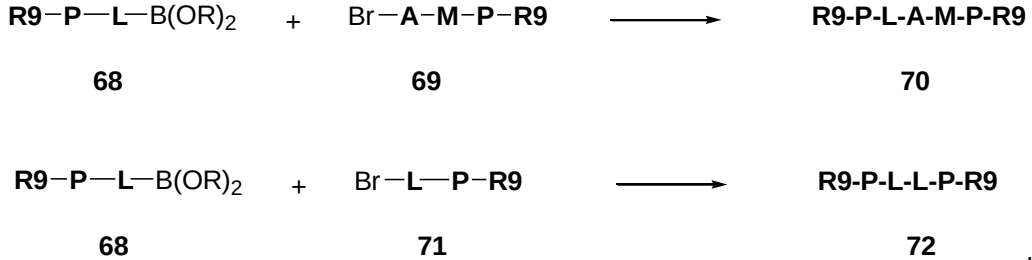


Схема 16 демонструє загальний синтез молекули R9-P-L-A-M-P-R9 і молекули R9-P-L-L-P-R9, відповідно до даного винаходу, в якому опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для створення зв'язку A-A. Для ілюстрації реакцію Судзукі застосовують для сполучення $(RO)_2$B-L-P-R9 і Br-A-M-P-R9. Боронового ефіру 68 піддають реакції сполучення з придатним партнером для сполучення (наприклад, арилбромідом 69) із застосуванням паладієвого каталізатора (такого як $Pd(PPh_3)_4$) з одержанням 70. Аналогічно, R9-P-L-L-P-R9 72 готують шляхом сполучення сполук 68 і 71.

Схема 17: Типовий синтез P-T

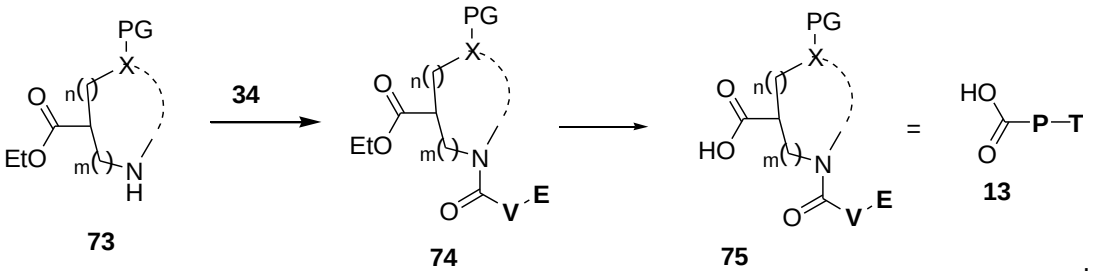


Схема 17 демонструє загальний синтез молекули P-T, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, P=або акриловий, або циклічний аміноефір (такий як етилового ефіру), можливо захищений групою PG, якщо це необхідно, Z=карбоніл, X=вуглець або гетероатом, і m і n=0-5, незалежно. Сполучення аміну 73 з кислотою 34 здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів, такого як HATU, з одержанням 75, після чого видалення етильної групи забезпечує сполуку P-T.

Схема 18: Типовий синтез P

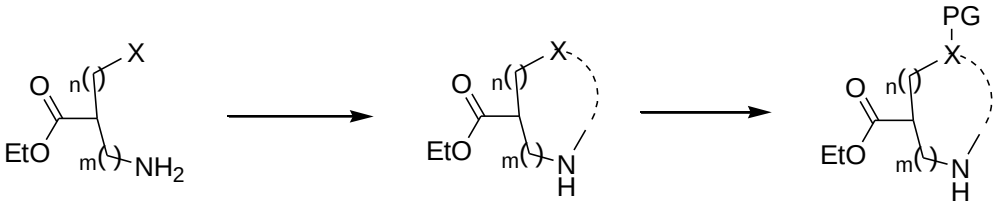


Схема 18 демонструє загальний синтез молекули P, відповідно до даного винаходу, в якому X=вуглець або гетероатом, і m і n=0-5, незалежно. Для ілюстрації P заміщений етоксикарбонільною групою. Комерційно доступні аміноефіри, такі як етилового ефіру перетворюють в заміщений або циклізований аміноефір 73,1 шляхом, наприклад, відновлювального амінування або реакції Міцунобу. Сполука 73,1 за необхідності, може бути захищена з одержанням сполуки 73.

Схема 19: Типовий синтез E-V

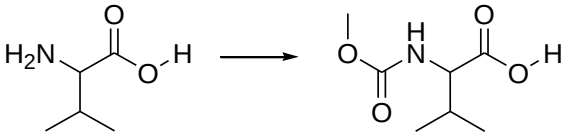


Схема 19 демонструє загальний синтез молекули E-V, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, V являє собою ізобутил, і E являє собою метоксикарбоніламіно. амінокислота 77 може бути перетворена у відповідний карбамат 78, такий як метилкарбамат, за посередництвом здійснення реакції з метилхлорформіатом в основному середовищі (бікарбонат натрію).

Схема 20: Синтез E-V-Z-P-M-A

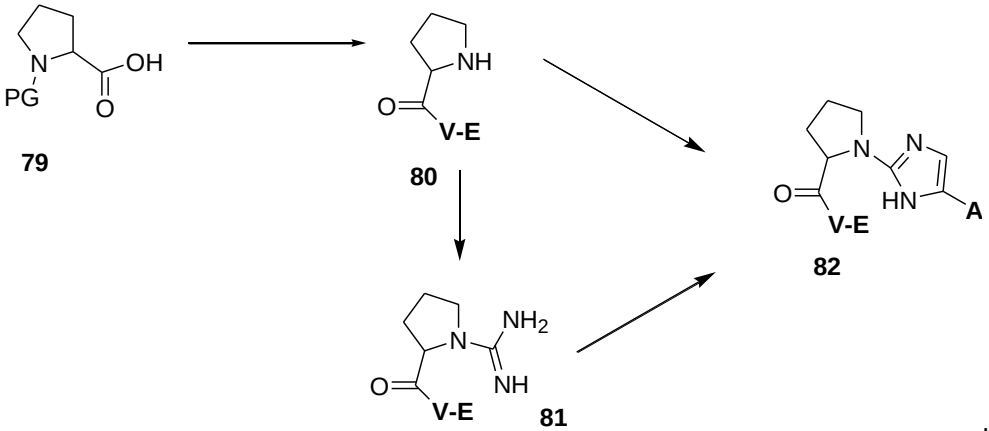


Схема 20 демонструє синтез молекули E-V-Z-P-M-A, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, M являє собою імідазол, P являє собою піролідин, і Z являє собою карбоніл. Похідна амінокислоти може бути піддана реакції з похідною N-захищеного проліну в умовах реакції із застосуванням зв'язуючого реагенту, такого як HATU, зняття захисту з

одержаного продукту сполучення, наприклад у випадку трет-бутокси карбонілу, обробка джерелом протонів, таким як HCl, давала сполука 80. Перетворення 80 в E-V-Z-P-M-A (82) може бути здійснено в умовах реакції множинного нуклеофільного ароматичного заміщення, наприклад, витіснення метилсульфонату в основному середовищі і при підвищених температурах.

В альтернативному варіанті для ілюстрації, похідна амінокислоти 80 може бути перетворена в гуанідинвмісну сполуку 81 за посередництвом реакції з гуанідинізуючим реагентом. Сполука 82 E-V-Z-P-M-A може бути одержана за посередництвом реакції з 1,2 діелектрофілом, таким як α-галогенована карбонільна група, в основному середовищі.

Схема 21: Типовий синтез P-M-W-M-P

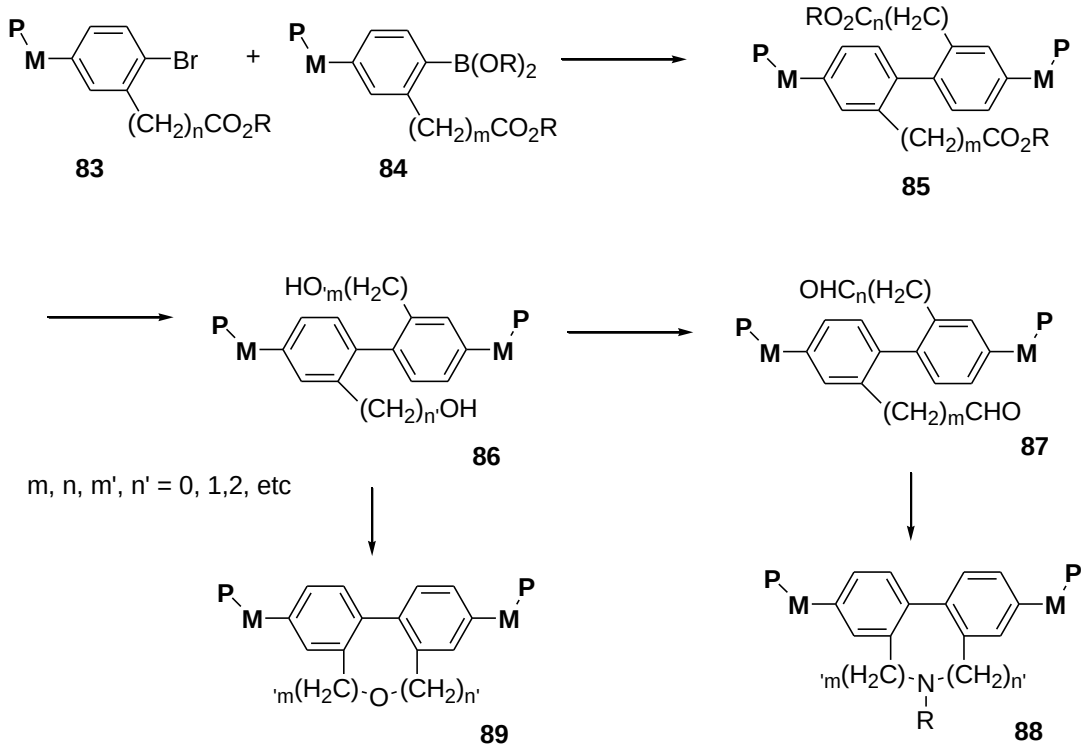
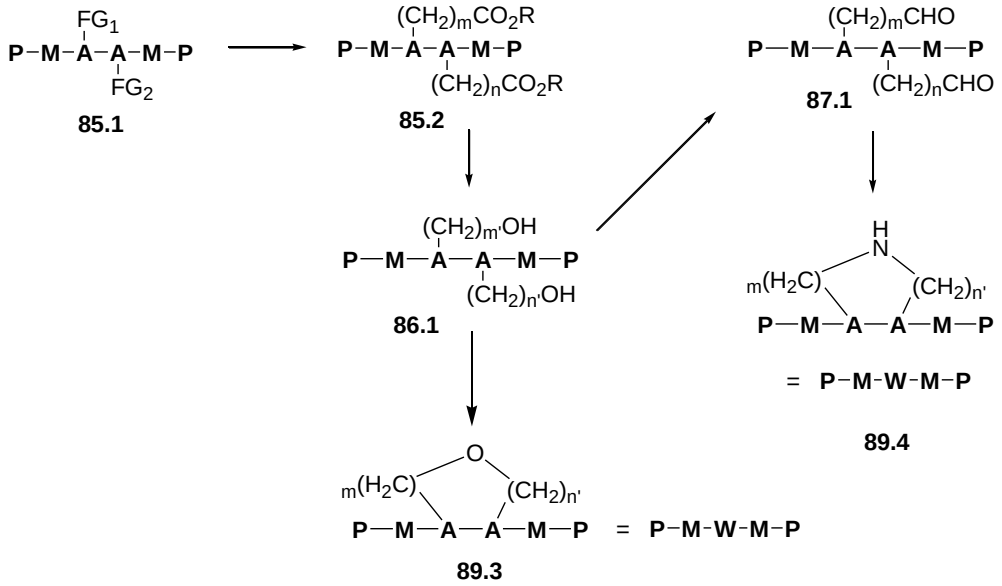


Схема 21 демонструє загальний синтез молекули P-M-W-M-P, відповідно до даного винаходу, в якому боронового ефіру 84 піддають реакції сполучення з придатним партнером для сполучення (наприклад, арилбромідом 83) із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як $Pd(PPh_3)_4$, з одержанням 85. Карбоксилат 85 відновлюють із застосуванням реагенту, такого як DIBAL-H з одержанням діолу 86. Обробка діолу 86 кислотами, такими як H_3PO_4, при підвищеній температурі забезпечує сполуку P-M-W-M-P (89). В альтернативному варіанті діол 86 може бути підданий окисленню такими реагентами, як піридин-сірка, з утворенням діальдегіду 87, який реагує з амінами в присутності відновлюючих реагентів, таких як $NaBH(OAc)_3$, з утворенням сполуки P-M-W-M-P (88).

Схема 21a: Типовий синтез P-M-W-M-P



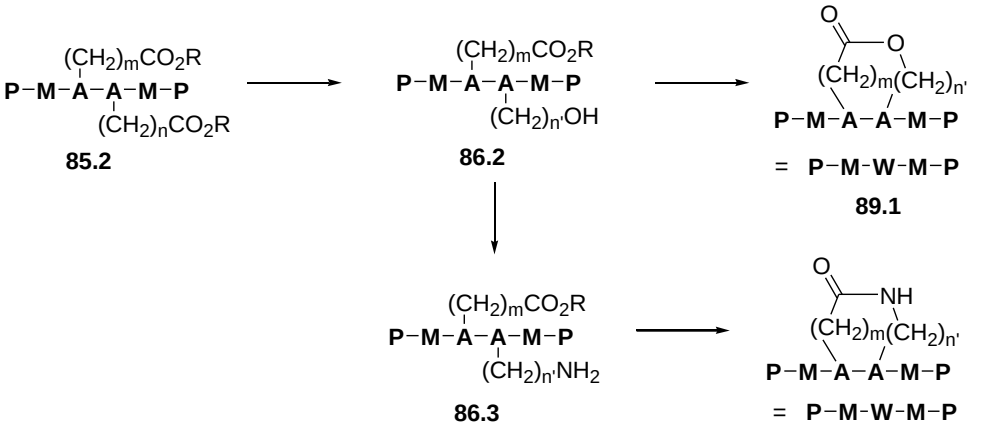


Схема 21a демонструє загальний синтез молекули P-M-W-M-P, відповідно до даного винаходу. Для ілюстрації FG_1 і FG_2 можуть бути перетворені в ефіри, приєднані до групи A. Карбоксилат 85,2 відновлюють такими реагентами, як DIBAL-H, з одержанням діолу 86,1. Обробка діолу 86,1 кислотами, такими як H_3PO_4, при підвищеній температурі забезпечує сполуку P-M-W-M-P (89,3). В альтернативному варіанті діол 86,1 може бути підданий окисленню такими реагентами як піридин-сірки триоксид з утворенням діальдегіду 87,1, який реагує з амінами в присутності відновлюючих реагентів, таких як $NaBH(OAc)_3$, з утворенням сполуки P-M-W-M-P (89,4). Карбоксилат 85,2 селективно відновлюють з одержанням гідроксил-ефіру 86,2, який можна піддати циклізації з утворенням сполуки P-M-W-M-P (89,1). Сполуку 86,1 перетворюють в амінового ефіру 86,3, наприклад за посередництвом утворення азиду і відновлення з гідрогенуванням. Сполука 86,3 може бути піддана циклізації з утворенням сполуки P-M-W-M-P (89,2).

Схема 22: Одержання R9-Z-P-M-A

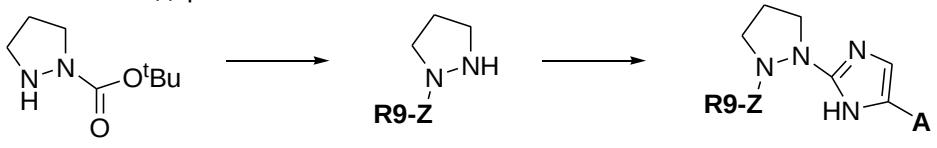


Схема 22 демонструє загальний синтез молекули R9-Z-P-M-A, в якому для ілюстрації починають з похідної трет-бутоксикарбонілу 90 (J. Am. Chem. SOc. 2003, 1221). Сполука 90 може бути ацильована замісником T, в якому Z являє собою карбоніл, в умовах реакції із застосуванням зв'язуючого реагенту, такого як HATU. Видалення захисної групи, наприклад, у випадку трет-бутоксикарбонілу, шляхом обробки джерелом протонів, таким як HCl, забезпечує

сполуку 91. Така сполука як 91 може бути одержана в умовах реакції нуклеофільного ароматичного заміщення, наприклад, витіснення метилсульфонату в основному середовищі і при підвищеній температурі з одержанням сполуки R9-Z-P-M-A (92). В альтернативному варіанті 91 може бути перетворена в гуанідинову похідну. У випадку придатного заміщення циклізація забезпечує сполуку R9-Z-P-M-A (92).

Схема 23: Типовий синтез T-P-M-A-A-M-P-T

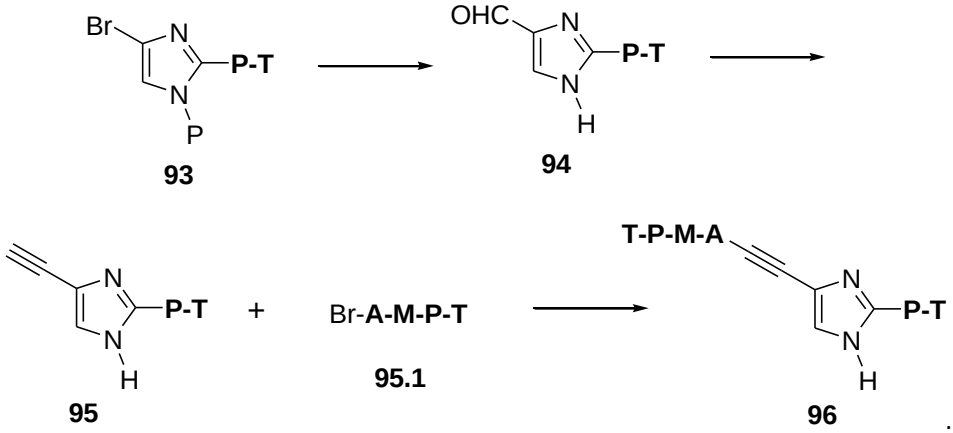


Схема 23 демонструє загальний синтез молекули a T-P-M-A-A-M-P-T, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, M=імідазол і A=алкін. Бромоімідазол 93 алкілують шляхом літіювання і уловлювання еквівалентом форміату (наприклад, ДМФ). Альдегід 94 перетворюють в алкін 95 із застосуванням реагенту на основі фосфору (наприклад, реагент Охіра-Бестмана). Сполуку 95 піддають сполученню з Br-A-M-P-T в умовах Синогашира з одержанням алкінвмісної сполуки 96.

Схема 24: Типовий синтез фрагмента R9

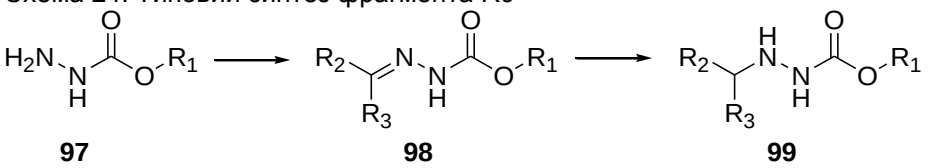


Схема 24 демонструє загальний синтез молекули R9, відповідно до даного винаходу. Реакція гідразинкарбоксилату 97 з кетоном або альдегідом, таким як ацетон, в кислому середовищі (наприклад, AcOH) забезпечує імін 98. Реакція 98 у відновлюючих умовах, таких як PtO_2 і газоподібний водень забезпечує заміщений гідразинкарбоксилат 99.

Схема 25: Типовий синтез E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E

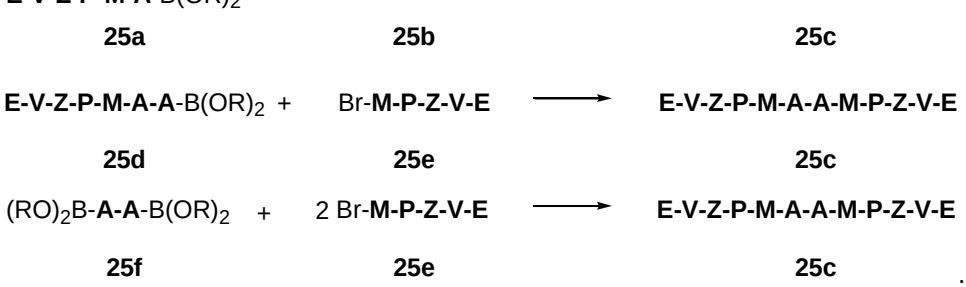


Схема 25 демонструє загальний синтез молекули E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для створення зв'язку A-A та/або зв'язку A-M. Для ілюстрації реакцію Судзукі застосовують для сполучення Br-M-P-Z-V-E і $(RO)_2$B-A-A-M-P-Z-V-E або $(RO)_2$B-A-M-P-Z-V-E і Br-A-M-P-Z-V-E. Боронового ефіру 25a (або 25d) піддають реакції сполучення з придатним партнером для сполучення (наприклад, арилбромідом 25b або 25e) із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як$Pd(PPh_3)_4$ з одержанням 25c. Утворення декількох зв'язків A-M можна досягнути аналогічним чином. Наприклад, реакцію Судзукі можна також застосовувати для сполучення $(RO)_2$B-A-A-B$(OR)_2$ (25f) і двох еквівалентів Br-M-P-Z-V-E. Для кожної опосередкованої перехідним металом реакції крос-сполучення ролі електрофілу і нуклеофілу можуть бути обернені, при цьому виходить один і той самий продукт сполучення. Паладій опосередковував реакції крос-сполучення, які забезпечували утворення зв'язку A-A

та/або A-M, але в яких застосовуються альтернативні партнери по сполученню партнера і реагенту, включаючи, наприклад, реакції Негеши, Кумада, Сонагашира і Штіле.

Схема 26: Типовий синтез E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E

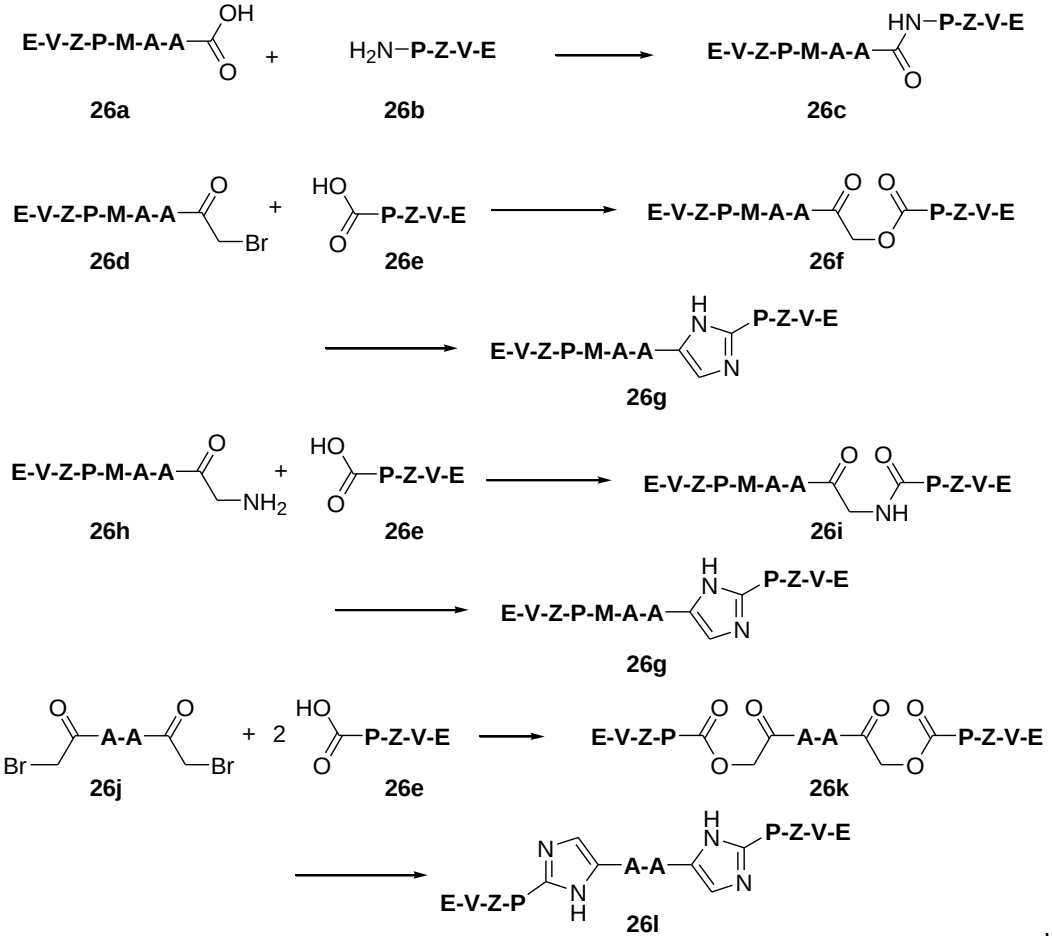


Схема 26 демонструє загальний синтез молекули E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, M являє собою амід або імідазол. Сполучення кислоти 26a з аміном 26b здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням продукту - аміду 26c.

Утворення імідазолу здійснюють шляхом сполучення кислоти 26d з α-галокетоном, таким як α-Бромкетон 26e в основному середовищі (наприклад, Et_3N) з одержанням 26f. В альтернативному варіанті кислоту 26d піддають сполученню з α-амінокетоном 26h в умовах для утворення амідів (наприклад, ЕДХ, Et_3N) з одержанням 26i. Реакція 26f або 26i з аміном або сіллю аміну (наприклад, ацетатом амонію) забезпечує імідазолвмісну молекулу 26g. Утворення декількох імідазолів здійснюють аналогічним чином, починаючи з біс- α-галокетону, такого як α-бромокетон 26j, з одержанням молекули 26l.

Схема 27: Типовий синтез E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E

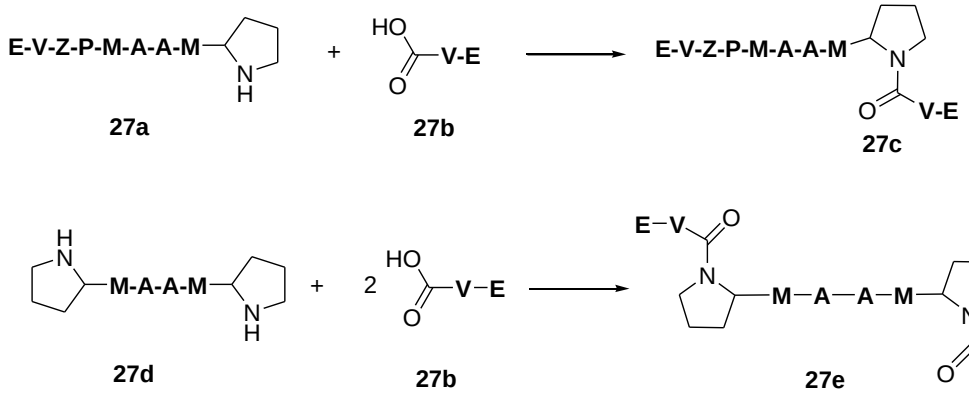
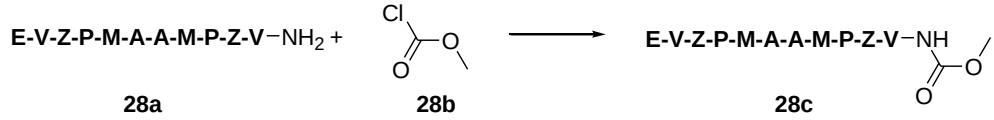


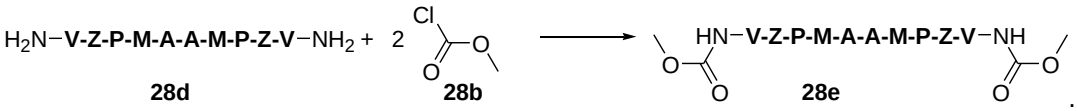
Схема 27 демонструє загальний синтез молекули E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, P являє собою піролідин і Z являє собою карбоніл.

Сполучення аміну 27a з кислотою 27b здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням 27c. В альтернативному варіанті амін 27d піддають сполученню з двома еквівалентами 27b в аналогічних умовах з одержанням 27e.

Схема 28: Типовий синтез E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E



28a **28b** **28c**

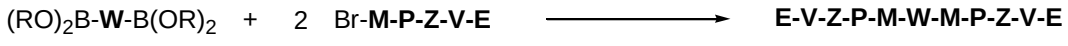


28d **28b** **28e**

Схема 28 демонструє загальний синтез молекули E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, E являє собою метоксикарбоніламіно. Обробка 28a або 28d відповідно одним або двома еквівалентами 28b в основному середовищі (наприклад, бікарбонаті натрію) забезпечує молекулу 28c або 28e.

Схема 29: Типовий синтез E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E

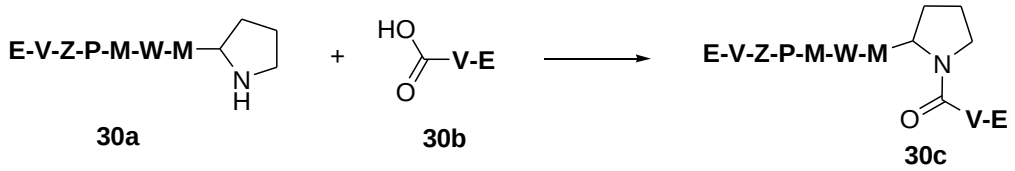
29a **29b** **29c**



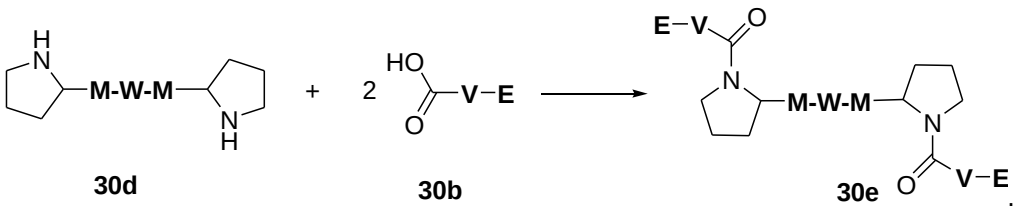
29d **29b** **29c**

Схема 29 демонструє загальний синтез молекули E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для створення зв'язку W-M. Для ілюстрації реакцію Судзукі застосовують для сполучення Br-M-P-Z-V-E з молекулою $(RO)_2$B-W-M-P-Z-V-E або $(RO)_2$B-W-B$(OR)_2$. Боронового ефіру 29a (або 29d) піддають реакції сполучення з придатним партнером для сполучення (наприклад, арилбромідом 29b) із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як $Pd(PPh_3)_4$, з одержанням 29c. Для кожної опосередкованої перехідним металом реакції крос-сполучення ролі електрофілу і нуклеофілу можуть бути обернені, при цьому виходить один і той самий продукт сполучення. Паладій опосередковував реакції крос-сполучення, які забезпечували утворення зв'язку M-W, але в яких застосовуються альтернативні партнери по сполученню партнера і реагенту, включаючи, наприклад, реакції Негеши, Кумада, Сонагашира і Штіле.

Схема 30: Типовий синтез E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E



30a **30b** **30c**



30d **30b** **30e**

Схема 30 демонструє загальний синтез молекули E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, P являє собою піролідин і Z являє собою карбоніл. Сполучення аміну 30a з кислотою 30b здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням 30c. В альтернативному варіанті амін 30d піддають сполученню з двома еквівалентами 30b в аналогічних умовах з одержанням 30e.

Схема 31: Типовий синтез E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E

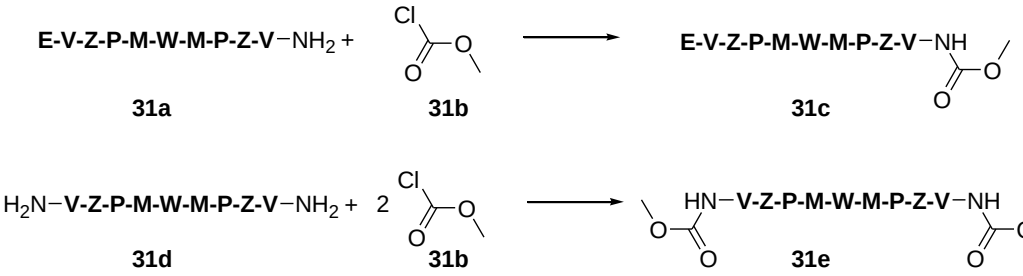


Схема 31 демонструє загальний синтез молекули E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, E являє собою метоксикарбоніламіно. Обробка 31a або 31d відповідно одним або двома еквівалентами 31b в основному середовищі (наприклад, бікарбонаті натрію) забезпечує молекулу 31c або 31e.

Схема 32: Типовий синтез E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E

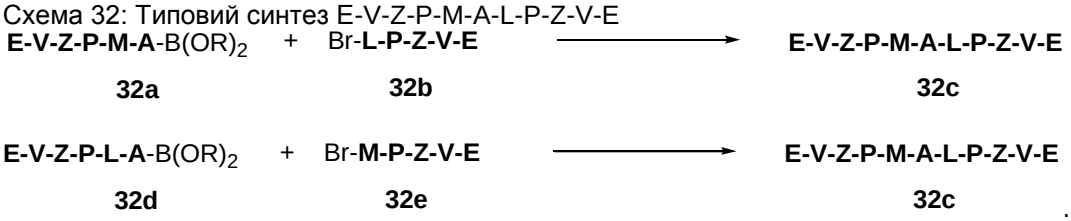


Схема 32 демонструє загальний синтез молекули E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для створення зв'язку M-A або A-L. Для ілюстрації реакцію Судзукі застосовують для сполучення боронового ефіру з арилбромідом. Боронового ефіру 32a (або 32d) піддають реакції сполучення з придатним партнером для сполучення (наприклад, арилбромідом 32b або 32e) із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як $Pd(PPh_3)_4$, з одержанням 32c. Для кожної опосередкованої перехідним металом реакції крос-сполучення ролі електрофілу і нуклеофілу можуть бути обернені, при цьому виходить один і той самий продукт сполучення. Паладій опосередковував реакції крос-сполучення, які забезпечували утворення зв'язку M-A або A-L, але в яких застосовуються альтернативні партнери по сполученню партнера і реагенту, включаючи, наприклад, реакції Негеши, Кумада, Сонагашира і Штіле.

Схема 33: Типовий синтез E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E

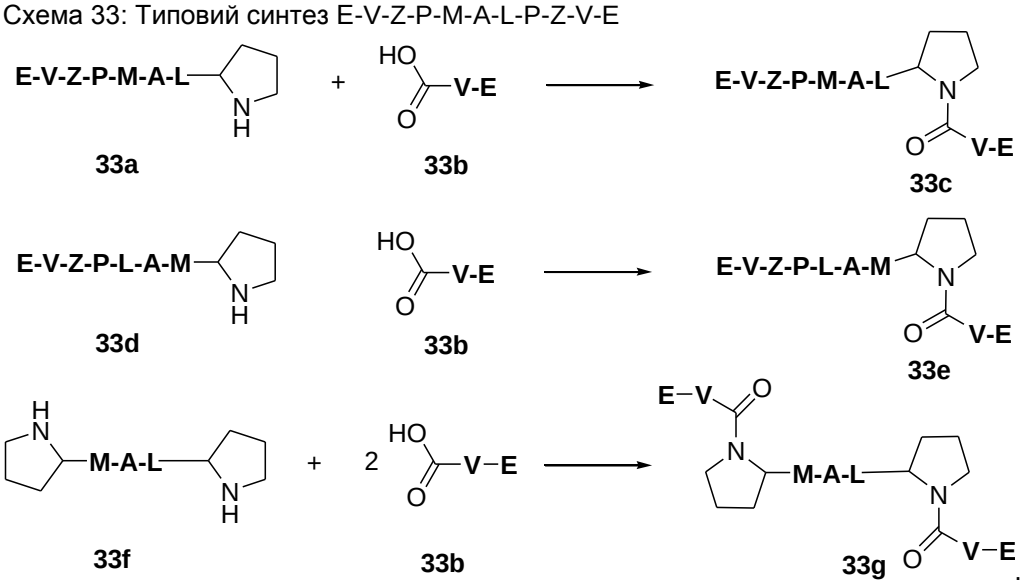


Схема 33 демонструє загальний синтез молекули E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, P являє собою піролідин і Z являє собою карбоніл. Сполучення аміну 33a або 33d з кислотою 33b здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням 33c або 33e, відповідно. В альтернативному варіанті амін 33f піддають сполученню з двома еквівалентами 33b в аналогічних умовах з одержанням 33g.

Схема 34: Типовий синтез E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E

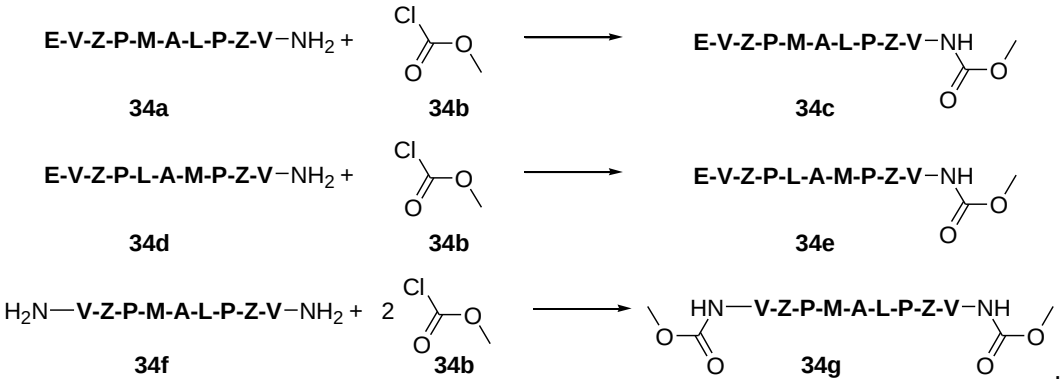


Схема 34 демонструє загальний синтез молекули E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, E являє собою метоксикарбоніламіно. Обробка 34a або 34d сполукою 34b в основному середовищі (наприклад, бікарбонаті натрію) забезпечує молекулу 34c або 34e. Відповідно, обробка 34f двома еквівалентами 34b забезпечує 34g в аналогічних умовах.

Схема 35: Типовий синтез E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E

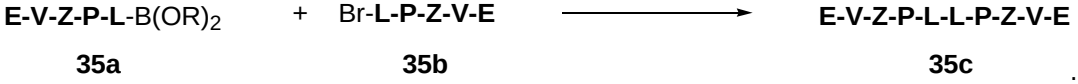


Схема 35 демонструє загальний синтез молекули E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для створення зв'язку L-L. Для ілюстрації реакцію Судзукі застосовують для сполучення боронового ефіру з арилбромідом. Боронового ефіру 35a піддають реакції сполучення з придатним партнером для сполучення (наприклад, арилбромідом 35b) із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як $Pd(PPh_3)_4$, з одержанням 35c. Для кожної опосередкованої перехідним металом реакції крос-сполучення ролі електрофілу і нуклеофілу можуть бути обернені, при цьому виходить один і той самий продукт сполучення. Паладій опосередковував реакції крос-сполучення, які забезпечували утворення зв'язку L-L, але в яких застосовуються альтернативні партнери по сполученню партнера і реагенту, включаючи, наприклад, реакції Негеши, Кумада, Сонагашира і Штіле.

Схема 36: Типовий синтез E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E

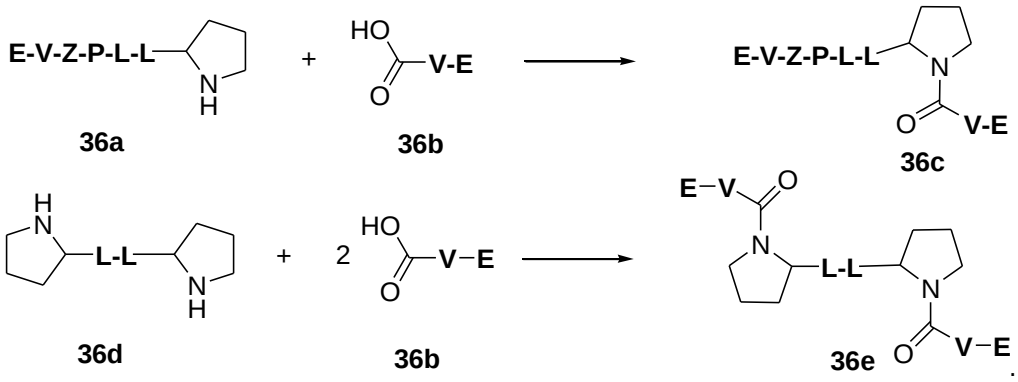


Схема 36 демонструє загальний синтез молекули E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, P являє собою піролідин і Z являє собою карбоніл. Сполучення аміну 36a з кислотою 36b здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням 36c. В альтернативному варіанті амін 36d піддають сполученню з двома еквівалентами 36b а аналогічних умовах з одержанням 36e.

Схема 37: Типовий синтез E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E

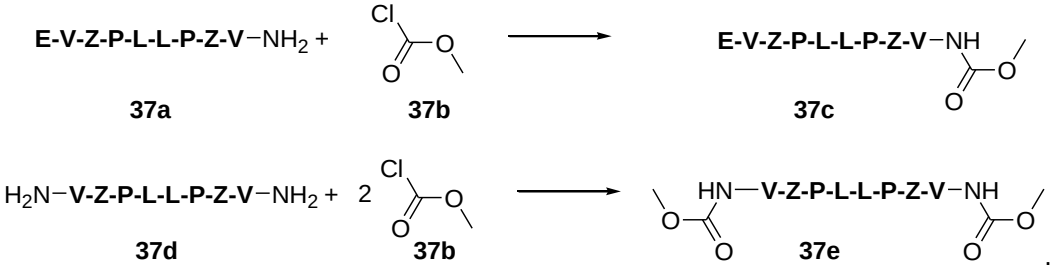
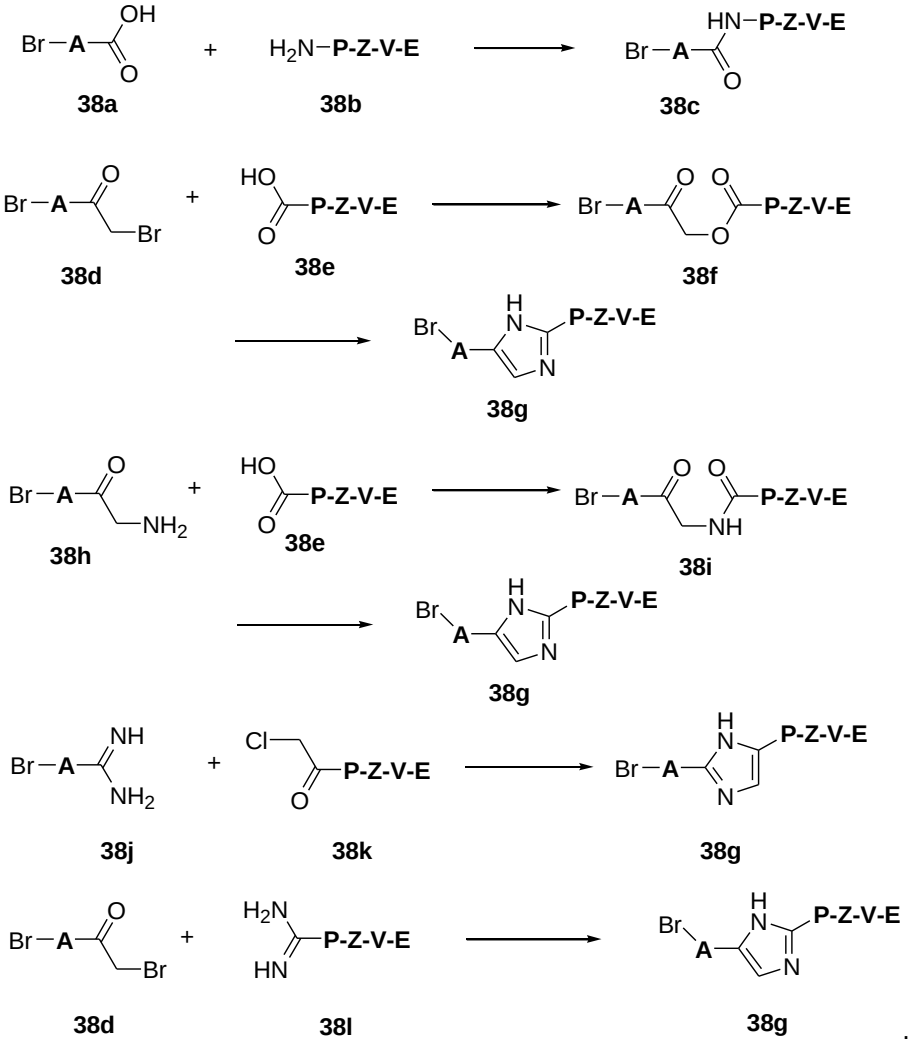


Схема 37 демонструє загальний синтез молекули E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, E являє собою метоксикарбоніламіно. Обробка 37a або 37d сполукою 37b в основному середовищі (наприклад, бікарбонаті натрію) забезпечує молекулу 37c або 37e.

Схема 38: Типовий синтез R-A-M-P-R^1



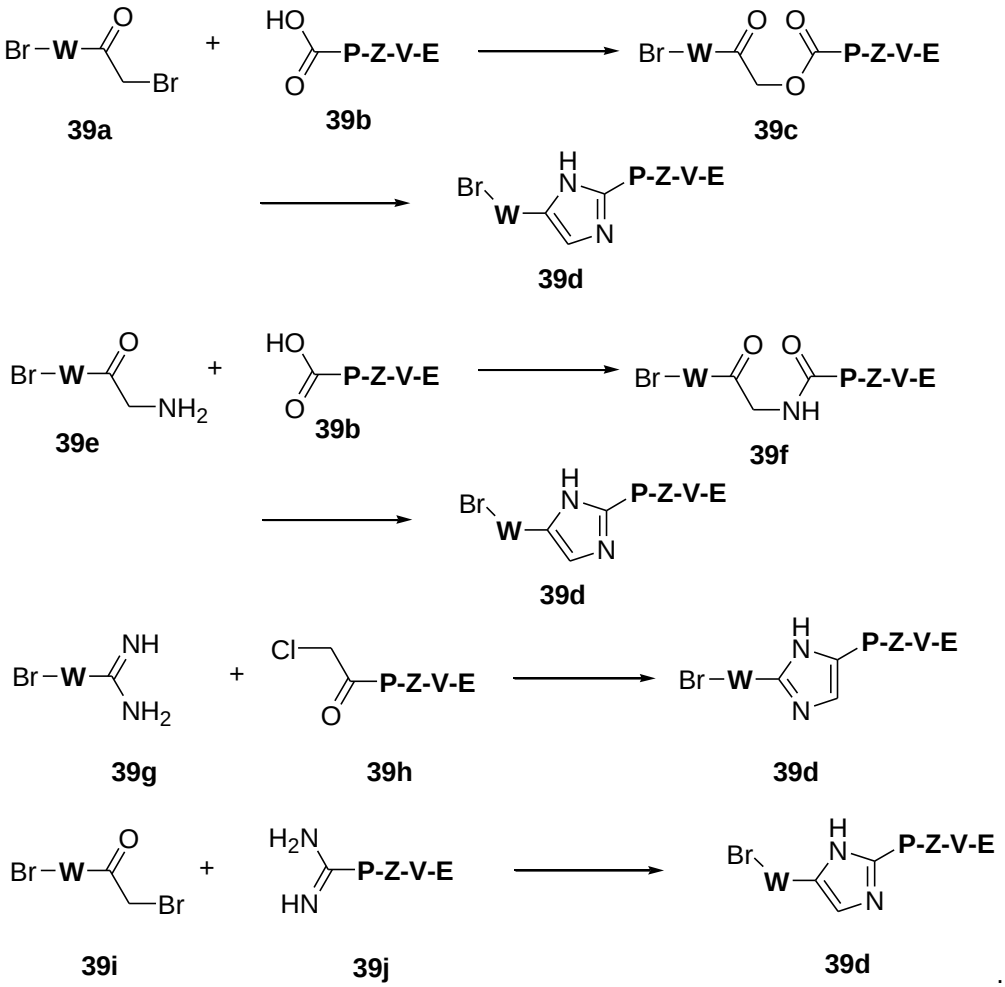
.

Схема 38 демонструє загальний синтез проміжної молекули R-A-M-P-R^1, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, M являє собою амід або імідазол, R являє собою загальну групу, позначену як Br і R^1 являє собою загальну групу, позначену як -Z-V-E. Сполучення аміну 38b з кислотою 38a здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням амідовмісної 38c.

Кислоту 38e піддають сполученню з α-галокетоном, таким як α-бромокетон 38d, в основному середовищі (наприклад, Et_3N) з одержанням 38f. В альтернативному варіанті кислоту 38e піддають сполученню з α-амінокетоном 38h, в умовах для утворення амідів (наприклад, ЕДХ, Et_3N) з одержанням 38i. Реакція 38f або 38i з аміном або сіллю аміну (наприклад, ацетатом амонію) забезпечує імідазолвмісну проміжну сполуку Br-A-M-P-Z-V-E (38g).

Бензамідин 38j піддають сполученню з α-галокетоном, таким як α-бромокетон 38k в основному середовищі, такому як K_2CO_3, з одержанням 38g. Проміжна сполука Br-A-M-P-Z-V-E може бути одержана аналогічним шляхом як продукт сполучення 38d і 38l.

Схема 39: Типовий синтез R-W-M-P-R^1



.

Схема 39 демонструє загальний синтез проміжної молекули R-W-M-P-R^1, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, M являє собою амід або імідазол, R являє собою загальну групу, позначену як Br, і R^1 являє собою загальну групу, позначену як -Z-V-E. Кислоту 39b піддають сполученню з α-галогкетоном, таким як α-бромокетон 39a, в основному середовищі (наприклад, Et_3N) з одержанням 39c. В альтернативному варіанті кислоту 39b піддають сполученню з α-амінокетоном 39e, в умовах для утворення амідів (наприклад, ЕДХ, Et_3N) з одержанням 39f. Реакція 39c або 39f з аміном або сіллю аміну (наприклад, ацетатом амонію) забезпечує імідазолвмісну проміжну сполуку Br-A-M-P-Z-V-E (39d).

Бензамідин 39g піддають сполученню з α-галокетоном, таким як α-бромокетон 39h, в основному середовищі, такому як K_2CO_3, з одержанням 39d. Проміжна сполука Br-A-M-P-Z-V-E може бути одержана аналогічним шляхом за посередництвом сполучення 39i і 39j.

Схема 40: Типовий синтез R-A-R^1

Br-**A-M-P-Z-V-E** ⟶ $(RO)_2B$-**A-M-P-Z-V-E**

40a **40b**

Br-**A-M-P**-PG ⟶ $(RO)_2B$-**A-M-P**-PG

40c **40d**

Br-**A-L-P-Z-V-E** ⟶ $(RO)_2B$-**A-L-P-Z-V-E**

40e **40f**

Br-**A-L-P**-PG ⟶ $(RO)_2B$-**A-L-P**-PG

40g **40h**

Br-**A**-PG ⟶ $(RO)_2B$-**A**-PG

40i **40j** .

Схема 40 демонструє загальний синтез проміжної молекули R-A-R^1, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, R являє собою загальну групу, позначену як боронового ефіру, і R^1 являє собою загальну групу, позначену як -M-P-Z-V-E, -M-P-PG, -L-P-Z-V-E, -L-P-PG або захисна група. Опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для утворення боронового ефіру з групою A. Обробка відповідного арилброміду паладієвим каталізатором, таким як $PdCl_2$(dppf), і джерелом борону, таким як біс(пінаколато)диборан, забезпечує боронового ефіру 40b, 40d, 40f, 40h або 40j.

Схема 41: Типовий синтез R-W-R^1

Br-**W-M-P-Z-V-E** ⟶ $(RO)_2B$-**W-M-P-Z-V-E**

41a **41b**

Br-**W-M-P**-PG ⟶ $(RO)_2B$-**W-M-P**-PG

41c **41d**

Br-**W**-PG ⟶ $(RO)_2B$-**W**-PG

41e **41f** .

Схема 41 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-W-R^1, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, R являє собою загальну групу, позначену як боронового ефіру і R^1 являє собою загальну групу, позначену як -M-P-Z-V-E, -M-P-PG або захисна група. Опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для утворення боронового ефіру на групі W. Обробка відповідного арилброміду паладієвим каталізатором, таким як $PdCl_2$(dppf), і джерелом борону, таким як біс(пінаколато)диборан, забезпечує боронового ефіру 41b, 41d, або 41f.

Схема 42: Типовий синтез R-M-R^1

Br-**M-P-Z-V-E** ⟶ $(RO)_2B$-**M-P-Z-V-E**

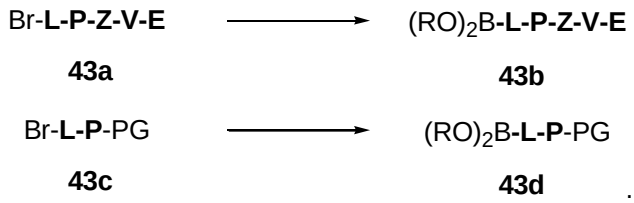
42a **42b**

Br-**M-P**-PG ⟶ $(RO)_2B$-**M-P**-PG

42c **42d** .

Схема 42 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-M-R^1, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, R являє собою загальну групу, позначену як боронового ефіру і R^1 являє собою загальну групу, позначену як -P-Z-V-E або -P-PG. Опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для утворення боронового ефіру з групою M. Обробка відповідного арилброміду паладієвим каталізатором, таким як $PdCl_2$(dppf), і джерелом борону, таким як біс(пінаколато)диборан, забезпечує боронового ефіру 42b або 42d.

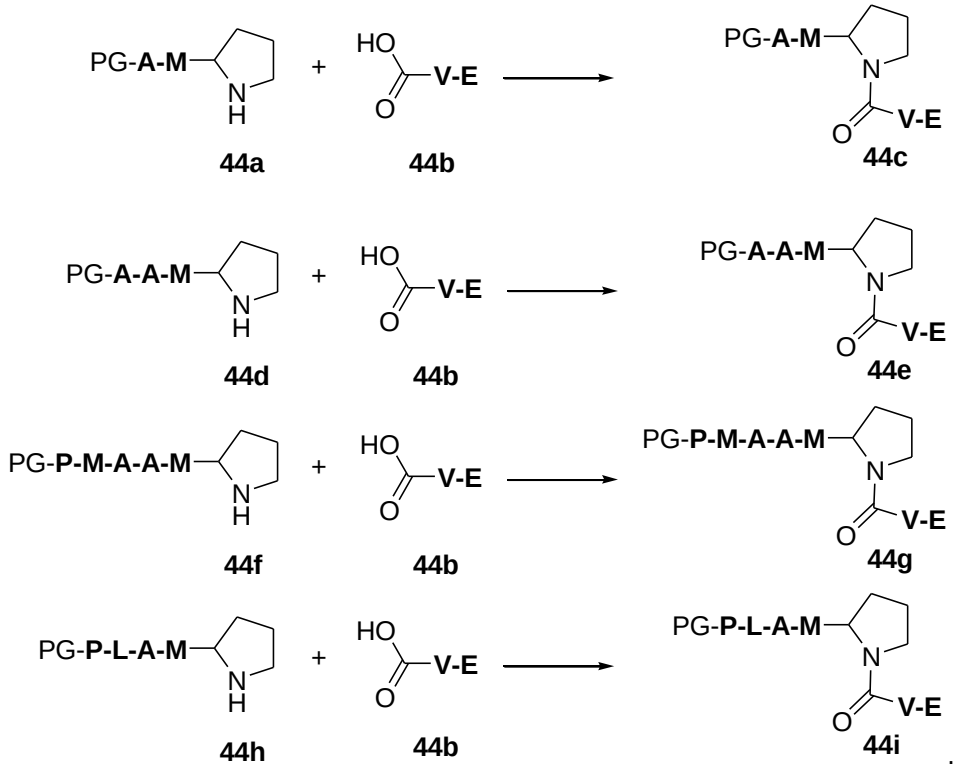
Схема 43: Типовий синтез R-L-R^1



.

Схема 43 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-L-R^1, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, R являє собою загальну групу, позначену як боронового ефіру і R^1 являє собою загальну групу, позначену як -P-Z-V-E або-P-PG. Опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для утворення боронового ефіру з групою L. Обробка відповідного арилброміду паладієвим каталізатором, таким як $PdCl_2$(dppf), і джерелом борону, таким як біс(пінаколато)диборан, забезпечує боронового ефіру 43b або 43d.

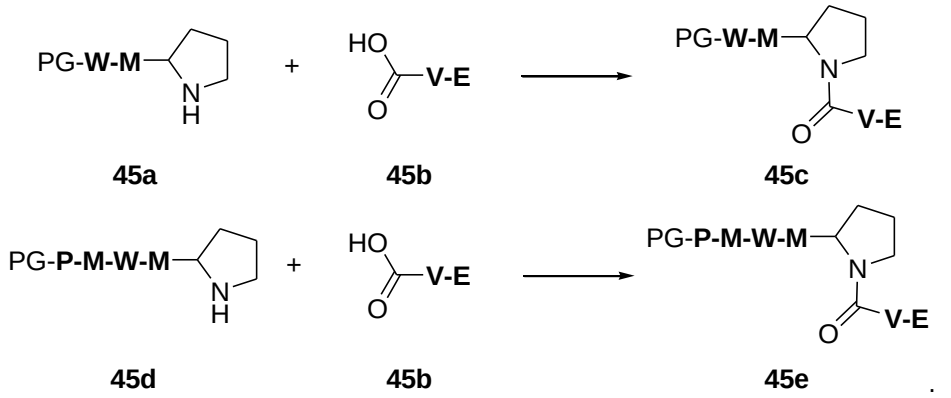
Схема 44: Типовий синтез R-A-M-P-Z-V-E



.

Схема 44 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-A-M-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, P являє собою піролідин, Z являє собою карбоніл і R являє собою загальну групу, позначену як -A-PG, -A-M-P-PG, -L-P-PG або захисна група. Сполучення аміну 44a, 44d, 44f або 44h з кислотою 44b здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням 44c, 44e, 44g або 44i, відповідно.

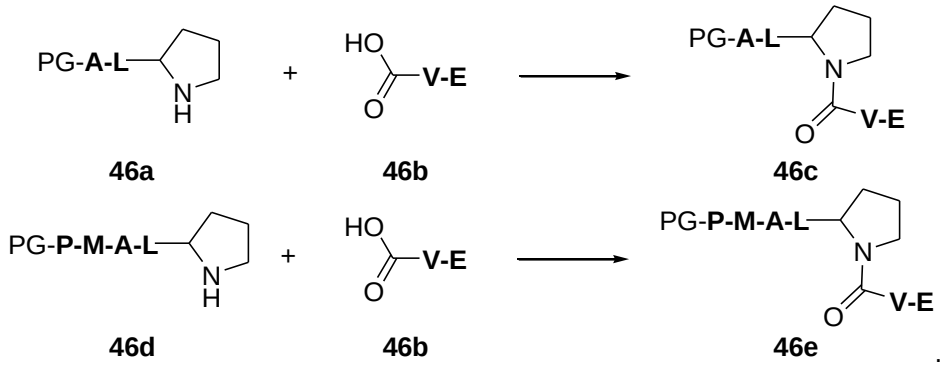
Схема 45: Типовий синтез R-W-M-P-Z-V-E



.

Схема 45 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-W-M-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, P являє собою піролідин, Z являє собою карбоніл і R являє собою загальну групу, позначену як -M-P-PG або захисна група. Сполучення аміну 45a або 45d з кислотою 45b здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням 45c або 45e, відповідно.

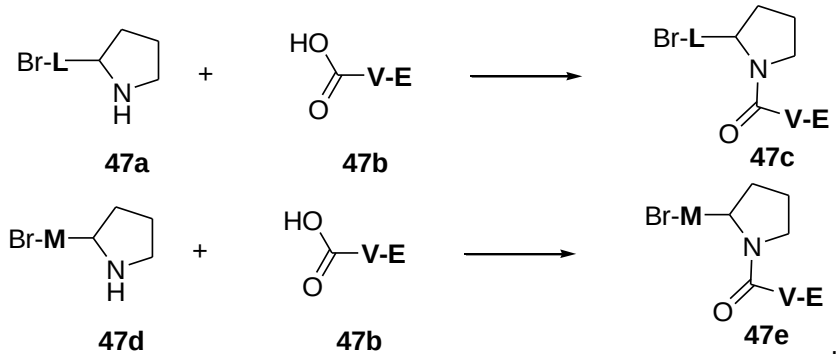
Схема 46: Типовий синтез R-A-L-P-Z-V-E



.

Схема 46 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-A-L-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, P являє собою піролідин, Z являє собою карбоніл і R являє собою загальну групу, позначену як -M-P-PG або захисна група. Сполучення аміну 46a або 46d з кислотою 46b здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням 46c або 46e, відповідно.

Схема 47: Типовий синтез R-L-P-Z-V-E і R-M-P-Z-V-E



.

Схема 47 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-L-P-Z-V-E або R-M-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, P являє собою піролідин, Z являє собою карбоніл і R являє собою загальну групу, позначену як Br. Сполучення аміну 47a або 47d з кислотою 47b здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням 47c або 47e, відповідно.

Схема 48: Типовий синтез R-A-M-P-Z-V-E

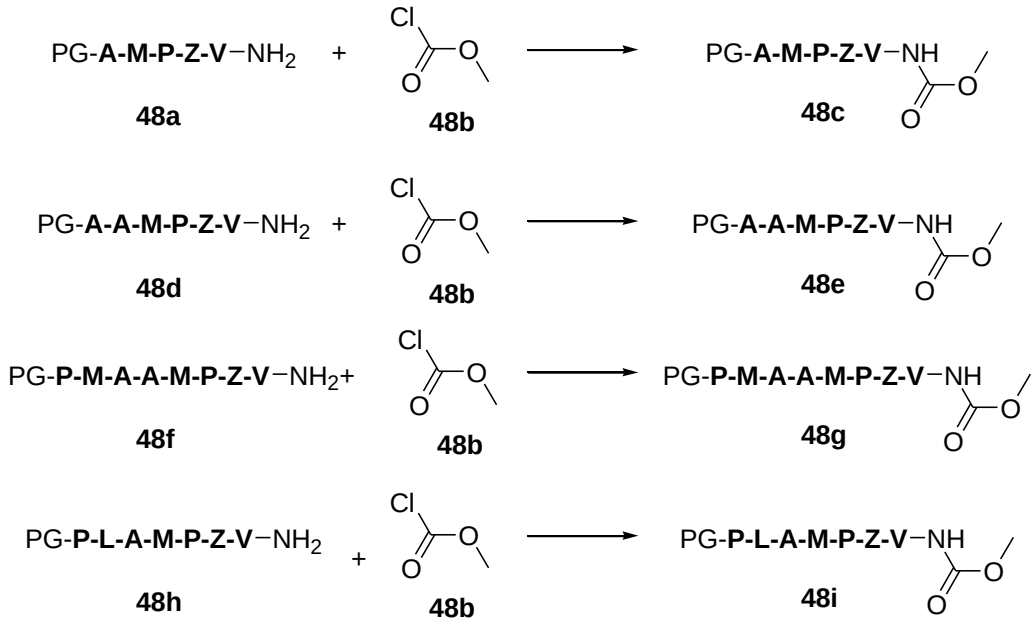


Схема 48 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-A-M-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, E являє собою метоксикарбоніламіно і R являє собою загальну групу, позначену як A-PG, -A-M-P-PG, -L-P-PG, або захисну групу. Обробка 48a, 48d, 48f або 48h сполукою 48b в основному середовищі (наприклад, бікарбонату натрію) забезпечує проміжну сполуку 48c, 48e, 48g або 48i, відповідно.

Схема 49: Типовий синтез R-W-M-P-Z-V-E

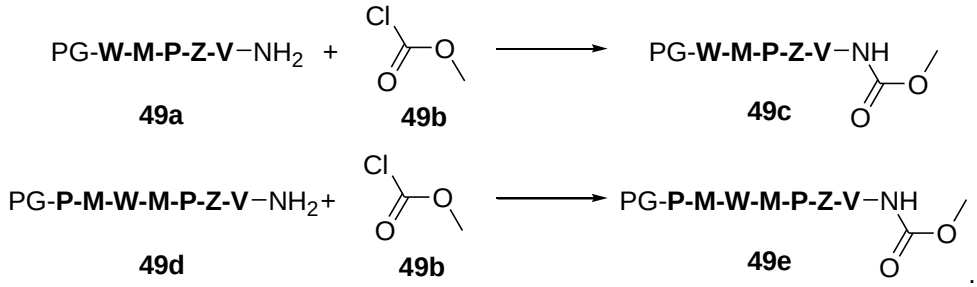


Схема 49 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-W-M-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, E являє собою метоксикарбоніламіно і R являє собою загальну групу, позначену як -M-P-PG, або захисну групу. Обробка 49a або 49d сполука 49b в основному середовищі (наприклад, бікарбонаті натрію) забезпечує проміжну сполуку 49c або 49e, відповідно.

Схема 50: Типовий синтез R-A-L-P-Z-V-E

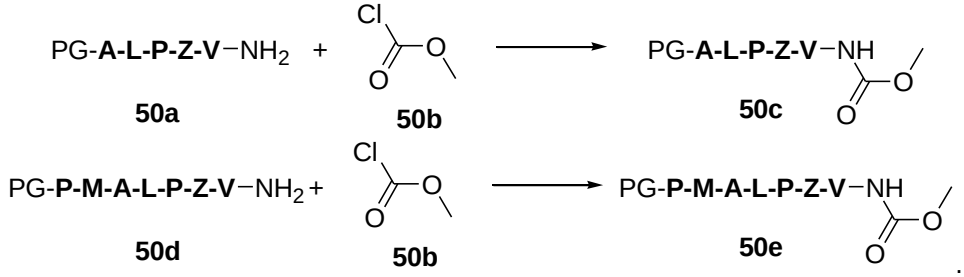


Схема 50 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-A-L-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, E являє собою метоксикарбоніламіно і R являє собою загальну групу, позначену як -M-P-PG або захисна група. Обробка 50a або 50d сполукою 50b в основному середовищі (наприклад, з бікарбонатом натрію) забезпечує проміжну сполуку 50c або 50e, відповідно.

Схема 51: Типовий синтез R-A-L-P-Z-V-E

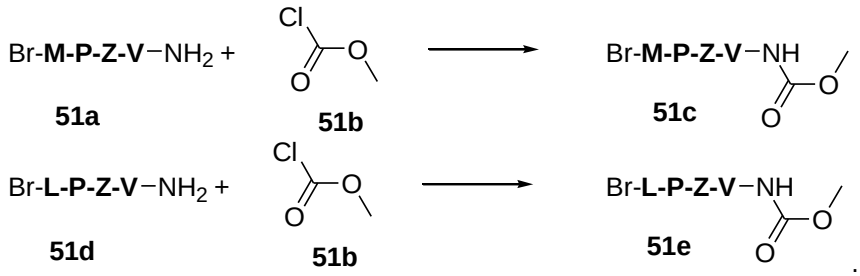


Схема 51 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-L-P-Z-V-E або R-M-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, E являє собою метоксикарбоніламіно і R являє собою загальну групу, позначену як Br. Обробка 51a або 51d сполукою 51b в основному середовищі (наприклад, з бікарбонатом натрію) забезпечує проміжну сполуку 51c або 51e, відповідно.

Схема 51a: Типовий синтез R-P-Z-V-E

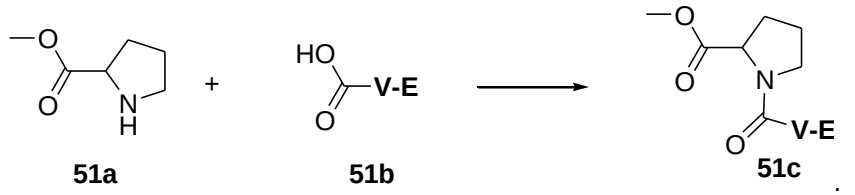


Схема 51a демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-P-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, P являє собою піролідин, Z являє собою карбоніл і R являє собою загальну групу, позначену як метоксикарбоніл. Сполучення аміну 51a з кислотою 51b здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням 51c.

Схема 52: Типовий синтез R-Z-V-E

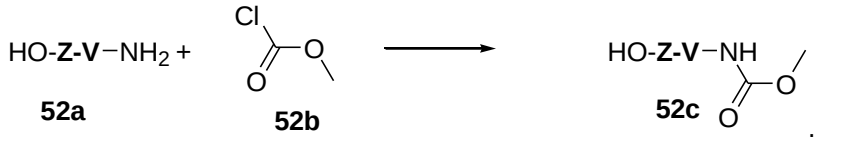


Схема 52 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-Z-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, E являє собою метоксикарбоніламіно і R являє собою загальну групу, позначену як гідроксил. Обробка 52a в основному середовищі (наприклад, з бікарбонатом натрію) сполукою 52b забезпечує проміжну сполуку 52c.

Схема 53: Типовий синтез R-L-P-R^1

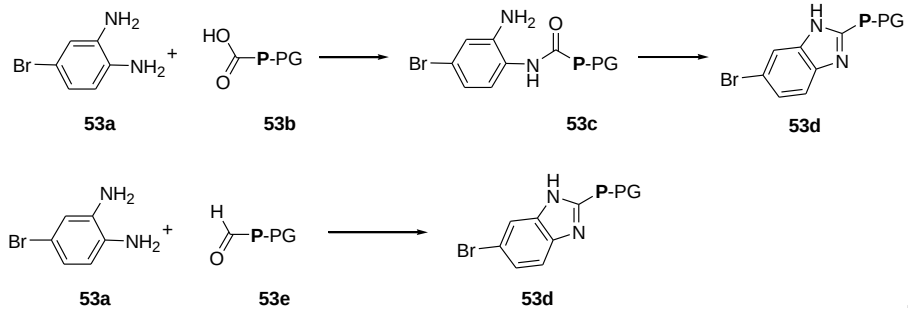


Схема 53 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-L-P-R^1, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, L являє собою бензімідазол, R являє собою загальну групу, позначену як бромід, і R^1 являє собою захисну групу. Реакцію сполучення кислоти 53b з 53a здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів, такого як HATU, з одержанням 53c. Нагрівання в розчиннику (такому як етанол, що дефлегмує) забезпечує проміжну сполуку R-L-P-R^1 53d.

В альтернативному варіанті проміжну сполуку R-L-P-R^1 53d одержують шляхом здійснення реакції діаміну (такого як 53a) і карбонілвмісної сполуки (такої як альдегід 53e) в розчиннику в умовах нагрівання (наприклад, етанол під дією мікрохвильового опромінення).

Схема 54: Типовий синтез R-M-P-R^1

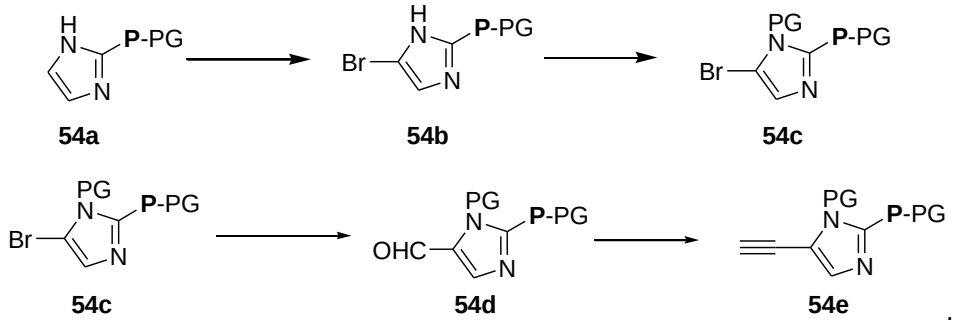


Схема 54 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-M-P-R^1, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, M являє собою імідазол, R являє собою загальну групу, позначену як бром, альдегід або алкін, і R^1 являє собою захисну групу. Імідазол 54a може бути галогенований, наприклад, під дією N-Бромосукциніміду з одержанням бромоімідазолу 54b. Бромоімідазол 54b може бути захищений із застосуванням стандартних умов з одержанням 54c, наприклад SEM-Cl і гідрид натрію, якщо PG=SEM. Бромоімідазол 54b може бути далі перетворений, наприклад, у відповідний альдегід або алкін. Літіювання 54c і конденсація з еквівалентом (наприклад, ДМФ) забезпечує альдегід 54d. Альдегід 54d перетворюють в алкін 54e із застосуванням реагенту на основі фосфору (наприклад, реагенту Охіра-Бестманна).

Схема 55: Типовий синтез R-P-M-A-A-M-P-R

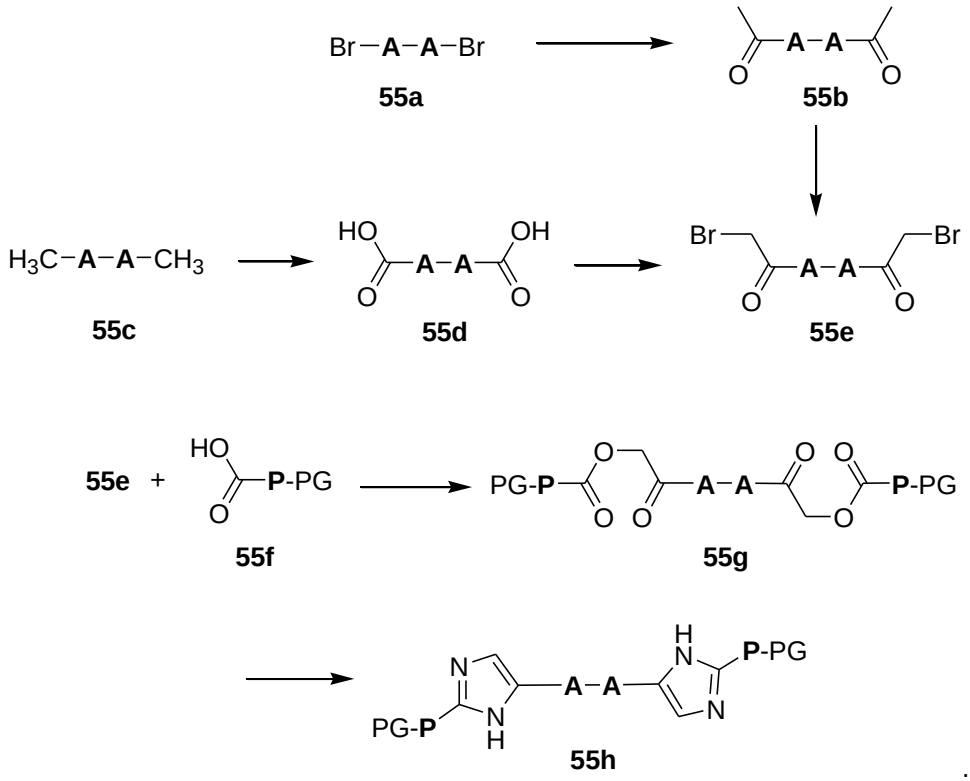
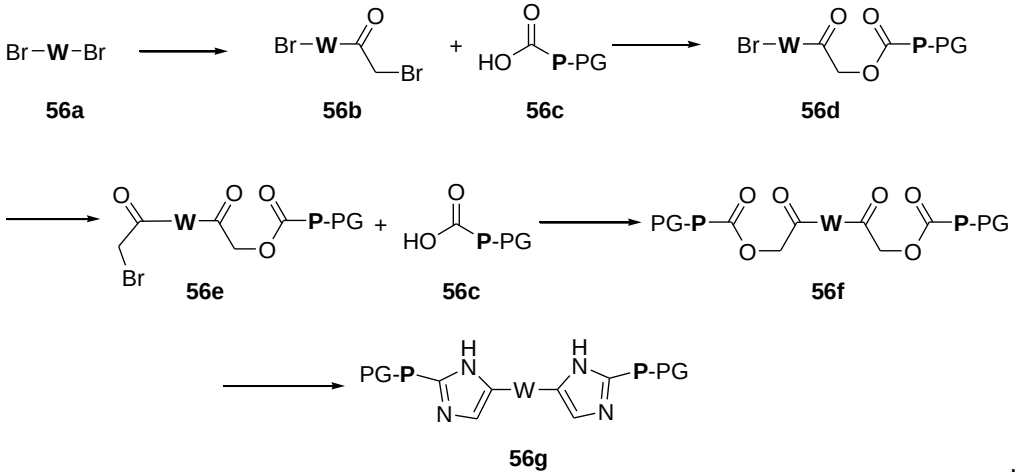


Схема 55 демонструє загальний синтез проміжної молекули R-P-M-A-A-M-P-R, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, M являє собою імідазол і R являє собою загальну групу, позначену як захисна група. Наприклад, дикетон 55b перетворюють в 55e із застосуванням брому. Сполука 55b може бути придбана з комерційного джерела або може бути одержана з відповідного дибромід 55a за посередництвом сполучення з вініл-олов'яним реагентом, таким як трибутил(етоксивініл)станан, в присутності паладієвого каталізатора. Сполучення 55e з кислотою 55f в основному середовищі, такому як діізопропілетиламін, забезпечує діефір 55g. Утворення імідазолу здійснюють шляхом обробки 55g ацетатом амонію з одержанням імідазолвмісної проміжної сполуки R-P-M-A-A-M-P-R (55h).

В альтернативному варіанті бромід 55e може бути синтезований з 55c. Диметилвмісна сполука 55c може бути перетворена у відповідну дикислоту 55d із застосуванням перманганату калію як окисника.

Перетворення 55d в 55e може бути здійснено шляхом багатостадійної гомологізації. Наприклад, обробка 55d оксалілхлоридом, а потім триметилсилілдіазометаном, і після цього дибромкислотою дозволяє одержати сполуку 55e.

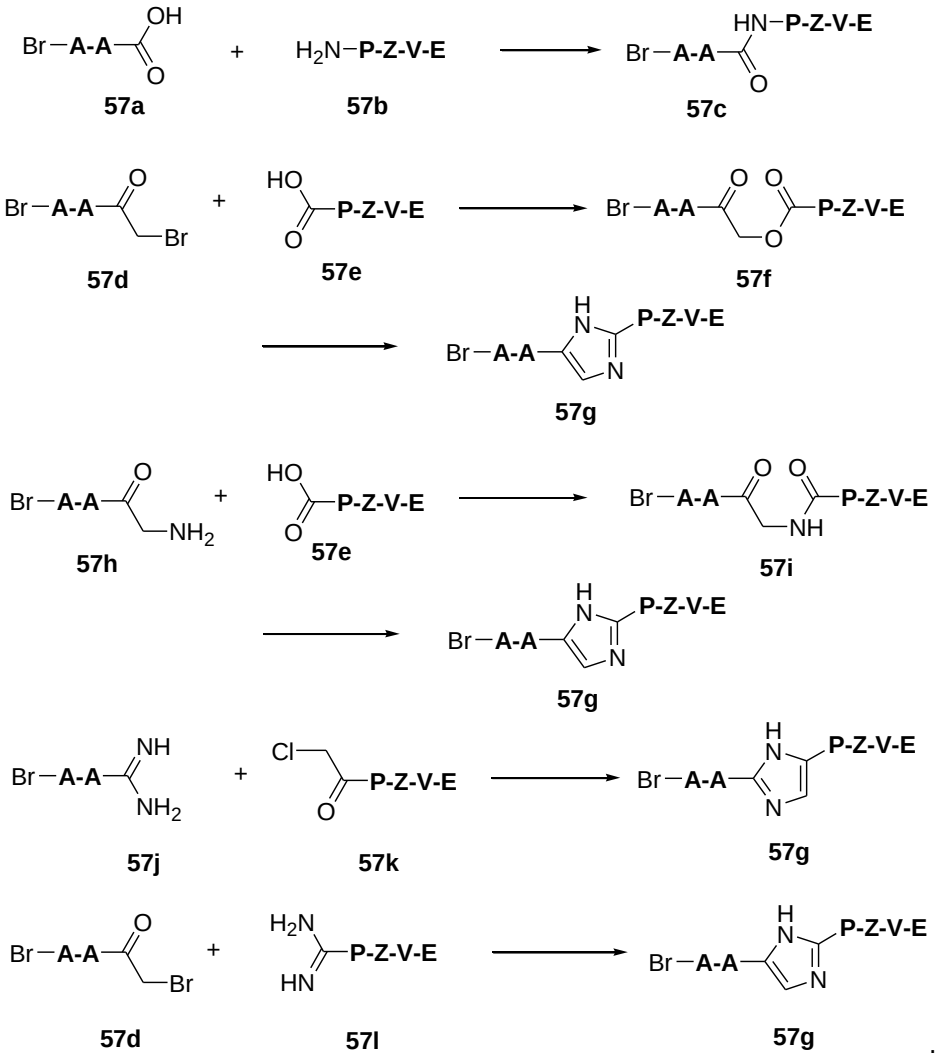
Схема 56: Типовий синтез R-P-M-W-M-P-R



.

Схема 56 демонструє загальний синтез проміжної сполуки R-P-M-W-M-P-R, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, M являє собою імідазол і R являє собою загальну групу, позначену як захисна група. Сполуку 56a піддають сполученню з вініл-олов'яним реагентом, таким як трибутил(етоксивініл)станан в присутності паладієвого каталізатора, з наступним бромуванням і гідролізом в присутності NBS і води, з одержанням бромокетону 56b. Реакція між бромідом 56b і карбоновою кислотою в основному середовищі забезпечує ефір 56d. Додержуючись такої ж самої послідовності реакції сполука 56d може бути перетворена діефір 56f. Перетворення 56f в 56g здійснюють із застосуванням амоній-вмісних реагентів, таких як ацетат амонію, при підвищеній температурі.

Схема 57: Типовий синтез R-A-A-M-P-R^1



.

Схема 57 демонструє загальний синтез проміжної сполуки R-A-A-M-P-R^1, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, M являє собою амід або імідазол, R являє собою загальну групу, позначену як Br, і R^1 являє собою загальну групу, позначену як -Z-V-E. Сполучення аміну 57b з кислотою 57a здійснюють із застосуванням реагенту для сполучення пептидів (наприклад, HATU) з одержанням амісної сполуки 57c.

Кислоту 57e піддають сполученню з α-галокетоном, таким як α-бромокетон 57d, в основному середовищі (наприклад, Et_3N) з одержанням 57f. В альтернативному варіанті кислоту 57e піддають сполученню з α-амінокетоном 57h, в умовах для утворення амідів (наприклад, ЕДХ, Et_3N) з одержанням 57i. Реакція 57f або 57i з аміном або сіллю аміну (наприклад, ацетатом амонію) забезпечує імідазолвмісну проміжну сполуку Br-A-M-P-Z-V-E (57g). Сполучення 57j і 57k і, в альтернативному варіанті, сполучення 57d і 57l, в придатних умовах також може бути використано для одержання проміжної сполуки Br-A-M-P-Z-V-E (57g).

Схема 58: Типовий синтез R-A-A-M-P-R^1

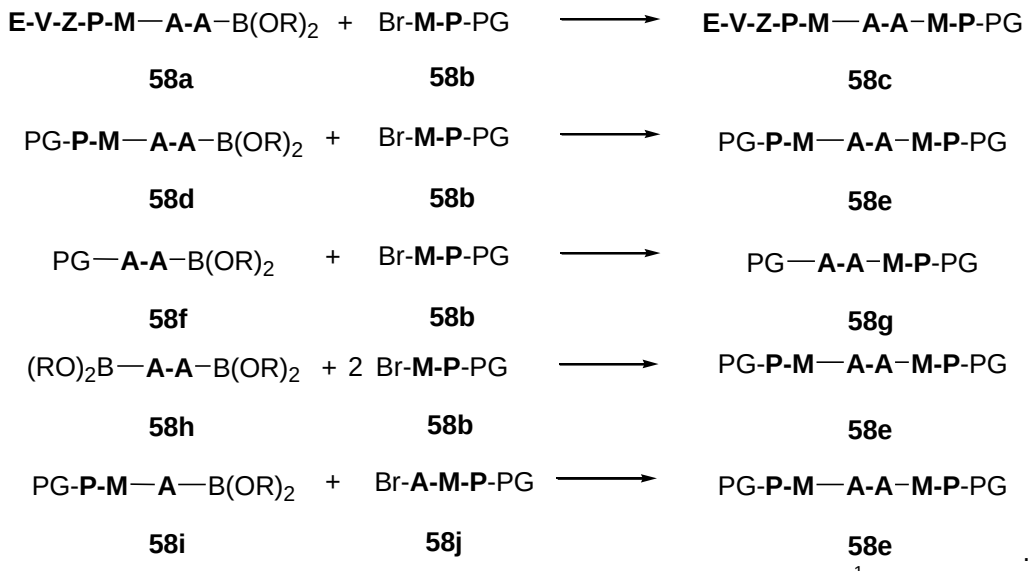


Схема 58 демонструє загальний синтез молекули R-A-A-M-P-R^1, відповідно до даного винаходу, в якому опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для створення зв'язку A-A або зв'язку A-M. Для ілюстрації реакцію Судзукі застосовують для сполучення двох відповідних проміжних сполук, R являє собою загальну групу, позначену як -M-P-Z-V-E, -M-P-PG, або захисну групу, і R^1 являє собою загальну групу, позначену як захисна група. Боронового ефіру 58a, 58d, 58f або 58i піддають реакції сполучення з придатним партнером для сполучення (наприклад, арилбромідом 58b або 58j) із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як $Pd(PPh_3)_4$, з одержанням 58c, 58e, або 58g. Утворення декількох зв'язків A-M може бути здійснено аналогічним чином. Наприклад, реакція Судзукі може також бути використана для сполучення $(RO)_2B$-A-A-$B(OR)_2$ (58h) і двох еквівалентів Br-M-P-PG. Для кожної опосередкованої перехідним металом реакції крос-сполучення ролі електрофілу і нуклеофілу можуть бути обернені, при цьому виходить один і той самий продукт сполучення. Паладій опосередковував реакції крос-сполучення, які забезпечували утворення зв'язку A-A та/або A-M, але в яких застосовуються альтернативні партнери по сполученню партнера і реагенту, включаючи, наприклад, реакції Негеши, Кумада, Сонагашира і Штіле.

Схема 59: Типовий синтез R-W-M-P-R^1

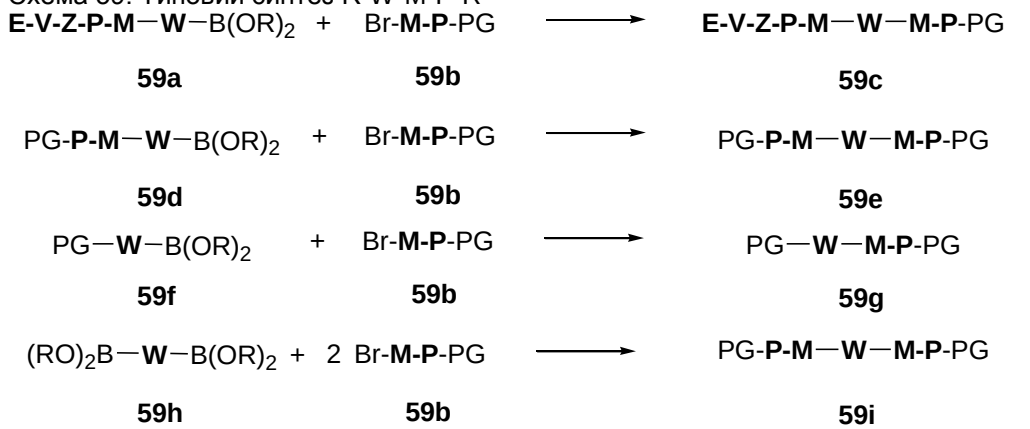


Схема 59 демонструє загальний синтез молекули R-W-M-P-R^1, відповідно до даного винаходу, в якому опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для створення зв'язку W-M. Для ілюстрації реакцію Судзукі застосовують для сполучення двох відповідних проміжних сполук, R являє собою загальну групу, позначену як -M-P-Z-V-E, -M-P-PG, або захисну групу, і R^1 являє собою загальну групу, позначену як захисна група. Боронового ефіру 59a, 59d, або 59f піддають реакції сполучення з придатним партнером для сполучення (наприклад, арилбромід 59b) із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як $Pd(PPh_3)_4$, з одержанням 59c, 59e, або 59g. Утворення декількох зв'язків W-M може бути здійснено аналогічним чином. Наприклад, реакція Судзукі може також бути використана для сполучення $(RO)_2B$-W-$B(OR)_2$ (59h) і двох еквівалентів Br-M-P-PG. Для кожної опосередкованої перехідним металом реакції крос-сполучення ролі електрофілу і нуклеофілу можуть бути обернені, при цьому виходить один і той самий продукт сполучення. Паладій опосередковував реакції крос-сполучення, які забезпечували утворення зв'язку W-M, але в яких застосовуються

альтернативні партнери по сполученню партнера і реагенту, включаючи, наприклад, реакції Негеши, Кумада, Сонагашира і Штіле.

Схема 60: Типовий синтез R-A-L-P-R^1

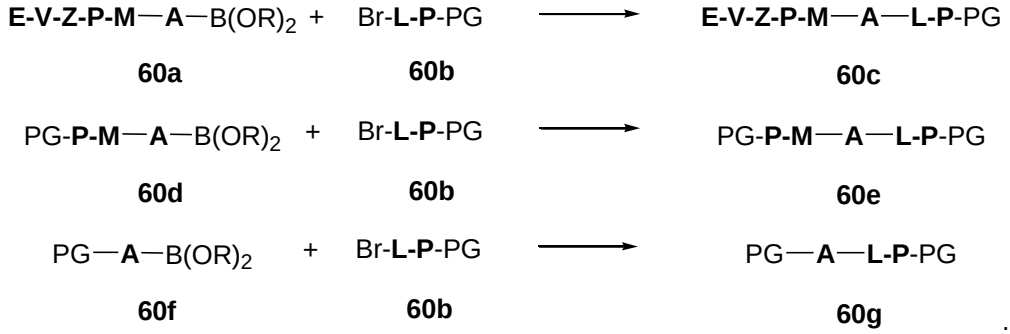


Схема 60 демонструє загальний синтез молекули R-A-L-P-R^1, відповідно до даного винаходу, в якому опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для створення зв'язку A-L. Для ілюстрації реакцію Судзукі застосовують для сполучення двох відповідних проміжних сполук, R являє собою загальну групу, позначену як -M-P-Z-V-E, -M-P-PG або захисна група, і R^1 являє собою загальну групу, позначену як захисна група. Боронового ефіру 60a, 60d, або 60f піддають реакції сполучення з придатним партнером для сполучення (наприклад, арилбромідом 60b) із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як $Pd(PPh_3)_4$, з одержанням 60c, 60e або 60g. Для кожної опосередкованої перехідним металом реакції крос-сполучення ролі електрофілу і нуклеофілу можуть бути обернені, при цьому виходить один і той самий продукт сполучення. Паладій опосередковував реакції крос-сполучення, які забезпечували утворення зв'язку A-L, але в яких застосовуються альтернативні партнери по сполученню партнера і реагенту, включаючи, наприклад, реакції Негеши, Кумада, Сонагашира і Штіле.

Схема 61: Типовий синтез R-A-M-P-R^1

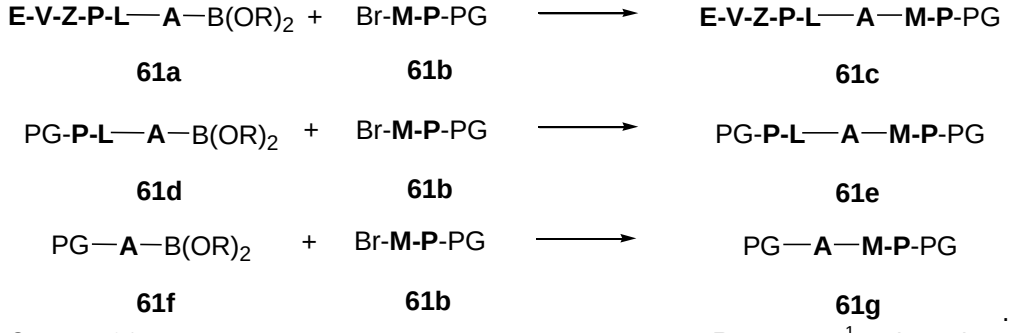


Схема 61 демонструє загальний синтез молекули R-A-M-P-R^1, відповідно до даного винаходу, в якому опосередковану перехідним металом реакцію крос-сполучення застосовують для створення зв'язку A-M. Для ілюстрації реакцію Судзукі застосовують для сполучення двох відповідних проміжних сполук, R являє собою загальну групу, позначену як -L-P-Z-V-E, -L-P-PG, або захисну групу, і R^1 являє собою загальну групу, позначену як захисна група. Боронового ефіру 61a, 61d або 61f піддають реакції сполучення з придатним партнером для сполучення (наприклад, арилбромідом 61b) із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як $Pd(PPh_3)_4$, з одержанням 61c, 61e або 61g. Для кожної опосередкованої перехідним металом реакції крос-сполучення ролі електрофілу і нуклеофілу можуть бути обернені, при цьому виходить один і той самий продукт сполучення. Паладій опосередковував реакції крос-сполучення, які забезпечували утворення зв'язку A-M, але в яких застосовуються альтернативні партнери по сполученню партнера і реагенту, включаючи, наприклад, реакції Негеши, Кумада, Сонагашира і Штіле.

Схема 62: Типовий синтез R-P-H

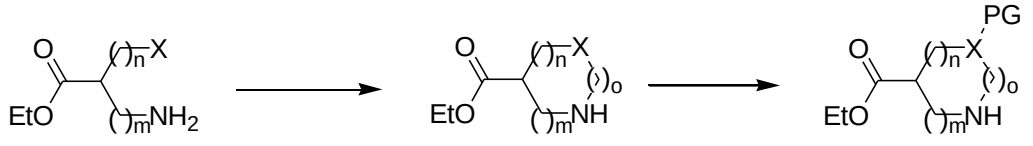


Схема 62 демонструє загальний синтез молекули R-P-H, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, R являє собою загальну групу, позначену як етоксикарбоніл, і P являє

собою карбоциклічне або гетероциклічне кільце (наприклад, X являє собою вуглець або гетероатом) і m, n та o дорівнюють 0-3, незалежно, аміноефір 62a перетворюють в заміщений або циклізований аміноефір 62b за допомогою, наприклад, відновлювального амінування або реакції Міцунобу. Сполука 62b, у випадку необхідності, може бути захищена з одержанням сполуки 62c.

Схема 63: Типовий синтез R-P-M-W-M-P-R

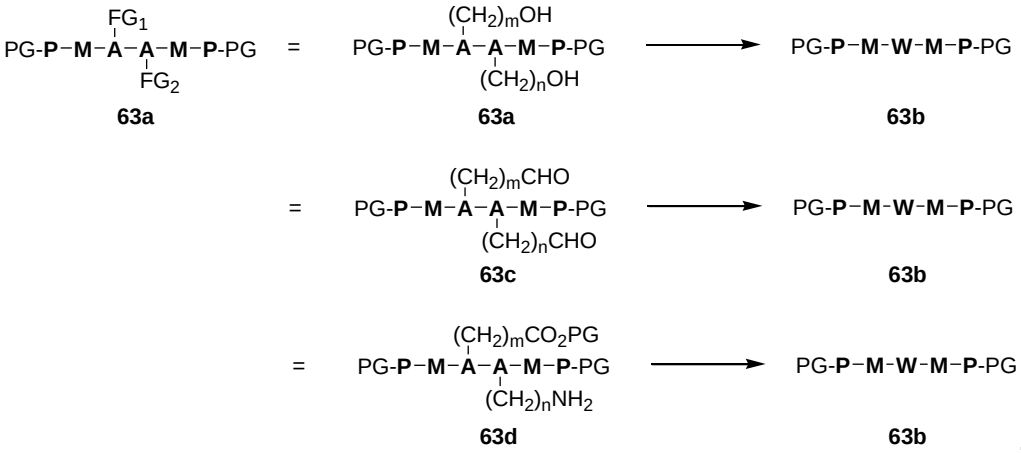


Схема 63 демонструє загальний синтез молекули проміжної сполуки R-P-M-W-M-P-R, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, R являє собою загальну групу, позначену як захисна група, і A функціоналізована групою, позначеною як будь-яка з наступних: гідроксіалкіл, аміноалкіл, карбонілалкіл або алкоксикарбонілалкіл. Циклізація 63a, 63c і 63d може бути реалізована за посередництвом трансформації декількох функціональних груп, які включають, але не обмежені перерахованими: реакцію Міцунобу, відновлювальне амінування і лактамізацію.

Схема 64: Типовий синтез H-V-E

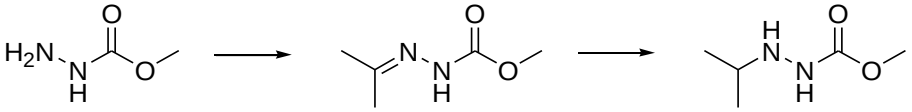
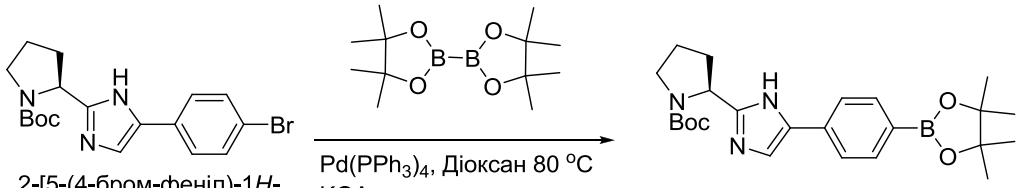


Схема 64 демонструє загальний синтез проміжної сполуки H-V-E, відповідно до даного винаходу, в якому, для ілюстрації, E являє собою метоксикарбоніламіно і V являє собою ізопропіламіно. Реакція гідразинкарбоксилату 64a з кетоном або альдегідом, таким як ацетон в кислому середовищі (наприклад, AcOH) забезпечує імін 64b. Реакція 64b в відновлюючих умовах, наприклад PtO_2 і газоподібний водень, забезпечує заміщений гідразинкарбоксилат 64c.

Наведені нижче необмежуючі приклади пояснюють даний винахід.

ПРИКЛАДИ

Приклад AA



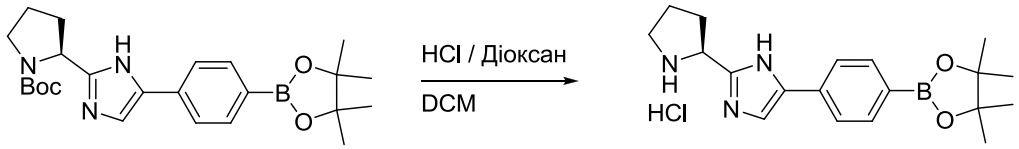
2-[5-(4-бром-феніл)-1*H*-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти третбутиловий ефір

2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1*H*-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти третбутиловий ефір

(S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 1,4-діоксан (300 мл) додавали до суміші (S)-2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (21,1 г, 53,7 ммоль), біс(пінаколато)диборону (27,3 г, 107,5 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (3,10 г, 2,68 ммоль) і ацетату калію (15,02 г, 153,0 ммоль) і нагрівали при 80 °C впродовж 16 годин суміш охолоджували і отриману тверду речовину фільтрували. Більшу частину 1,4-

діоксану видаляли з фільтрату при зниженому тиску, і отриманий залишок розбавляли етилацетатом (300 мл). Промивали органічну фазу насиченим бікарбонатом натрію (2×150 мл), сольовим розчином (100 мл) і сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування розчинник видаляли з фільтрату при зниженому тиску. Отримане масло піддавали гель-хроматографії на силікагелі із застосуванням колонки 330 g ISCO і елюенту, що включає 20-100 % етилацетату і гексани. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням (S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (18 г, 76 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Приклад AB

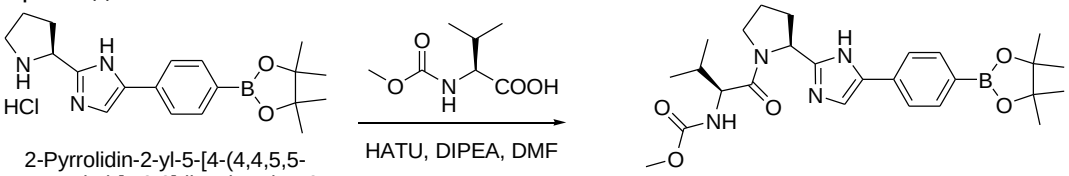


2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

2-піролідин-2-іл-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол

(S)-2-Піролідин-2-іл-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазолу гідрохлорид: Розчин хлориду водню в 1,4-діоксані (4 N, 75 мл) додавали до розчину (S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (7,0 г, 15,9 ммоль) в дихлорметані (50 мл). Спостерігали виділення газу. Через 30 хвилин утворювалася тверда речовина. Через 1,5 години отриману тверду речовину виділяли шляхом фільтрування з промивкою діетиловим ефіром. Залишки розчиннику повністю видаляли при зниженому тиску з одержанням (S)-2-піролідин-2-іл-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол гідрохлориду (5,6 г, 95 %) у формі брудно-білої твердої речовини.

Приклад AC

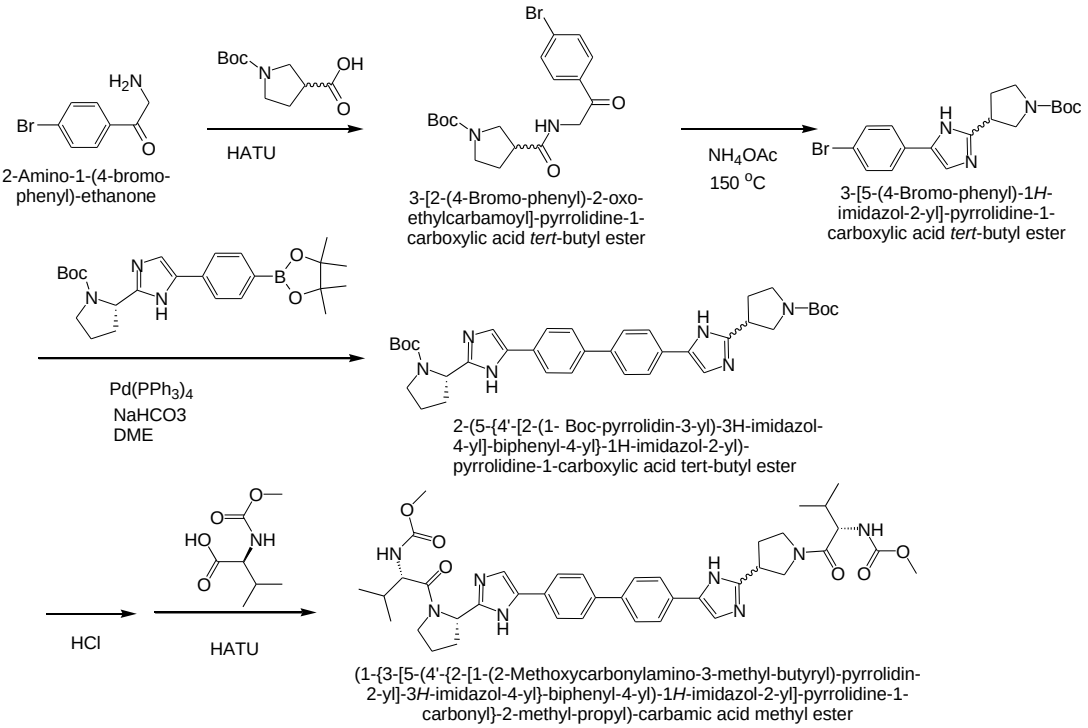


2-Pyrrolidin-2-yl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazole

[2-Methyl-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

(S, S)-[2-метил-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: діізопропілетиламін (7,63 мл., 43,8 ммоль) додавали до суспензії (S)-2-піролідин-2-іл-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазолу гідрохлориду (7,33 г, 19,5 ммоль), O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N′,N′-тетраметилуронію гексафторфосфату (7,6 г, 19,9 ммоль) і (S) 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (3,59 г, 20,5 ммоль) в диметилформаміді (75 мл). Всі тверді речовини розчинялись. Через 30 хвилин реакційну суміш розбавляли етилацетатом (300 мл) і промивали напівнасиченим хлоридом натрію (1 × 300 мл), напівнасиченим бікарбонатом натрію (2 × 150 мл) і сольовим розчином (1 × 100 мл). Органічну фазу сушили сульфатом натрію, фільтрували і видаляли розчинник при зниженому тиску. Отриману темно-коричневу піну піддавали гель-хроматографії із застосуванням для елюювання 20-100 % етилацетату і гексанів з одержанням (S, S)-[2-метил-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (6,6 г, 68 %) у формі білої плівки: 1H (ДМСО-d6): δ=11,81 (br s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,51 (br s, 1H), 7,27 (d, J=8,4 гц, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,04 (m, 2 H), 3,78 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,28 (s, 12H), 0,85 (dd, J_1=6,6 гц, J_2=11,4 гц, 6H).

Приклад AD



3-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: N, N-діізопропіламін (5,3 мл.,30,6 ммоль) по краплях додавали до суміші піролідин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (2,2 г, 10,1 ммоль), HATU (4,0 г, 10,5 ммоль), HCl солі 2-аміно-1-(4-бромфеніл)етанону (2,4 г, 9,6 ммоль), і ДМФА (40 мл) і перемішували в умовах навколишнього середовища впродовж 1 год. Більшу частину летких компонентів видаляли під вакуумом і отриманий залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флешхроматографією з одержанням цільового продукту у формі білої плівкоподібної твердої речовини (3,5 г, 90 %). m/z 432,9, 434,9 $(M+Na)^+$.

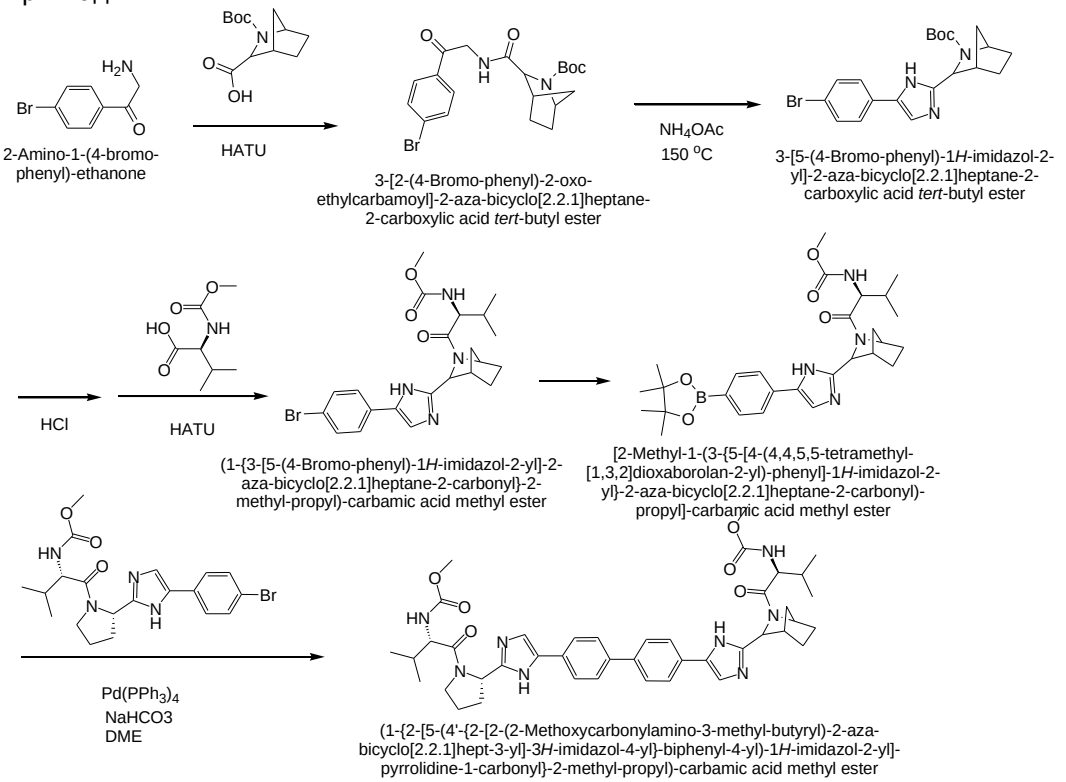
3-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,5 г, 3,6 ммоль) і ацетату амонію (1,4 г, 18,2 ммоль) в ксилолі (15 мл) нагрівали в закупореній пробірці при 140 °C впродовж 2 годин леткі компоненти видаляли під вакуумом і залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флешхроматографією з одержанням цільового продукту у формі білої твердої речовини (795 мг, 56 %). m/z 391,8, 393,8 $(M+H)^+$.

2-(5-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-3-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: $Pd(Ph_3)_4$ (54 мг, 0,046 ммоль) додавали до суміші 3-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (378 мг, 0,97 ммоль), 2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (408 мг, 0,93 ммоль), $NaHCO_3$ (273 мг, 3,26 ммоль) в 1,2-диметоксіетані (8 мл) і воді (2 мл). Реакційну суміш продували азотом, нагрівали при 80 °C впродовж 6 годин, а потім видаляли леткі компоненти під вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флешхроматографією з одержанням цільового продукту у формі білої твердої речовини (370 мг, 64 %). m/z 625,1 $(M+H)^+$.

(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-3-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (200 мг, 0,232 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали 4,0 М розчин HCl в діоксані (1 мл., надлишок). Суміш перемішували впродовж 3 годин при 50 °C і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли ефіром, щоб видалити надлишок HCl. Отриману більш тверду речовину розчиняли в ДМФА (5 мл). До цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (123 мг, 0,71 ммоль),

HATU (285 мг, 0,75 ммоль) і N, N-діізопропіламін (0,14 мл.,0,77 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин, а потім видаляли леткі компоненти під вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали 1 Н розчином NaOH, водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією з одержанням цільового продукту у формі білої твердої речовини (100 мг, 42 %). ^{1}Н-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,00-7,80 (m, 10H), 5,26 (t, 1H), 4,40-3,42 (m, 15H), 2,65-2,00 (m, 8H), 1,50-0,93 (m, 12H); m/z 739,3 $(M+H)^+$.

Приклад AE



3-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, за виключенням того, що 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру використовували замість піролідин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру.

3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки 3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, за виключенням того, що 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру використовували замість 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

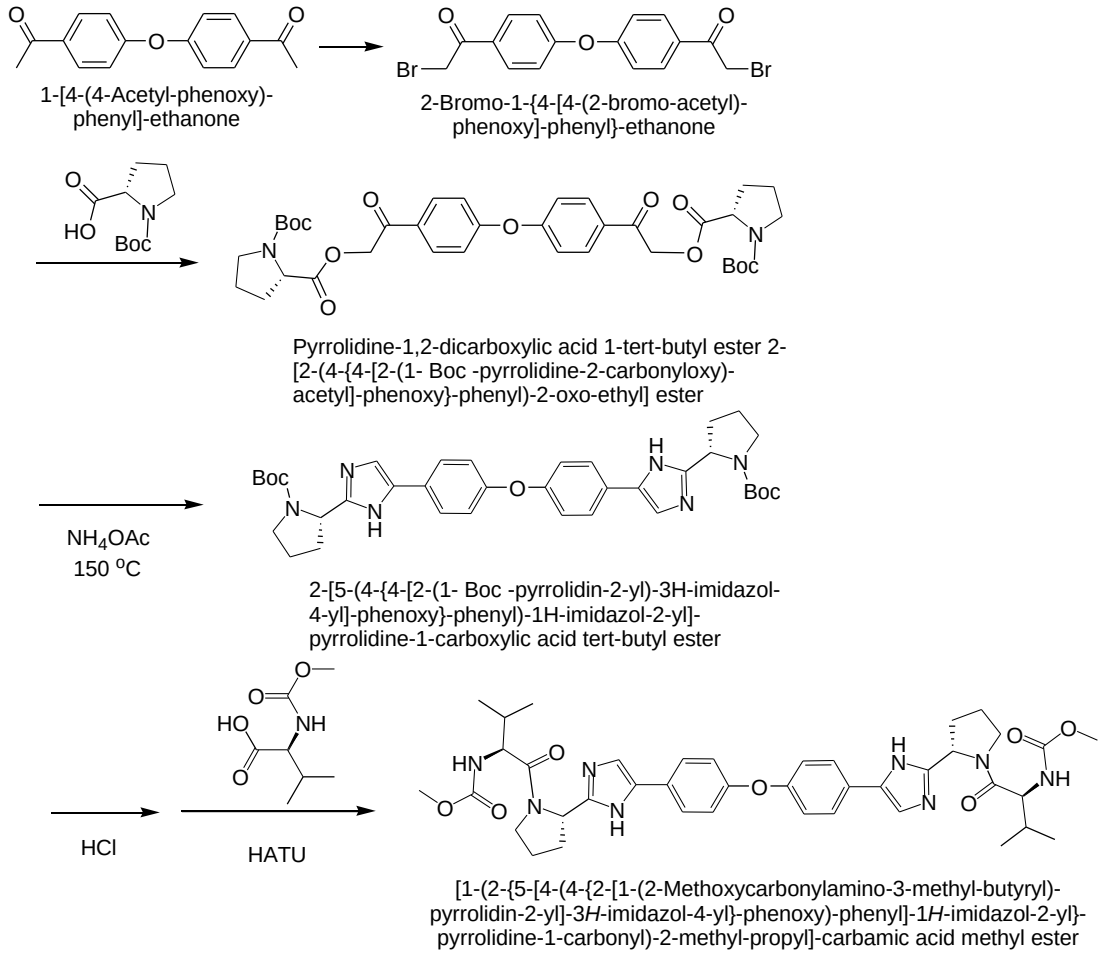
(1-{3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,0 г, 2,4 ммоль) в метанолі (20 мл) додавали 4,0 М розчин HCl в діоксані (4,0 мл., надлишок). Суміш перемішували впродовж 3 годин при 50 °С і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли ефіром, щоб видалити надлишок HCl. Отриману більш тверду речовину розчиняли в ДМФА (20 мл). До цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,46 г, 2,6 ммоль), HATU (1,0 г, 2,6 ммоль) і N, N-діізопропіламін (2,5 мл.,14,4 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин, а потім видаляли леткі компоненти під вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті (200 мл), промивали 1 Н розчином NaOH, водою і сольовим розчином, осушували над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією з одержанням цільового продукту у формі білої твердої речовини (1,0 г, 89 %). m/z 475,1, 477,1 $(M+H)^+$.

[2-метил-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: $Pd(PPh_3)_4$ (73 мг, 0,06 ммоль) додавали в закупорену пробірку, що містить суміш (1-{3-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (600 мг, 1,27 ммоль), біс(пінаколато)диборан (675 мг, 2,66 ммоль), ацетат калію (324 мг, 3,3 ммоль) і 1,4-діоксан (15 мл). Реакційну суміш продували азотом, нагрівали при 80 °C впродовж 16 годин, а потім видаляли леткі компоненти під вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флешхроматографією з одержанням цільового продукту у формі білої твердої речовини (440 мг, 66 %). m/z 523,2 $(M+H)^+$.

(1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-3-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, за виключенням того, що [2-метил-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-пропіл]-карбоамінової кислоти метилового ефіру і (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбоамінової кислоти метилового ефіру використовували замість 2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і 3-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,90-7,70 (m, 10H), 7,20-7,10 (m, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,40-3,80 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,60-1,60 (m, 13H), 1,05-0,90 (m, 12H); m/z 765,2 $(M+H)^+$.

(1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-3-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, за виключенням того, що [2-метил-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру і (1-{3-[5-(4-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)- карбамінової кислоти метилового ефіру використовували замість 2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і 3-[5-(4-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,90-7,20 (m, 10H), 4,83-4,25 (m, 5H), 3,90-3,40 (m, 6H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,40-2,10 (m, 3H), 2,10-1,40 (m, 11H), 1,10-0,90 (m, 12H); m/z 791,3 $(M+H)^+$.

Приклад AF



2-Бром-1-{4-[4-(2-бромацетил)-фенокси]-феніл}-етанон: Бром (2,02 мл.,39,3 ммоль) в дихлорметані (25 мл) повільно додавали до перемішуваного розчину 4-ацетилфенілового ефіру (5,0 г, 19,7 ммоль) в дихлорметані (65 мл) при 30 °С. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 16 годин, а потім видаляли леткі компоненти під вакуумом. Залишок перекристалізовували з етанолу (40 мл) з одержанням жовтого кристалоподібного продукту (2,3 г, 29 %).

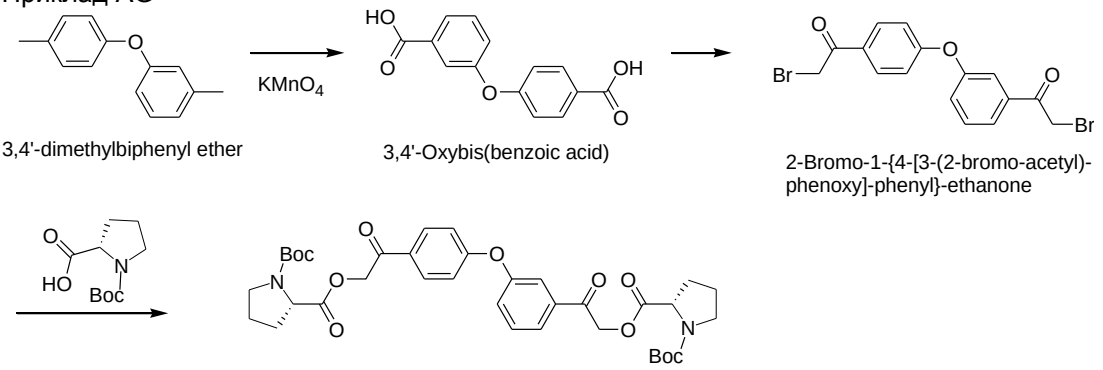
Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-фенокси}-феніл)-2-оксоетиловий] ефір: До перемішуваної суміші 2-бром-1-{4-[4-(2-бромацетил)-фенокси]-феніл}-етанону (2,0 г, 4,9 ммоль) і піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (2,2 г, 10,2 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали DIPEA (1,76 мл.,10,1 ммоль). Отриману суспензію перемішували впродовж 3 годин при температурі навколишнього середовища. Суміш розбавляли етилацетатом (150 мл), промивали водою і сольовим розчином, осушували над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флешхроматографією з одержанням цільового продукту у формі білої твердої речовини (2,2 г, 65 %). m/z 703,1 $(M+Na)^+$.

2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-фенокси}-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-фенокси}-феніл)-2-оксоетиловго] ефіру (250 мг, 0,37 ммоль) і ацетату амонію (570 мг, 7,3 ммоль) в ксилолі (8 мл) нагрівали в мікрохвильовому пристрої при 140 °С впродовж 80 хвилин леткі компоненти видаляли під вакуумом, і залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і сольовим розчином, осушували над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флешхроматографією з одержанням цільового продукту у формі білої твердої речовини (62 мг, 26 %). m/z 641,1 $(M+H)^+$.

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-фенокси)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-

карбамінової кислоти метилового ефіру, за виключенням того, що 2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-фенокси}-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру використовували замість 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-3-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,80-7,60 (m, 4H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,10-0,95 (m, 4H), 5,16 (t, 1H), 4,30-3,50 (m, 12H), 2,40-1,90 (m, 10H), 1,10-0,90 (m, 12H); m/z 755,2 $(M+H)^+$.

Приклад AG

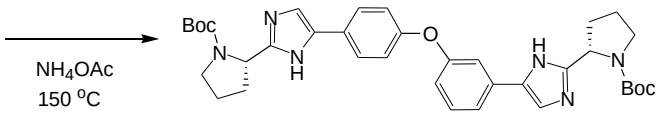


3,4'-dimethylbiphenyl ether

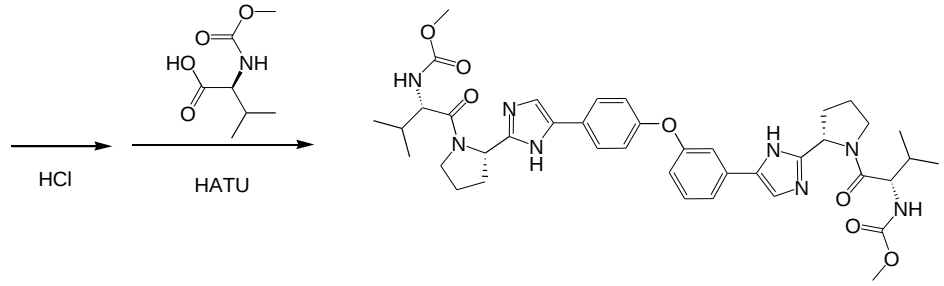
3,4'-Oxybis(benzoic acid)

2-Bromo-1-{4-[3-(2-bromo-acetyl)-phenoxy]-phenyl}-ethanone

Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-[2-(4-{3-[2-(1-Boc-pyrrolidine-2-carbonyloxy)-acetyl]-phenoxy}-phenyl)-2-oxo-ethyl] ester



2-[5-(4-{3-[2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-phenoxy}-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



[1-(2-{5-[4-(3-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenoxy)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

3,4'-Оксибіс(бензойна кислота): суміш 3,4'-диметилбіфенілового ефіру (1,7 г, 8,6 ммоль) і перманганату калію (6,0 г, 38 ммоль) у воді (200 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 6 годин, гарячий розчин фільтрували, охолоджували і екстрагували хлороформом. Водний шар підкислювали 2 Н HCl. Преципітат відфільтровували і промивали водою з одержанням білої твердої речовини (0,55 г, 25 %). m/z 257,1 $(M - H)^-$.

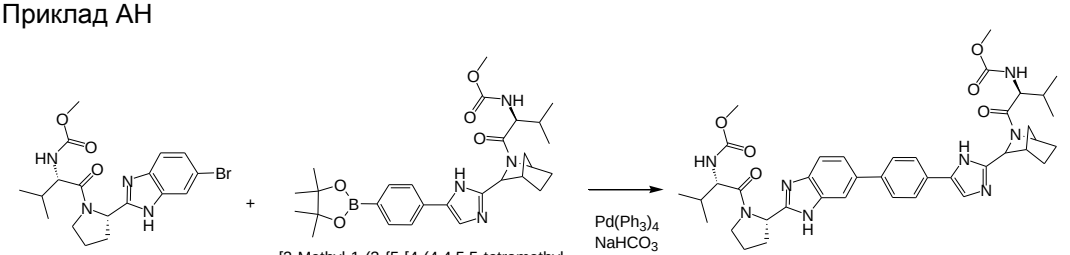
2-бром-1-{4-[3-(2-бромацетил)-фенокси]-феніл}-етанон: Суміш 3,4'-оксибіс(бензойної кислоти) (0,55 г, 2,1 ммоль)) оксалілхлориду (10,6 мл.,21,3 ммоль) в дихлорметані (40 мл), що містить ДМФА (4 краплі) перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 4 годин, потім концентрували і упарювали разом з толуолом (3х) і сушили в високому вакуумі. Отриманий залишок суспендували в дихлорметані (15 мл) при 0 °C і обробляли 2,0 М триметилсилілдіазометаном в ефірі (3,2 мл, 6,4 ммоль) впродовж 15 хвилин з одержанням коричневої суміші. Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища впродовж ночі, а потім концентрували. Отриману коричневу тверду речовину суспендували в етилацетаті (15 мл) і охолоджували до 0 °C. HBr в оцтовій кислоті (1,2 мл., 33 % мас., 6,4 ммоль) додавали впродовж 5 хвилин і нагрівали реакційну суміш до температури навколишнього середовища впродовж 1 год. Додавали твердий бікарбонат натрію (0,3 г) і перемішували впродовж 30 хвилин додавали воду і одержували двофазну суміш з коричневим преципітатом. Тверді речовини видаляли шляхом фільтрування і екстрагували фільтрат дихлорметаном, осушували над $MgSO_4$ і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією з одержанням коричневої твердої речовини (0,47 г).

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-[2-(4-{3-[2-(1-Boc-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-фенокси}-феніл)-2-оксоетиловий]ефір: Одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, за виключенням того, що 2-бром-1-{4-[3-(2-бромацетил)-фенокси]-феніл}-етанон використовували замість 2-бром-1-{4-[4-(2-бацетил)-фенокси]-феніл}-етанону. m/z 703,1 $(M+Na)^+$.

2-[5-(4-{3-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-фенокси}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки 2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-фенокси}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, за виключенням того, що піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-[2-(4-{3-[2-(1-Boc-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-фенокси}-феніл)-2-оксоетиловий] ефір використовували замість піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефір 2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-фенокси}-феніл)-2-оксоетилового] ефіру. m/z 641,0 $(M+H)^+$.

[1-(2-{5-[4-(3-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенокси)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, за виключенням того, що 2-[5-(4-{3-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-фенокси}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру використовували замість 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-3-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. ^{1}Н-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,80-7,10 (m, 10Н), 5,30-5,15 (m, 2Н), 4,30-4,20 (m, 2Н), 4,18-4,05 (m, 2Н), 3,95-3,80 (m, 2Н), 3,70-3,60 (m, 6Н), 2,65-2,45 (m, 2Н), 2,40-2,00 (m, 8Н), 1,05-0,85 (m, 12Н); m/z 755,3 $(M+H)^+$.

Приклад AH



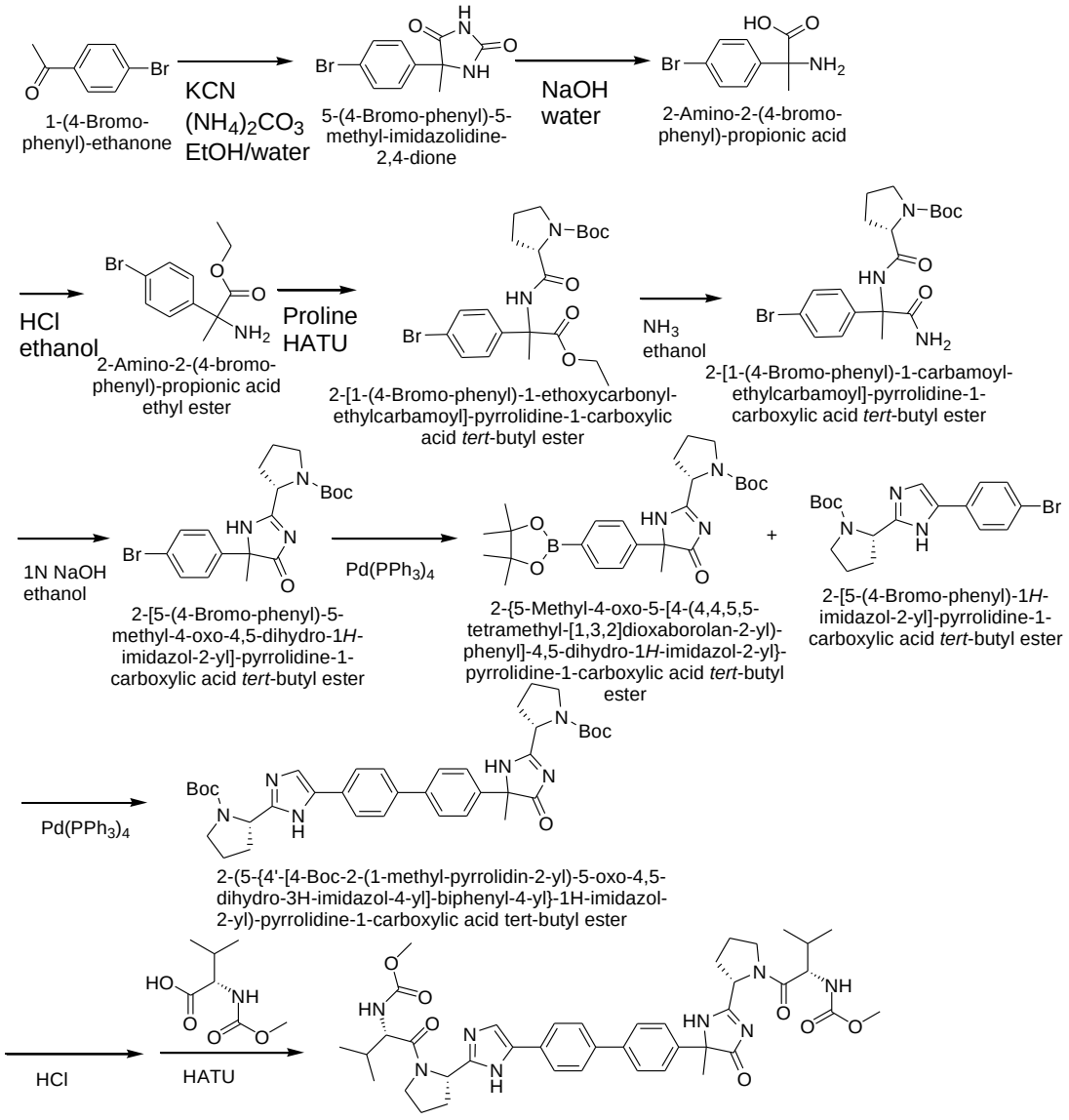
{1-[2-(6-Bromo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

[2-Methyl-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[6-(4-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[6-(4-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-3-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, за виключенням того, що [2-метил-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру і {1-[2-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-пропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру використовували замість 2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і 3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. ^{1}Н-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,10-7,80 (m, 7Н), 5,42-5,30 (m, 1Н), 4,65 (s, 1Н), 4,40-4,25 (m, 2Н), 4,20-3,90 (m, 2Н, 3,80-3,60 (m, 6Н), 3,00-2,80 (m, 1Н), 2,70-2,55 (m, 1Н), 2,50-1,60 (m, 12Н), 1,10-0,80 (m, 12Н); m/z 739,3 $(M+H)^+$.

Приклад AI



5-(4-Бромфеніл)-5-метилімідазолін-2,4-діон: Суміш 4-бромацетофенону (8,0 г, 40,2 ммоль), карбонату амонію (40 г, 402 ммоль) і ціаніду калію (3,4 г, 52,3 ммоль) в змішаному розчиннику, що включає етанол (90 мл) і воду (90 мл) перемішували при 55 °C впродовж 5 годин, потім 12 годин при температурі навколишнього середовища. Обережно доводили pH розчину до 6 за допомогою 6 H HCl, а потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Відфільтровували преципітат, промивали водою. Зібрану білу тверду речовину сушили під вакуумом і одержували продукт (9,2 г, 85 %). m/z 267,1, 269,1 (M – H).

2-Аміно-2-(4-бромфеніл)-пропіонова кислота: Суміш 5-(4-бромфеніл)-5-метилімідазолін-2,4-діону (4,0 г, 14,9 ммоль) і 3H NaOH (50 мл) нагрівали в закупореній пробірці при 145 °C впродовж двох днів, потім розбавляли водою (100 мл). Обережно доводили pH розчину до 4 за допомогою 6 H HCl, , а потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Відфільтровували преципітат, промивали водою. Зібрану білу тверду речовину сушили під вакуумом і одержували продукт (2,5 г, 65 %). m/z 243,7, 245,7 $(M+H)^+$.

2-Аміно-2-(4-бромфеніл)-пропіонової кислоти етиловий ефір: Через розчин 2-аміно-2-(4-бром-феніл)-пропіонової кислоти (1,0 г, 4,1 ммоль) в етанолі (20 мл) пропускали газоподібний HCl впродовж п'яти хвилин суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 24 годин, потім нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 18 годин леткі компоненти видаляли під вакуумом, залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і сольовим розчином, осушували над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флешхроматографією з одержанням цільового продукту (800 мг, 72 %). m/z 271,7, 273,7 $(M+H)^+$.

2-[1-(4-бромфеніл)-1-етоксикарбонілетилкарбамоїл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: N, N-діізопропіламін (4,1 мл.,23,6 ммоль) по краплях додавали до суміші піролідин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (0,7 г, 3,2 ммоль), HATU (1,2 г, 3,2 ммоль) і 2-аміно-2-(4-бромфеніл)-пропіонової кислоти етилового ефіру (0,8 г, 2,9 ммоль) в ДМФА (20 мл), і перемішували в умовах навколишнього середовища впродовж 3 годин. Більшу частину летких компонентів видаляли під вакуумом і отриманий залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією з одержанням цільового продукту у вигляді безбарвного масла (0,8 г, 58 %). m/z 490,9, 492,9 $(M+Na)^+$.

2-[1-(4-бромфеніл)-1-карбамоїлетилкарбамоїл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Через перемішуваний розчин 2-[1-(4-бромфеніл)-1-етоксикарбоніл-етилкарбамоїл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (280 мг, 0,6 ммоль) в етанолі (8 мл) барботували газоподібний NH_3 впродовж 5 хвилин при -78 °C. Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 3 днів в закупореній пробірці. Більшу частину летких компонентів видаляли під вакуумом, отриманий залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флешхроматографією з одержанням цільового продукту у вигляді безбарвного масла (169 мг, 64 %). m/z 439,8, 441,8 $(M+H)^+$.

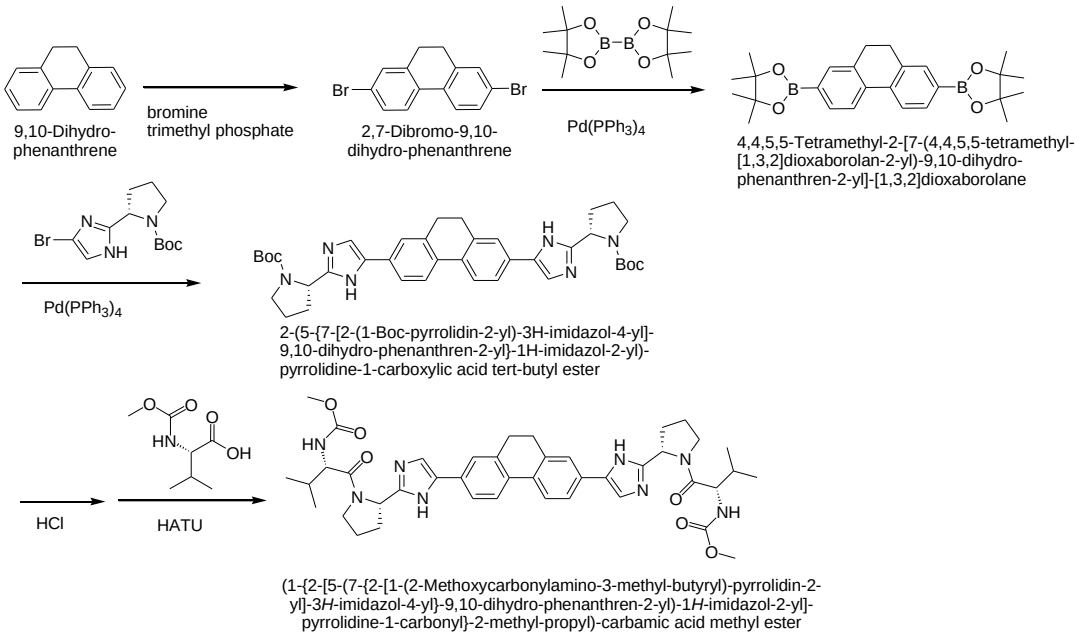
2-[5-(4-бромфеніл)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До перемішуваного розчину 2-[1-(4-бромфеніл)-1-карбамоїл-етилкарбамоїл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (160 мг, 0,36 ммоль) в етанолі (10 мл) додавали 1 H NaOH (5 мл), і перемішували в умовах навколишнього середовища впродовж 3 годин. Більшу частину летких компонентів видаляли під вакуумом і отриманий залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флешхроматографією з одержанням цільового продукту у формі білої твердої речовини (120 мг, 79 %). m/z 421,8, 423,8 $(M+H)^+$.

2-{5-метил-4-оксо-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: $Pd(PPh_3)_4$ (31 мг, 0,03 ммоль) додавали в закупорену пробірку, що містить суміш 2-[5-(4-бромфеніл)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (113 мг, 0,27 ммоль), біс(пінаколато)диборану (144 мг, 0,57 ммоль), ацетату калію (66 мг, 0,68 ммоль) і 1,4-діоксану (3 мл). Реакційну суміш продували азотом, нагрівали при 80 °C впродовж 16 годин, а потім видаляли леткі компоненти під вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флешхроматографією з одержанням цільового продукту у вигляді безбарвного масла (100 мг, 79 %). m/z 470,0 $(M+H)^+$.

2-(5-{4'-[4-Boc-2-(1-метилпіролідин-2-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-3-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, за виключенням того, що 2-{5-метил-4-оксо-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру використовували замість 2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. m/z 655,1 $(M+H)^+$.

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру.: Одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, за виключенням того, що 2-(5-{4'-[4-Boc-2-(1-метилпіролідин-2-іл)-5-оксо-4,5-дигідро-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру використовували замість 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-3-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,90-7,50 (m, 9H), 5,25 (t, 1H), 4,23 (d, 2H), 4,18-3,75 (m, 4H), 3,75-3,30 (m, 6H), 2,65-2,40 (m, 2H), 2,40-1,70 (m, 12H), 1,10-0,80 (m, 12H); m/z 769,2 $(M+H)^+$.

Приклад AJ



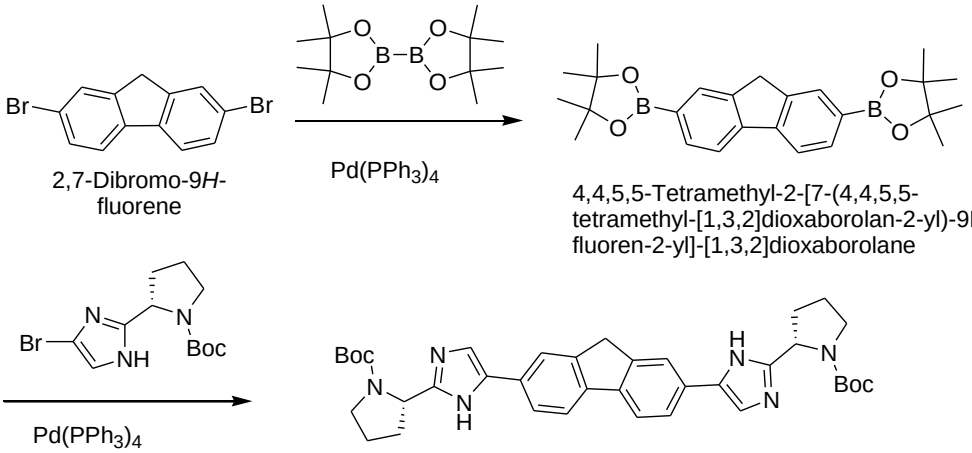
2,7-Дибром-9,10-дигідрофенантрен: до перемішуваного розчину 9,10-дигідрофенантрену (10 г, 55,5 ммоль) в триметилфосфаті (60 мл) повільно додавали розчин брому (6,13 мл.,119,3 ммоль) в триметилфосфаті (40 мл). Після додавання суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 18 годин, леткі компоненти видаляли під вакуумом. Залишок перекристалізовували з хлороформу з одержанням білої кристалічної речовини (9,45 г, 51 %).

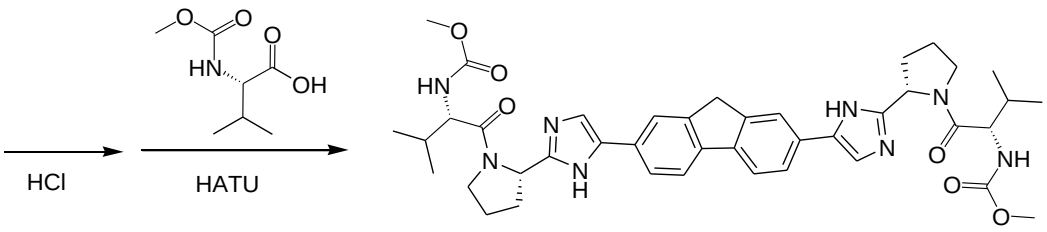
4,4,5,5-тетраметил-2-[7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-9,10-дигідрофенантрен-2-іл]-[1,3,2]діоксаборолан: $Pd(PPh_3)_4$ (24 мг, 0,03 ммоль) додавали в закупорену пробірку, що містить суміш 2,7-дибром-9,10-дигідрофенантрену (1,0 г, 3,0 ммоль), біс(пінаколато)диборону (3,8 г, 14,9 ммоль), ацетату калію (1,5 г, 14,9 ммоль) і 1,4-діоксану (30 мл). Реакційну суміш продували азотом, нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин, а потім видаляли леткі компоненти під вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті (300 мл), промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флешхроматографією з одержанням цільового продукту у формі білої твердої речовини (1,2 г, 93 %). m/z 432,8 $(M+H)^+$.

2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: $Pd(PPh_3)_4$ (31 мг, 0,03 ммоль) додавали до суміші 4,4,5,5-тетраметил-2-[7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-9,10-дигідрофенантрен-2-іл]-[1,3,2]діоксаборолану (115 мг, 0,27 ммоль), 2-(4-бром-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (173 мг, 0,55 ммоль), $NaHCO_3$ (159 мг, 1,9 ммоль) в 1,2-диметоксіетані (5 мл) і воді (1 мл). Реакційну суміш продували азотом, нагрівали при 80 °С впродовж 6 годин, а потім видаляли леткі компоненти під вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали флешхроматографією з одержанням цільового продукту у формі білої твердої речовини (42 мг, 24 %). m/z 651,0 $(M+H)^+$.

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, за виключенням того, що 2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру використовували замість 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-3-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,99 (d, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,80-7,65 (m, 4H), 5,30-5,20 (m, 2H), 4,24 (d, 2H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 6H), 3,00 (s, H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,40-2,00 (m, 8H), 1,05-0,80 (m, 12H); m/z 765,3 $(M+H)^+$.

Приклад AK



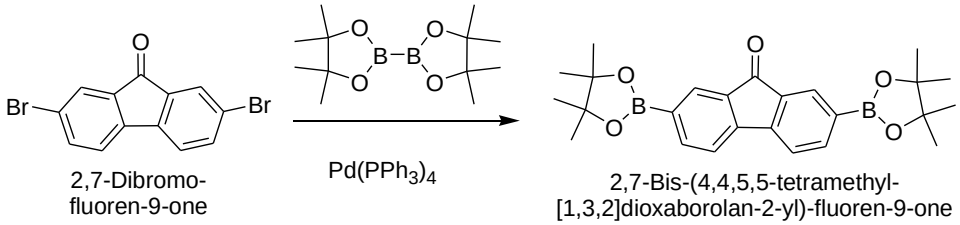


4,4,5,5-Тетраметил-2-[7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-9Н-флюорен-2-іл]-[1,3,2]діоксаборолан: Одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання 4,4,5,5-тетраметил-2-[7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-9,10-дигідрофенантрен-2-іл]-[1,3,2]діоксаборолану, за виключенням того, що 2,7-дибромофлюорен використовували замість 2,7-дибром-9,10-дигідрофенантрену. ^{1}Н-ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 2Н), 7,84 (s, 4Н), 3,90 (s, 2Н), 1,38 (s, 24Н).

2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-9Н-флюорен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки 2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, за виключенням того, що 4,4,5,5-тетраметил-2-[7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-9Н-флюорен-2-іл]-[1,3,2]діоксаборолан використовували замість 4,4,5,5-тетраметил-2-[7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-9,10-дигідрофенантрен-2-іл]-[1,3,2]діоксаборолан. m/z 637,1 $(M+H)^+$.

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, за виключенням того, що 2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-9Н-флюорен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру використовували замість 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-3-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. ^{1}Н-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,03 (d, 2Н), 7,96 (s, 2Н), 7,88 (s, 2Н), 7,77 (d, 2Н), 5,26 (t, 2Н), 4,24 (d, 2Н), 4,20-4,05 (m, 4Н), 3,95-3,80 (m, 2Н), 3,75-3,60 (m, 6Н), 2,65-2,50 (m, 2Н), 2,40-2,00 (m, 8Н), 1,05-0,90 (m, 12Н); m/z 751,3 $(M+H)^+$.

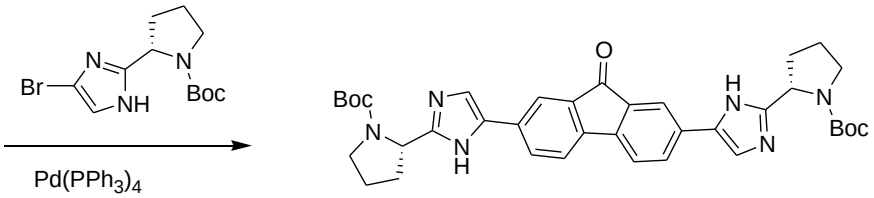
Приклад AL



2,7-Dibromo-fluoren-9-one

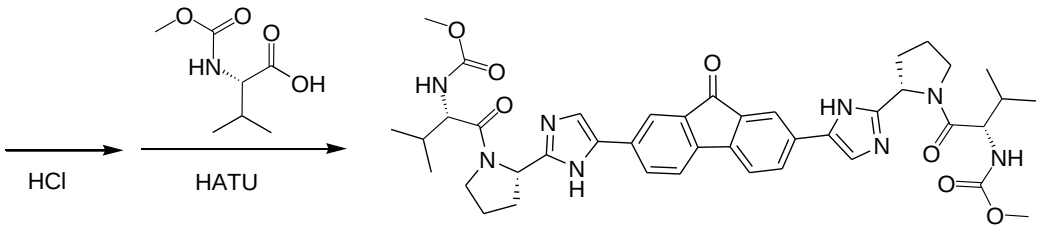
$Pd(PPh_3)_4$

2,7-Bis-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-fluoren-9-one



$Pd(PPh_3)_4$

2-(5-{7-[2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-9-oxo-9H-fluoren-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



HCl

HATU

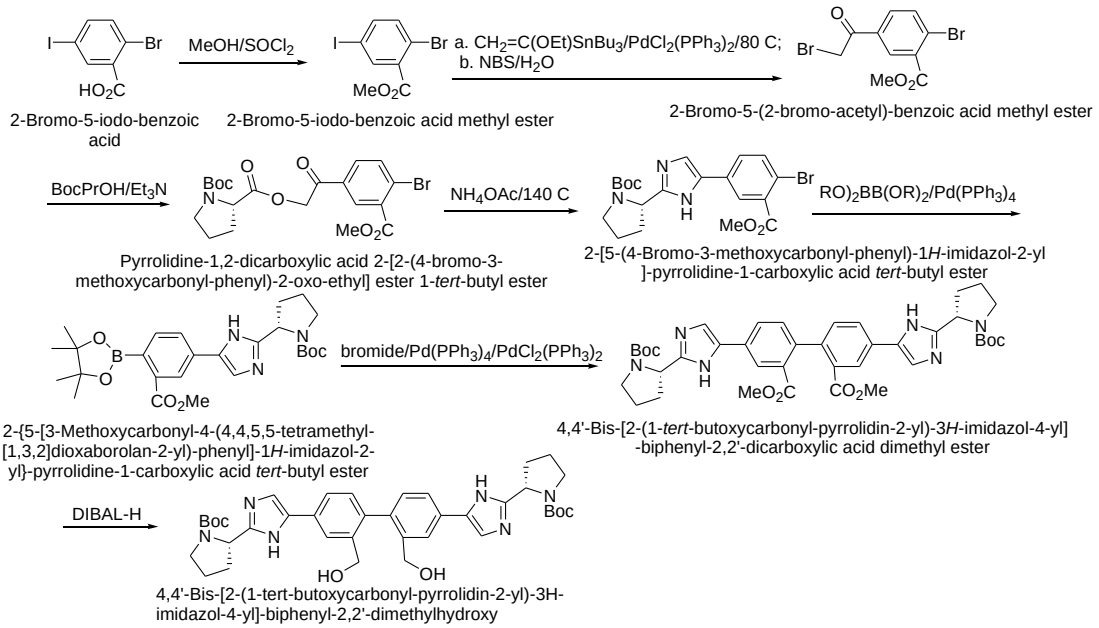
(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9-oxo-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2,7-Біс-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-флюорен-9-он: одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки 4,4,5,5-тетраметил-2-[7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-9,10-дигідрофенантрен-2-іл]-[1,3,2]діоксаборолану, за виключенням того, що 2,7-дибром-9-флюоренон використовували замість 2,7-дибром-9,10-дигідрофенантрену.

2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9-оксо-9H-флюорен-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки 2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, за виключенням того, що 2,7-біс-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-флюорен-9-он використовували замість 4,4,5,5-тетраметил-2-[7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-9,10-дигідрофенантрен-2-іл]-[1,3,2]діоксаборолану. m/z 650,9 $(M+H)^+$.

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-9-оксо-9H-флюорен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Одержували у відповідності з процедурою, яку застосовували для одержання сполуки (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, за виключенням того, що 2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9-оксо-9H-флюорен-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру використовували замість 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-3-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,05-7,85 (m, 8H), 5,22 (t, 2H), 4,23 (d, 2H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,40-2,00 (m, 8H), 1,05-0,90 (m, 12H); m/z 765,3 $(M+H)^+$.

Приклад AM



2-Bromo-5-iodo-benzoic acid

2-Bromo-5-iodo-benzoic acid methyl ester

2-Bromo-5-(2-bromo-acetyl)-benzoic acid methyl ester

Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(4-bromo-3-methoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester

2-[5-(4-Bromo-3-methoxycarbonyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-{5-[3-Methoxycarbonyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4,4'-Bis-[2-(1-*tert*-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-biphenyl-2,2'-dicarboxylic acid dimethyl ester

4,4'-Bis-[2-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-biphenyl-2,2'-dimethylhydroxy

2-Бром-5-йодбензойної кислоти метиловий ефір: До розчину 2-бром-5-йодобензойної кислоти (10 г, 31 ммоль) в метанолі (100 мл) додавали тіонілхлорид (5 мл.,68 ммоль). Суміш нагрівали при 55 °С впродовж 12 годин. Розчинник і реагент видаляли при зниженому тиску і розбавляли суміш EtOAc. Органічний розчин промивали насиченим бікарбонатом натрію, водою і сольовим розчином, і сушили сульфатом натрію. Після концентрування одержували 2-бром-5-йодбензойної кислоти метиловой ефір(10,5 г).

2-Бром-5-(2-бромацетил)-бензойної кислоти метиловий ефір: До розчину 2-бром-5-йодбензойної кислоти метилового ефіру (4,33 г, 12,7 ммоль) і трибутил(етоксивініл)станану(4,79 г, 13,3 ммоль) в діоксані (56 мл) додавали $PdCl_2(PPh_3)_2$ (322 мг). Суміш нагрівали при 80 °С впродовж 17 годин і охолоджували до 0 °С. Додавали воду (19 мл), а потім повільно додавали NBS (2,33 г, 12,9 ммоль) впродовж 10 хвилин суміш перемішували при 0 °С впродовж додаткових 40 хвилин і видаляли розчинник при зниженому тиску. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (гексан/EtOAc=2/1) одержували 2-бром-5-(2-бромацетил)-бензойної кислоти метилового ефіру (3,48 г).

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бром-3-метоксикарбонілфеніл)-2-оксоетил] ефіру 1-трет-бутилового ефіру: До розчину (s)Boc-PrOH (2,5 г, 11,6 ммоль) і триетиламіну (1,55 мл.,11,1 ммоль) в ацетонітрилі (34 мл) додавали розчин 2-бром-5-(2-бромацетил)-бензойної кислоти метилового ефіру (3,48 г, 10,4 ммоль) в ацетонітрилі (17 мл). Суміш перемішували впродовж 10 годин, і розчинник упарювали. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після очищення колонковою флешхроматографією (гексан/EtOAc=1/1,5) одержували піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бром-3-метоксикарбонілфеніл)-2-оксоетил] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (3,9 г): m/z: 491,9 $(M+Na)^+$.

2-[5-(4-Бром-3-метоксикарбоніл-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бром-3-метоксикарбонілфеніл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (460 мг, 1 ммоль) і ацетату амонію (860 мг, 11 ммоль) в ксилолах (5 мл) нагрівали при 140 °С впродовж 80 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Суміш розбавляли водою, і екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (EtOAc) одержували 2-[5-(4-бром-3-метоксикарбоніл-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (320 мг). m/z: 449,8 $(M+H)^+$, 448,1 $(M-H)^-$.

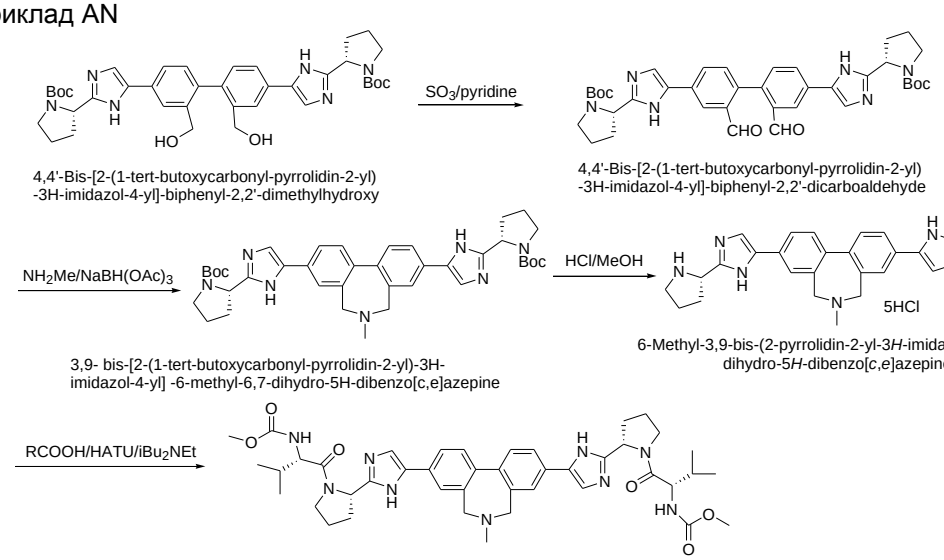
2-{5-[3-Метоксикарбоніл-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До розчину 2-[5-(4-бром-3-метоксикарбоніл-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (200 мг, 0,44 ммоль) і біс(пінаколато)диборону (225 мг, 0,89 ммоль) в 1,4-діоксані (3,4 мл) і ДМФА (2 мл) додавали ацетат калію (110 г, 1,1 ммоль), а потім $Pd(PPh_3)_4$ (20 мг) і $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (20 мг). Суміш нагрівали при 80 °С впродовж 12 годин суміш розбавляли

EtOAc, промивали водою і сольовим розчином, і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (EtOAc) одержували 2-{5-[3-метоксикарбоніл-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (168 мг). m/z: 498,0 $(M+H)^+$.

4,4'-Біс-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-2,2'-дикарбонової кислоти диметиловий ефір: До розчину 2-[5-(4-бром-3-метоксикарбоніл-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (158 мг, 0,35 ммоль) і 2-{5-[3-метоксикарбоніл-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (166 мг, 0,33 ммоль) в 1,2-диметоксіефірі (3 мл) і вводи (1 мл) додавали бікарбонат натрію (91 мг, 1,1 ммоль), а потім $Pd(PPh_3)_4$ (15 мг) і $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (15 мг). Суміш нагрівали при 80 °C впродовж 7 годин суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (EtOAc) одержували 4,4'-біс-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-2,2'-дикарбонової кислоти метилового ефіру (85 мг). m/z: 741,0 $(M+H)^+$, 370,9 $(M+2H)^+/2$.

4,4'-Біс-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-2,2'-диметилгідрокси: До розчину 4,4'-біс-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-2,2'-дикарбонової кислоти диметилового ефіру (85 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (2 мл) при-78 °C додавали розчин DIBAL-H ТГФ (1,4 мл.,1,4 ммоль). Суміш нагрівали до 25 °C і перемішували впродовж 5 годин суміш охолоджували до 0 °C і нейтралізували 2,0 H розчином NaOH до PH=11. Суміш екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (ДХМ/MeOH) одержували 4,4'-біс-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-2,2'-диметилгідрокси (54 мг). m/z: 685,1 $(M+H)^+$, 343,0 $(M+2H)^+/2$.

Приклад AN



4,4'-Bis-[2-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl) -3H-imidazol-4-yl]-biphenyl-2,2'-dimethylhydroxy

4,4'-Bis-[2-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl) -3H-imidazol-4-yl]-biphenyl-2,2'-dicarboaldehyde

3,9- bis-[2-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl] -6-methyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepine

6-Methyl-3,9-bis-(2-pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl)-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c*,*e*]azepine

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-6-methyl -6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c*,*e*]azepin-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

4,4'-Біс-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-2,2'-дикарбоальдегід До розчину 4,4'-біс-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-2,2'-диметилгідрокси (54 мг, 0,08 ммоль) в ДМСО (1,2 мл) додавали триетиламін (0,14 мл). Суміш перемішували впродовж 5 хвилин і додавали піридин-триоксид сірки (170 мг). Суміш перемішували впродовж 90 хвилин і гасили льодяною водою. Перемішування продовжували впродовж додаткових 30 хвилин і суміш екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування одержували 4,4'-біс-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-2,2'-дикарбоальдегід (40 мг). m/z: 681,0 $(M+H)^+$.

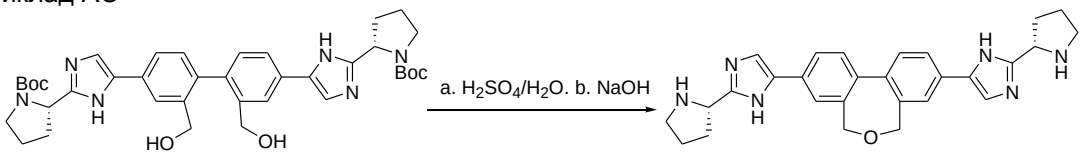
3,9-Біс-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-6-метил-6,7-дигідро-5H-дибензо[c, e]азепін: До розчину 4,4'-біс-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-2,2'-дикарбоальдегіду (40 мг, 0,06 ммоль) в MeOH/ТГФ (2,5 мл/0,5 мл) додавали розчин метиламінметанолу (29 мкл, 0,06 ммоль), потім оцтову кислоту (14 мкл, 0,23 ммоль) і $NaBH(OAc)_3$ (50 мг, 0,23 ммоль). Суміш перемішували впродовж 12 годин і розбавляли водою. Суміш екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали 1,0 H розчином гідроксиду натрію, водою і сольовим розчином, і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (ДХМ/MeOH) одержували сполуку 3,9-біс-[2-(1-трет-

бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-6-метил-6,7-дигідро-5Н-дибензо[c, e]азепін (24 мг). m/z: 680,3 $(M+H)^+$.

3,9-Біс-[2-(піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-6-метил-6,7-дигідро-5Н-дибензо[c, e]азепін: До розчину 3,9-біс-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-6-метил-6,7-дигідро-5Н-дибензо[c, e]азепіну (24 мг) в ДХМ/МеОН (1,6 мл/0,75 мл) додавали хлористоводневу кислоту в діоксані (0,44 мл., 1,7 ммоль). Суміш нагрівали при 50 °С впродовж 3 годин і упарювали розчинники при зниженому тиску. Суміш розбавляли водою і ацетонітрилом, і сушили сублімацією з одержанням 3,9-біс-[2-(піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-6-метил-6,7-дигідро-5Н-дибензо[c, e]азепіну у вигляді коричневого порошку (25 мг). m/z: 480,1 $(M+H)^+$.

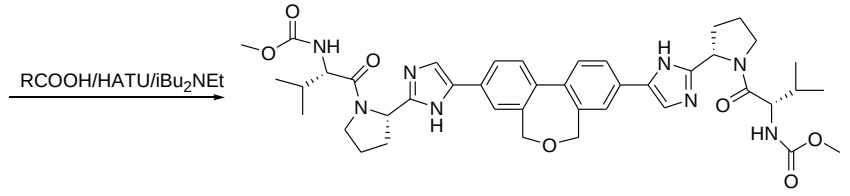
1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-6-метил-6,7-дигідро-5Н-дибензо[c, e]азепін-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 3,9-біс-[2-(піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-6-метил-6,7-дигідро-5Н-дибензо[c, e]азепіну (25 мг, 0,035 ммоль) і MeOCO-Val-OH (13 мг, 0,074 ммоль) в ДМФА (1,2 мл) додавали HATU (28 мг, 0,074 ммоль), а потім діізопропіламін (61 мкл, 0,35 ммоль). Суміш перемішували впродовж 90 хвилин і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали 1 Н розчином NaOH, водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення ВЕРХ (0,1 %ТФА/CH_3CN/0,1 %ТФА/H_2O) одержували (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-6-метил-6,7-дигідро-5Н-дибензо[c, e]азепін-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (24 мг). m/z: 794,3 $(M+H)^+$, 397,8 $(M+2H)^+/2$. ^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,0-7,9 (8 Н, m), 5,27 (2 Н, m), 4,3-4,2 (2 Н, m), 4,2-3,8 (8 Н, m), 3,66 (6 Н, s), 3,08 (3 Н, s), 2,7-2,5 (2 Н, m), 2,4-1,9 (8 Н, m), 0,94-0,90 (12 Н, m).

Приклад АО



4,4'-Bis-[2-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-biphenyl-2,2'-dimethylhydroxy

3,9- bis-[2-(pyrrolidin-2-yl)-3H-imidazol -4-yl]--5,7-dihydro-dibenzo[c,e]oxepine.

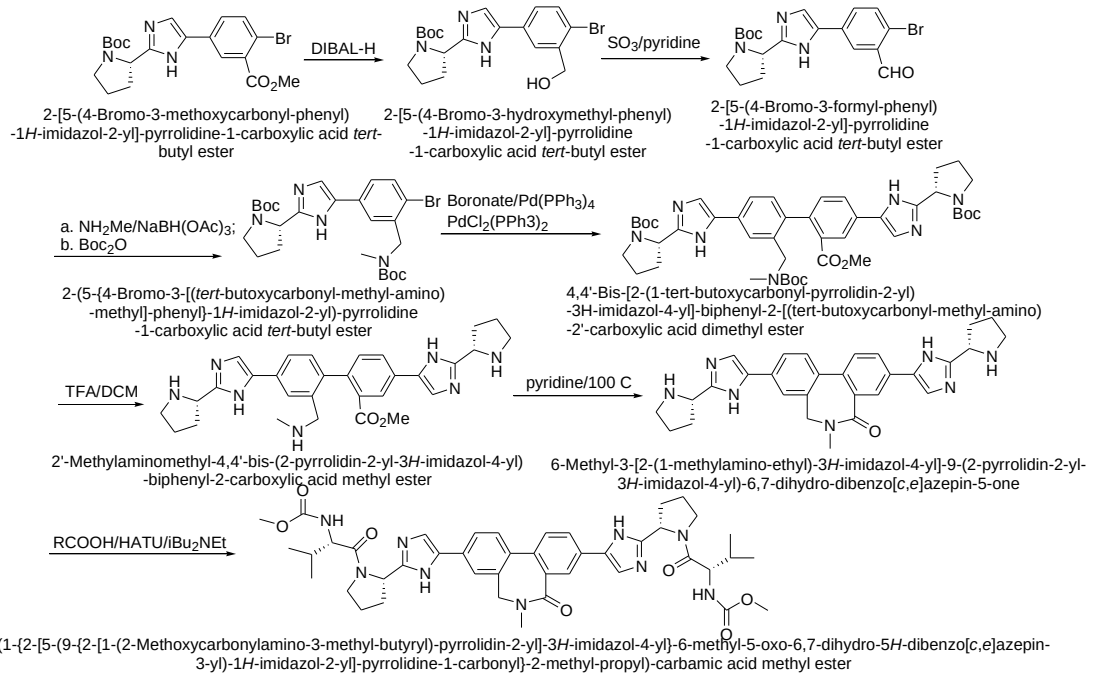


(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl} -5,7-dihydro-dibenzo[*c*,*e*]oxepin-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

3,9-Біс-[2-(піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]--5,7-дигідробензо[c, e]оксепін: До суспензії 4,4'-біс-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-2,2'-диметилгідрокси (8 мг, 0,011 ммоль) у воді (1,5 мл) додавали сірчану кислоту (1,5 мл). Суміш нагрівали при 60 °С впродовж 14 годин суміш охолоджували до 0 °С, і доводили 2 Н розчином гідроксиду натрію до pH=7. Суміш сушили сублімацією з одержанням 3,9-біс-[2-(піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепіну m/z: 467,1 $(M+H)^+$.

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 3,9-біс-[2-(піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепіну (0,011 ммоль) і MeOCO-Val-OH (4 мг, 0,023 ммоль) в ДМФА (5 мл) додавали HATU (9 мг, 0,023 ммоль), а потім діізопропіламін (38 мкл, 0,22 ммоль). Суміш перемішували впродовж 60 хвилин і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали 1 Н розчином NaOH, водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення ВЕРХ (0,1 %ТФА/CH_3CN/0,1 %ТФА/H_2O) одержували (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (1,5 мг). m/z: 781,2 (M+1), 391,2 (M+2)/2; ^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 7,9-7,8 (8 Н, m), 5,27 (2 Н, m), 4,44 (4 Н, s), 4,22 (2 Н, m), 4,17-4,05 (2 Н, m), 3,95-3,83 (2 Н, m), 5,67 (6 Н, s), 2,65-2,50 (2 Н, m), 2,35-1,95 (8 Н, m), 0,99-0,89 (12 Н, m).

Приклад АР



2-[5-(4-Bromo-3-methoxycarbonyl-phenyl) -1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[5-(4-Bromo-3-hydroxymethyl-phenyl) -1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine -1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[5-(4-Bromo-3-formyl-phenyl) -1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine -1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-(5-{4-Bromo-3-[(*tert*-butoxycarbonyl-methyl-amino) -methyl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine -1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4,4'-Bis-[2-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl) -3H-imidazol-4-yl]-biphenyl-2-[(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino) -2'-carboxylic acid dimethyl ester

2'-Methylaminomethyl-4,4'-bis-(2-pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl) -biphenyl-2-carboxylic acid methyl ester

6-Methyl-3-[2-(1-methylamino-ethyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-9-(2-pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl)-6,7-dihydro-dibenzo[*c*,*e*]azepin-5-one

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-6-methyl-5-oxo-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c*,*e*]azepin-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-[5-(4-Бром-3-гідроксиметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До розчину 2-[5-(4-бром-3-метоксикарбоніл-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (200 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (4 мл) при -78 °С додавали розчин DIBAL-H ТГФ (3,33 мл., 3,33 ммоль). Суміш нагрівали до 25 °С і перемішували впродовж 5 годин суміш охолоджували до 0 °С і гасили 2,0 Н розчином NaOH до РН=11. Суміш екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, і сушили сульфатом натрію. Після концентрування одержували 2-[5-(4-бром-3-гідроксиметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (196 мг). m/z: 421,9 $(M+H)^+$, 420,2 $(M-H)^-$.

2-[5-(4-Бром-3-формілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До розчину 2-[5-(4-бром-3-гідроксиметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (196 мг, 0,46 ммоль) в ДМСО (3,5 мл) додавали триетиламін (0,40 мл). Суміш перемішували впродовж 30 хвилин і додавали піридин-сірки триоксид (500 мг). Суміш перемішували впродовж 2 годин і гасили льодяною водою. Перемішування продовжували впродовж додаткових 30 хвилин і екстрагували суміш EtOAc. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування одержували 2-[5-(4-бром-3-формілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (180 мг).

2-(5-{4-бром-3-[(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-метил]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До розчину 2-[5-(4-бром-3-формілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (180 мг, 0,46 ммоль) в МеОН/ТГФ (2,5 мл/2,5 мл) додавали розчин метиламінметанолу (0,69 мл.,1,38 ммоль), а потім оцтову кислоту (110 мкл, 1,84 ммоль) і $NaBH(OAc)_3$ (975 мг, 4,6 ммоль). Суміш перемішували впродовж 12 годин і гасили 1 Н розчином гідроксиду натрію. Суміш екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування одержували проміжну сполуку (171 мг). До розчину зазначеної вище проміжної сполуки (171 мг, 0,39 ммоль) в ДХМ (4 мл) додавали бі-трет-бутилбікарбонат (86 мг, 0,39 ммоль), а потім діізопропіламін (135 мг, 0,78 ммоль). Суміш перемішували впродовж 12 годин, і упарювали розчинник і реагент. Після очищення колонковою флешхроматографією (гексани/EtOAc) одержували 2-(5-{4-бром-3-[(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-метил]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (142 мг). m/z: 535 $(M+H)^+$.

4,4'-Біс-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-2-[(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-2'-карбонової кислоти диметиловий ефір: До розчину 2-(5-{4-бром-3-[(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-метил]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (142 мг, 0,27 ммоль) і 2-{5-[3-метоксикарбоніл-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (125 мг, 0,25 ммоль) в 1,2-диметоксіефірі (2,3 мл) і воді (0,7 мл)

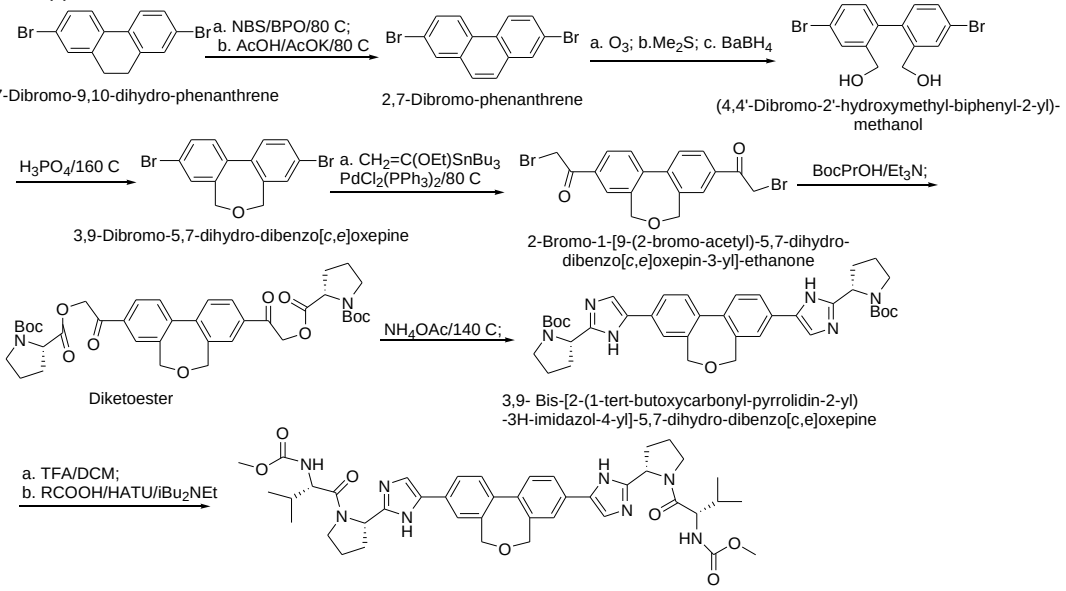
додавали бікарбонат натрію (63 мг, 0,75 ммоль), а потім $Pd(PPh_3)_4$ (12 мг) і $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (12 мг). Суміш нагрівали при 80 °С впродовж 20 годин суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (гексани/EtOAc) одержували 4,4'-біс-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-2-[(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-2'-карбонової кислоти диметилового ефіру (82 мг). m/z: 826 $(M+H)^+$, 413,6 $(M+2H)^+/2$.

2'-Метиламінометил-4,4'-біс-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-2-карбонової кислоти метиловий ефір: До розчину 4,4'-біс-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-2-[(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-2'-карбонової кислоти диметилового ефіру (77 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (3 мл). Суміш перемішували впродовж 2 годин, і видаляли розчинник і реагент при зниженому тиску. Суміш розбавляли ацетонітрилом і водою, сушили сублімацією з одержанням 2'-метиламінометил-4,4'-біс-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-2-карбонової кислоти метилового ефіру у вигляді білого порошку (90 мг). m/z: 526,1 $(M+H)^+$.

6-Метил-3,9-біс-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-6,7-дигідродибензо[c, e]азепін-5-он: До розчину 2'-метиламінометил-4,4'-біс-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-2-карбонової кислоти метилового ефіру (90 мг) в піридині (5 мл) додавали дііізопропіламін (1 мл). Суміш нагрівали при 100 °С впродовж 2 годин. Упарювали розчинники. Суміш розбавляли ацетонітрилом і водою, сушили сублімацією з одержанням 6-метил-3,9-біс-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-6,7-дигідродибензо[c, e]азепін-5-ону у вигляді коричневого порошку. m/z: 494,1 $(M+H)^+$.

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-6-метил-5-оксо-6,7-дигідро-5Н-дибензо[c, e]азепін-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 6-метил-3,9-біс-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-6,7-дигідро-дибензо[c, e]азепін-5-он (0,09 ммоль) і MeOCO-Val-OH (33 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (3 мл) додавали HATU (71 мг, 0,19 ммоль), а потім діізопропіламін (323 мкл, 1,86 ммоль). Суміш перемішували впродовж 60 хвилин і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали 1 Н розчином NaOH, водою і сольовим розчином, і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення ВЕРХ (0,1 %ТФА/CH_3CN/0,1 %ТФА/H_2O) отримали (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-6-метил-5-оксо-6,7-дигідро-5Н-дибензо[c, e]азепін-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (16 мг). m/z: 808,2 (M+1), 404,8 (M+2)/2, 806,3 (M-1) ^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,1-7,8 (8 Н, m), 5,4-5,2 (2 Н, m), 4,6-4,2 (4 Н, m), 4,2-4,0 (2 Н, m), 3,95-3,80 (2 Н, m), 3,64 (6 Н, m), 3,25 (3 Н, s), 2,65-2,45 (2 Н, m), 2,35-2,0 (8 Н, m), 1,05-0,9 (12 Н, m).

Приклад AQ



(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-5,7-dihydro-dibenzo[*c*,*e*]oxepin-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2,7-Дибромфенантрен: суміш 2,7-дибром-9,10-дигідрофенантрену (2,4 г, 7,1 ммоль), NBS (1,4 г, 7,8 ммоль) і бензоїлпероксиду (0,2 г.) в тетрахлориді вуглецю (300 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 годин додавали ацетат калію (3,6 г.) і оцтову кислоту (3,2 мл) і продовжували нагрівання зі зворотним холодильником впродовж додаткових 2 годин суміш

охолоджували і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали водою, насиченим бікарбонатом натрію і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування одержували 2,7-дибромфенантрен (2,3 г).

(4,4'-Дибром-2'-гідроксиметилбіфеніл-2-іл)-метанол: Розчин 2,7-дибромфенантрену (3,8 г.) в ДХМ/МеОН (120 мл/1 мл) охолоджували до -78 °С, і він перетворювався в суспензію. Через неї пропускали озон впродовж 20 хвилин і суміш ставала синьою. Пропускали кисень впродовж 5 хвилин і додавали диметилсульфід (3 мл). Суміш нагрівали до 25 °С і перемішували впродовж 12 годин після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (гексани/EtOAc) одержували 4,4'-дибромбіфеніл-2,2'-дикарбальдегід (600 мг). До розчину 4,4'-дибромбіфеніл-2,2'-дикарбальдегід (600 мг, 1,7 ммоль) в ТГФ/МеОН (10 мл/10 мл) при 0 °С додавали борогідрид натрію (320 мг, 8,2 ммоль). Суміш нагрівали до 25 °С і перемішували впродовж 12 годин суміш розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування одержували (4,4'-дибром-2'-гідроксиметилбіфеніл-2-іл)-метанол (550 мг).

3,9-Дибром-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін: Суспензію (4,4'-дибром-2'-гідроксиметилбіфеніл-2-іл)-метанолу (460 мг) в фосфорній кислоті (25 мл) нагрівали при 160 °С впродовж 4 годин суміш охолоджували і розбавляли водою (100 мл) і екстрагували EtOAC. Органічну фазу промивали водою, насиченим бікарбонатом натрію і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Концентрування давало 3,9-дибром-5,7-дигідро-дибензо[c, e]оксепін (416 мг).

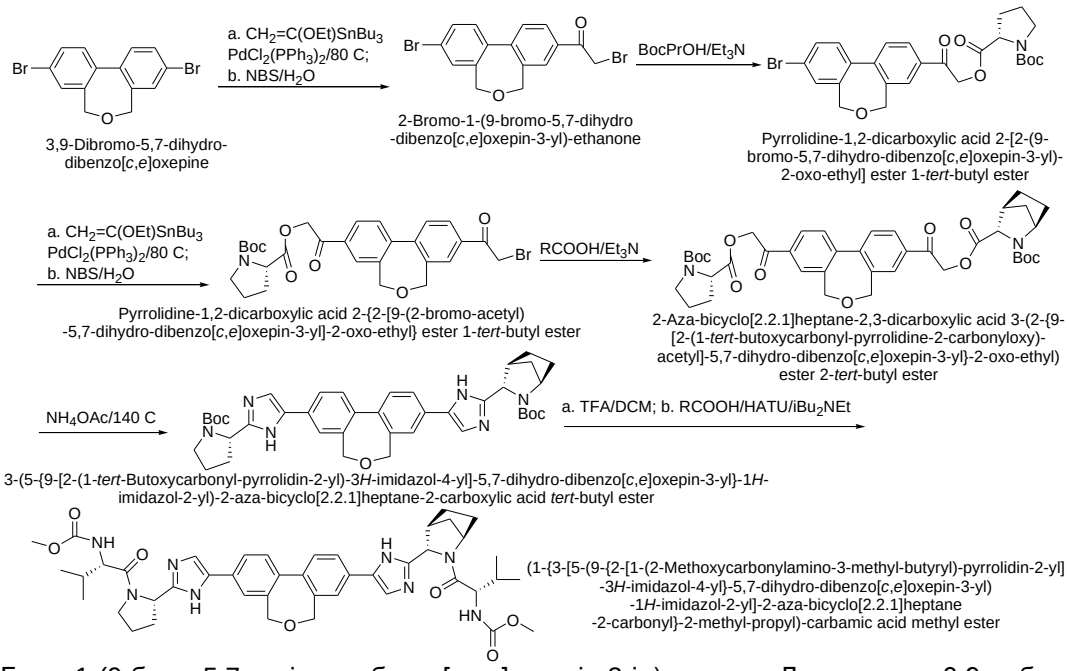
2-Бром-1-[9-(2-бромацетил)-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл]-етанон: До розчину 3,9-дибром-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепіну (416 мг, 1,2 ммоль) і трибутил(етоксивініл)станану (878 мкл, 2,6 ммоль) в діоксані (6 мл) додавали $PdCl_2(PPh_3)_2$ (30 мг). Суміш нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин і охолоджували до 0 °С. Додавали воду (2 мл), а потім повільно додавали NBS (464 мг, 2,6 ммоль) впродовж 5 хвилин суміш перемішували при 0 °С впродовж додаткових 40 хвилин, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (гексан/EtOAc) одержували 2-бром-1-[9-(2-бромацетил)-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл]-етанон (160 мг).

Дикетоефір: До розчину (S)-Boc-Pro-OH (275 мг, 1,28 ммоль) і триетиламіну (154 мкл, 1,11 ммоль) в ацетонітрилі (3,4 мл) додавали розчин 2-бром-1-[9-(2-бромацетил)-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл]-етанону (160 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА (6 мл). Суміш перемішували впродовж 10 годин і упарювали розчинник. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування одержували проміжний дикетоефір. m/z: 729,1 $(M+Na)^+$.

3,9-Біс-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін: Суміш зазначеного вище дикетоефіру (0,37 ммоль) і ацетату амонію (860 мг, 11 ммоль) в ксилолі (5 мл) нагрівали при 140 °С впродовж 80 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Суміш розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (ДХМ/EtOAc) одержували 3,9-біс-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін (195 мг). m/z: 667,1 $(M+H)^+$.

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 3,9-біс-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепіну (190 мг) в ДХМ (3 мл) додавали ТФА (1,5 мл). Суміш перемішували впродовж 60 хвилин і видаляли розчинник і реагент при зниженому тиску. Суміш розбавляли ацетонітрилом і водою і сушили сублімацією з одержанням дипіролідину. До розчину дипіролідину (0,29 ммоль) і (S-)-Moc-Val-OH (100 мг, 0,57 ммоль) в ДМФА (8 мл) додавали HATU (227 мг, 0,60 ммоль), а потім діізопропіламін (0,5 мл.,2,9 ммоль). Суміш перемішували впродовж 90 хвилин і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали 1 Н розчином NaOH, водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення ВЕРХ (0,1 %ТФА/CH_3CN/0,1 %ТФА/H_2O) одержували (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (142 мг). m/z: 781,3 (M+1), 779,3 (M-1), 391,3 (M+2)/2. ^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 7,9-7,8 (8 Н, m), 5,27 (2 Н, m), 4,44 (4 Н, s), 4,22 (2 Н, m), 4,17-4,05 (2 Н, m), 3,95-3,83 (2 Н, m), 5,67 (6 Н, s), 2,65-2,50 (2 Н, m), 2,35-1,95 (8 Н, m), 0,99-0,89 (12 Н, m).

Приклад AR



2-Бром-1-(9-бром-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл)-етанон: До розчину 3,9-дибром-5,7-дигідроибензо[c, e]оксепіну (416 мг, 1,2 ммоль) і трибутил(етоксивініл)станану (878 мкл, 2,6 ммоль) в діоксані (6 мл) додавали $PdCl_2(PPh_3)_2$ (30 мг). Суміш нагрівали при 80 °C впродовж 16 годин і охолоджували до 0 °C. Додавали воду (2 мл), а потім повільно додавали NBS (464 мг, 2,6 ммоль) впродовж 5 хвилин суміш перемішували при 0 °C впродовж додаткових 40 хвилин і видаляли розчинник при зниженому тиску. Суміш розбавляли EtOAc і промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (гексан/EtOAc) одержували 2-бром-1-(9-бром-5,7-дигідро-дибензо[c, e]оксепін-3-іл)-етанон (120 мг).

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(9-бром-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл)-2-оксоетил] ефіру 1-трет-бутиловий ефір: До розчину (S)-Boc-Pro-OH (118 мг, 0,55 ммоль) і триетиламіну (65 мкл, 0,46 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) додавали розчин 2-бром-1-(9-бром-5,7-дигідро-дибензо[c, e]оксепін-3-іл)-етанон (120 мг, 0,31 ммоль) в ДМФА (4 мл). Суміш перемішували впродовж 10 годин і упарювали розчинник. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування одержували піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(9-бром-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл)-2-оксоетил] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (160 мг). m/z: 553,8 $(M+Na)^+$.

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-{2-[9-(2-бромацетил)-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл]-2-оксоетил} ефіру 1-трет-бутиловий ефір: До розчину піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(9-бром-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл)-2-оксоетил] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (160 мг, 0,30) і трибутил(етоксивініл)станану(112 мкл, 0,33 ммоль) в діоксані (2 мл) додавали $PdCl_2(PPh_3)_2$ (8 мг). Суміш нагрівали при 80 °C впродовж 16 годин і охолоджували до 0 °C. Додавали воду (0,7 мл), а потім повільно додавали NBS (59, 0,33 ммоль) впродовж 5 хвилин суміш перемішували при 0 °C впродовж додаткових 40 хвилин, й видаляли розчинник при зниженому тиску. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (гексан/EtOAc) одержували піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-{2-[9-(2-бромацетил)-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл]-2-оксоетил} ефіру 1-трет-бутилового ефіру (156 мг). m/z: 593,9 $(M+Na)^+$.

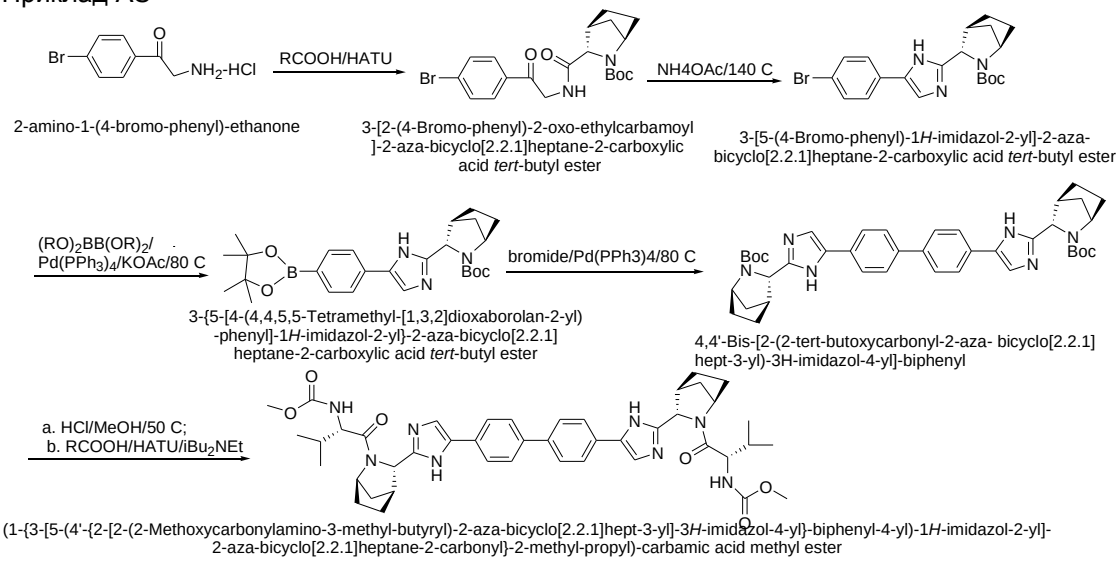
2-Азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{9-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-5,7-дигідро-дибензо[c, e]оксепін-3-іл}-2-оксоетилового) ефіру 2-трет-бутиловий ефір: До розчину 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру (100 мг, 0,42 ммоль) і триетиламіну (50 мкл, 0,36 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) додавали розчин піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-{2-[9-(2-бромацетил)-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл]-2-оксоетилового} ефіру 1-трет-бутилового ефіру (136 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (4 мл). Суміш перемішували впродовж 10 годин і упарювали розчинник. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування одержували 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{9-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-5,7-

дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл}-2-оксоетилового) ефіру 2-трет-бутилового ефіру (142 мг). m/z: 731,3 $(M-H)^-$, 755,2 $(M+Na)^+$.

3-(5-{9-[2-(1-Трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл}-1H-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{9-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл}-2-оксоетилового) ефіру 2-трет-бутилового ефіру (142 мг, 0,19 ммоль) і ацетату амонію (860 мг, 11 ммоль) в ксилолі (5 мл) нагрівали при 140 °C впродовж 80 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Суміш розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флеоматографією (ДХМ/EtOAc) одержували 3-(5-{9-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-5,7-дигідро-дибензо[c, e]оксепін-3-іл}-1H-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (86 мг). m/z: 693,1 $(M+H)^+$.

(1-{3-[5-(9-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл)-1H-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 3-(5-{9-[2-(1-трет-Бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-5,7-дигідро-дибензо[c, e]оксепін-3-іл}-1H-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (86 мг) в ДХМ (3 мл) додавали ТФА (1,5 мл). Суміш перемішували впродовж 60 хвилин, розчинник і реагент видаляли при зниженому тиску. Суміш розбавляли ацетонітрилом і водою і сушили сублімацією з одержанням коричневого порошку. До розчину зазначеного порошку (0,12 ммоль) і (S)-Moc-Val-OH (44 мг, 0,25 ммоль) в ДМФА (4 мл) додавали HATU (99 мг, 0,26 ммоль), а потім діізопропіламін (0,22 мл.,1,2 ммоль). Суміш перемішували впродовж 90 хвилин і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали 1 H розчином NaOH, водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення ВЕРХ (0,1 %ТФА/CH_3CN/0,1 %ТФА/H_2O) одержували (1-{3-[5-(9-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл)-1H-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (84 мг). m/z: 807,4 (M+1), 805,3 (M-1), 404,4 (M+2)/2. ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,0-7,8 (8 H, m), 5,26 (2 H, m), 4,66 (1 H, m), 4,44 (4 H, m), 4,35 (1 H, m), 4,25 (1 H, m), 4,15 (1 H, m), 3,89 (1 H, m), 3,67 (6 H, m), 2,85 (2 H, m), 2,60 (2 H, m), 2,3-1,4 (9 H, m), 1,05-0,85 (12 H, m).

Приклад AS



2-amino-1-(4-bromo-phenyl)-ethanone

3-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

3-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

3-{5-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl) -phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1] heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4,4'-Bis-[2-(2-tert-butoxycarbonyl-2-aza- bicyclo[2.2.1] hept-3-yl)-3H-imidazol-4-yl]-biphenyl

(1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

3-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До розчину 2-аміно-1-(4-бромфеніл)-етанон (сіль HCl, 1,0 г, 4 ммоль) і 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру (0,98 г, 4 ммоль) в ДМФА (13 мл) додавали HATU (1,64 г, 4,3 ммоль), а потім повільно додавали діізопропіламін (2,2 мл.,12,7 ммоль). Суміш перемішували впродовж 4 годин і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали 1 H розчином NaOH, водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (гексан/EtOAc) одержували 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,7 г). m/z: 460,9 $(M+Na)^+$.

3-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-

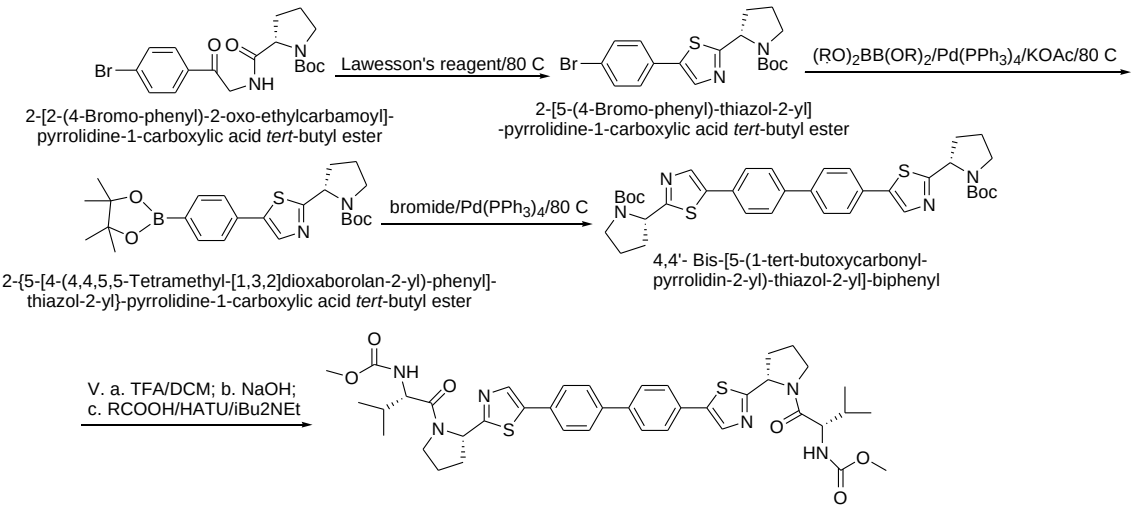
карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,7 г, 4 ммоль), оцтової кислоти (24 мкл) і ацетату амонію (1,54 г, 20 ммоль) в ксилолі (20 мл) нагрівали при 140 °С впродовж 20 годин суміш гасили насиченим розчином карбонату натрію і екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (гексани/EtOAc) одержували 3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,21 г). m/z: 417,9 $(M+H)^+$.

3-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До розчину 3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (667 мг, 1,6 ммоль) і біс(пінаколато)диборону (813 мг, 3,2 ммоль) в 1,4-діоксані (12,5 мл) додавали ацетат калію (401 мг, 4,1 ммоль), а потім $Pd(PPh_3)_4$ (78 мг). Суміш нагрівали при 80 °С впродовж 12 годин суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флеш-хроматографією (гексани/EtOAc) одержували 3-{5-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (560 мг). m/z: 466,1 $(M+H)^+$.

4,4'-Біс-[2-(2-трет-бутоксикарбоніл-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл: До розчину 3-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (560 мг, 1,22 ммоль) і 3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (535 мг, 1,28 ммоль) в 1,2-диметоксіефірі (11 мл) і воді (3,5 мл) додавали бікарбонат натрію (343 мг, 4 ммоль), а потім $Pd(PPh_3)_4$ (55 мг). Суміш нагрівали при 80 °С впродовж 7 годин суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (ДХМ/МеОН) одержували 4,4'-біс-[2-(2-трет-бутоксикарбоніл-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл (50 мг). m/z: 677,2 $(M+H)^+$.

(1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 4,4'-біс-[2-(2-трет-бутоксикарбоніл-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфенілу (50 мг, 0,07 ммоль) в МеОН (2 мл) додавали соляну кислоту (0,24 мл.,1,48 ммоль) Суміш нагрівали при 50 °С впродовж 5 годин, розчинник і реагент видаляли при зниженому тиску. Суміш розбавляли ацетонітрилом і водою і сушили сублімацією з одержанням коричневого порошку. m/z: 477,2 (M+1), 239,1 (M+2)/2. До розчину зазначеного порошку (29 мг, 0,047 ммоль) і MeOCO-Val-OH (20 мг, 0,0,113 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) додавали HATU (40 мг, 0,10 ммоль), а потім діізопропіламін (50 мл.,0,28 ммоль). Суміш перемішували впродовж 90 хвилин і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали 1 Н розчином NaOH, водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення ВЕРХ (0,1 %ТФА/CH_3CN/0,1 %ТФА/H_2O) одержували (1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (15 мг). m/z: 791,2 (M+1), 396,5 (M+2)/2. ^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 7,92-7,82 (10 Н, m), 4,82 (2 Н, m), 4,32 (2 Н, m), 4,05 (2 Н, m), 3,65 (6 Н, m), 2,85 (2 Н, m), 2,3-1,6 (14 Н, m), 1,05-0,85 (12 Н, m).

Приклад АТ



2-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[5-(4-Bromo-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-thiazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4,4'- Bis-[5-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-thiazol-2-yl]-biphenyl

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-thiazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-thiazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

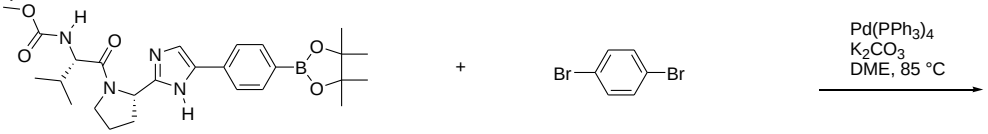
2-[5-(4-Бромфеніл)-тіазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,0 г, 2,44 ммоль) і реагенту Лоусона (1,23 г, 3,0 ммоль) в ТГФ (16 мл) нагрівали при 80 °С впродовж 4 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і розбавляли суміш EtOAc. Промивали органічну фазу насиченим бікарбонатом натрію, водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (гексани/EtOAc) отримували 2-[5-(4-бромфеніл)-тіазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (655 мг). m/z: 410,7 $(M+H)^+$.

2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-тіазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До розчину 2-[5-(4-бромфеніл)-тіазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (380 мг, 0,93 ммоль) і біс(пінаколато)диборону (500 мг, 2,0 ммоль) в 1,4-діоксані (7 мл) додавали ацетат калію (240 мг, 2,1 ммоль), а потім $Pd(PPh_3)_4$ (46 мг). Суміш нагрівали при 80 °С впродовж 20 годин суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (гексани/EtOAc) одержували 2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-тіазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (400 мг). m/z: 479,0 $(M+Na)^+$.

4,4'-Біс-[5-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-тіазол-2-іл]-біфеніл: До розчину 2-{5-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-тіазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (242 мг, 0,53 ммоль) і 2-[5-(4-бромфеніл)-тіазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (224 мг, 0,55 ммоль) в 1,2-диметоксіефірі (4,7 мл) і воді (1,5 мл) додавали бікарбонат натрію (150 мг, 1,8 ммоль), а потім $Pd(PPh_3)_4$ (24 мг). Суміш нагрівали при 80 °С впродовж 7 годин суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (ДХМ/МеОН) одержували 4,4'-біс-[5-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-тіазол-2-іл]-біфеніл (270 мг).

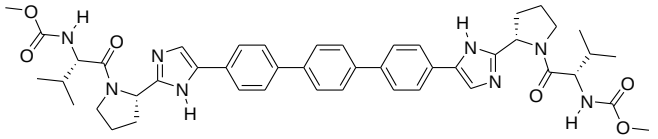
(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-тіазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-тіазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 4,4'-біс-[5-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-тіазол-2-іл]-біфенілу (270 мг) в ДХМ (4 мл) додавали ТФА (2 мл) Суміш перемішували впродовж 4 годин, і розчинник і реагент видаляли при зниженому тиску. Суміш розбавляли ДХМ і додавали 1,0 Н розчин гідроксиду натрію до досягнення pH 11. Органічну фазу відділяли і сушили сульфатом натрію. Після концентрування одержували білу тверду речовину (182 мг). До розчину зазначеного порошку (46 мг, 0,1 ммоль) і MeOCO-Val-OH (42 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (3 мл) додавали HATU (84 мг, 0,22 ммоль), а потім діізопропіламін (100 мкл, 0,6 ммоль). Суміш перемішували впродовж 90 хвилин і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали 1 Н розчином NaOH, водою і сольовим розчином і сушили сульфатом натрію. Після концентрування і очищення колонковою флешхроматографією (ДХМ/EtOAc) одержували (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-тіазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-тіазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (57 мг). m/z: 773,3 (M+1). ^{1}Н ЯМР (ДМСО-d6, 300 МГц) δ 8,14 (2 Н, s), 7,8-7,6 (8 Н, m), 7,37 (2 Н, d, J=8,6 Hz), 5,32 (2 Н, m), 4,11 (2 Н, m), 3,80 (4 Н, m), 3,51 (6 Н, s), 2,3-1,9 (10 Н, m), 0,90 (12 Н, m).

Приклад AU



[2-Methyl-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

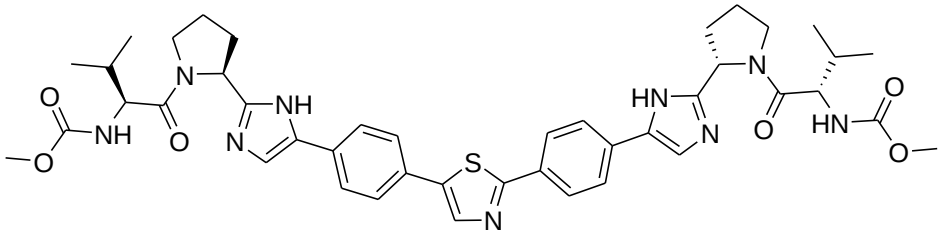
1,4-dibromo-benzene



(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-[1,1';4',1'']terphenyl-4''-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-[1,1';4',1'']терфеніл-4''-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин [2-метил-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (300 мг, 0,60 ммоль), 1,4-дибромбензолу (95 мг, 0,40 ммоль) і водного K_2CO_3 (800 мкл 2М розчину) в диметоксіетані (4 мл) дегазували газом N_2 впродовж 20 хвилин до дегазованого розчину додавали $Pd(PPh_3)_4$ і нагрівали реакційну суміш до 85 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакцію гасили оцтовою кислотою, фільтрували, а потім концентрували. Сирий продукт очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (10-85 % MeCN-H_2O; модифікатор 0,1 % оцтова кислота) і одержували як монозаміщений продукт (1-{2-[5-(4'-бромбіфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (111 мг, 0,21 ммоль, 53 % вихід), так і цільовий бізаміщений продукт (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-[1,1';4',1'']терфеніл-4''-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (24 мг, 0,074 ммоль, 19 % вихід): ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 11,79 (s, 2Н), 7,85-7,62 (m, 12Н), 7,53 (s, 2Н), 7,29 (d, 2Н), 5,02 (m, 2Н), 4,07 (t, 2Н), 3,82 (m, 4Н), 3,54 (s, 6Н), 2,15-1,90 (m, 10Н), 0,91 (d, 6Н), 0,86 (d, 6Н). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{55}N_8O_6$: 815,4 ($M+H^+$); експеримент: 815,7 $(M+H)^+$.

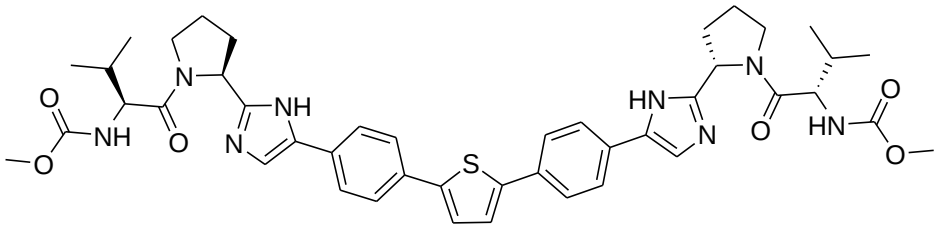
Приклад AV



{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-yl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-тіазол-2-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цільову сполуку готували у відповідності зі способом, детально описаним для (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-[1,1';4',1'']терфеніл-4''-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, із заміною 22,6-дибромбензолу 1,5-дибромтіазолом: ^{1}Н (ДМСО-d6): δ=8,09 (s, 2Н), 7,85 (m, 8 Н), 7,71 (s, 2Н), 7,33 (d, J=11,2 гц, 2Н), 5,13 (t, J=8,8 гц, 2Н), 4,11 (t, J=10,4 гц, 2Н), 3,84 (m, 2Н), 3,53 (s, 6Н), 2,38 (m, 2Н), 2,15 (m, 3Н), 2,03 (m, 6Н), 0,82 (m 12Н). $C_{43}H_{51}N_9O_6S$ розраховано 821,4 експериментальні дані $[M+H]^+$ 822,6; час утримання = 1,61 хвилин

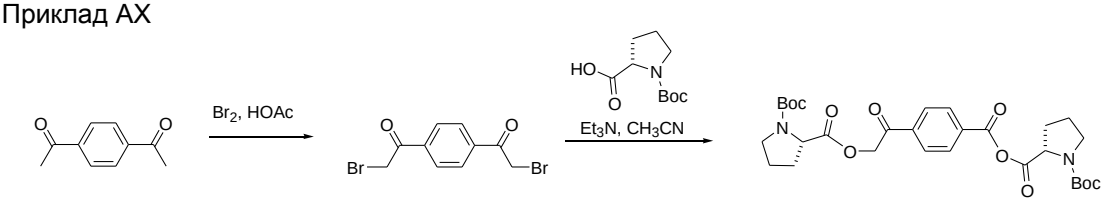
Приклад AW



{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-thiophen-2-yl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-тіофен-2-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цільову сполуку готували у відповідності зі способом, детально описаним для (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-[1,1';4',1"]терфеніл-4"-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, використовуючи 2,5-дибромтіофен замість 2,6-дибромбензолу: ^{1}H (ДМСО-d 6):δ=8,47 (s, 2H), 8,09 (m, 4H), 7,89 (m, 6H), 7,33 (d J=10,4 гц, 2H), 5,12 (t, J=10,0 ZH, 2H), 4,10 (t, J=11,2 гц, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 2,37 (m, 2H), 2,10 (m, 9H), 0,822 (m, 12H). $C_{44}H_{52}N_8O_6S$ розраховано 820,4 експериментальні дані $[M+1]^+$ 821,8; час утримання = 1,66 хвилин

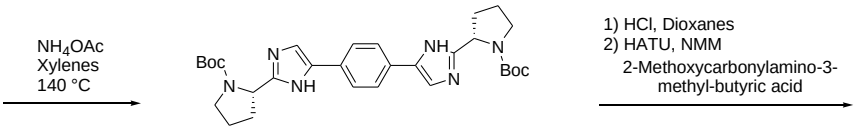
Приклад AX



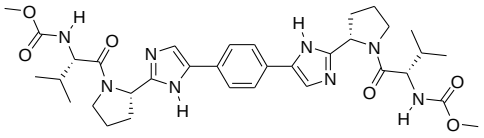
1,4-Diacetylbenzene

2-Bromo-1-[4-(2-bromo-acetyl)-phenyl]-ethanone

Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-{2-[4-(1-*tert*-butoxycarbonyl-pyrrolidine-2-carbonyloxycarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl} ester 1-*tert*-butyl ester



1-[2-(5-{4-[2-(1-tert-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanone



(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-Бром-1-[4-(2-бромацетил)-феніл]-етанон: До розчину Br_2 (1,27 мл.,24,66 ммоль) в НОАс (12 мл) додавали 1,4-діацетилбензол (2,00 г, 12,33 ммоль). Після перемішування впродовж 2 год. реакційну суміш розбавляли водою і збирали преципітат шляхом фільтрування. Потім неочищений продукт перекристалізовували з толуолу з одержанням 2-бром-1-[4-(2-бромацетил)-феніл]-етанону (2,87 г, 8,97 ммоль, 73 % вихід). ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,13 (s, 4H), 5,01 (s, 4H).

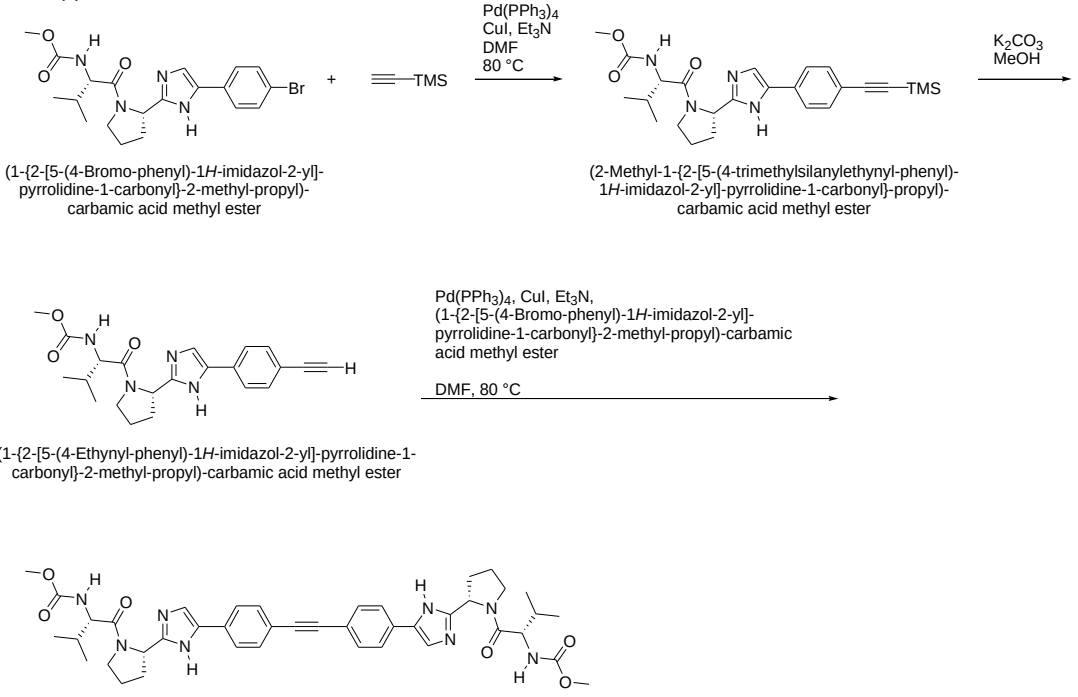
Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-{2-[4-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-карбонілоксикарбоніл)-феніл]-2-оксоетилового} ефіру 1-трет-бутиловий ефір: Суспензію 2-бром-1-[4-(2-бромацетил)-феніл]-етанону (2,87 г, 8,97 ммоль) в CH_3CN (15 мл) по краплях додавали до розчину піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (3,85 г, 17,9 ммоль) і триетиламіну (2,49 мл.,17,9 ммоль) в CH_3CN (30 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин, після чого концентрували і очищали хроматографією на силікагелі (20-60 % градієнт

EtOAc- гексани) з одержанням піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-{2-[4-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-карбонілоксикарбоніл)-феніл]-2-оксоетилового} ефіру 1-трет-бутилового ефіру (4,91 г, 8,34 ммоль, 93 % вихід). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,11 (s, 4H), 5,69-5,50 (m, 4H), 4,37-4,32 (m, 2H), 3,42-3,29 (m, 6H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

1-[2-(5-{4-[2-(1-Трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-іл]-етанон: Розчин піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-{2-[4-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-карбонілоксикарбоніл)-феніл]-2-оксоетилового} ефіру 1-трет-бутилового ефіру (4,91 г, 8,35 ммоль) і ацетату амонію (6,44 г, 8,36 ммоль) в ксилолах (42 мл) нагрівали до 140 °С впродовж ночі в закупореній колбі високого тиску. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли EtOAc і і промивали насиченим $NaHCO_3$ і сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na_2SO_4, після чого концентрували. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (градієнт 3-10 % MeOH-CH_2Cl_2) з одержанням 1-[2-(5-{4-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-іл]-етанону (1,58 г, 2,87 ммоль, 34 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{30}H_{41}N_6O_4$: 549,3 (M+H$^+$); експеримент: 549,3 (M+H$^+$).

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 1-[2-(5-{4-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-іл]-етанону (500 мг, 0,91 ммоль) в діоксанах (5 мл) додавали 4Н HCl в діоксанах (3 мл). Суспензію перемішували впродовж 2 годин, після чого концентрували з одержанням HCl солі сирого аміну (530 мг). До порції сирого аміну (200 мг, 0,41 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали N-метилморфолін (270 мкл, 2,44 ммоль). Після повного розчинення матеріалу додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (144 мг, 0,82 ммоль) і HATU (312 мг, 0,82 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години реакцію гасили AcOH, після чого очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (10-85 % MeCN-H_2O; модифікатор 0,1 % оцтова кислота) з одержанням (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (56 мг, 0,085 ммоль, 21 % вихід). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 11,68 (s, 2H), 7,62 (m, 4H), 7,41 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 5,07-5,05 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 2,13 (m, 4H), 1,95 (m, 6H), 0,90 (d, 6H), 0,85 (d, 6H). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{34}H_{47}N_8O_6$: 663,4 (M+H$^+$); експеримент: 663,1 (M+H$^+$).

Приклад AY



(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(2-Methyl-1-{2-[5-(4-trimethylsilanylethynyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Ethynyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

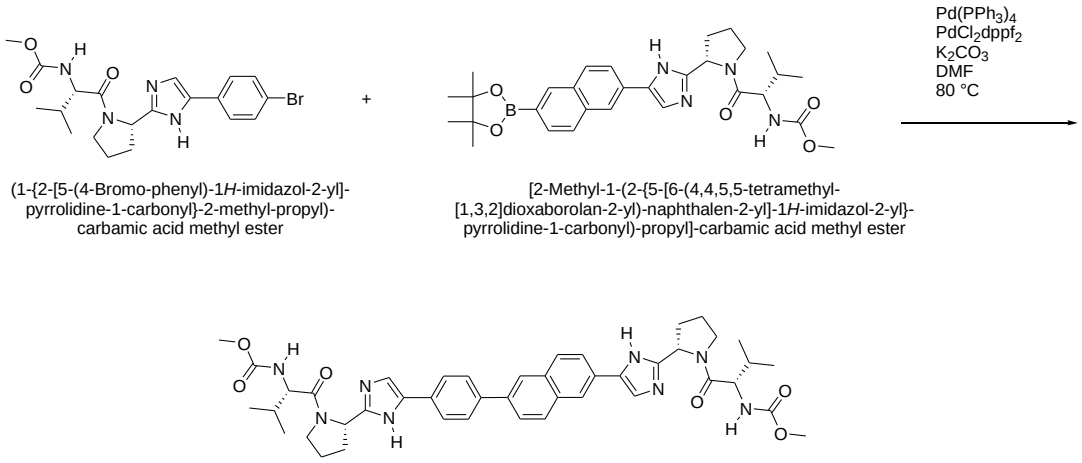
(2-Метил-1-{2-[5-(4-триметилсиланілетилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-

піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (5,00 г, 11,1 ммоль), TMS-ацетилену (7,90 мл.,55,5 ммоль) і триетиламіну (4,64 мл.,33,3 ммоль) в ДМФА (56 мл) дегазували газуватим N_2 впродовж 20 хвилин до дегазованого розчину додавали $Pd(PPh_3)_4$ (1,28 г, 1,11 ммоль) і CuI (106 мг, 0,56 ммоль). Колбу високого тиску закупорювали, а потім нагрівали при 80 °C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували, а потім розбавляли EtOAc і промивали водою. Водну фазу двічі піддавали оберненій екстракції, після чого об'єднували органічні фази і сушили над Na_2SO_4. Після концентрування неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (градієнт 10-80 % EtOAc-гексани) з одержанням (2-метил-1-{2-[5-(4-триметилсиланілетилфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (3,08 г, 6,60 ммоль, 59 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{25}H_{35}N_4O_3Si$: 467,3 (M+H$^+$); експеримент: 467,1 (M+H$^+$).

(1-{2-[5-(4-Етинілфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До (2-метил-1-{2-[5-(4- триметилсиланілетилфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (3,08 г, 6,60 ммоль) в MeOH додавали K_2CO_3 (1,82 г, 13,2 ммоль). Після перемішування впродовж 5 год. реакційну суміш фільтрували, а потім концентрували. Залишок розбавляли EtOA, а потім промивали H_2O. Водну фазу двічі піддавали оберненій екстракції EtOAc, потім об'єднували органічні фази, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (градієнт 5-10 % MeOH-CH_2Cl_2) з одержанням (1-{2-[5-(4-етинілфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (2,62 г, 6,6 ммоль, кількісний вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{22}H_{27}N_4O_3$: 395,2 (M+H$^+$); експеримент: 395,2 (M+H$^+$).

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (947 мг, 2,11 ммоль), (1-{2-[5-(4-етинілфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (1,00 г, 2,53 ммоль), і триетиламіну (882 мкл, 6,33 ммоль) в ДМФА (13 мл) дегазували газуватим N_2 впродовж 20 хвилин до дегазованого розчину додавали $Pd(PPh_3)_4$ (244 мг, 0,21 ммоль) і CuI (40 мг, 0,21 ммоль). Колбу високого тиску закупорювали, а потім нагрівали при 80 °C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували, а потім розбавляли EtOAc і промивали водою. Водну фазу двічі піддавали оберненій екстракції, після чого об'єднували органічні фази і сушили над Na_2SO_4. Після концентрування Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (градієнт 0-20 % MeOH-EtOAc), а потім обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (10-85 % MeCN-H_2O; модифікатор 0,1 % оцтова кислота) з одержанням [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (600 мг, 1,00 ммоль, 47 % вихід). ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 11,84 (s, 2H), 7,75 (d, 4H), (7,56 (s, 2H), 7,47 (d, 4H), 7,28 (d, 2H), 5,06 (m, 2H), 4,06-4,04 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 2,14 (m, 4H) 2,00-1,90 (m, 6H), 0,89 (d, 6H), 0,84 (d, 6H). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{51}N_8O_6$: 763,4 (M+H$^+$); експеримент: 763,4 (M+H$^+$).

Приклад AZ



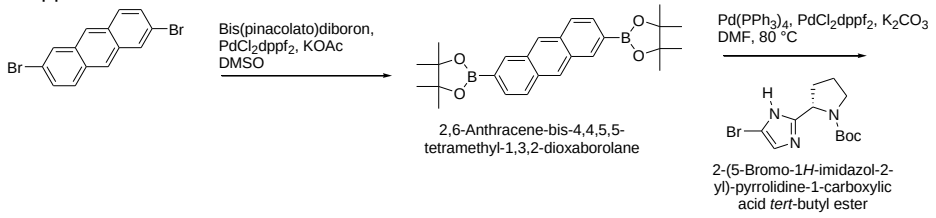
(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[2-Methyl-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

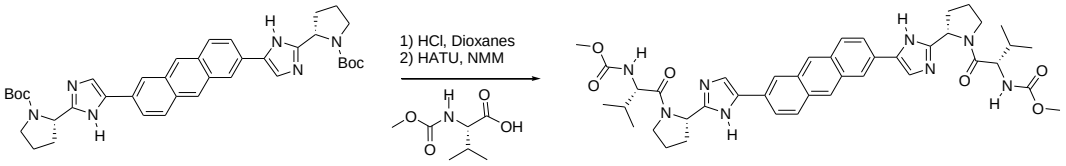
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафтален-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (244 мг, 0,54 ммоль), [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафтален-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (270 мг, 0,49 ммоль) і водного K_2CO_3 (490 мкл 2М розчину, 0,98 ммоль) в толуолі (3 мл) і ДМФА (1 мл) дегазували газуватим N_2 впродовж 20 хвилин до дегазованого розчину додавали $Pd(PPh_3)_4$ (31 мг, 0,027 ммоль) і $PdCl_2$(dppf) (20 мг, 0,027 ммоль), а потім реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакцію гасили оцтової кислотою, фільтрували, і концентрували. Сирий продукт очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (10-85 % MeCN-H_2O; модифікатор 0,1 % оцтова кислота) з одержанням [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафтален-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (149 мг, 0,19 ммоль, 35 % вихід). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 11,82 (s, 1Н), 11,79 (s, 1Н), 8,21-8,16 (m, 2Н), 7,92-7,79 (m, 8Н), 7,62 (s, 1Н), 7,54 (s, 1Н), 7,31-7,29 (m, 2Н), 5,10 (m, 2Н), 4,09-4,07 (m, 2Н), 3,82 (m, 4Н), 3,54 (s, 6Н), 2,20-1,85 (m, 10Н), 0,95-0,86 (m, 12Н). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{53}N_8O_6$: 789,4 ($M+H^+$); експеримент: 789,2 ($M+H^+$).

Приклад АА1



2,6-Anthracene-bis-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

2-(5-Bromo-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



1-[2-(5-{6-[2-(1-1-tert-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-anthracen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanone

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-anthracen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

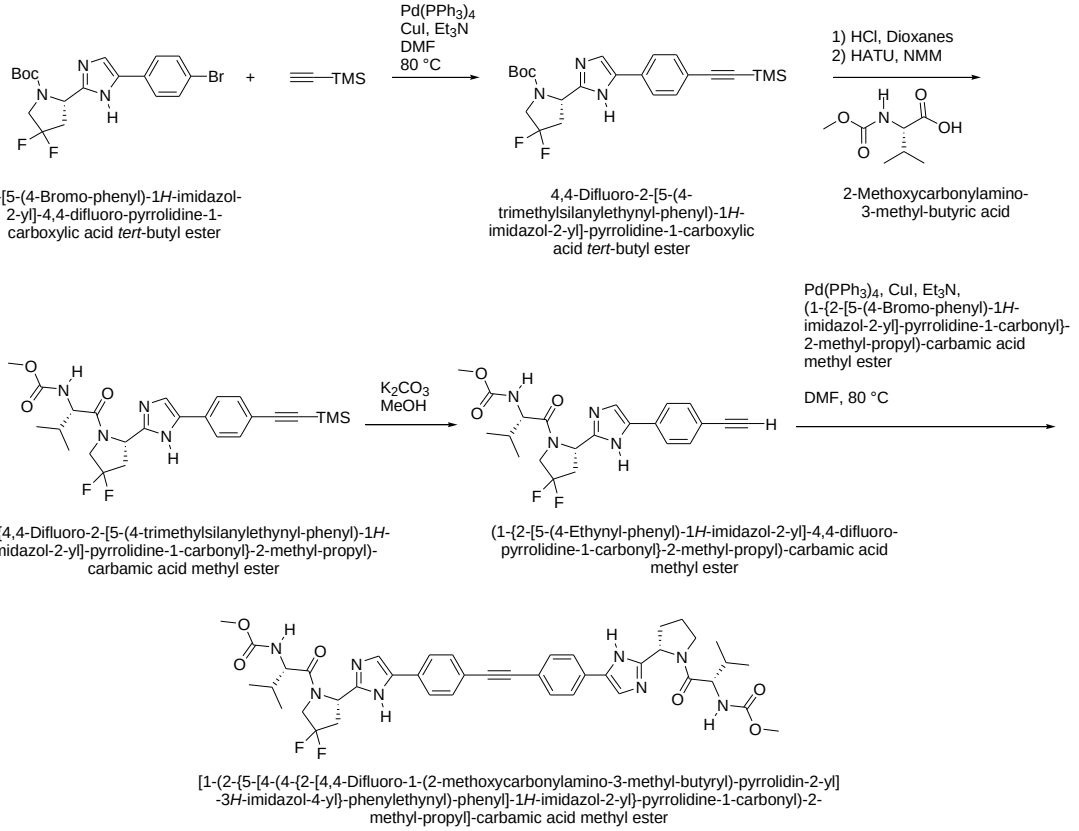
2,6-Антрацен-біс-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан: суміш 2,6-дибромоантрацену (500 мг, 1,49 ммоль), біс(пінаколато)диборону (756 мг, 2,98 ммоль) і KOAc (585 мг, 5,96 ммоль) в ДМСО (10 мл) дегазували газуватим N_2 впродовж 20 хвилин до дегазованого розчину додавали $PdCl_2$(dppf) (55 мг, 0,075 ммоль), а потім реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш вливали в H_2O і екстрагували

CH_2Cl_2. Збирали органічну фазу, а потім промивали H_2O і сольовим розчином. Після сушіння на Na_2SO_4 органічну фазу концентрували, а потім очищали хроматографією на силікагелі (градієнт 30-100 % CH_2Cl_2-гексани) з одержанням 2,6-антрацен-біс-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (241 мг, 0,56 ммоль, 38 % вихід). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,57 (s, 2H), 8,46 (s, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

1-[2-(5-{6-[2-(1-1-Трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-антрацен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-іл]-етанон: Розчин 2,6-антрацен-біс-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (241 мг, 0,56 ммоль), 2-(5-бром-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (531 мг, 1,68 ммоль) і вод K_2CO_3 (1,12 мл 2М розчину, 2,24 ммоль) в толуолі (6 мл) і ДМФА (1 мл) дегазували газуватим N_2 впродовж 20 хвилин до дегазованого розчину додавали $Pd(PPh_3)_4$ (32 мг, 0,028 ммоль) і $PdCl_2$(dppf) (21 мг, 0,028 ммоль), а потім реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували. Сирий матеріал розбавляли EtOAc, а потім і промивали насиченим $NaHCO_3$. Водну фазу двічі піддавали оберненій екстракції, а потім органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Сирий продукт очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (20-80 % MeCN-H_2O; модифікатор 0,1 % оцтова кислота) з одержанням 1-[2-(5-{6-[2-(1-1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-антрацен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-іл]-етанону (117 мг, 0,18 ммоль, 32 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{38}H_{45}N_6O_4$: 649,4 (M+H$^+$); експеримент: 648,9 (M+H$^+$).

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-антрацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 1-[2-(5-{6-[2-(1-1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-антрацен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-іл]-етанону (117 мг, 0,18 ммоль) в діоксанах (5 мл) додавали 4Н HCl в діоксанах (180 мкл, 0,72 ммоль). Суспензію впродовж ночі, після чого концентрували з одержанням HCl солі неочищеного аміну. До зазначеного аміну в ДМФА (3 мл) додавали N-метилморфолін (119 мкл, 1,08 ммоль). Після повного розчинення матеріалу додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (76 мг, 0,43 ммоль) і HATU (151 мг, 0,40 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакцію гасили AcOH, після чого очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (15-70 % MeCN-H_2O; модифікатор 0,1 % оцтова кислота) з одержанням (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-антрацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (46 мг, 0,098 ммоль, 54 % вихід). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 11,84 (s, 2H), 8,38 (s, 2H), 8,31 (s, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,12 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,55 (s, 6H), 2,18-1,95 (m, 10 H), 0,96 (d, 6H), 0,88 (d, 6H). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{51}N_8O_6$: 763,4 (M+H$^+$); експеримент: 763,1 (M+H$^+$).

Приклад АВ1



2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4,4-difluoro-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4,4-Difluoro-2-[5-(4-trimethylsilanylethynyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

(1-{4,4-Difluoro-2-[5-(4-trimethylsilanylethynyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Ethynyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4,4-difluoro-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-Difluoro-1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

4,4-Дифтор-2-[5-(4-триметилсиланілетил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Розчин 2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4,4-дифторпіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (700 мг, 1,56 ммоль), TMS-ацетилену (1,11 мл., 7,79 ммоль) і триетиламіну (1,1 мл.,7,8 ммоль) в ДМФА (8 мл) дегазували газуватим N_2 впродовж 20 хвилин до дегазованого розчину додавали $Pd(PPh_3)_4$ (180 мг, 0,16 ммоль) і CuI (14,8 мг, 0,078 ммоль). Колбу високого тиску закупорювали, а потім нагрівали при 80 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували, а потім розбавляли EtOAc і промивали водою. Водну фазу двічі піддавали оберненій екстракції, після чого об'єднували органічні фази і сушили над Na_2SO_4. Після концентрування Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (градієнт 10-50 % EtOAc-гексани) з одержанням 4,4-дифтор-2-[5-(4-триметилсиланілетил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (547 г, 1,23 ммоль, 79 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{23}H_{30}F_2N_3O_2Si$: 446,2 ($M+H^+$); експеримент: 445,8 ($M+H^+$).

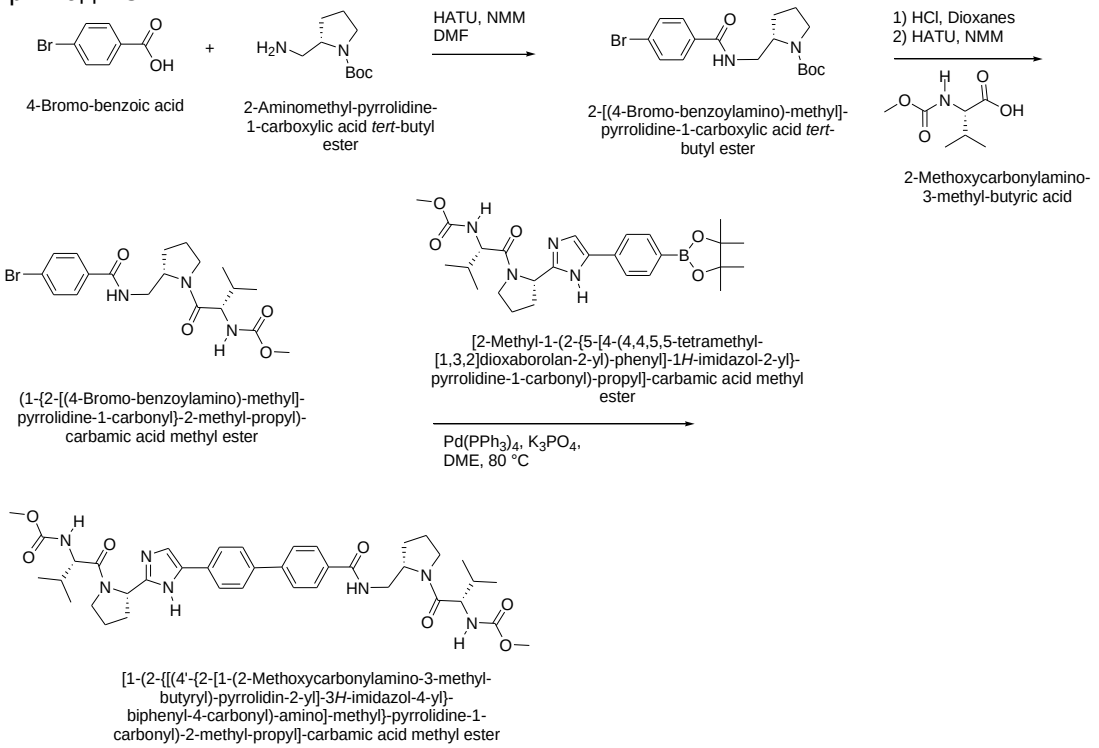
(1-{4,4-Дифтор-2-[5-(4- триметилсиланілетилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 4,4-дифтор-2-[5-(4-триметилсиланілетилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (547 мг, 1,23 ммоль) в діоксанах (6 мл) додавали 4Н HCl в діоксанах (1,65 мл.,6,6 ммоль). Суспензію перемішували впродовж ночі, після чого концентрували з одержанням HCl солі сирого аміну. До зазначеного аміну в ДМФА (5 мл) додавали N-метилморфолін (406 мкл, 3,69 ммоль). Після повного розчинення матеріалу додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (236 мг, 1,35 ммоль) і HATU (513 мг, 1,35 ммоль). Після перемішування впродовж 2 годин реакційну суміш концентрували, а потім розбавляли EtOAc і промивали H_2O. Водну фазу двічі піддавали оберненій екстракції, а потім органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4, і концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі (градієнт 20-60 % EtOAc-гексани) з одержанням (1-{4,4-дифтор-2-[5-(4-триметилсиланілетилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (412 мг, 0,82 ммоль, 67 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{25}H_{33}F_2N_4O_3Si$: 503,2 ($M+H^+$); експеримент: 503,2 ($M+H^+$).

(1-{2-[5-(4-Етинілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4,4-дифторпіролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До (1-{4,4-дифтор-2-[5-(4- триметилсиланілетилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (412 мг, 0,82 ммоль) в МеОН (8 мл) додавали K_2CO_3 (227 мг, 1,64 ммоль). Після перемішування впродовж 5 год. реакційну суміш фільтрували, після чого концентрували. Залишок розбавляли

EtOA, а потім промивали H_2O. Водну фазу піддавали оберненій екстракції EtOAc двічі, потім об'єднували органічні фази, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, і концентрували. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (градієнт 20-80 % EtOAc-гексани) з одержанням (1-{2-[5-(4-етиніл-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (371 мг, 0,82 ммоль, кількісний вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$: 431,2 ($M+H^+$); експеримент: 431,1 ($M+H^+$).

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-Дифтор-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (400 мг, 0,89 ммоль), (1-{2-[5-(4-етинілфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (371 мг, 0,89 ммоль), і триетиламіну (372 мкл, 2,67 ммоль) в ДМФА (8 мл) дегазували газуватим N_2 впродовж 20 хвилин до дегазованого розчину додавали $Pd(PPh_3)_4$ (103 мг, 0,089 ммоль) і CuI (17 мг, 0,089 ммоль). Колбу високого тиску закупорювали, а потім нагрівали при 80 °C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакцію гасили AcOH, після чого очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (10-70 % MeCN-H_2O; модифікатор 0,1 % оцтова кислота), хроматографією на силікагелі (градієнт 0-10 % MeOH-EtOAc) з одержанням [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-дифтор-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (231 мг, 0,29 ммоль, 33 % вихід). ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 12,04 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 6H), 7,28 (d, 2H), 5,29 (t, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,93 (t, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,14-1,88 (m, 6H), 0,90-0,84 (m, 12H). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{49}N_8O_6$: 799,4 ($M+H^+$); експеримент: 799,0 ($M+H^+$).

Приклад АС1



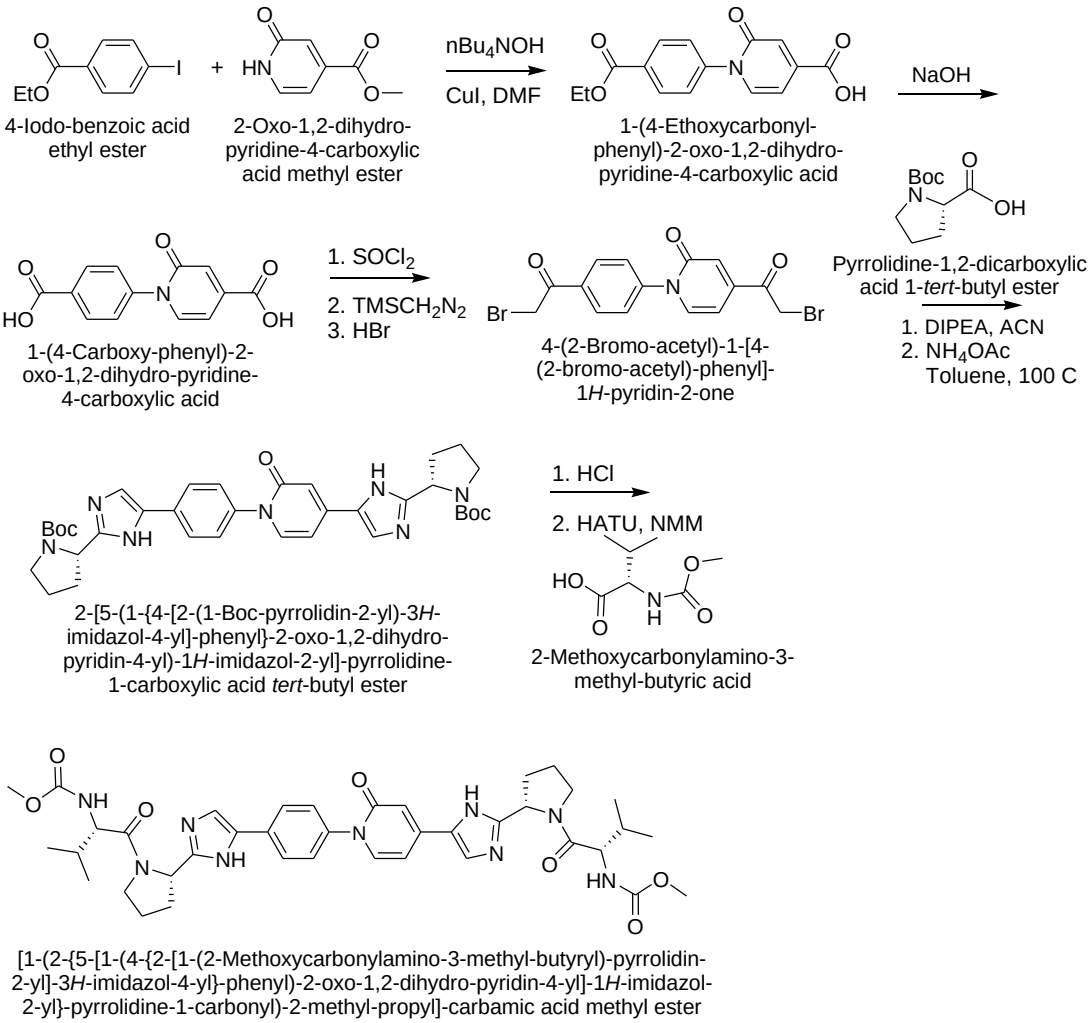
2-[(4-Бромбензоїламіно)-метил]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До 2-амінометил-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,00 г, 4,97 ммоль) і 4-бромбензойної кислоти (996 мг, 4,97 ммоль) в ДМФА (25 мл) додавали N-метилморфолін (655 мкл, 5,96 ммоль) і HATU (1,89 г, 4,97 ммоль). Після перемішування впродовж 3 годин реакційну суміш концентрували, а потім розбавляли EtOAc і промивали 1N HCl, насиченим $NaHCO_3$ і сольовим розчином. Органічну фазу екстрагували, а потім сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (градієнт 20-50 % EtOAc: гексани) з одержанням 2-[(4-бромбензоїламіно)-метил]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового

ефіру (1,91 г, 4,97 ммоль, кількісний вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{17}H_{24}BrN_2O_3$: 383,1 (M+H$^+$); експеримент: 383,6 (M+H$^+$).

(1-{2-[(4-Бромбензоїламіно)-метил]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 2-[(4-бромбензоїламіно)-метил]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,00 г, 2,61 ммоль) в діоксанах (15 мл) додавали 4Н HCl в діоксанах (5 мл.,20 ммоль). Розчин перемішували впродовж ночі, після чого концентрували з одержанням HCl солі сирого аміну. До зазначеного аміну в ДМФА (13 мл) додавали N-метилморфолін (574 мкл, 5,22 ммоль), 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (457 мг, 2,61) і HATU (992 мг, 2,61 ммоль). Після перемішування впродовж 2 годин реакційну суміш концентрували, а потім розбавляли EtOAc і промивали 1N HCl, насиченим $NaHCO_3$, і сольовим розчином. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі (100 % EtOAc) з одержанням (1-{2-[(4-бромбензоїламіно)-метил]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (950 мг, 2,18 ммоль, 84 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{19}H_{27}BrN_3O_4$:440,1 (M+H$^+$); експеримент: 440,2 (M+H$^+$).

[1-(2-{[(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-карбоніл)-аміно]-метил}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин (1-{2-[(4-бромбензоїламіно)-метил]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (104 мг, 0,24 ммоль), [2-метил-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (117 мг, 0,24 ммоль) і вод. K_3PO_4 (480 мкл 2М розчину, 0,96 ммоль) в DME (3 мл) дегазували газуватим N_2 впродовж 20 хвилин до дегазованого розчину додавали $Pd(PPh_3)_4$ (13,9 мг, 0,012 ммоль), а потім реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували і очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (15-60 % MeCN-H_2O; модифікатор 0,1 % оцтова кислота) з одержанням [1-(2-{[(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-карбоніл)-аміно]-метил}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (26 мг, 0,036 ммоль, 15 % вихід). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 11,8 (s, 1Н), 8,61 (m, 1Н), 7,94-7,73 (m, 9Н), 7,34 (d, 1Н), 7,29 (d, 1Н), 5,08 (m, 1Н), 4,23 (t, 1Н), 4,30 (m, 1Н), 4,07 (t, 1Н), 4,01 (t, 1Н), 4,07-4,01 (m, 1Н), 3,18 (m, 2Н), 3,73-3,70 (m, 1Н), 3,61 (m, 1Н), 3,63 (s, 3Н), 3,61 (s, 3Н), 2,16-1,81 (m, 10Н), 0,90-0,84 (m, 12Н). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{39}H_{52}N_7O_7$: 730,4 (M+H$^+$); експеримент: 730,1 (M+H$^+$).

Приклад AD1



1-(4-Етоксикарбонілфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-карбонова кислота: Суміш 2-оксо-1,2-дигідро-піридин-4-карбонової кислоти метилового ефіру (2,00 г), 1,0М тетрабутиламонію гідроксиду в H_2O (13 мл) і толуолі (50 мл) перемішували впродовж 2 годин при температурі навколишнього середовища. Суміш концентрували і упарювали разом з толуолом (3×100 мл) і сушили у високому вакуумі. До залишку додавали 4-йод-бензойної кислоти бутилового ефіру (2,40 г) і упарювали разом з толуолом (2 × 20 мл). Додавали йодид міді (0,829 г.) і ДМФА (10 мл), і нагрівали реакційну суміш при 95 °С впродовж 18 годин, захищаючи від світла. До охолодженої реакційної суміші додавали 3Н гідроксид амонію і екстрагували дихлорметаном (4х). Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 0 до 5 % метанол/дихлорметан + 1 % триетиламін) з одержанням 1-(4-етоксикарбонілфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-карбонової кислоти (1,155 г.) у вигляді солі триетиламонію: РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{15}H_{12}NO_5$: 286,27 (M-H$^+$); експеримент: 286,1 (M-H$^+$).

1-(4-Карбоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-карбонова кислота: До розчину 1-(4-етоксикарбоніл-феніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-карбонової кислоти (1,155 г.) в ТГФ (20 мл) при 0 °С додавали 5 мг ідроксиду натрію (1,19 мл) і перемішували суміш впродовж ночі при температурі навколишнього середовища. Підкислювали реакційну суміш до рН 1 концентрованою HCl, що приводило до утворення преципітату. Тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали H_2O і сушили в високому вакуумі з одержанням 1-(4-карбокси-феніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-карбонової кислоти (0,7196 г).

РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{13}H_8NO_5$: 258,2 (M-H$^+$); експеримент: 258,1 (M-H$^+$).

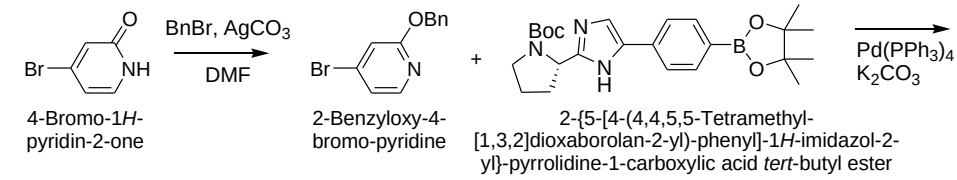
4-(2-бромацетил)-1-[4-(2-бромацетил)-феніл]-1Н-піридин-2-он: Суміш 1-(4-карбоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-карбонової кислоти (0,696 г.) і оксалілхлориду (2,34 мл) в дихлорметані (20 мл), що включав ДМФА (4 краплі) перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 4 годин, потім концентрували і упарювали разом з толуолом (3х) і сушили у високому вакуумі. Отриманий залишок суспендували в дихлорметані

(10 мл) при 0 °С і обробляли 2,0 М триметилсилілдіазометаном в ефірі (4,0 мл) впродовж 15 хвилин з одержанням коричневої суміші. Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища впродовж ночі, а потім концентрували. Отриману коричневу тверду речовину суспендували в етилацетаті (10 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали 5,7 М HBr в оцтовій кислоті впродовж 5 хвилин і реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища впродовж 1 год. Додавали твердий бікарбонат натрію (0,3 г.) і перемішували впродовж 30 хвилин додавали воду, в результаті чого одержували двофазну суміш з коричневим преципітатом. Тверді речовини видаляли шляхом фільтрування і екстрагували фільтрат дихлорметаном (2х), сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 30 до 80 % етилацетат/гексани) з одержанням 4-(2-бромацетил)-1-[4-(2-бромацетил)-феніл]-1Н-піридин-2-он (0,555 г). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{15}H_{12}Br_2NO_3$: 414,06 (M+H$^+$); експеримент: 411,9, 413,9, 415,8 (M+H$^+$).

2-[5-(1-{4-[2-(1-Вос-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 4-(2-бромацетил)-1-[4-(2-бромацетил)-феніл]-1Н-піридин-2-ону, (0,555 г.) піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (0,6 г.) і діізопропіламіну (0,48 мл) в ацетонітрилі (10,8 мл) перемішували впродовж 2 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином і піддавали оберненій екстракції етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали розбавленим сольовим розчином (2х), сушили ($MgSO_4$) і концентрували з одержанням коричневого масла (1,034 г). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{35}H_{42}N_3O_{11}$: 680,73 (M-H$^+$); експеримент: 680,3 (M-H$^+$). Залишок розчиняли в толуолі (5,5 мл) і додавали ацетату амонію (2,066 г.). Реакційну суміш перемішували при 100 °С впродовж 2 годин, а потім концентрували. Залишок розділяли між дихлорметаном і розбавленим розчином бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували дихлорметаном, що містить метанол (3х), і об'єднаний органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 0 до 15 % метанол/дихлорметан) з одержанням 2-[5-(1-{4-[2-(1-Вос-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,098 г). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{35}H_{44}N_7O_5$: 642,76 (M+H$^+$); експеримент: 642,1 (M+H$^+$).

[1-(2-{5-[1-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[5-(1-{4-[2-(1-Вос-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,098 г.) в дихлорметані (6,0 мл) обробляли 4Н HCl в діоксані (2,0 мл) впродовж 90 хвилин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі під вакуумом. Залишок розчиняли в ДМФА (2,0 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,055 г), 4-метилморфолін (0,099 мл), а потім HATU (0,116 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 90 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію. Водний шар піддавали оберненій екстракції дихлорметаном, об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням [1-(2-{5-[1-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,037 г): ^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,14 (s, 2Н), 7,88 (d, J=8,4, 2Н), 7,79 (d, J=7,2, 1Н), 7,63 (d, J=8,4, 2Н), 7,35-7,30 (m, 2Н), 6,88 (s, Н), 6,74 (d, J=8,4, 1Н), 5,13-5,10 (m, 2Н), 3,90-3,80 (m, 8Н), 3,53 (s, 6Н), 2,40-2,01 (m, 10Н), 0,83-0,75 (m, 12 Н); РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{39}H_{50}N_9O_7$:756,86 (M+H$^+$); експеримент: 756,3 (M+H$^+$).

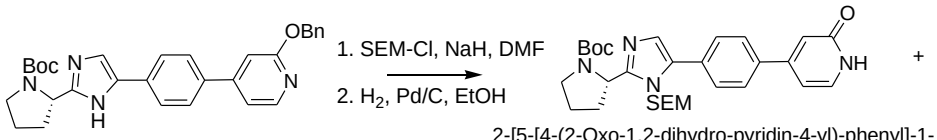
Приклад АЕ1



4-Bromo-1*H*-pyridin-2-one

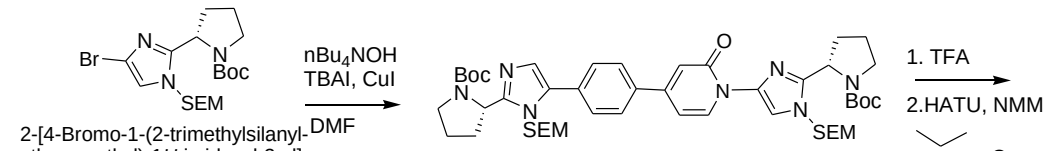
2-Benzyloxy-4-bromo-pyridine

2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-{5-[4-(2-Benzyloxy-pyridin-4-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

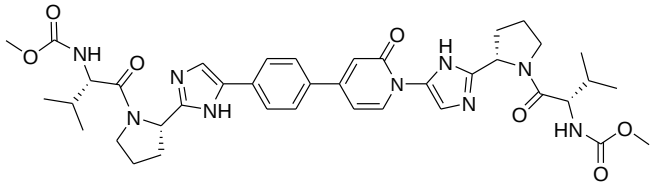
2-[5-[4-(2-Oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-phenyl]-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-[4-Bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[4-(4-{4-[2-(1-*tert*-butylcarbamyl-pyrrolidin-2-yl)-3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-phenyl}-2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

2-Бензилокси-4-бромпіридин: Суміш 4-бром-1Н-піридин-2-ону (0,613 г), карбонату срібла (0,63 г.) і бензилброміду (0,50 мл) в бензолі (10 мл) нагрівали при 50 °С впродовж 24 годин, забезпечуючи захист від світла. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар CELITE, який промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 0 до 10 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-бензилокси-4-бромпіридину (0,6043 г): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{12}H_{11}BrNO$:265,12 (M+H$^+$); експеримент: 263,8, 265,8 (M+H$^+$).

2-{5-[4-(2-Бензилоксипіридин-4-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-бензилокси-4-бромпіридину (0,292 г), 2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,533 г, одержаного відповідно до WO2008021927 A2) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,064 г.) у воді, розчині K_2CO_3/диметоксіетані (1,82 мл/5,0 мл), нагрівали при 80-90 °С впродовж 8 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 20 до 80 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-{5-[4-(2-бензилоксипіридин-4-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,530 г): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{30}H_{33}N_4O_3$: 497,6 (M+H$^+$); експеримент: 497,0 (M+H$^+$).

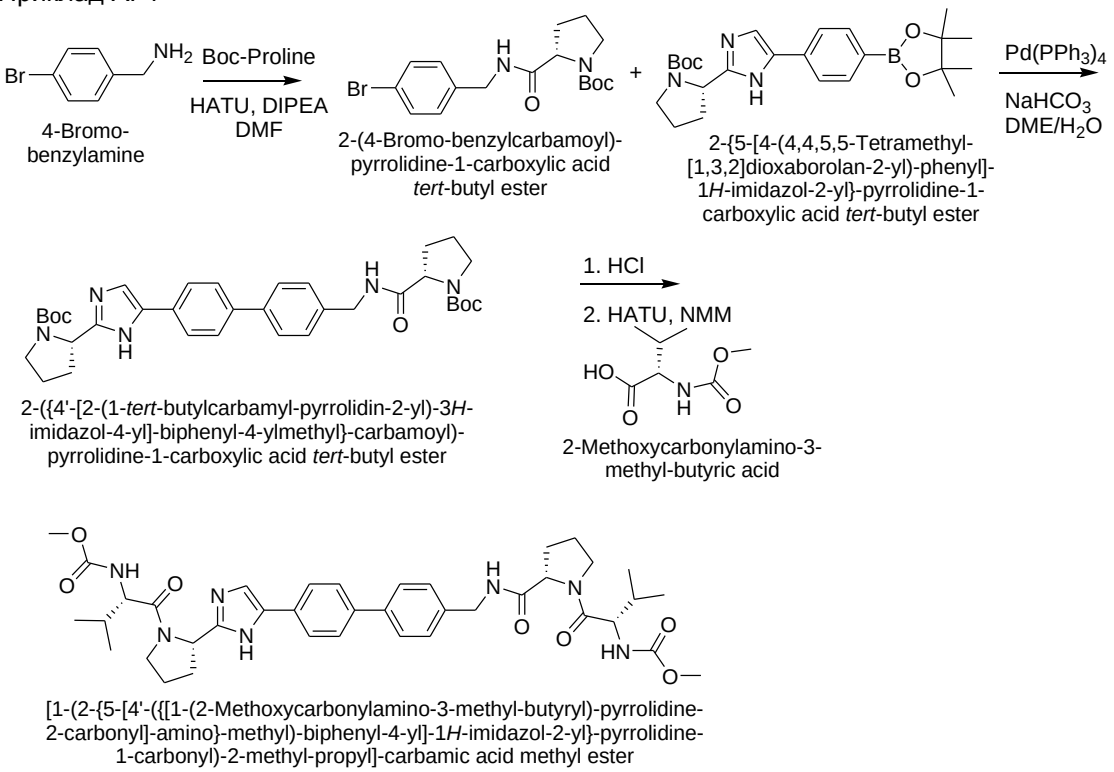
2-[5-[4-(2-Оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-феніл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До розчину 2-{5-[4-(2-бензилоксипіридин-4-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,530 г.) в ДМФА (5,0 мл) при 0 °С додавали 60 % гідриду натрію (0,047 г). Після перемішування впродовж 5 хвилин, додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин додавали насичений хлорид амонію і екстрагували суміш етилацетатом (2х). Органічний шар промивали 5 % розчином хлориду літію (2х), сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$). Концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 20 до 80 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-[5-[4-(2-

бензилоксипіридин-4-іл)-феніл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,495 г). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{36}H_{47}N_4O_4Si$: 627,87 (M+H$^+$); експеримент: 627,1 (M+H$^+$). Суміш 2-[5-[4-(2-бензилоксипіридин-4-іл)-феніл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,495 г.) і 10 % Pd/C (0,023 г.) в етанолі (5,5 мл) перемішували в атмосфері водню впродовж 1 год. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite, який промивали метанолом. Фільтрат концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 0 до 10 % метанол/етилацетат) з одержанням 2-[5-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-феніл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,3027 г): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{29}H_{41}N_4O_4Si$: 537,47 (M+H$^+$); експеримент: 537,0 (M+H$^+$).

2-[4-(4-{4-[2-(1-Трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3H-імідазол-4-іл]-феніл}-2-оксо-2H-піридин-1-іл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До розчину 2-[5-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-феніл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,3027 г.) в етанолі (5,0 мл) додавали тетрабутиламонію гідроксид (0,375 мл 1,5 М розчину). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год., потім концентрували з одержанням безбарвного масла. Залишок ліофілізували з ацетонітрилу з одержанням жовтого залишку. До цього залишку додавали 2-[4-бром-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,301 г, підготовлений шляхом проведення реакції 2-(4-бром-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (одержаного відповідно до WO2008021927 A2) з 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлоридом із застосуванням гідриду натрію в ДМФ) і упарювали суміш з толуолом (15 мл). ДМФА (1,0 мл), додавали йодид міді (I) (0,035 г.) і реакційну суміш перемішували при 95 °C впродовж 24 годин, забезпечуючи захист від світла. До реакційної суміші додавали тетрабутиламонію йодид (50 мг) і реакція продовжувалась впродовж 2 днів. Додавали ще 2-[4-бром-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,35 г.) і йодид міді (I) (0,050 г.), і реакція продовжувалась впродовж 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом і промивали 3N гідроксидом амонію. Водну фазу піддавали оберненій екстракції етилацетатом (2x). Об'єднаний органічний шар промивали 3N гідроксидом амонію, H_2O, сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$), після чого концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 0 до 10 % ізопропанол/гексан) з одержанням неочищеного продукту, який повторно очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 25 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням 2-[4-(4-{4-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3H-імідазол-4-іл]-феніл}-2-оксо-2H-піридин-1-іл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,042g): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{72}N_7O_7Si_2$: 903,28 (M+H$^+$); експеримент: 902,2, 903,2 (M+H$^+$).

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-2-оксо-2H-піридин-1-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[4-(4-{4-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3H-імідазол-4-іл]-феніл}-2-оксо-2H-піридин-1-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,042g) в дихлорметані (1,0 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (0,3 мл) впродовж 7 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж 1 години під вакуумом. Залишок розчиняли в ДМФА (0,7 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,013 г), 4-метилморфолін (0,024 мл), а потім HATU (0,028 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 45 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім додавали ще 4-метилморфолін (0,024 мл). Реакція продовжувалась впродовж 30 хвилин, розбавляли етилацетатом і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію, сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-2-оксо-2H-піридин-1-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,077 мг): ^{1}H-ЯМР:300 МГц, (CD_3OD) δ: 8,48 (d, J=7,2, 1H), 7,96-7,80 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 5,29-5,17 (m, 2H), 4,26-3,88 (m, 8H), 3,66 (s, 6H), 2,60-2,01 (m, 12H), 0,83-0,75 (m, 12 H); РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{39}H_{50}N_9O_7$: 756,86 (M+H$^+$); експеримент: 756,3 (M+H$^+$).

Приклад AF1



2-(4-Бромбензилкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До суміші 4-бромбензиламіну (2,00 г), Boc-L-проліну (2,01 г) і 4-метилморфоліну (3,26 мл) в ДМФА (40 мл) додавали HATU (3,48 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 45 хвилин, потім концентрували, розбавляли дихлорметаном і промивали сумішшю 10:1 H_2O/насиченого розчину бікарбонату натрію. Водний шар піддавали оберненій екстракції дихлорметаном, і об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 50 до 100 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-(4-бромбензилкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (3,38 г): PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{17}H_{24}BrN_2NaO_3$: 405,29 (M+Na$^+$); експеримент: 405,0 (M+Na$^+$).

2-({4'-[2-(1-Трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл метил}-карбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(4-бромбензилкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,257 г), 2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,309 г, підготовленого відповідно до WO2008021927 A2), $NaHCO_3$ (0,186 г.) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,064 г.) в H_2O (2,0 мл)/диметоксіетан (6,0 мл) нагрівали при 80 °C впродовж 16 годин. Реакційну суміш охолоджували і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані, промивали H_2O. Водний шар піддавали оберненій екстракції дихлорметаном, змішаний органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 50 до 100 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-({4'-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл метил}-карбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,280 г): PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{35}H_{46}N_5O_5$: 616,76 (M+H$^+$); експеримент: 616,1 (M+H$^+$).

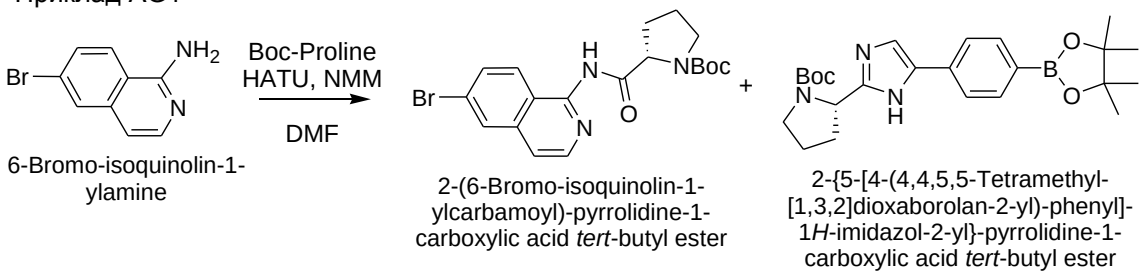
[1-(2-{5-[4'-({[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-метил}-біфеніл-4-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-({4'-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл метил}-карбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,280 г.) в дихлорметані (5,0 мл) обробляли 4H HCl в діоксані (3,0 мл) впродовж 2 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі під вакуумом з одержанням жовтого порошку (0,2548 г). Жовтий порошок (0,129 г.) розчиняли в ДМФА (2,0 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну. кислоту (0,090 г), 4-метилморфолін (0,136 мл), а потім HATU (0,192 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 90 хвилин при температурі навколишнього середовища, а потім концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію. Водний шар піддавали оберненій екстракції дихлорметаном і об'єднані органічні шари сушили

($MgSO_4$), концентрували і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням [1-(2-{5-[4'-({[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-метил}-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,089 мг).

^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (ДМСО-d_6) δ:8,40-8,37 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,4, 2H), 7,72 (d, J=8,1, 2H), 7,63 (d, J=8,4, 2H), 7,37-7,29 (m, 3H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 3H), 4,03-3,95 (m, 4H), 3,90-3,80 (m, 3H), 3,53 (s, 6H), 2,30-1,80 (m, 10H), 0,90 (d, J=6,9, 3H), 0,86 (d, J=6,3, 3H), 0,78 (d, J=6,6, 3H), 0,68 (d, J=6,9, 3H).

РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{39}H_{50}N_7O_7$: 728,86 (M-H$^+$); експеримент: 728,2 (M-H$^+$).

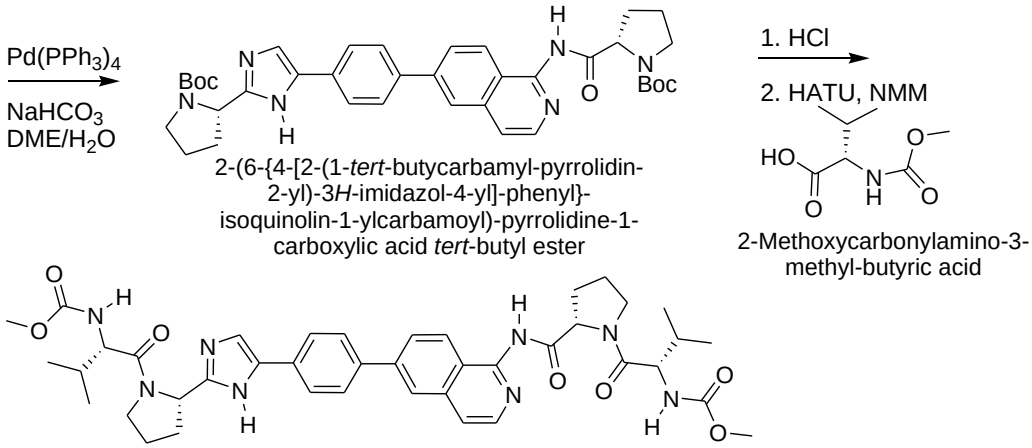
Приклад AG1



6-Bromo-isoquinolin-1-ylamine

2-(6-Bromo-isoquinolin-1-ylcarbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-(6-{4-[2-(1-*tert*-butycarbamyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-phenyl}-isoquinolin-1-ylcarbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

[1-(2-{5-[4-(1-{[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidine-2-carbonyl]-amino}-isoquinolin-6-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

2-(6-Бромізохінолін-1-іл карбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До суміші 6-бромізохінолін-1-іламіну (0,80 г), Boc-L-проліну (0,803 г) і 4-метилморфолін (0,83 мл) в ДМФА (10 мл) додавали HATU (1,39 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 6 годин додавали додаткову кількість Boc-L-проліну (0,803 г), 4-метилморфоліну (0,83 мл) і HATU (1,39 г.), перемішували реакційну суміш впродовж ночі при температурі навколишнього середовища, а потім концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали сумішшю 10:1 H_2O/насичений розчин бікарбонату натрію, 5 % розчином хлориду літію, сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 20 до 70 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-(6-бромізохінолін-1-іл карбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,74 г): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{19}H_{23}BrN_3O_3$: 421,31 (M+H$^+$); експеримент: 419,8, 421,8 (M+H$^+$).

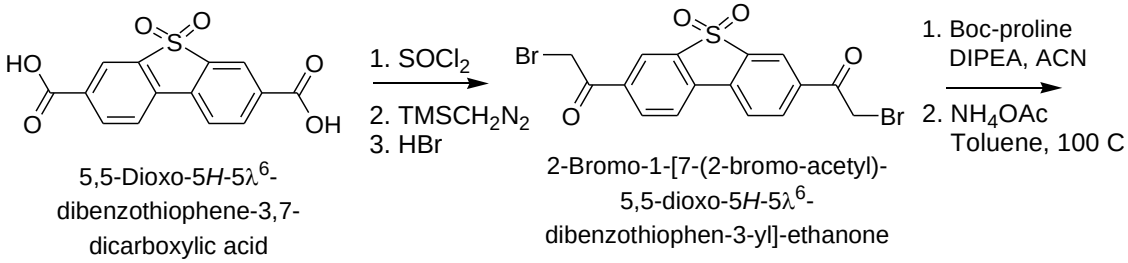
2-(6-{4-[2-(1-Трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-ізохінолін-1-іл карбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(6-бромізохінолін-1-іл карбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,426 г), 2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,405 г, отриманий відповідно до WO2008021927 A2) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,053 г.) в 2М вод. K_2CO_3 (1,4 мл)/диметоксіетан (3,0 мл) нагрівали при 90 °С впродовж 16 годин. Реакційну суміш охолоджували і розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 50 до 100 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-(6-{4-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-

імідазол-4-іл]-феніл}-ізохінолін-1-іл карбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,272 г): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{37}H_{45}N_6O_5$: 653,78 (M+H$^+$); експеримент: 653,1 (M+H$^+$).

[1-(2-{5-[4-(1-{[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-ізохінолін-6-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-(6-{4-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-ізохінолін-1-іл карбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,272 г.) в дихлорметані (5,0 мл) обробляли 4Н HCl в діоксані (5,0 мл) впродовж 2 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і суспендували в етиловому ефірі. Тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали етиловим ефіром і сушили впродовж ночі під вакуумом з одержанням жовтого порошку (0,2279 г). Жовтий порошок (0,1005 г.) розчиняли в ДМФА (1,5 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,061 г), 4-метилморфолін (0,092 мл), а потім HATU (0,130 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім розбавляли етилацетатом і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію, сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$). Органічний шар концентрували і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням [1-(2-{5-[4-(1-{[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-ізохінолін-6-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,093 мг).

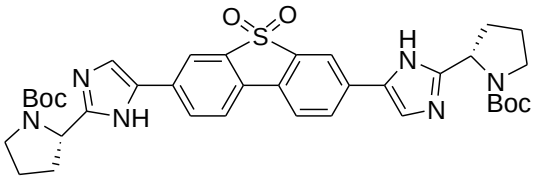
^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,36 (s, 1Н), 8,30-8,15 (m, 2Н), 8,13 (s, 1Н), 8,05-7,95 (m, 3Н), 7,88 (d, J=8,7, 2Н), 7,70 (d, J=8,4, 1Н), 7,32 (d, J=8,7, 1Н), 7,29 (d, J=8,7, 1Н), 5,10-5,05 (m, 1Н), 4,70-4,65 (m, 1Н), 4,10-3,908 (m, 3Н), 4,03-3,95 (m, 4Н), 3,90-3,80 (m, 3Н), 3,49 (s, 6Н), 2,39-1,80 (m, 10Н), 0,90-0,70 (m, 12Н): РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{41}H_{51}N_8O_7$:767,89 (M+H$^+$); експеримент: 767,2 (M+H$^+$).

Приклад АН1

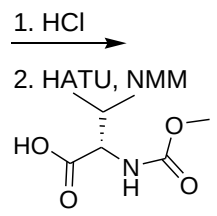


5,5-Dioxo-5*H*-5λ^6-dibenzothiophene-3,7-dicarboxylic acid

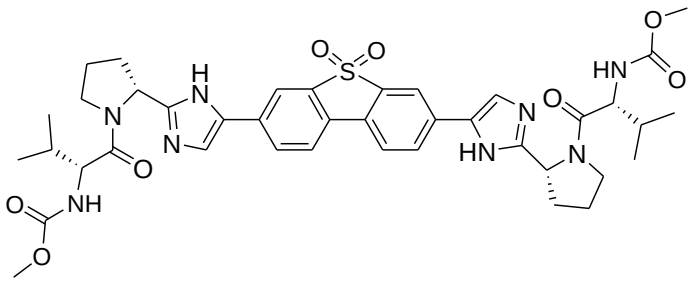
2-Bromo-1-[7-(2-bromo-acetyl)-5,5-dioxo-5*H*-5λ^6-dibenzothiophen-3-yl]-ethanone



2-(5-{7-[2-(1-*tert*butyl-carbamyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-5,5-dioxo-5*H*-5λ^6-dibenzothiophen-3-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-5,5-dioxo-5*H*-5λ^6-dibenzothiophen-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-Бром-1-[7-(2-бромацетил)-5,5-діоксо-5Н-5λ^6-дибензотіофен-3-іл]-етанон: Суміш 5,5-діоксо-5Н-5λ^6-дибензотіофено-3,7-дикарбонової кислоти (10,85 г, одержаний відповідно до OL" Khouk et. Al. Russian J. Org. Chem. 2006, 42(8) 1164-1168), і оксалілхлориду (31,11 мл) в дихлорметані (250 мл), що включав ДМФА (0,2 мл), перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 6 годин. Невелику кількість твердого матеріалу видаляли шляхом фільтрування і концентрували фільтрат з одержанням коричневої твердої речовини.

Коричневу тверду речовину суспендували в дихлорметані і охолоджували до 0 °С. До цієї суміші додавали 2,0М (триметилсиліл)діазометану в гексані (52,5 мл) і нагрівали до температури навколишнього середовища впродовж 16 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням коричневого залишку. Отриманий коричневий залишок суспендували в етилацетаті (200 мл) і охолоджували до 0 °С. Повільно додавали 5,7 мл гідробромоцтової кислоти в оцтовій кислоті (15,3 мл) і перемішували впродовж 1 години при 0 °С, а потім 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш гасили твердим бікарбонатом натрію і перемішували впродовж 30 хвилин до розчину додавали насичений розчин бікарбонату натрію, в результаті чого утворювався коричневий преципітат. Тверду речовину збирали, промивали H_2O, етилацетатом і сушили під вакуумом з одержанням 2-бром-1-[7-(2-бромацетил)-5,5-діоксо-5Н-5λ^6-дибензотіофен-3-іл]-етанону у формі коричневої твердої речовини (25 г): PX-MC-ESI$^-$: розраховано для $C_{16}H_{11}Br_2O_4S$: 459,12 ($M+H^+$); експеримент:маса продукту не була визначена.

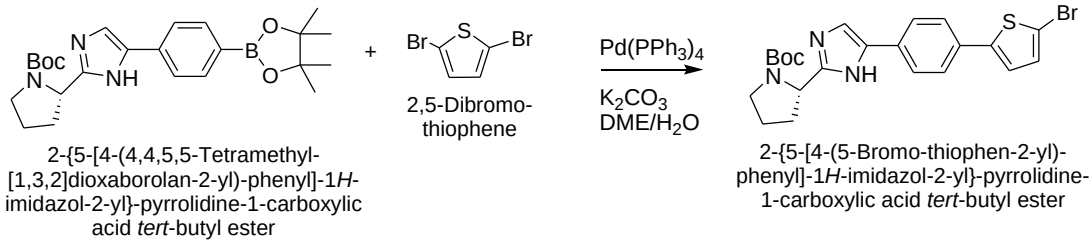
2-(5-{7-[2-(1-Тетрабутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-5,5-діоксо-5Н-5λ^6-дибензотіофен-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-бром-1-[7-(2-брометил)-5,5-діоксо-5Н-5λ^6-дибензотіофен-3-іл]-етанону (25 г), Boc-L-проліну (15,82 г.) і діізопропіламіну (12,6 мл) в ацетонітрилі (300 мл) перемішували впродовж 3 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли в етилацетаті, промивали сольовим розчином і піддавали оберненій екстракції

етилацетатом (3х). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$) і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 20 до 800 % етилацетат/гексани) з одержанням жовтої піни (10 г). РХ-МС-ESI$^-$:розраховано для $C_{36}H_{41}N_2O_{12}S$:725,79 ($M-H^+$); експеримент: 725,1 ($M-H^+$). Суміш зазначеної жовтої піни (7 г.) і ацетату амонію (3,72 г.) в ксилолах (20 мл) перемішували при 120 °С впродовж 3,5 годин, а потім охолоджували. Розбавляли етилацетатом і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували етилацетатом (3х), а потім дихлорметаном, що містив метанол (3х). Об'єднаний органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 0 до 5 % метанол/етилацетат) з одержанням 2-(5-{7-[2-(1-трет-бутил-карбамілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-5,5-діоксо-5Н-5λ^6-дибензотіофен-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (4,56 г): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{36}H_{43}N_6O_6S$: 687,82 ($M+H^+$); експеримент: 687,0 ($M+H^+$).

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-5,5-діоксо-5Н-5λ^6-дибензотіофен-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-(5-{7-[2-(1-тетрабутил-карбамілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-5,5-діоксо-5Н-5λ^6-дибензотіофен-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (4,56 г) в дихлорметані (50 мл) обробляли 4Н HCl в діоксані (50 мл) впродовж 3 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували, розтирали з етиловим ефіром і сушили помаранчеву тверду речовину впродовж ночі під вакуумом. Частину зазначеної помаранчевої твердої речовини (0,15г) розчиняли в ДМФА (2,5 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,187 г), 4-метилморфолін (0,13 мл), а потім HATU (0,184 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім розбавляли етилацетатом, промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію, 5 % розчином хлориду літію, сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$). Концентрування і очищення препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА) і ліофілізація давали (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-5,5-діоксо-5Н-5λ^6-дибензотіофен-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,150 мг):^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (ДМСО-d_6) δ:8,40-8,14 (m, 8Н), 7,33 (d, J=8,1, 2Н), 5,13-5,10 (m, 2Н), 4,13-4,07 (m, 2Н), 3,90-3,80 (m, 4Н), 3,53 (s, 6Н), 2,34-1,98 (m, 10Н), 0,85 (d, J=6,6, 6Н), 0,81 (d, J=6,6, 6Н).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{40}H_{49}N_8O_8S$: 801,92 ($M+H^+$); експеримент: 801,2 ($M+H^+$).

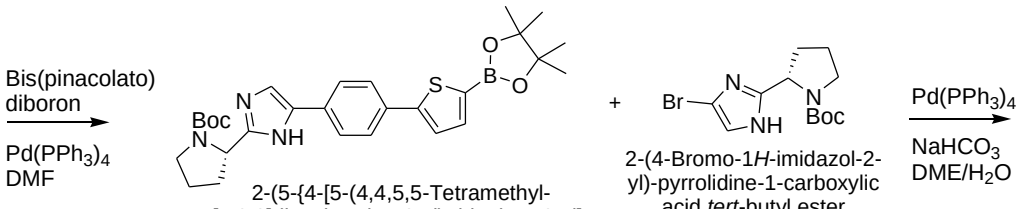
Приклад AI1



2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

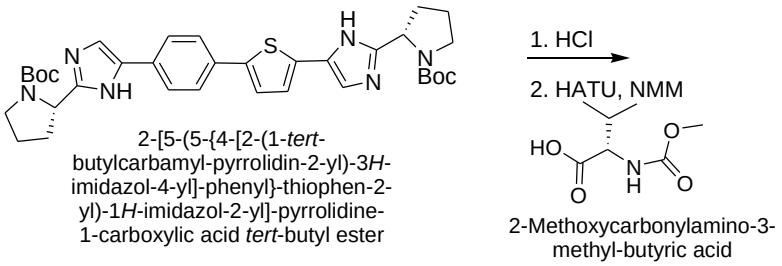
2,5-Dibromo-thiophene

2-{5-[4-(5-Bromo-thiophen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



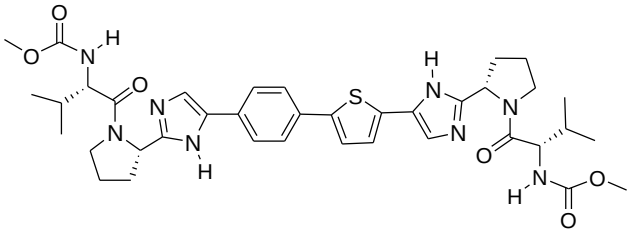
2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-thiophen-2-yl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-(4-Bromo-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-[5-(5-{4-[2-(1-*tert*-butylcarbamyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-phenyl}-thiophen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-thiophen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

2-{5-[4-(5-Бромтіофен-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2,5-дибромтіофену (4,93 г), 2-{5-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,896 г, отриманий відповідно до WO2008021927 A2), і $Pd(PPh_3)_4$ (0,118 г.) в 2М K_2CO_3 (3,06 мл)/диметоксіетан (6,12 мл) нагрівали при 90 °С впродовж 8 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом і промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 0 до 100 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-{5-[4-(5-бромтіофен-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,955 г):РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{22}H_{25}BrN_3O_2S$: 475,42 ($M+H^+$); експеримент: 473,8, 475,9 ($M+H^+$).

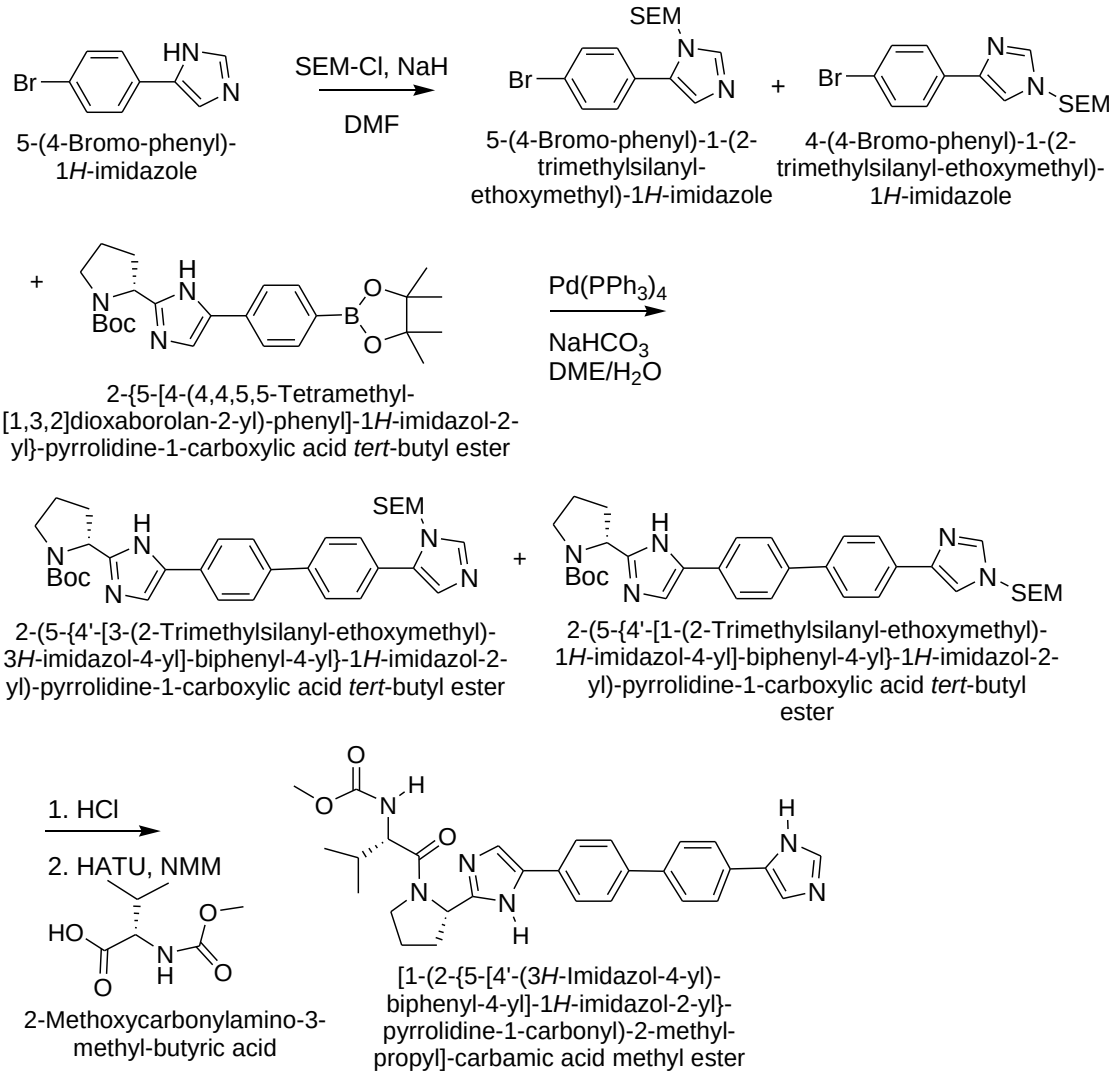
2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-тіофен-2-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-{5-[4-(5-бромтіофен-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,4807 г), біс(пінаколато)диборону (0,54 г), $Pd(PPh_3)_4$ (0,058) і ацетату калію (0,257 г.) в 1,4-діоксані нагрівали при 90 °С впродовж 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 20 до 80 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-тіофен-2-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,3752 г.) у формі коричневої плівки: РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{28}H_{37}BN_3O_4S$: 522,48 ($M+H^+$); експеримент: 521,9 ($M+H^+$).

2-[5-(5-{4-[2-(1-Трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-феніл}-тіофен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-тіофен-2-іл]-феніл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,1050 г), 2-(4-бром-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,070 г, отриманий відповідно до WO2008021927 A2) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,012 г.) в 2,0M розчині бікарбонату натрію (0,33 мл) і диметоксіетані (0,66 мл) перемішували в умовах мікрохвильового опромінення при 120 °C впродовж 20 хвилин реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 50 до 100 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-[5-(5-{4-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-феніл}-тіофен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,069 г.) у формі коричневої плівки:PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{34}H_{43}N_6O_4S$:631,80 ($M+H^+$); експеримент: 631,0 ($M+H^+$).

[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-тіофен-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[5-(5-{4-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-феніл}-тіофен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,069 г.) в дихлорметані (3,0 мл) обробляли 4H HCl в діоксані (3,0 мл) впродовж 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі під вакуумом з одержанням рудувато-коричневої твердої речовини (0,084 г). Залишок розчиняли в ДМФА (1,0 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,053 г), 4-метилморфолін (0,083 мл), а потім HATU (0,113 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім розбавляли етилацетатом, промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію, 5 % розчином хлориду літію, сольовим розчином, а потім сушили ($MgSO_4$). Концентрування, очищення препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА) і ліофілізація давали [1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-тіофен-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,040 мг).

^{1}H-ЯМР:300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,09 (s, 1H), 7,81 (br s, 4H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,402-7,30 (m, 21H), 5,20-5,00 (m, 2H), 4,10 (q, J=6,9, 3H), 3,90-3,80 (m, 3H), 3,53 (s, 6H), 2,40-1,90 (m, 10H), 0,90-0,76 (m, 12H): PX-MC-ESI$^-$: розраховано для $C_{38}H_{49}N_8O_6S$: 745,90 ($M+H^+$); експеримент: 745,2 ($M+H^+$).

Приклад AJ1



5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazole

5-(4-Bromo-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazole

4-(4-Bromo-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazole

2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-(5-{4'-[3-(2-Trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-(5-{4'-[1-(2-Trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

[1-(2-{5-[4'-(3*H*-Imidazol-4-yl)-biphenyl-4-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

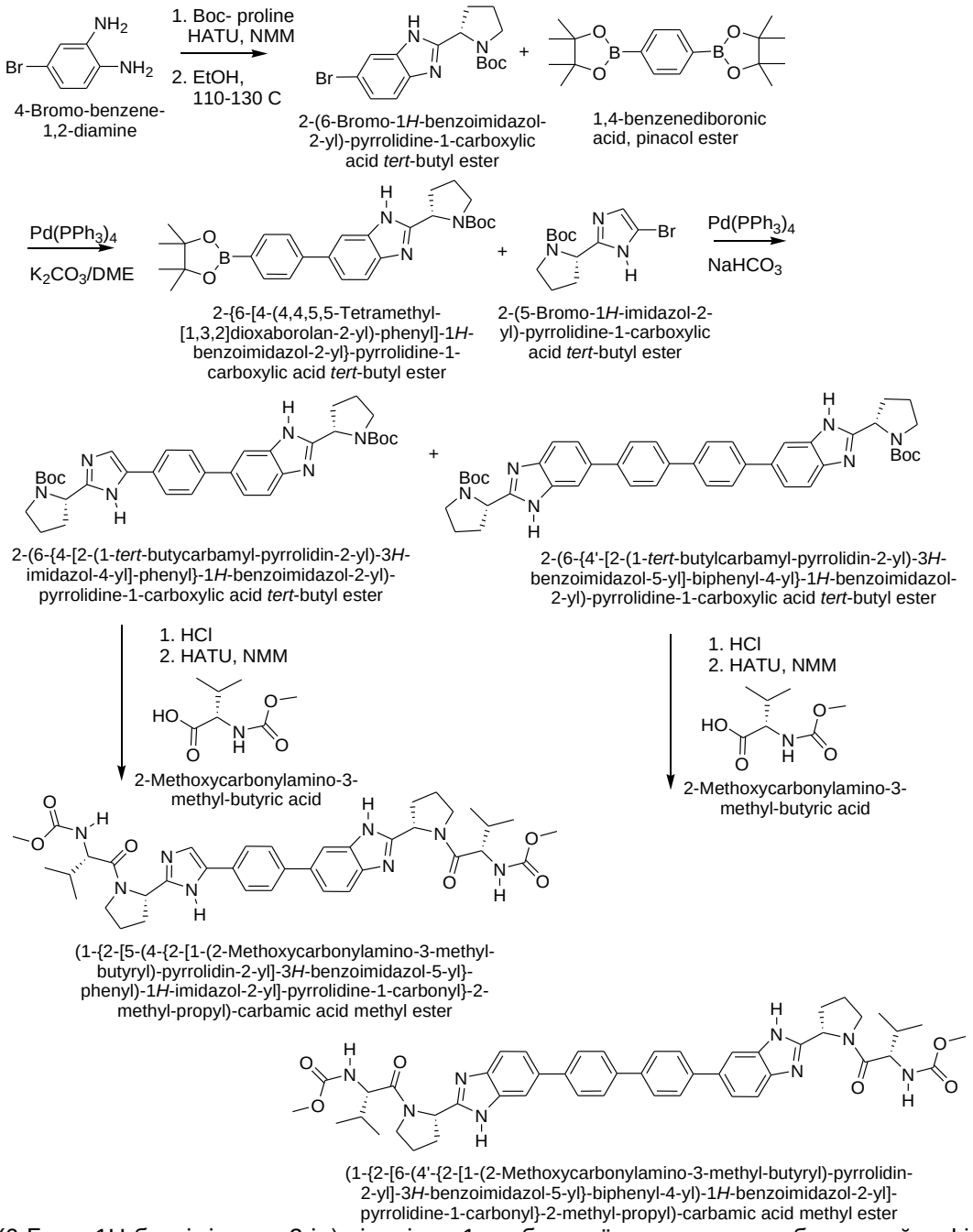
5-(4-Бромфеніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол і 4-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол: До розчину 5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазолу (0,997 г.) в ДМФА (15,0 мл) при 0 °С додавали 60 % гідрид натрію (0,197 г). Після перемішування впродовж 5 хвилин додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметил хлорид (1,18 мл) і перемішували реакційну суміш впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували, розчиняли в етилацетаті. Органічний шар промивали 5 % розчином хлориду літію (2х), сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$). Концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, етилацетат/гексани) з одержанням а суміші 1:1 5-(4-бром-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазолу і 4-(4-бром)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазолу (0,89 г): PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{15}H_{22}BrN_2OSi$: 354,33 ($M+H^+$); експеримент: маса продукту не була визначена.

2-(5-{4'-[3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір і 2-(5-{4'-[1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 1:1 5-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазолу і 4-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазолу (0,145 г), 2-{5-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,150 г, отриманий відповідно до WO2008021927 A2) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,020 г.) в вод. розчині K_2CO_3 (0,51 мл) диметоксіетані (1,5 мл) нагрівали при 80 °С впродовж 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 50 до 100 % етилацетат/гексани) з одержанням суміші 1:1 2-(5-{4'-[3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і 2-(5-{4'-[1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового

ефіру (0,0998 г): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{33}H_{44}N_5O_3Si$: 586,82 ($M+H^+$); експеримент: 586,0 ($M+H^+$).

[1-(2-{5-[4'-(3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Суміш 1:1 2-(5-{4'-[3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і 2-(5-{4'-[1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,0998 г.) в дихлорметані (3,0 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (3,0мл) впродовж 18 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували, упарювали з ацетонітрилом і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА) і концентрували з одержанням жовтої плівки (0,087 г). Залишок розчиняли в ДМФА (1,0 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,023 г), 4-метилморфолін (0,055 мл), а потім HATU (0,049 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища, розбавляли етилацетатом, промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію, сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням [1-(2-{5-[4'-(3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,016 мг): ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (ДМСО-d_6) δ:9,10 (s, 1Н), 8,20 (s, 1Н), 8,05 (br s, 1Н), 7,93-7,80 (m, 8Н), 7,32 (d, J=7,8, 1Н), 5,20-5,12 (m, 1Н), 4,15-4,05 (m, 1Н), 3,85-3,80 (m, 3Н), 3,54 (s, 3Н), 2,40-1,85 (m, 6Н), 0,83 (d, J=7,2, 3Н), 0,80 (d, J=6,9, 3Н):РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{29}H_{33}N_6O_3$:513,61 ($M+H^+$); експеримент: 513,1 ($M+H^+$).

Приклади АК1 і AL1



2-(6-Бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До суміші 4-бром-бензол-1,2-діаміну (5,0 г), Boc-L-проліну (6,0 г) і 4-метилморфоліну (5,88 мл) в ДМФА (100 мл) додавали HATU (10,7 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин, а потім концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали 5 % розчином хлориду літію (2х), сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 30 до 60 % етилацетат/гексани) з одержанням темно-коричневої піни. Коричневу піну розчиняли в етанолі (100 мл) і нагрівали в закупореній пробірці при 110-130 °С впродовж 2 днів. Реакційну суміш охолоджували і концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті і екстрагували 1Н HCl (3х). Водний шар підлужнювали 50 % розчином NaOH до pH 10 і екстрагували етилацетатом (2х). Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 0 до 10 % ізопропанол/гексани) з одержанням 2-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (6,5 г.) у вигляді брудно-білої плівки: РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{16}H_{21}BrN_3O_2$: 367,26 ($M+H^+$); експеримент: 365,8, 367,8 ($M+H^+$).

2-{6-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,257 г), 1,4-бензолдиборонової кислоти,

пінаколового ефіру (1,158 г), $Pd(PPh_3)_4$ (0,041 г.) і карбонату калію (0,485 г.) в суміші H_2O (2,0 мл)/диметоксіетан (5,0 мл) нагрівали під дією мікрохвильового опромінення при 120 °С впродовж 30 хвилин реакційну суміш охолоджували і розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 20 до 70 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-{6-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,187 г): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{28}H_{37}BN_3O_4$:490,42 (M+H$^+$); експеримент: 490,0 (M+H$^+$).

2-(6-{4-[2-(1-Трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-{6-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,116 г), 2-(5-бром-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,112 г, отриманий відповідно до WO2008021927 A2) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,014 г.) в 2,0М розчині карбонату калію (0,35 мл) і диметоксіетані (1,0 мл) нагрівали при 90 °С впродовж 6 годин додавали ще $Pd(PPh_3)_4$ (0,014 г.) і продовжували реакцію впродовж 12 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом, промивали H_2O, сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 1 до 30 % ізопропанол/гексани) і препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА) з одержанням 2-(6-{4-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,035 г.) в формі біс-ТФА солі:РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{34}H_{43}N_6O_4$: 599,74 (M+H$^+$); експеримент: 599,1 (M+H$^+$). Також виділяли побічний продукт реакції і визначили, що він являє собою 2-(6-{4'-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,013 г.) у формі біс-ТФА соли: РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{49}N_6O_4$:725,89. (M+H$^+$); експеримент: 725,1 (M+H$^+$).

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-(6-{4-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,035 г.) в дихлорметані (1,0 мл) обробляли 4Н HCl в діоксані (1,0 мл) впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і сушили під вакуумом. Залишок розчиняли в ДМФА (1,0 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,0155 г), 4-метилморфолін (0,023 мл), а потім HATU (0,033 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища и, а потім розбавляли етилацетатом і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію, 5 % розчином хлориду літію, сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$). Органічний шар концентрували і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,0226 г).

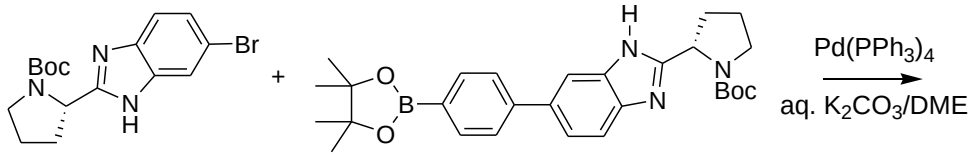
^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (CD_3OD) δ: 7,98 (s, 1H), 7,90-7,70 (m, 8H), 5,32 (t, J=6,9, 1H), 5,21 (t, J=6,9, 1H), 4,22 (dd, J=10,8, 6,9, 2H), 4,10-3,80 (m, 4H), 3,61 (s, 6H), 2,65-1,80 (m, 10H), 0,950-0,80 (m, 12H):РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{38}H_{49}N_8O_6$:713,84 (M+H$^+$); експеримент: 713,3 (M+H$^+$).

Приклад AL1

(1-{2-[6-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-(6-{4'-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,013 г.) в дихлорметані (1,0 мл) обробляли 4Н HCl в діоксані (1,0 мл) впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і сушили під вакуумом. Залишок розчиняли в ДМФА (1,0 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,0155 г), 4-метилморфолін (0,023 мл), а потім HATU (0,033 г). Після перемішування впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища, додавали додаткову кількість 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (0,0155 г), HATU (0,033 г.), а потім 4-метилморфоліну (0,023 мл). Після перемішування впродовж 30 хвилин, реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію, 5 % розчином хлориду літію, сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$). Органічний шар концентрували і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[6-(4'-{2-[1-

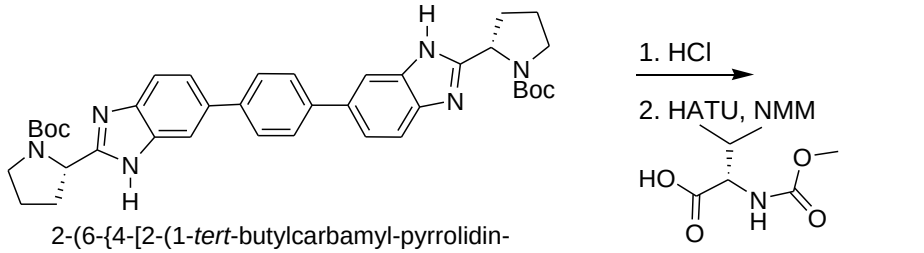
(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,0106 г). ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (CD_3OD) δ: 8,00 (s, 2H), 7,90-7,70 (m, 14H), 5,40-5,35 (m, 2H), 4,28 (d, J=7,2, 2H), 4,15-3,85 (m, 5H), 3,67 (s, 6H), 2,65-2,06 (m, 10H), 0,95 (d, J=6,6, 6H), 0,88 (d, J=6,6, 6H): РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{48}H_{55}N_8O_6$: 839,99 (M+H$^+$); експеримент: 839,4 (M+H$^+$).

Приклад АМ1



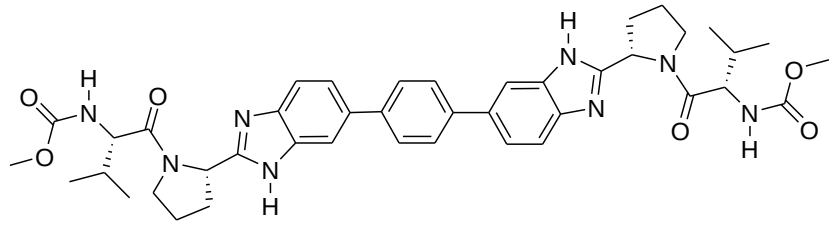
2-(6-Bromo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-{6-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-(6-{4-[2-(1-*tert*-butylcarbamyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-benzoimidazol-5-yl]-phenyl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



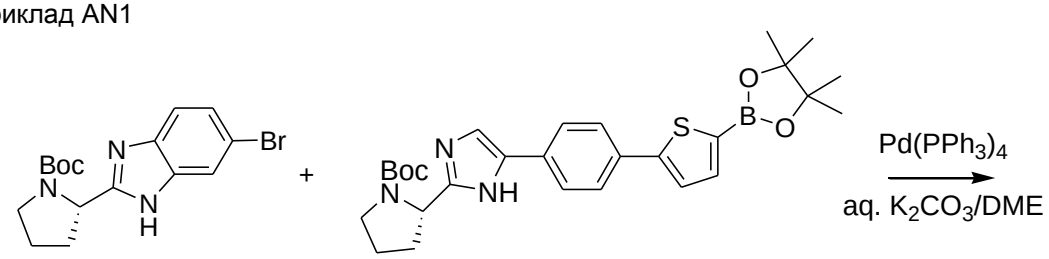
(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-phenyl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-(6-{4-[2-(1-Трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-феніл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-{6-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,058 г), 2-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,052 г.) і Pd(PPh3)4 (0,0069 г.) в 2,0М розчині карбонату калію (0,18 мл) і диметоксіетану (0,36 мл) нагрівали в мікрохвильовому пристрої при 110 °С впродовж 30 хвилин, а потім при 120 °С впродовж 60 хвилин додавали додаткову кількість $Pd(PPh_3)_4$ (0,069 г.) і нагрівали реакційну суміш звичайним чином при 90 °С впродовж 12 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 1 до 20 % ізопропанол/гексани) і препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА) з одержанням 2-(6-{4-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-феніл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,0315 г.) у формі біс-ТФА солі: РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{38}H_{45}N_6O_4$:649,79 (M+H$^+$); експеримент: 649,1 (M+H$^+$).

(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-феніл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин 2-(6-{4-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-феніл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,0315 г.) в дихлорметані (2,0 мл) обробляли 4Н HCl в діоксані (1,0 мл) впродовж 1 години при температурі

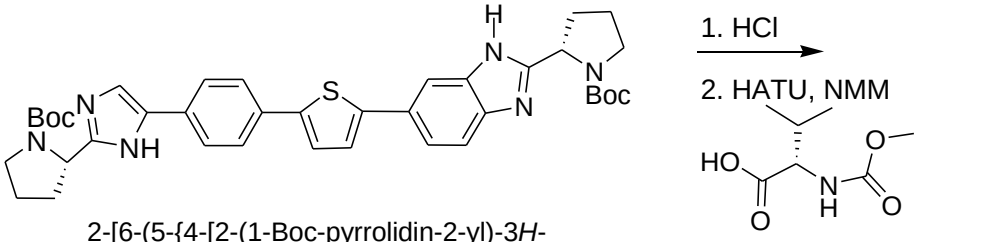
навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і сушили під вакуумом. Залишок розчиняли в ДМФА (1,0 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,0128 г), 4-метилморфолін (0,023 мл), а потім HATU (0,027 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища і додавали ще 4-метилморфолін (0,023 мл) додавали. Після перемішування впродовж 30 хвилин, реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію, 5 % розчином хлориду літію, сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$). Органічний шар концентрували і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-феніл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,0263 г). ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (CD_3OD) δ: 8,00 (s, 2H), 7,90-7,70 (m, 8H), 5,40-5,35 (m, 2H), 4,28 (d, J=7,2, 2H), 4,15-3,85 (m, 4H), 3,67 (s, 6H), 2,65-2,06 (m, 10H), 0,95 (d, J=6,6, 6H), 0,88 (d, J=6,6, 6H): РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{42}H_{51}N_8O_6$: 763,90 ($M+H^+$); експеримент: 763,3 ($M+H^+$).

Приклад AN1



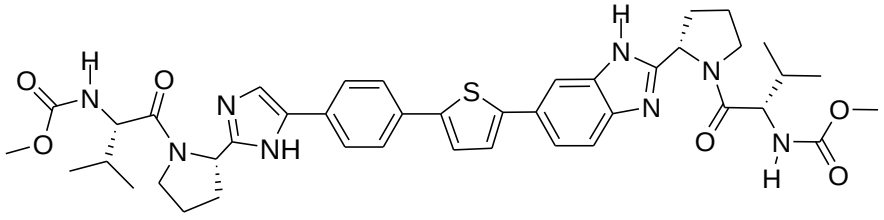
2-(6-Bromo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-thiophen-2-yl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-[6-(5-{4-[2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-phenyl}-thiophen-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



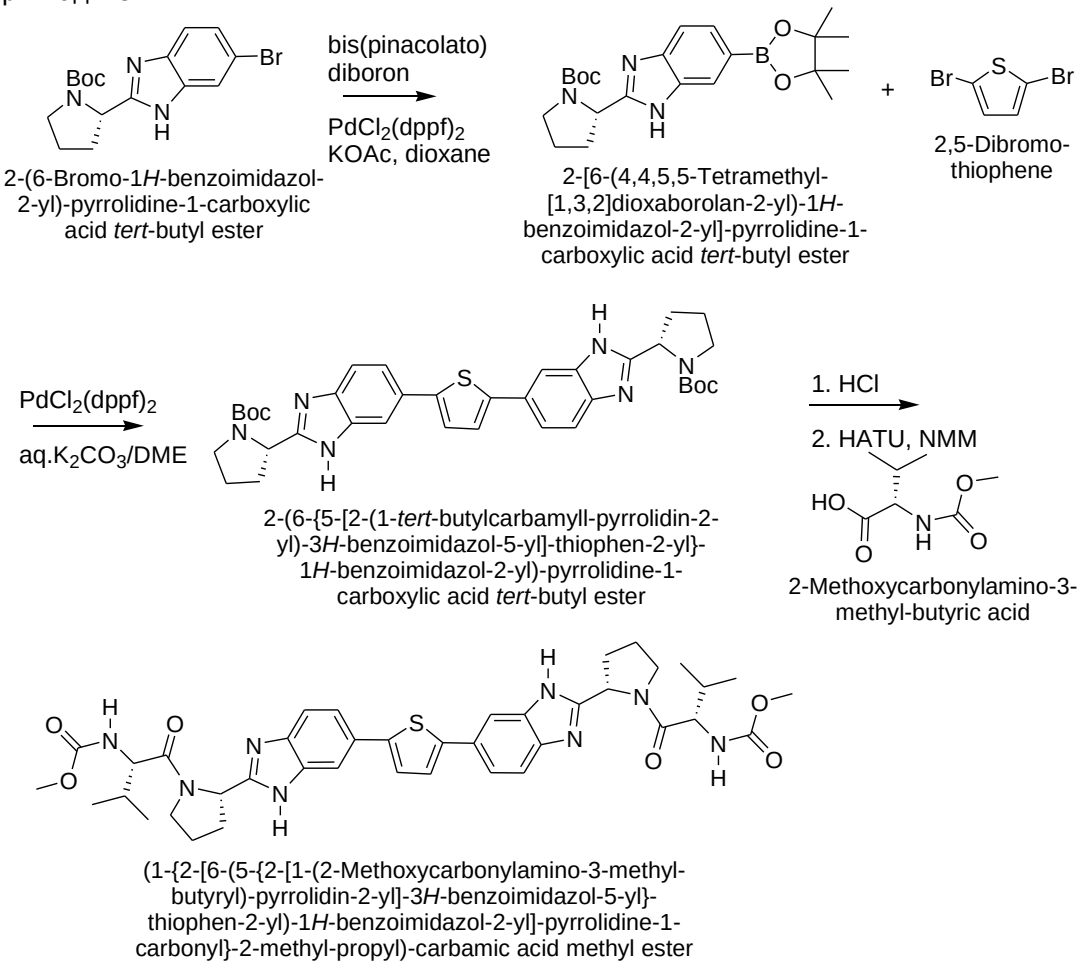
[1-(2-{6-[5-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-thiophen-2-yl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

2-[6-(5-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-тіофен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-тіофен-2-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,110 г), 2-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,115 г.) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,012 г.) в 2,0М розчині карбонату калію (0,32 мл) і диметоксіетану (0,64 мл) нагрівали в мікрохвильовому пристрої при 110 °С впродовж 30 хвилин реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином,

сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 50 до 100 % етилацетат/гексани) і препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА) з одержанням 2-[6-(5-{4-[2-(1-формілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-тіофен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,085 г.) у формі біс-ТФА соли: РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{38}H_{45}N_6O_4S$: 681,86 ($M+H^+$); експеримент: 681,0 ($M+H^+$).

[1-(2-{6-[5-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-тіофен-2-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин 2-[6-(5-{4-[2-(1-формілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-тіофен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,085 г.) в дихлорметані (2,0 мл) обробляли 4Н HCl в діоксані (2,0 мл) впродовж 1,5 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і сушили під вакуумом. Залишок розчиняли в ДМФА (1,0 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (0,033 г), 4-метилморфолін (0,060 мл), а потім HATU (0,070 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 45 хвилин при температурі навколишнього середовища і реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію, 5 % розчином хлориду літію, сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$). Органічний шар концентрували і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням [1-(2-{6-[5-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-тіофен-2-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,048 мг):^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,09 (br s, 1H), 7,90-7,75 (m, 8H), 7,70-7,55 (m, 4H), 7,34 (d, J=8,1, 2H), 5,25-5,10 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 4H), 4,15-3,85 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 2,50-1,85 (m, 10H), 0,87-0,75 (m, 12H):РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{42}H_{51}N_8O_6S$: 795,96 ($M+H^+$); експеримент: 795,2 ($M+H^+$).

Приклад АО1



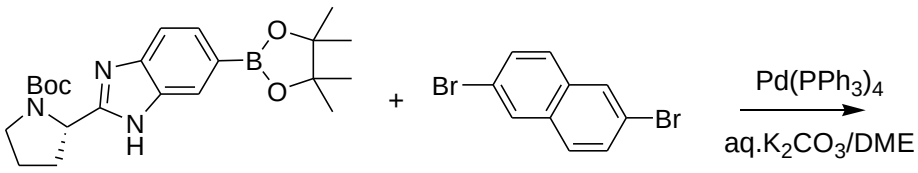
2-[6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-

карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,450 г), біс(пінаколато)диборону (0,655 г), $PdCl_2$(dppf) (0,050 г.) і ацетату калію (0,314 г.) в 1,4-діоксані нагрівали при 90 °С впродовж 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 30 до 70 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-[6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,452 г.) у вигляді брудно-білої плівки: РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{22}H_{33}BN_3O_4$: 414,32 (M+H$^+$); експеримент: 414,0 (M+H$^+$).

2-(6-{5-[2-(1-Трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-тіофен-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-[6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,149 г), 2,5-дибром-тіофену (0,035 г.) і $PdCl_2(dppf)_2$ (0,006 г.) в 2,0М розчині карбонату калію (0,36 мл) і диметоксіетану (1,0 мл) нагрівали при 90 °С впродовж 18 годин додавали додаткову кількість 2М розчину карбонату калію (0,36 мл) і $PdCl_2$(dppf) (0,006 г.) і продовжували реакцію впродовж 48 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали із застосуванням препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА) з одержанням 2-(6-{5-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-тіофен-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,0475 г) в формі біс-ТФА солі: РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{36}H_{43}N_6O_4S$: 655,82 (M+H$^+$); експеримент: 655,0 (M+H$^+$).

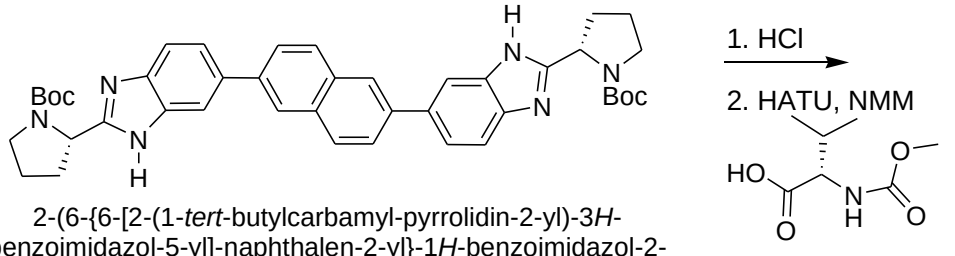
(1-{2-[6-(5-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-тіофен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин 2-(6-{5-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-тіофен-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,0475 г) в дихлорметані (1,0 мл) обробляли 4Н HCl в діоксані (1,0 мл) впродовж 1,5 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і сушили під вакуумом. Залишок розчиняли в ДМФА (1,0 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,0196 г), 4-метилморфолін (0,035 мл), а потім HATU (0,042 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища і додавали ще І 4-метилморфолін (0,023 мл). Після перемішування впродовж 30 хвилин реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію, 5 % розчином хлориду літію, сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$). Органічний шар концентрували і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[6-(5-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-тіофен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,0296 г): ^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ:7,91(s, 2Н), 7,71 (s, 4Н), 7,61 (s, 2Н), 7,35 (d, J=9,0, 2Н), 5,25-5,15 (m, 2Н), 4,15-4,00 (m, 4Н), 3,95-3,75 (m, 4Н), 3,54 (s, 6Н), 2,25-1,85 (m, 10Н), 0,83 (d, J=6,6, 6Н), 0,79 (d, J=6,9, 6Н); РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{40}H_{49}N_8O_6S$: 769,92 (M+H$^+$); експеримент: 769,2 (M+H$^+$).

Приклад АР1



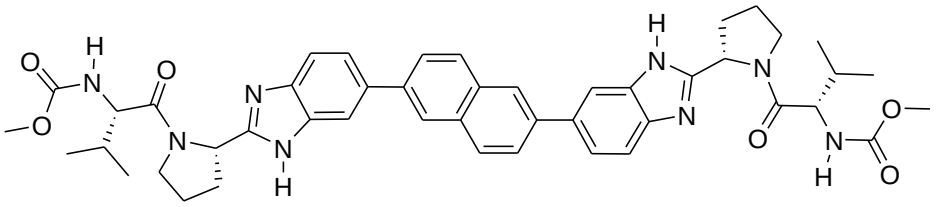
2-[6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2,6-Dibromo-naphthalene



2-(6-{6-[2-(1-*tert*-butylcarbamyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-benzoimidazol-5-yl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



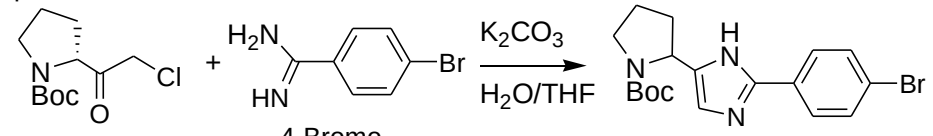
(1-{2-[6-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-naphthalen-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-(6-{6-[2-(1-Трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-нафтален-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-[6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,170 г), 2,6-дибромнафталіну (0,047 г) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,0095 г.) в 2,0М розчині карбонату калію (0,41 мл) і диметоксіетану (0,8 мл) нагрівали в мікрохвильовому пристрої при 110 °С впродовж 40 хвилин реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 50 до 100 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-(6-{6-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-нафтален-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,0961 г.) у вигляді жовтої плівки: РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{47}N_6O_4$: 699,85 ($M+H^+$); експеримент: 699,1 ($M+H^+$).

(1-{2-[6-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-нафтален-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин 2-(6-{6-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-нафтален-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,0961 г.) в дихлорметані (2,0 мл) обробляли 4Н HCl в діоксані (1,0 мл) впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і сушили під вакуумом. Залишок розчиняли в ДМФА (1,1 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,0501 г), 4-метилморфолін (0,091 мл), а потім HATU (0,107 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища, розбавляли етилацетатом і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію, 5 % розчином хлориду літію, сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$). Органічний шар концентрували і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[6-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-нафтален-2-іл)-1Н-

бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,035 мг): ^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,33 (s, 2H), 8,18-8,01 (m, 4H), 7,95-7,80 (m, 5H), 7,35 (d, J=8,70, 2H), 5,25-5,15 (m, 2H), 4,20-4,00 (m, 4H), 3,95-3,75 (m, 4H), 3,55 (s, 6H), 2,55-1,90 (m, 10H), 0,84 (d, J=6,6, 6H), 0,79 (d, J=6,9, 6H); РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{46}H_{53}N_8O_6$: 813,96 (M+H$^+$); експеримент: 813,3 (M+H$^+$).

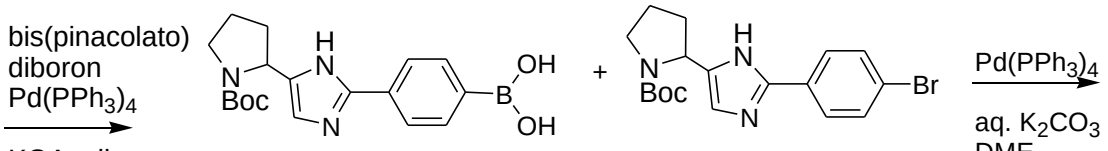
Приклад AQ1



2-(2-Chloro-acetyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

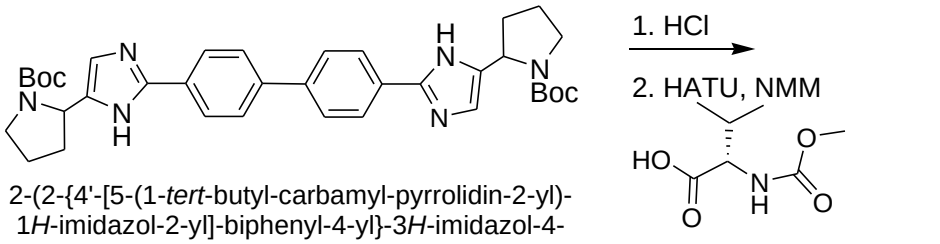
4-Bromo-benzamidine

2-[2-(4-Bromo-phenyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



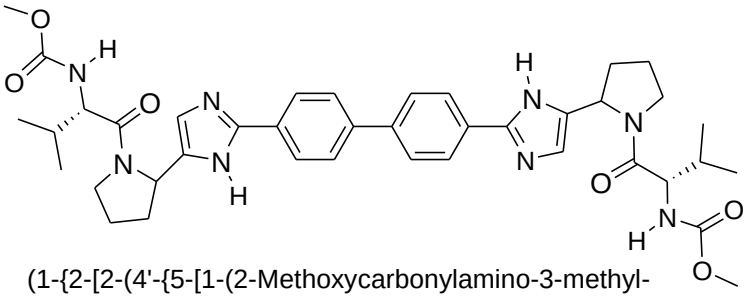
4-[2-(3*H*-Imidazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester]-phenylboronic acid

2-[2-(4-Bromo-phenyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-(2-{4'-[5-(1-*tert*-butyl-carbamyl-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-biphenyl-4-yl}-3*H*-imidazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



(1-{2-[2-(4'-{5-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-biphenyl-4-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-[2-(4-Бромфеніл)-3Н-імідазол-4-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 4-бромбензамідину(0,202 г.) і карбонату калію (0,237 г.) в H_2O (0,286 мл) і ТГФ (1,1 мл) нагрівали до 65 °С. 2-(2-Chloro-ацетил)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,106 г.) в ТГФ (0,7 мл) додавали впродовж 1 години і реакційну суміш нагрівали при 65 °С впродовж 18 годин. Реакційну суміш концентрували до ~ 0,5 мл і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали H_2O, сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (силікагель, 20 до 100 % етилацетат/гексани) з одержанням 2-[2-(4-бромфеніл)-3Н-імідазол-4-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,075 г.) у вигляді помаранчевої плівки РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{18}H_{23}BrN_3O_2$:393,30 (M+H$^+$); експеримент: 391,8, 393,83 (M+H$^+$).

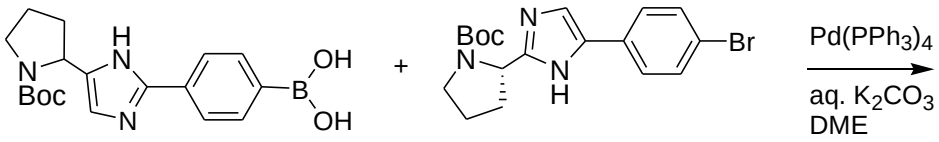
4-[2-(3Н-імідазол-4-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір]-фенілборонова кислота: Суміш 2-[2-(4-бромфеніл)-3Н-імідазол-4-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,075 г), біс(пінаколато)диборону (0,102 г), $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 г.) і ацетат калію

(0,049 г.) в 1,4-діоксані (1,5 мл) нагрівали при 100 °С впродовж 16 годин додавали ще $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 г.) і реакцію продовжували впродовж 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням 4-[2-(3Н-імідазол-4-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру]-фенілборонової кислоти (0,027 г) у формі жовтого порошку: РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{18}H_{25}BN_3O_4$:357,21 (M+H$^+$); експеримент: 357,9 (M+H$^+$).

2-(2-{4'-[5-(1-Трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-біфеніл-4-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 4-[2-(3Н-імідазол-4-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру]-фенілборонової кислоти (0,0098 г), 2-[2-(4-бромфеніл)-3Н-імідазол-4-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,0118 г.) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,0012 г.) в 2,0М розчині карбонату калію (0,031 мл) і диметоксіетані (0,8 мл) нагрівали при 90 °С впродовж 18 годин додавали $PdCl_2$(dppf) (0,003 г.) і реакційну суміш нагрівали при 100 °С впродовж 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали із застосуванням препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням 2-(2-{4'-[5-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-біфеніл-4-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,0018 г.) у формі жовтого порошку: РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{36}H_{45}N_6O_4$: 624,77 (M+H$^+$); експеримент: 625,0 (M+H$^+$).

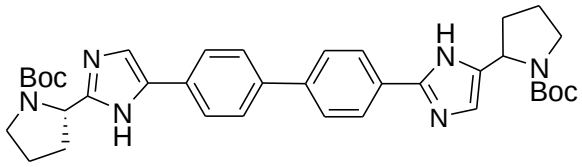
(1-{2-[2-(4'-{5-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-біфеніл-4-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин 2-(2-{4'-[5-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-біфеніл-4-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,0018 г.) в дихлорметані (0,5 мл) обробляли 4Н HCl в діоксані (0,5 мл) впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і сушили під вакуумом. Залишок розчиняли в ДМФА (0,4 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,0008 г), 4-метилморфолін (0,0024 мл), а потім HATU (0,0016 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 1,5 годин при температурі навколишнього середовища, після чого очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[2-(4'-{5-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-біфеніл-4-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді суміші діастереомерів біс-ТФА солі (0,0017 г): ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (CD_3OD) δ:8,10-7,95 (m, 8Н), 7,55-7,40 (m, 2Н), 5,25-5,15 (m, 2Н), 4,20-3,65 (m, 6Н), 3,62 (s, 6Н), 2,40-1,90 (m, 10Н), 1,05-0,85 (m, 12Н); РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{40}H_{51}N_8O_6$: 739,88 (M+H$^+$); експеримент: 739,3 (M+H$^+$).

Приклад AR1

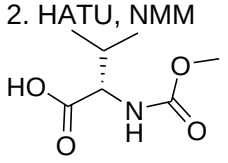


4-[2-(3*H*-Imidazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester]-phenylboronic acid

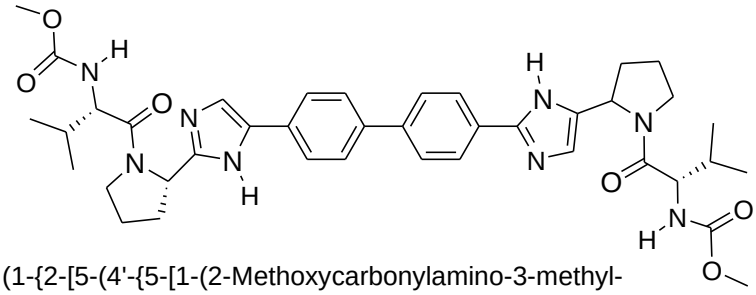
2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-(2-{4'-[2-(1-*tert*-butylcarbamyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl}-3*H*-imidazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

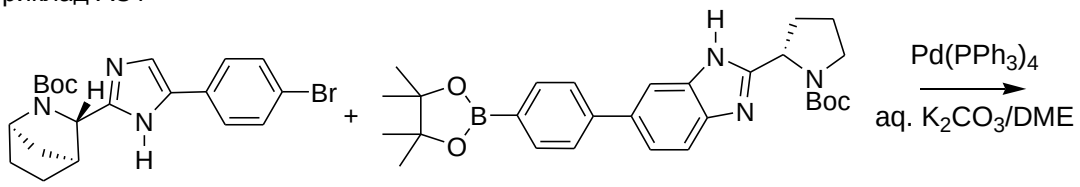


(1-{2-[5-(4'-{5-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-(2-{4'-[2-(1-Трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 4-[2-(3Н-імідазол-4-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру]-фенілборонової кислоти (0,0177 г), 2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,0148 г.) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,0022 г), $PdCl_2(dppf)$ (0,0016 г.) в 2,0М розчині карбонату калію (0,056 мл) і диметоксіетану (0,8 мл) нагрівали при 90 °С впродовж 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали із застосуванням препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням 2-(2-{4'-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,0066 г.) у формі жовтого порошку: РХ-МС-ESI^+: розраховано для $C_{36}H_{45}N_6O_4$:624,77 ($M+H^+$); експеримент: 625,0 ($M+H^+$).

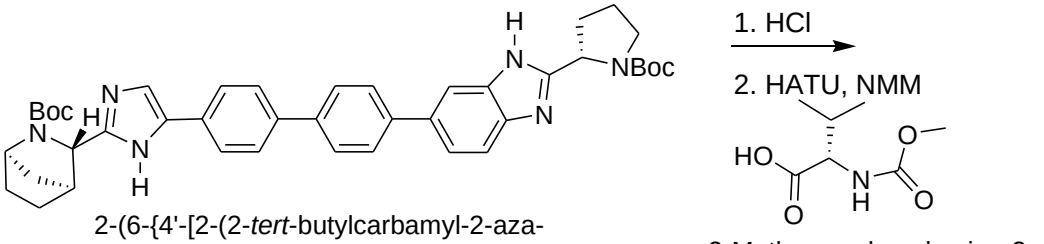
(1-{2-[5-(4'-{5-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин 2-(2-{4'-[2-(1-трет-бутилкарбамілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,0066 г.) в дихлорметані (0,5 мл) обробляли 4Н HCl в діоксані (0,5 мл) впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і сушили під вакуумом. Залишок розчиняли в ДМФА (0,4 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,0028 г), 4-метилморфолін (0,012 мл), а потім HATU (0,006 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при температурі навколишнього середовища, після чого очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(4'-{5-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді суміші діастереомерів біс-ТФА солі (0,0081 г): ^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD) δ:8,05-7,80 (m, 9H), 7,55-7,40 (m, 1H), 5,25-5,15 (m, 2H), 4,20-3,65 (m, 6H), 3,62 (s, 6H), 2,55-1,95 (m, 10H), 1,05-0,85 (m, 12H); РХ-МС-ESI^-: розраховано для $C_{40}H_{51}N_8O_6$:739,88 ($M+H^+$); експеримент: 739,3 ($M+H^+$).

Приклад AS1



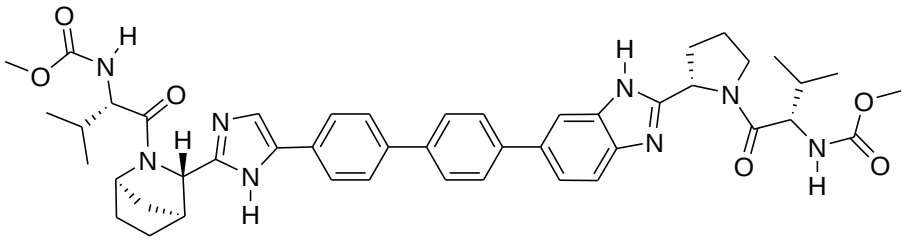
3-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-{6-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-(6-{4'-[2-(2-*tert*-butylcarbamyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



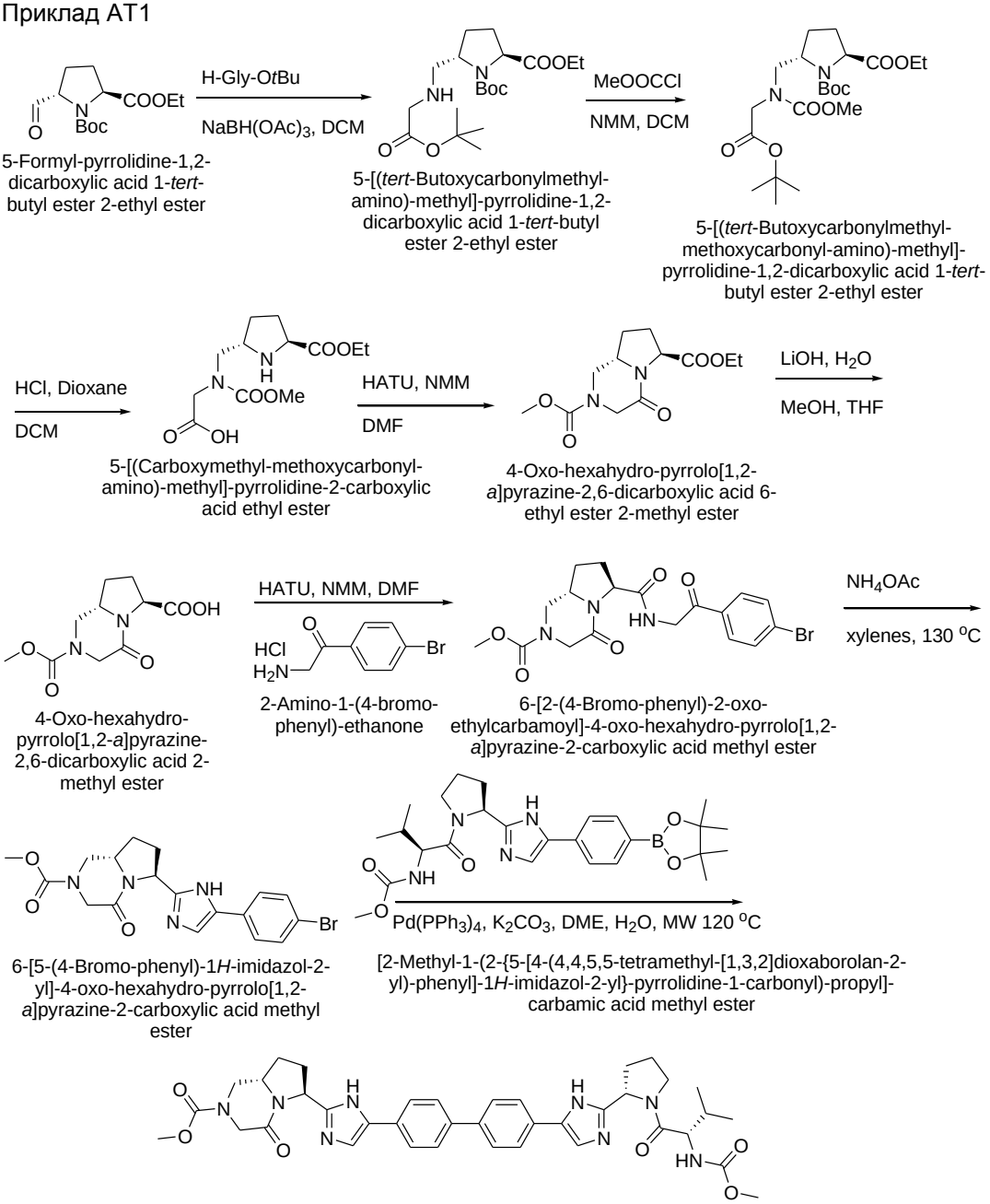
(1-{2-[6-(4'-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-(6-{4'-[2-(2-Трет-бутилкарбаміл-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-{6-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,142 г), 3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,1013 г.) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,014 г.) в 2,0М розчині карбонату калію (0,036 мл) і диметоксіетану (0,8 мл) нагрівали в мікрохвильовому пристрої при 110 °С, впродовж 30 хвилин реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали із застосуванням препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням 2-(6-{4'-[2-(2-трет-бутилкарбаміл-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,128 г.) у формі жовтого порошку: РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{49}N_6O_4$: 701,87 ($M+H^+$); експеримент: 701,1 ($M+H^+$).

(1-{2-[6-(4'-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин 2-(6-{4'-[2-(2-трет-бутилкарбаміл-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,128 г.) в дихлорметані (2,0 мл) обробляли 4Н HCl в діоксані (1,0 мл) впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували і сушили під вакуумом. Залишок розчиняли в ДМФА (2,0mL) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,050 г), 4-метилморфолін (0,090 мл), а потім HATU (0,106 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при

температурі навколишнього середовища. Додавали додаткову кількість 4-метилморфоліну (0,090 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію, 5 % розчином хлориду літію, сольовим розчином і сушили ($MgSO_4$), потім концентрували і очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[6-(4'-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-аза-біцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,080 г): ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (CD_3OD) δ 8,05-7,70 (m, 13H), 7,35-7,25 (m, 2H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,50-1,45 (m, 14H), 0,95-0,75 (m, 12H); РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{46}H_{55}N_8O_6$: 815,97 ($M+H^+$); експеримент: 815,3 ($M+H^+$).

Приклад АТ1



5-Formyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2-ethyl ester

5-[(*tert*-Butoxycarbonylmethyl-amino)-methyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2-ethyl ester

5-[(*tert*-Butoxycarbonylmethyl-methoxycarbonyl-amino)-methyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2-ethyl ester

5-[(Carboxymethyl-methoxycarbonyl-amino)-methyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester

4-Oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2,6-dicarboxylic acid 6-ethyl ester 2-methyl ester

4-Oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2,6-dicarboxylic acid 2-methyl ester

2-Amino-1-(4-bromo-phenyl)-ethanone

6-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

6-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

[2-Methyl-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

6-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

5-Формілпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-етиловий ефір: 5-формілпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-етилового ефіру готували у відповідності з: J. Org. Chem. 1995, 60, 5011-5015.

5-[(трет-бутоксикарбонілметил-аміно)-метил]-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-етиловий ефір: Триацетборогідрид натрію (2,08 г, 9,86 ммоль) додавали до розчину 5-формілпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-етилового ефіру (891 мг, 3,29 ммоль) і гліцин t-бутилового ефіру (1,65 г, 9,86 ммоль) в дихлорметані (20 мл) впродовж 2 хвилин спостерігали виділення невеликої кількості газу. Через 1 годину реакцію зупиняли насиченим хлоридом амонію (5 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 25 мл). Об'єднані органічні фази сушили на сульфаті натрію, фільтрували і видаляли розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали флешхроматографією із застосуванням метанолу і дихлорметану як елюенту з градієнтом 0-10 %. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 5-[(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-метил]-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-етилового ефіру (601 мг, 1,55 ммоль, 47 %). $C_{19}H_{34}N_2O_6$ розраховано 386,2, експериментальні дані $[M+1]^+$ 387,2; час утримання = 1,61 хвилин.

5-[(Трет-бутоксикарбонілметилметоксикарбоніламіно)-метил]-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-етиловий ефір: Метилхлорформіат (0,065 мл, 0,85 ммоль) додавали до розчину 5-[(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-метил]-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-етилового ефіру (300 мг, 0,77 ммоль) і 4-метилморфолін (0,12 мл.,1,2 ммоль) в дихлорметані (10 мл) при 0 °С. Через 15 хвилин суміш розбавляли дихлорметаном (30 мл) і промивали водою (15 мл), насиченим хлоридом амонію (15 мл) і насиченим хлоридом натрію (15 мл). Органічну фазу сушили на сульфаті натрію і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 5-[(трет-бутоксикарбонілметилметоксикарбоніламіно)-метил]-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-етилового ефіру (304 мг, 0,68 ммоль, 88 %). $C_{21}H_{36}N_2O_8$ розраховано 444,3, експериментальні дані $[M+1]^+$ 445,3; час утримання = 2,58 хвилин.

5-[(Карбоксиметилметоксикарбоніламіно)-метил]-піролідин-2-карбонової кислоти етиловий ефір: 5-[(трет-Бутоксикарбонілметилметоксикарбоніламіно)-метил]-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-етилового ефіру (304 мг, 0,68 ммоль) додавали до розчину хлороводню в діоксані (4N, 15 мл). Через 16 годин Розчинник видаляли при зниженому тиску і отриманий залишок азеотропували з толуолом з одержанням 5-[(карбоксиметилетоксикарбоніламіно)-метил]-піролідин-2-карбонової кислоти етилового ефіру (224 мг) – приблизно 100 % вихід.

4-Оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2,6-дикарбонової кислоти 6-етилового ефіру 2-метиловий ефір: HATU (390 мг, 1,03 ммоль) додавали до розчину 5-[(карбоксиметил-метоксикарбоніл-аміно)-метил]-піролідин-2-карбонової кислоти етилового ефіру (187 мг, 0,68 ммоль) і 4-метилморфолін (375 мкл, 3,4 ммоль) в диметилформаміді (30 мл). Через 50 хвилин розчинник видаляли при зниженому тиску і отриманий залишок розбавляли в етилацетаті (20 мл), який промивали напівнасиченим хлоридом натрію (2 × 10 мл), насиченим бікарбонатом натрію (2 × 10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Водна фаза також містила продукт. Воду видаляли при зниженому тиску, і залишок азеотропували з толуолом, а потім перемішували з етилацетатом (50 мл). Суміш фільтрували і об'єднували з органічними екстрактами. Розчинник видаляли при зниженому тиску і отриманий залишок піддавали флешхроматографії із застосуванням як елюенту (10 % метанолу в етилацетаті) і гексану. Продуктовмісні фракції об'єднували і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 4-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2,6-дикарбонової кислоти 6-етилового ефіру 2-метилового ефіру (141 мг, 0,52 ммоль, 76 %). $C_{12}H_{18}N_2O_5$ розраховано 270,1, експериментальні дані $[M+1]^+$ 271,1; час утримання = 1,54 хвилин.

Описаний нижче гідроліз складних ефірів є прикладом Способу 801

4-Оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2,6-дикарбонової кислоти 2-метиловий ефір: Розчин моногідрату гідроксиду літію (16,8 мг, 0,38 ммоль) у воді (0,5 мл) додавали до розчину 4-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2,6-дикарбонової кислоти 6-етилового ефіру 2-метилового ефіру (86 мг, 0,32 ммоль) в метанолі (1 мл) і тетрагідрофурані (1 мл). Через 2 години додавали водний розчин хлороводню (1N, 0,41 мл.,0,41 ммоль) і видаляли органічні розчинники при зниженому тиску. Отриманий водний розчин ліофілізували впродовж 16 годин з одержанням 4-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2,6-дикарбонової кислоти 2-метилового ефіру. Для наступного етапу передбачали 100 % вихід. $C_{10}H_{14}N_2O_5$ розраховано 242,1, експериментальні дані $[M+1]^+$ 242,9, $[M+1]^-$ 241,1; час утримання = 1,54 хвилин.

Описані нижче етапи (утворення аміду, циклізація імідазолу і сполучення Судзуки) становлять приклад Способу 802

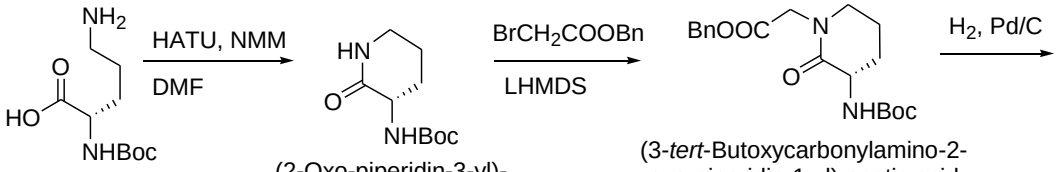
6-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір: Розчин 4-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2,6-дикарбонової кислоти

2-метилового ефіру (81 мг, 0,33 ммоль), HATU (152 мг, 0,40 ммоль) і 4-метил морфоліну (146 мкл, 1,33 ммоль) в диметилформаміді (4 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 5 хвилин. 2-Додавали аміно-1-(4-бромфеніл)-етанон гідрохлорид (91 мг, 0,37 ммоль) до реакційної суміші. Через 1 годину розчинник видаляли при зниженому тиску і отриманий залишок розбавляли в етилацетаті (10 мл). Отриману суміш, що містила тверді речовини, фільтрували. З фільтрату видаляли розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок піддавали флешхроматографії із застосуванням як елюенту (10 % метанолу в етилацетаті) і гексану. Продуктовмісні фракції об'єднували і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 6-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (110 мг, 0,25 ммоль, 75 %). $C_{18}H_{20}BrN_3O_5$ розраховано 437,1 експериментальні дані $[M+1]^+$ 438,1; час утримання = 1,82 хвилин.

6-[5-(4-Бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір: Суміш 6-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2- карбонової кислоти метилового ефіру (110 мг, 0,25 ммоль), ацетату амонію (193 мг, 2,5 ммоль) і ксилолу (8 мл) нагрівали до 130 °С. Через 1 годину суміш охолоджували і видаляли ксилоли при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали дихлорметан і суміш фільтрували. З фільтрату видаляли розчинник при зниженому тиску і отриманий залишок піддавали флешхроматографії із застосуванням як елюенту (10 % метанолу в етилацетаті) і гексан продуктовмісні фракції об'єднували і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 6-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2- карбонової кислоти метилового ефіру (65 мг, 0,15 ммоль, 60 %). $C_{18}H_{19}BrN_4O_3$ розраховано 418,1 експериментальні дані $[M+1]^+$ 419,1; час утримання = 1,50 хвилин.

6-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір: Суміш 6-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2- карбонової кислоти метилового ефіру (65 мг, 0,15 ммоль), [2-метил-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (77 мг, 0,15 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (18 мг, 0,015 ммоль), карбонату калію (42,8 мг, 0,31 ммоль), 1,2-диметоксіетану (4 мл) і воді (1мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 120 °С впродовж 20 хвилин суміш охолоджували і всі леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляли в диметилформаміді (2 мл) і піддавали обернено-фазовій хроматографії із застосуванням як елюенту 0,1 % ТФА у воді і 0,1 % ТФА в ацетонітрилі. Продуктовмісні фракції об'єднували і розчинник видаляли шляхом ліофілізації з одержанням 6-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (16,8 мг, 0,024 ммоль, 15 %). $C_{38}H_{44}BrN_8O_6$ розраховано 708,3 експериментальні дані $[M+1]^+$ 709,4; час утримання = 1,39 хвилин. ^{1}Н (ДМСО-d6):δ=8,10 (s, 2Н), 7,89 (m, 7Н), 7,33 (d, J=9 гц, 1Н), 5,03 (t, J=7,8 гц, 1Н), 5,12 (m, 1Н), 4,30 (m, 1Н), 4,23 (m, 1Н), 4,11 (t, J=8,1 гц, 1Н), 3,99 (m, 2Н), 3,83 (m, 1Н), 3,67 (s, 3Н), 3,54 (m, 3Н), 2,90 (m, 1Н), 2,41 (m, 1Н), 2,18 (m, 2Н), 2,01 (m, 4Н), 1,67 (m, 1Н), 0,82 (m, 6Н).

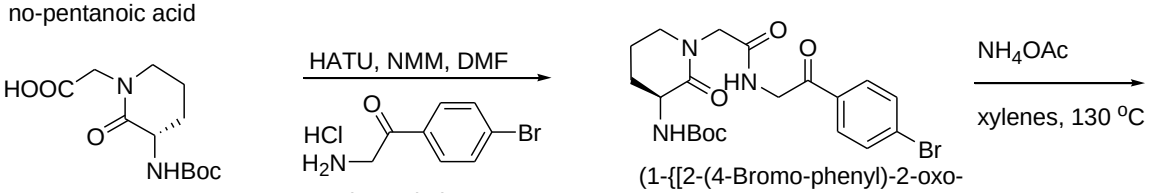
Приклад AU1



5-Amino-2-*tert*-butoxycarbonylamino-pentanoic acid

(2-Oxo-piperidin-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

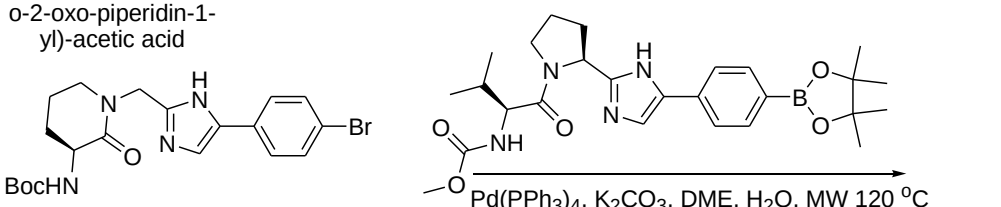
(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-oxo-piperidin-1-yl)-acetic acid benzyl ester



(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-oxo-piperidin-1-yl)-acetic acid

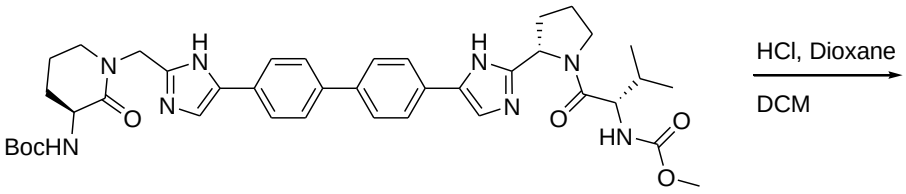
2-Amino-1-(4-bromo-phenyl)-ethanone

(1-{[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-methyl}-2-oxo-piperidin-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

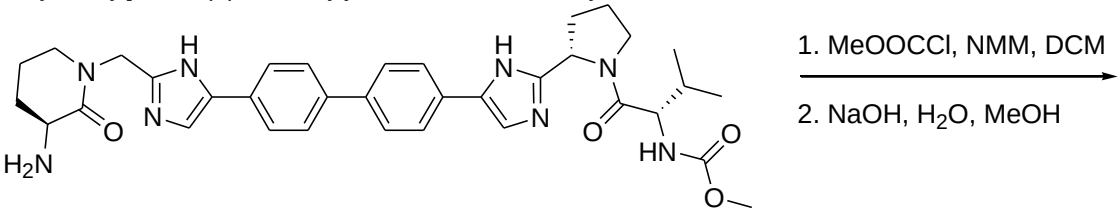


{1-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-ylmethyl]-2-oxo-piperidin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester

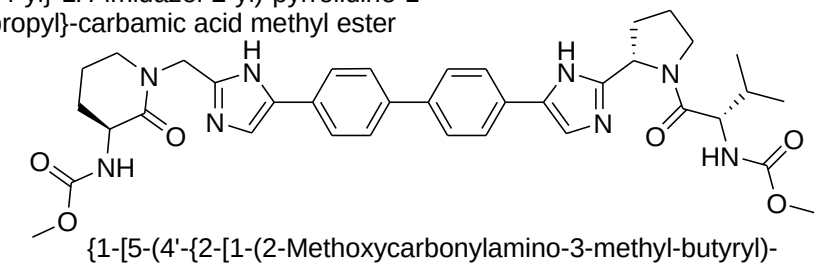
[2-Methyl-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester



{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-ylmethyl]-2-oxo-piperidin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester



{1-[2-(5-{4'-[2-(3-Amino-2-oxo-piperidin-1-ylmethyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-ylmethyl]-2-oxo-piperidin-3-yl}-carbamic acid methyl ester

(2-Оксопіперидин-3-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір: 4-Метилморфолін (4,73 мл.,43,0 ммоль) додавали до суспензії R-5-аміно-2-трет-бутоксикарбоніламіно-пентаноєвої кислоти (5 г, 21,5 ммоль) і HATU (9 г, 23,6 ммоль) в диметилформаміді (100 мл). Через 2 години розчинник видаляли при зниженому тиску. До залишку додавали насичений бікарбонат натрію (100 мл) додавали і отриману суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим хлоридом натрію (50 мл), сушили на сульфаті натрію

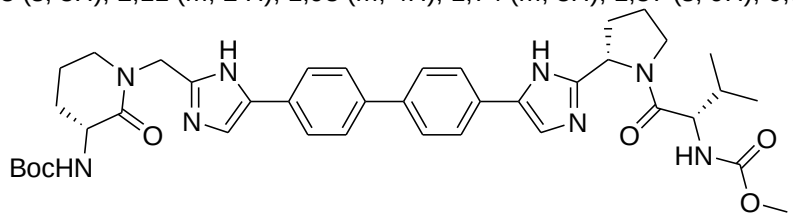
і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок піддавали флешхроматографії із застосуванням як елюенту (10 % метанолу в етилацетаті) і гексану. Продуктовмісні фракції об'єднували і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням (R)-(2-оксопіперидин-3-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (3 г, 14,0 ммоль, 66 %). $C_{10}H_{18}N_2O_3$ розраховано 214,1 експериментальні дані $[M+1]^+$ 215,2; час утримання = 1,73 хвилин.

R-(3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-оксопіперидин-1-іл)-оцтової кислоти бензиловий ефір: Розчин літію біс(триметилсиліл)аміду (1,0 М, 16,8 мл.,16,8 ммоль) в тетрагідрофурані по краплях додавали в розчин R-2-оксопіперидин-3-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (3 г, 14,0 ммоль) в тетрагідрофурані в сухій колбі під тиском азоту 1 атм. Через 30 хвилин по краплях додавали бромоцтової кислоти бензилового ефіру (2,41 мл.,15,4 ммоль). Після ще 30 хвилин суміш гасили насиченим хлоридом амонію (30 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим хлоридом натрію (50 мл) і сушили над сульфатом натрію. Суміш фільтрували і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали флешхроматографії із застосуванням як елюенту етилацетату і гексану. Продуктовмісні фракції об'єднували і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням (R)-(3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-оксопіперидин-1-іл)-оцтової кислоти бензилового ефіру (2,31 г, 6,37 ммоль, 45 %). $C_{19}H_{26}N_2O_5$ розраховано 362,2 експериментальні дані $[M+1]^+$ 363,1; час утримання = 2,40 хвилин.

Описане нижче (розщеплення бензилового ефіру) становить приклад Способу 803

(R)-(3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-оксопіперидин-1-іл)-оцтова кислота: паладій на вуглеці (10 %, 500 мг) додавали до розчину (R)-(3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-оксопіперидин-1-іл)-оцтової кислоти бензилового ефіру (2,31 г, 6,37 ммоль) в етанолі (50 мл). Атмосферу заміняли на азот і підтримували за допомогою балона, наповненого воднем. При цьому описану вище суміш енергійно перемішували. Через 16 годин з суміші видаляли водень і додавали до неї celite при перемішуванні, а потім суміш фільтрували через шар з CELITE. Розчинник видаляли при зниженому тиску і отриманий залишок азеотропували толуолом з одержанням (R)-(3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-оксопіперидин-1-іл)-оцтової кислоти (1,65 г, 6,06 ммоль, 95 %). $C_{12}H_{20}N_2O_5$ розраховано 272,3 експериментальні дані $[M+1]^+$ 271,2; час утримання = 1,80 хвилин.

(R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл метил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір: (R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл метил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру готували за Способом 802 із застосуванням (3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-оксопіперидин-1-іл)-оцтової кислоти замість 4-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2,6-дикарбонової кислоти 2-метилового ефіру. $C_{40}H_{50}N_8O_6$ розраховано 738,4 експериментальні дані $[M+1]^+$ 739,5; час утримання = 1,83 хвилин; ^{1}H (ДМСО-d6):δ=11,82 (s, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,64 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,4 гц, 1H), 6,95 (d, J=8 гц, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,62 (d, J=15,6 гц, 1H), 4,43 (d, J=15,2 гц, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,11 (m, 2 H), 1,93 (m, 4H), 1,74 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,850 (m, 6H).

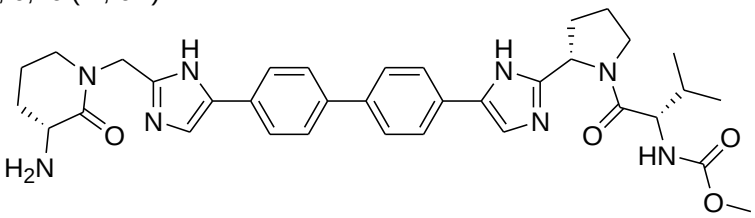


{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-ylmethyl]-2-oxo-piperidin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester

(S)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл метил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір: (S)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл метил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру готували у відповідності з описаним вище способом. $C_{40}H_{50}N_8O_6$ розраховано 738,4 експериментальні дані $[M+1]^+$ 739,5; час утримання = 1,80 хвилин. ^{1}H (ДМСО-d6):δ =8,09 (s, 1H), 7,90 (m, 8H), 7,30 (d, J=8,4 гц, 1H), 6,97 (d, J=8,4 гц, 1H), 5,10 (t, J=7,2 гц, 1H), 7,85 (d, J=16,4 гц, 1H), 4,56 (d, J=15,6 гц, 1H), 4,09 (t, J=8,0 гц, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,43 (t, J=5,6 гц, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,14 – 1,86 (серія m, 9H), 1,34 (s, 9H), 0,810 (m, 6H).

Описане нижче (видалення захисної групи Boc) становить приклад Способу 804

(R)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-аміно-2-оксопіперидин-1-ілметил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин хлориду водню (4N, 8 мл) в діоксані додавали до розчину (R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл метил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (175 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметані (2 мл). Через 1 годину розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок витримували у високому вакуумі впродовж 1 години з одержанням (R)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-аміно-2-оксопіперидин-1-ілметил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру. Ймовірно, вихід склав 100 %. Придатний для аналізу зразок одержували за допомогою обернено-фазової хроматографії із застосуванням як елюенту 0,1 % ТФА у воді і 0,1 % ТФА в ацетонітрилі. Продуктовмісні фракції об'єднували і розчинник видаляли шляхом ліофілізації. $C_{35}H_{42}N_8O_4$ розраховано 638,3 експериментальні дані $[M+1]^+$ 639,4; час утримання = 1,41 хвилин. ^{1}H (ДМСО-d6):δ=8,33 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,99 (m, 1 H), 7,92 (m, 6H), 7,26 (d, J=8,4 гц, 1H), 5,13 (t, J=8,0 гц, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,09 (t J=8,0 гц, 1H), 4,09-3,82 (серія m, 6H), 2,36 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,96 (m, 4H), 0,76 (m, 6H).

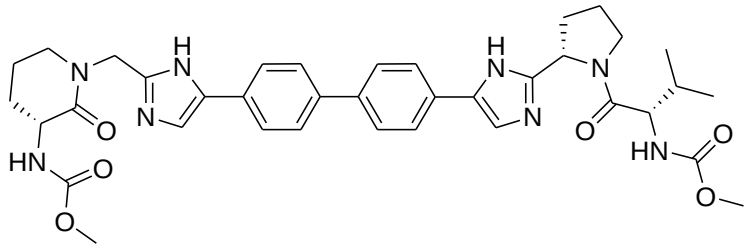


{1-[2-(5-{4'-[2-(3-Amino-2-oxo-piperidin-1-ylmethyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

(S)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-аміно-2-оксопіперидин-1-іл метил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: (S)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-аміно-2-оксопіперидин-1-ілметил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру готували у відповідності зі способом, використаним для (R)-ізомеру з придатною заміною, як описано вище. $C_{35}H_{42}N_8O_4$ розраховано 638,3 експериментальні дані $[M+1]^+$ 639,5; час утримання = 1,39 хвилин. ^{1}H (ДМСО-d6):δ =8,32 (m, 2H), 7,91 (m, 8H), 7,27 (d, J=8,8 гц, 1H), 5,13 (t, J=7,2 гц, 1H), 4,79 (m, 3H), 4,09 (t, J=7,2 гц, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,32 (m, 3H), 1,95 (m, 6H), 0,78 (m, 6H).

Наступні два етапи (утворення карбамату і видалення захисту з імідазолу) становлять приклад Способу 805

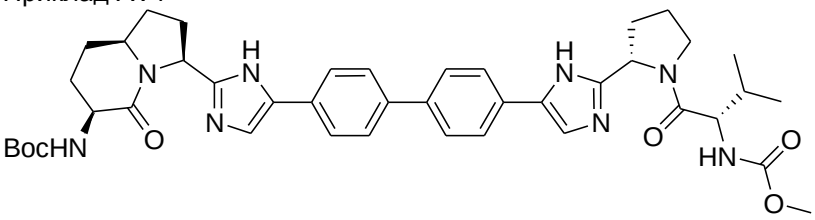
(R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл метил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: 4-метилморфолін (71 мкл, 0,64 ммоль) додавали до суспензії (R)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-аміно-2-оксопіперидин-1-іл метил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (137 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметані (5 мл). До отриманого розчину додавали метилхлорформіат (16,5 мкл, 0,21 ммоль) додавали. Через 20 хвилин розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли в тетрагідрофурані (4 мл) і метанолі (2 мл) і додавали водний розчин гідроксиду натрію (2 N, 1 мл) додавали. Через 2 години органічні розчинники видаляли при зниженому тиску і водний шар відкидали. Залишок розбавляли в диметилформаміді (2 мл) і піддавали обернено-фазовій хроматографії із застосуванням як елюенту 0,1 % ТФА у воді і 0,1 % ТФА в ацетонітрилі. Продуктовмісні фракції об'єднували і розчинник видаляли шляхом ліофілізації з одержанням (R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-ілметил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (46,7 мг, 0,67 ммоль, 32 %). $C_{37}H_{44}N_8O_6$ розраховано 696,3 експериментальні дані $[M+1]^+$ 697,4; час утримання = 1,58 хвилин. ^{1}H (ДМСО-d6,): δ=8,05 (s, 1H), 7,87 (m, 8H) 7,30 (m, 1H), 5,10 (t, J=7,2 гц, 1H), 4,85 (d, J=15,6 гц, 1H), 4,53 (d, J=16,0 гц, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,05-1,78 (серія m, 8H), 0,78 (m, 6H).



{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-ylmethyl]-2-oxo-piperidin-3-yl}-carbamic acid methyl ester

(S)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-ілметил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: (S)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-ілметил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти метилового ефіру готували у відповідності з описаним вище способом, використаним для (R)-ізомеру з придатною заміною. $C_{37}H_{44}N_8O_6$ розраховано 696,3 експериментальні дані $[M+1]^+$ 697,4; час утримання = 1,54 хвилин. ^{1}H (ДМСО-d6): δ=8,03 (m, 1H), 7,86 (m, 8H), 7,03 (m, 1H), 5,10 (t, J=6,4 гц, 1H), 4,84 (d, J=16,8 гц, 1H), 4,52 (d, J=16,4 гц, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 3005 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,14-1,78 (серія m, 9H), 0,78 (m, 6H).

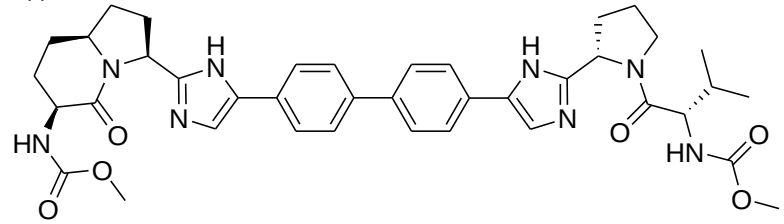
Приклад AV1



{3-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-oxo-octahydro-indolizin-6-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester

{3-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-оксооктагідроіндолізин-6-іл}-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір: {3-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-оксооктагідроіндолізин-6-іл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру готували відповідно до способу 802, використовуючи 6-трет-бутоксикарбоніламіно-5-оксооктагідроіндолізин-3-карбонову кислоту замість 4-оксогексагідропіроло[1,2-a]піразин-2,6-дикарбонової кислоти 2-метилового ефіру. $C_{42}H_{52}N_8O_6$ розраховано 764,4 експериментальні дані $[M+1]^+$ 765,5; час утримання = 1,86 хвилин. ^{1}H (ДМСО-d6): δ= 7,89 (m, 8H), 7,33 (d, J=11,2 гц, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,60-3,45 (серія m, 4H), 3,53 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,10 (m 8H), 1,79 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,81 (dd, J=8,8 гц, J=7,2 гц, 6H).

Приклад AW1

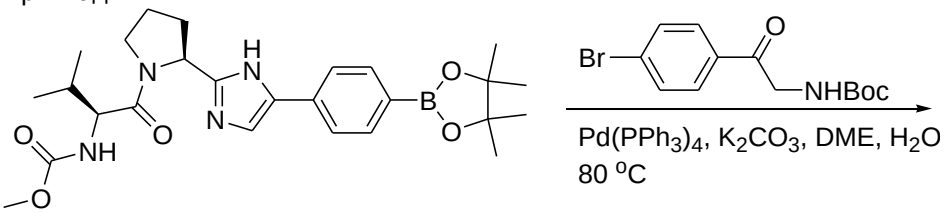


{3-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-oxo-octahydro-indolizin-6-yl}-carbamic acid methyl ester

{3-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-оксооктагідроіндолізин-6-іл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: {3-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-оксооктагідроіндолізин-6-іл}-карбамінової кислоти метилового ефіру готували відповідно до способу 804 а потім способу 805, використовуючи {3-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-

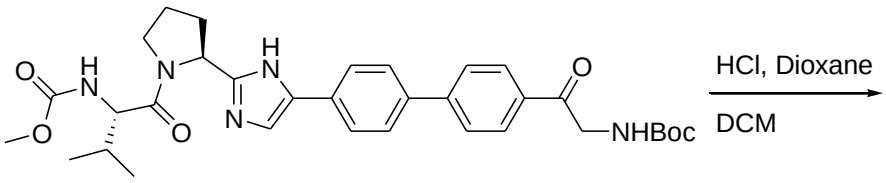
імідазол-2-іл]-5-оксооктагідроіндолізин-6-іл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру замість {1-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-ілметил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру в способі 804, і використовуючи {1-[2-(5-{4'-[2-(6-Аміно-5-оксооктагідроіндолізин-3-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру замість {1-[2-(5-{4'-[2-(3-аміно-2-оксопіперидин-1-ілметил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру в способі 805. $C_{39}H_{46}N_8O_6$ розраховано 722,4 експериментальні дані $[M+1]^+$ 723,4; час утримання = 1,62 хвилин. ^{1}H (ДМСО-d6): δ= 8,10 (m, 1H), 7,90 (m, 8H), 7,31 (m, 2H), 5,12 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,84 (m 2H), 3,74 (m, 1H), 3,53 (s, 6H), 2,38 (m, 2H), 2,14 (m, 3H), 2,05 (m, 5H), 1,82 (m 3H), 0,81 (dd, J=8,8 гц, J=17,6 гц, 6H).

Приклад AX1

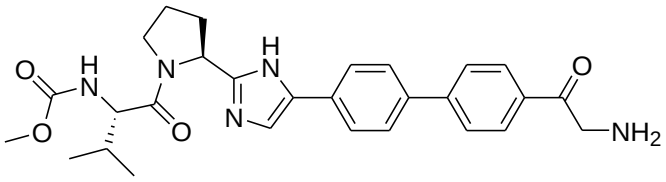


[2-Methyl-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester



[1-(2-{5-[4'-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-acetyl)-biphenyl-4-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester



[1-(2-{5-[4'-(2-Amino-acetyl)-biphenyl-4-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

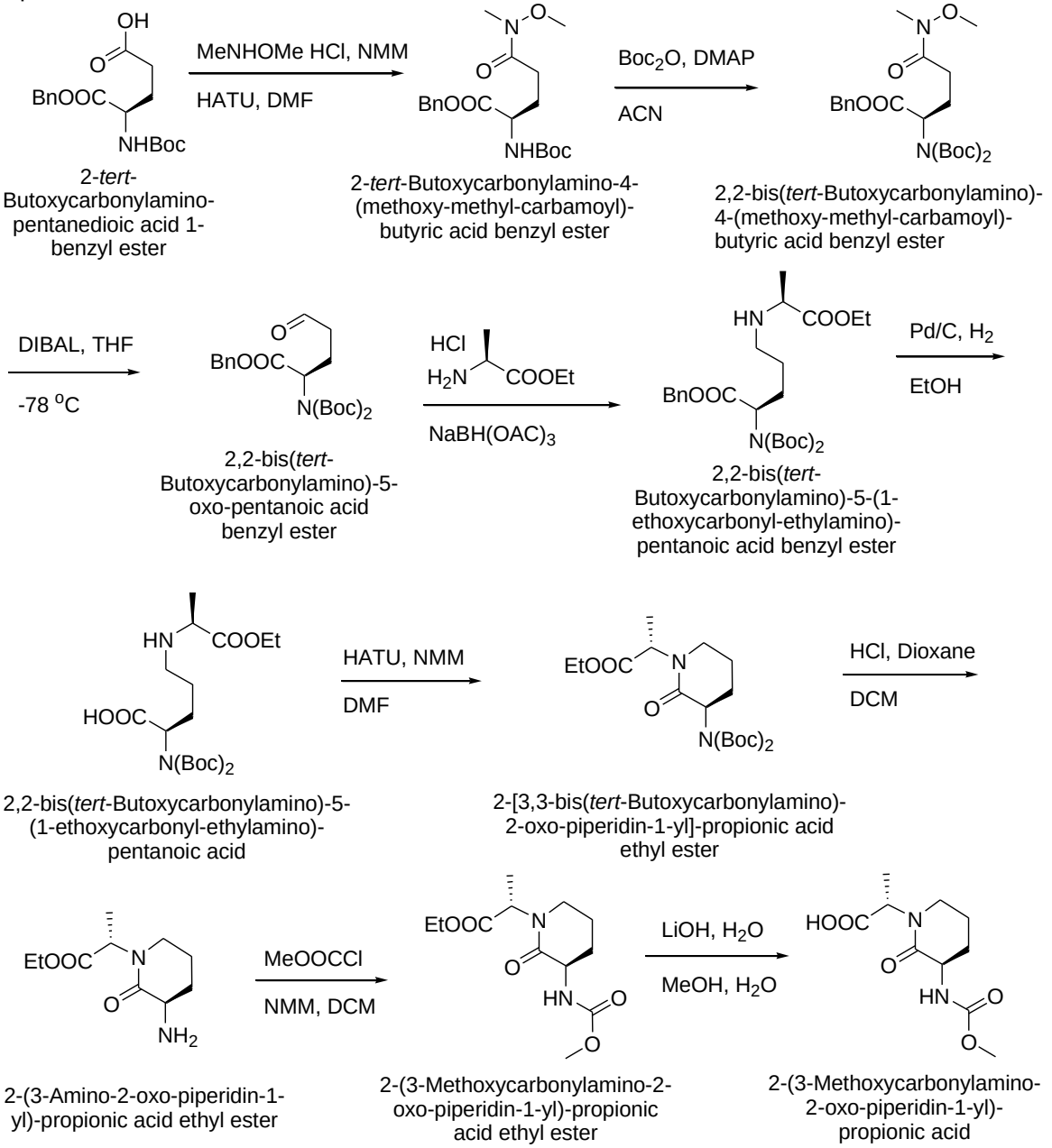
[1-(2-{5-[4'-(2-Трет-бутоксикарбоніламіноацетил)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Суміш [2-(4-бромфеніл)-2-оксоетил]-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (1 г, 3,2 ммоль), [2-метил-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (1,57 г, 3,2 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (183 мг, 0,15 ммоль), карбонату калію (878 мг, 6,5 ммоль), 1,2-диметоксіетану (25 мл) і воді (2,5 мл) перемішували при 80 °С впродовж 16 годин суміш охолоджували і всі леткі сполуки видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляли в дихлорметані (100 мл) і промивали водою (25 мл) і насиченим хлоридом натрію (25 мл). Органічну фазу сушили на сульфаті натрію і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок піддавали флеш-хроматографії із застосуванням як елюенту (10 %

метанолу в етилацетаті) і гексану. Продуктовмісні фракції об'єднували і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням [1-(2-{5-[4'-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-ацетил)-біфеніл-4-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (869 мг, 1,4 ммоль, 44 %).

$C_{33}H_{41}N_5O_6$ розраховано 603,3 експериментальні дані $[M+1]^+$ 604,3; час утримання = 2,01 хвилин. ^1H (ДМСО-d6): δ=11,82 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,84 (m 4H), 7,72 (m, 2H), 7,56 (d, J=1,8 гц, 1H), 7,29 (d, J=8,7 гц, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,46 (d, J=5,7 гц, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 0,86 (dd, J=6,9 гц, J=15,9 гц, 6H).

[1-(2-{5-[4'-(2-Аміноацетил)-біфеніл-4-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: [1-(2-{5-[4'-(2-Аміноацетил)-біфеніл-4-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру готували із застосуванням Способу 804, використовуючи [1-(2-{5-[4'-(2-трет-бутоксикарбоніламіноацетил)-біфеніл-4-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру замість {1-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-ілметил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру. $C_{28}H_{33}N_5O_4$ розраховано 503,3 експериментальні дані $[M+1]^+$ 504,2; час утримання = 1,42 хвилин.

Приклад AY1



2-*tert*-Butoxycarbonylamino-pentanedioic acid 1-benzyl ester

2-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-(methoxy-methyl-carbamoyl)-butyric acid benzyl ester

2,2-bis(*tert*-Butoxycarbonylamino)-4-(methoxy-methyl-carbamoyl)-butyric acid benzyl ester

2,2-bis(*tert*-Butoxycarbonylamino)-5-oxo-pentanoic acid benzyl ester

2,2-bis(*tert*-Butoxycarbonylamino)-5-(1-ethoxycarbonyl-ethylamino)-pentanoic acid benzyl ester

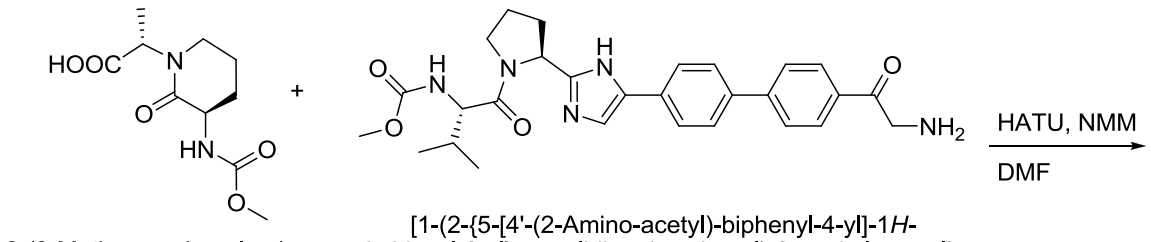
2,2-bis(*tert*-Butoxycarbonylamino)-5-(1-ethoxycarbonyl-ethylamino)-pentanoic acid

2-[3,3-bis(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-oxo-piperidin-1-yl]-propionic acid ethyl ester

2-(3-Amino-2-oxo-piperidin-1-yl)-propionic acid ethyl ester

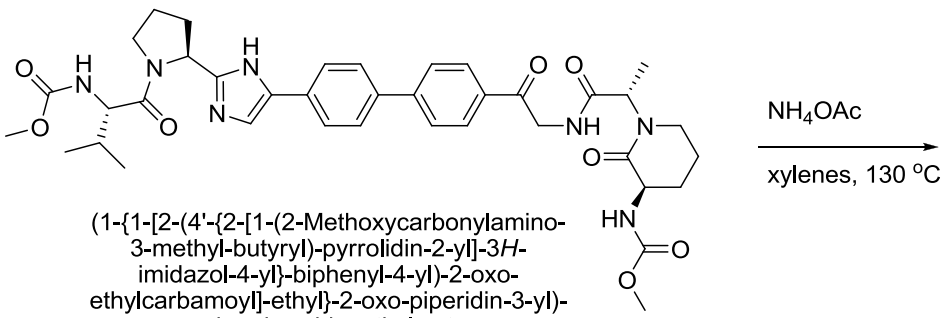
2-(3-Methoxycarbonylamino-2-oxo-piperidin-1-yl)-propionic acid ethyl ester

2-(3-Methoxycarbonylamino-2-oxo-piperidin-1-yl)-propionic acid

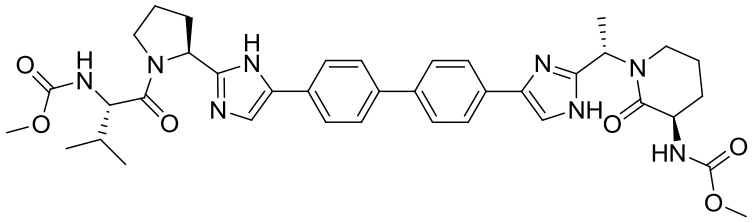


2-(3-Methoxycarbonylamino-2-oxo-piperidin-1-yl)-propionic acid

[1-(2-{5-[4'-(2-Amino-acetyl)-biphenyl-4-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester



(1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-ethyl}-2-oxo-piperidin-3-yl)-carbamic acid methyl ester



(1-{1-[4-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-ethyl}-2-oxo-piperidin-3-yl)-carbamic acid methyl ester

2-Трет-бутоксикарбоніламіно-4-(метоксиметилкарбамоїл)-масляної кислоти бензиловий ефір: 4-метилморфолін (9,77 мл.,88,9 ммоль) додавали до суспензії 2-трет-бутоксикарбоніламінопентаноєвої кислоти 1-бензилового ефіру (6 г, 17,7 ммоль), і HATU (8,11 г, 21,3 ммоль) в диметилформаміді (20 мл). Через 5 хвилин N, O- до розчину додавали диметилгідроксиламіну гідрохлорид (2,60 г, 26,7 ммоль), додавали. Через 1 годину розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли в етилацетаті (150 мл), і промивали водою (100 мл), водним розчином хлороводню (0,5 N, 2 × 100 мл), насиченим бікарбонатом натрію (100 мл) і насиченим хлоридом натрію (100 мл). Органічну фазу сушили на сульфаті натрію, фільтрували і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали флешхроматографії із застосуванням як елюенту етилацетату і гексану. Продуктовмісні фракції об'єднували і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 2-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(метоксиметилкарбамоїл)-масляної кислоти бензилового ефіру (6,8 г, 17,8 ммоль, 99 %). $C_{19}H_{28}N_2O_6$ розраховано 380,2 експериментальні дані $[M+1]^+$ 381,2; час утримання = 2,48 хвилин.

2,2-Біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(метоксиметилкарбамоїл)-масляної кислоти бензиловий ефір: Ди-трет-бутилдикарбонат (4,20 г, 19,6 ммоль) додавали до розчину 2-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(метоксиметилкарбамоїл)-масляної кислоти бензилового ефіру (6,8 г, 17,8 ммоль) і диметиламінопіридину (436 мг, 3,5 ммоль) в ацетонітрилі (40 мл). Через 16 годин вихідний матеріал залишався і добавили ще ди-трет-бутилдикарбонат (4,20 г, 19,6 ммоль). Через 6 днів розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли в етилацетаті (250 мл), промивали водою (2 × 100 мл) і насиченим хлоридом амонію (100 мл), сушили на сульфаті натрію і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флешхроматографії із застосуванням як елюенту етилацетату і гексану. Продуктовмісні фракції

об'єднували і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 2,2-біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(метоксиметилкарбамоїл)-масляної кислоти бензилового ефіру (8,2 г, 17,0 ммоль, 95 %). $C_{24}H_{36}N_2O_6$ розраховано 480,3 експериментальні дані $[M+1]^+$ 481,1; час утримання = 2,83 хвилин.

2,2-Біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-оксопентаноєвої кислоти бензиловий ефір: Розчин DIBAL (1,0 М, 14,7 мл.,14,7 ммоль) в гексані по краплях додавали в розчин 2,2-біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(метоксиметилкарбамоїл)-масляної кислоти бензилового ефіру (4 г, 10,5 ммоль) під тиском азоту 1 атм. при -78 °С. Через 2 години суміш гасили насиченим хлоридом амонію (30 мл) і залишали нагріватися до кімнатної температури. Додавали воду (20 мл) і екстрагували суміш діетиловим ефіром (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази залишали відстоятися при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Отриманий густий гель фільтрували через шар CELITE. Фільтрат сушили на сульфаті натрію, фільтрували і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 2,2-біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-оксопентаноєвої кислоти бензилового ефіру (3,34 г, 7,9 ммоль, 75 %), який застосовували на наступному етапі.

2,2-Біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-(1-етоксикарбонілетиламіно)-пентаноєвої кислоти бензиловий ефір: Триацетоксиборогідрид натрію (5 г, 23,5 ммоль) додавали до розчину 2,2-біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-оксопентаноєвої кислоти бензилового ефіру (3,34 г, 7,9 ммоль) і аланінетилового ефіру гідрохлориду (3,62 г, 23,5 ммоль) в дихлорметані (30 мл). Через 1 годину додавали насичений хлорид амонію (10 мл) і суміш перемішували впродовж 5 хвилин. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 × 15 мл), і об'єднані органічні фази сушили на сульфаті натрію, фільтрували і видаляли розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок піддавали флешхроматографії із застосуванням як елюенту (10 % метанолу в етилацетаті) і гексану. Продуктовмісні фракції об'єднували і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 2,2-біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-(1-етоксикарбонілетиламіно)-пентаноєвої кислоти бензилового ефіру (1,7 г, 3,3 ммоль, 41 %). $C_{27}H_{42}N_2O_8$ розраховано 522,3 експериментальні дані $[M+1]^+$ 523,3; час утримання = 2,08 хвилин.

2,2-Біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-(1-етоксикарбонілтиламіно)-пентеноева кислоти: 2,2-біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-(1-етоксикарбонілетиламіно)-пентаноєву кислоту готували із застосуванням Способу 803, в якому застосовували 2,2-біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-(1-етоксикарбонілетиламіно)-пентаноєвої кислоти бензилового ефіру замість (3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-оксопіперидин-1-іл)-оцтової кислоти бензилового ефіру. $C_{20}H_{36}N_2O_8$ розраховано 432,3 експериментальні дані $[M+1]^+$ 433,1; час утримання = 1,73 хвилин.

2-[3,3-Біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-оксопіперидин-1-іл]-пропіонової кислоти етиловий ефір: HATU (1,72 г, 4,5 ммоль) додавали до розчину 2,2-біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-(1-етоксикарбонілетиламіно)-пентаноєвої кислоти (1,31 г, 3,0 ммоль) і 4-метилморфолін в диметилформаміді (50 мл). Через 30 хвилин розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок піддавали флешхроматографії із застосуванням як елюенту етилацетату і гексану. Продуктовмісні фракції об'єднували і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 2-[3,3-біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-оксопіперидин-1-іл]-пропіонової кислоти етилового ефіру (1,11 г, 2,6 ммоль, 86 %). $C_{20}H_{34}N_2O_7$ розраховано 414,2 експериментальні дані $[M+1]^+$ 415,2; час утримання = 2,77 хвилин.

2-(3-Аміно-2-оксопіперидин-1-іл)-пропіонової кислоти етиловий ефір: 2-(3-Аміно-2-оксопіперидин-1-іл)-пропіонової кислоти етилового ефіру готували із застосуванням Способу 804, в якому застосовували 2-[3,3-біс(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-оксопіперидин-1-іл]-пропіонової кислоти етилового ефіру замість {1-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-ілметил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру. $C_{10}H_{18}N_2O_3$ розраховано 214,2 експериментальні дані $[M+1]^+$ 215,2; час утримання = 1,21 хвилин.

Описане нижче (утворення карбамату) становить приклад Способу 806

2-(3-Метоксикарбоніламіно-2-оксопіперидин-1-іл)-пропіонової кислоти етиловий ефір: Метил хлорформіат (192 мкл, 2,5 ммоль) додавали до розчину 2-(3-аміно-2-оксопіперидин-1-іл)-пропіонової кислоти етилового ефіру (353 мг, 1,6 ммоль) і 4-метилморфолін (907 мкл, 8,24 ммоль) в дихлорметані (10 мл). Через 15 хвилин суміш розбавляли дихлорметаном (20 мл) і промивали водою (10 мл) і водним хлороводнем (0,5 N, 10 мл). Органічну фазу сушили на сульфаті натрію і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням 2-(3-метоксикарбоніламіно-2-оксопіперидин-1-іл)-пропіонової кислоти етилового ефіру (332 мг, 1,2 ммоль, 75 %). $C_{12}H_{20}N_2O_5$ розраховано 272,1 експериментальні дані $[M+1]^+$ 273,0; час утримання = 1,82 хвилин.

2-(3-Метоксикарбоніламіно-2-оксопіперидин-1-іл)-пропіонова кислота:2-(3-метоксикарбоніламіно-2-оксопіперидин-1-іл)-пропіонову кислоту готували за Способом 801 із

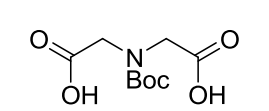
застосуванням 2-(3-метоксикарбоніламіно-2-оксопіперидин-1-іл)-пропіонової кислоти етилового ефіру замість 4-оксогексагідропіроло[1,2-a]піразин-2,6-дикарбонової кислоти 6-етилового ефіру 2-метилового ефіру. $C_{10}H_{16}N_2O_5$ розраховано 244,1 експериментальні дані $[M+1]^+$ 245,1; час утримання = 1,53 хвилин.

(1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-2-оксоетилкарбамоїл]-етил}-2-оксопіперидин-3-іл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин 2-(3-метоксикарбоніламіно-2-оксопіперидин-1-іл)-пропіонової кислоти (48,5 мг, 0,20 ммоль), HATU (91 мг, 0,24 ммоль) і 4-метилморфоліну (109 мкл, 0,99 ммоль) в диметилформаміді (5 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 5 хвилин. [1-(2-{5-[4'-(2-До реакційної суміші додавали аміноацетил)-біфеніл-4-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (100 мг, 0,20 ммоль. Через 40 хвилин розчинник видаляли при зниженому тиску і отриманий залишок розбавляли в етилацетаті (10 мл). Отримана суміш містила тверду речовину і її піддавали флешхроматографії із застосуванням як елюенту (10 % метанолу в етилацетаті) і гексану, а потім 30 % метанолу в ДХМ. Продуктовмісні фракції об'єднували і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням (1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-2-оксоетилкарбамоїл]-етил}-2-оксопіперидин-3-іл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (149 мг, 0,20 ммоль, 99 %). $C_{38}H_{47}N_7O_8$ розраховано 729,4 експериментальні дані $[M+1]^+$ 730,6; час утримання = 1,78 хвилин.

(1-{1-[4-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-етил}-2-оксопіперидин-3-іл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Суміш ацетату амонію (157 мг, 2,0 ммоль), (1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-2-оксо-етилкарбамоїл]-етил}-2-оксопіперидин-3-іл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (149 мг, 0,20 ммоль) і ксилолів (20 мл) нагрівали при 130 °C впродовж 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли в дихлорметані (15 мл) і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли в диметилформаміді (2 мл) і піддавали обернено-фазовій хроматографії із застосуванням як елюенту 0,1 % ТФА у воді і 0,1 % ТФА в ацетонітрилі. Продуктовмісні фракції об'єднували і розчинник видаляли шляхом ліофілізації з одержанням (1-{1-[4-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-етил}-2-оксопіперидин-3-іл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (20,5 мг, 0,029 ммоль, 15 %). $C_{38}H_{46}N_8O_6$ розраховано 710,4 експериментальні дані $[M+1]^+$ 711,4; час утримання = 1,59 хвилин.

^{1}H (ДМСО-d6):δ=8,10 (m, 1H), 7,88 (m, 8H), 7,33 (d, J=8,7 гц, 2H), 5,33 (m, 1H), 5,12 (t, J=6,9 гц, 1H), 4,11 (t, J=9,0 гц, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,26 – 1,74 (серія m, 8H), 1,63 (d, J=6,3 гц, 3H), 0,81 (dd, J=6,9 гц, J=13,2 гц, 6H).

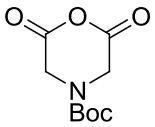
Приклад AZ1



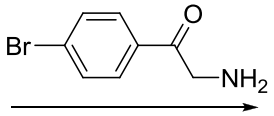
(*tert*-Butoxycarbonyl-carboxymethyl-amino)-acetic acid

DCC

DCM

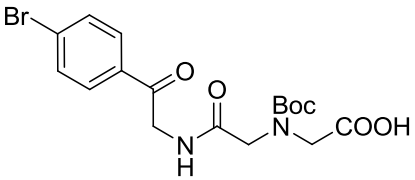


2,6-Dioxo-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester

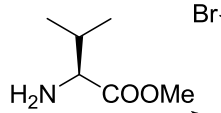


NMM, DMF

2-Amino-1-(4-bromo-phenyl)-ethanone

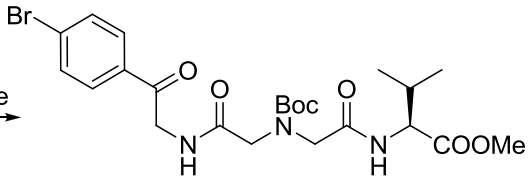


({[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-methyl}-*tert*-butoxycarbonyl-amino)-acetic acid



HATU, NMM

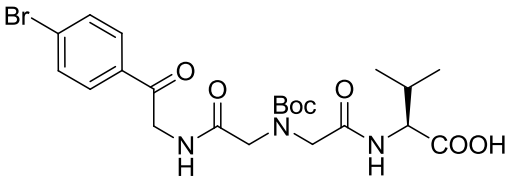
DMF



2-[2-({[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-methyl}-*tert*-butoxycarbonyl-amino)-acetylamino]-3-methyl-butyric acid methyl ester

LiOH, H_2O

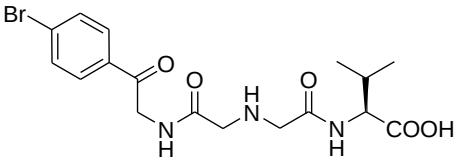
MeOH, THF



2-[2-({[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-methyl}-*tert*-butoxycarbonyl-amino)-acetylamino]-3-methyl-butyric acid

HCl, Dioxane

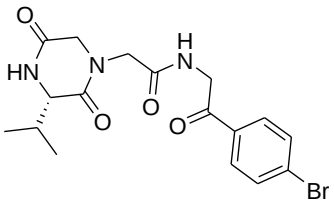
DCM



2-[2-({[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetylamino]-3-methyl-butyric acid

HATU, NNM

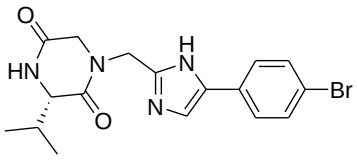
DMF



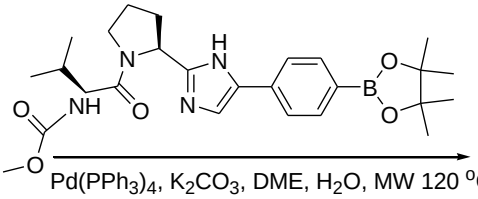
N-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(3-isopropyl-2,5-dioxo-piperazin-1-yl)-acetamide

NH_4OAc, xylenes

130 °C

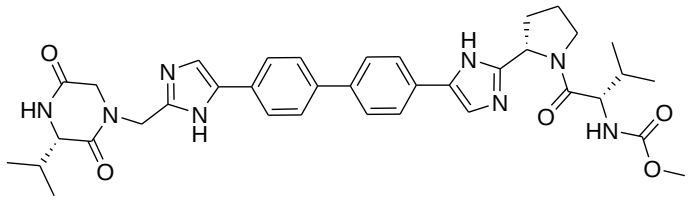


1-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-ylmethyl]-3-isopropyl-piperazine-2,5-dione



$Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, DME, H_2O, MW 120 °C

[2-Methyl-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester



{1-[2-(5-{4'-[2-(3-Isopropyl-2,5-dioxo-piperazin-1-ylmethyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

2,6-Діоксоморфолін-4-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суспензію (трет-бутоксикарбонілкарбоксиметиламіно)-оцтової кислоти (5 г, 21,4 ммоль) і DCC (4,85 г, 23,6 ммоль) в дихлорметані перемішували впродовж 16 годин суміш фільтрували і видаляли розчинник з фільтрату з одержанням 2,6-діоксоморфолін-4-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (4,86 г, 21,0 ммоль, 99 %).

({[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-метил}-трет-бутоксикарбоніламіно)-оцтова кислота: 2,6-діоксоморфолін-4-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (2,5 г, 11,6 ммоль) додавали до розчину 2-аміно-1-(4-бромфеніл)-етанон гідрохлориду (3,05 г, 12,2 ммоль) і 4-метилморфоліну (1,92 мл, 17,4 ммоль) в диметилформаміді (15 мл). Через 30 хвилин розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли в етилацетаті (100 мл) і промивали водою (50 мл), водним хлороводнем (0,5 N, 2 × 50 мл) і насиченим бікарбонатом натрію (2 × 50 мл). Основні екстракти нейтралізували і екстрагували етилацетатом (2 × 75 мл). Об'єднані органічні фази другої екстракції сушили на сульфаті натрію і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням ({[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-метил}-трет-бутоксикарбоніламіно)-оцтової кислоти (4 г, 9,3 ммоль, 80 %). $C_{17}H_{21}BrN_2O_6$ розраховано 428,0 експериментальні дані $[M+1]^+$ 431,1; час утримання = 2,36 хвилин.

2-[2-({[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-метил}-трет-бутоксикарбоніл-аміно)-ацетиламіно]-3-метилмасляної кислоти метиловий ефір: 4-Метилморфолін (4,1 мл, 37,3 ммоль) додавали до суспензії ({[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-метил}-трет-бутоксикарбоніламіно)-оцтової кислоти (4 г, 9,3 ммоль) і HATU (4,61 г, 12,1 ммоль) в диметилформаміді (25 мл). Через 5 хвилин до розчину додавали d-валіну метилового ефіру гідрохлорид (1,56 г, 9,3 ммоль). Через 1 годину розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли в етилацетаті (150 мл), і промивали водою (100 мл), водним хлороводнем (0,5 N, 2 × 100 мл), насиченим бікарбонатом натрію (100 мл) і насиченим хлоридом натрію (100 мл). Органічну фазу сушили на сульфаті натрію, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флешхроматографії із застосуванням як елюенту (10 % метанолу в етилацетаті) і гексану. Об'єднували продуктовмісні фракції і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням 2-[2-({[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-метил}-трет-бутоксикарбоніл-аміно)-ацетиламіно]-3-метилмасляної кислоти метилового ефіру (4,37 г, 8,1 ммоль, 87 %). $C_{23}H_{32}BrN_3O_7$ розраховано 541,1 експериментальні дані $[M+1]^+$ 431,1; час утримання = 2,65 хвилин.

2-[2-({[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-метил}-трет-бутоксикарбоніламіно)-ацетиламіно]-3-метилмасляна кислота: 2-[2-({[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-метил}-трет-бутоксикарбоніламіно)-ацетиламіно]-3-метилмасляну кислоту готували способом 801 із застосуванням 2-[2-({[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-метил}-трет-бутоксикарбоніламіно)-ацетиламіно]-3-метилмасляної кислоти метилового ефіру замість 4-оксогексагідропіроло[1,2-a]піразин-2,6-дикарбонової кислоти 6-етилового ефіру 2-метилового ефіру. $C_{22}H_{30}BrN_3O_7$ розраховано 527,1 експериментальні дані $[M+1]^+$ 528,1; час утримання = 2,39 хвилин.

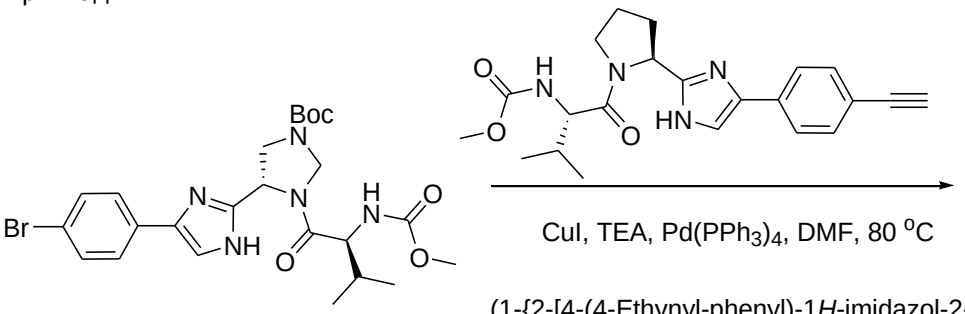
2-[2-({[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-метил}-аміно)-ацетиламіно]-3-метилмасляна кислота: 2-[2-({[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-метил}-аміно)-ацетиламіно]-3-метилмасляну кислоту готували способом 804 із застосуванням 2-[2-({[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-метил}-трет-бутоксикарбоніл-аміно)-ацетиламіно]-3-метилмасляної кислоти замість 1-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-ілметил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру. $C_{17}H_{22}BrN_3O_5$ розраховано 427,1 експериментальні дані $[M+1]^+$ 428,0; час утримання = 2,39 хвилин.

N-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетил]-2-(3-ізопропіл-2,5-діоксопіперазин-1-іл)-ацетамід: HATU (3,70 г, 9,7 ммоль) додавали до розчину 2-[2-({[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-метил}-аміно)-ацетиламіно]-3-метилмасляної кислоти (2,78 г, 6,5 ммоль) і 4-метилморфоліну (3,57 мл, 32,5 ммоль) в ДМФА (100мл). Через 30 хвилин розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли в дихлорметані (150 мл) і промивали водою (50 мл), водним хлороводнем (0,5 N, 2 × 50 мл), насиченим бікарбонатом натрію (50 мл) і сушили над сульфатом натрію. Суміш фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флешхроматографії із застосуванням як елюенту (10 % метанолу в етилацетаті) і гексану. Об'єднували продуктовмісні фракції і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням N-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетил]-2-(3-ізопропіл-2,5-діоксопіперазин-1-іл)-ацетаміду (1,56 г, 3,8 ммоль, 60 %). $C_{17}H_{20}BrN_3O_4$ розраховано 409,1 експериментальні дані $[M+1]^+$ 410,1; час утримання = 2,00 хвилин.

{1-[2-(5-{4'-[2-(3-Ізопропіл-2,5-діоксопіперазин-1-ілметил)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-(5-{4'-[2-(3-Ізопропіл-2,5-діоксопіперазин-1-ілметил)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру готували із застосуванням циклізації імідазолу зі Способу 802, із застосуванням N-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетил]-2-(3-ізопропіл-2,5-діоксопіперазин-1-іл)-ацетаміду замість 6-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-оксогексагідропіроло[1,2-a]піразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру і із застосуванням [2-метил-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру в реакції сполучення. $C_{37}H_{44}N_8O_5$ розраховано 680,3 експериментальні дані $[M+1]^+$ 681,4; час утримання = 1,57 хвилин. ^{1}H (ДМСО-d6):δ=8,39 (d, J=3,0 гц, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,88 (m, 5H), 7,33 (d, J=8,7 гц, 1H), 8,13 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,65 (d, J=15,9 гц, 1H), 4,26 – 4,02 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 8,40 (m, 8H).:

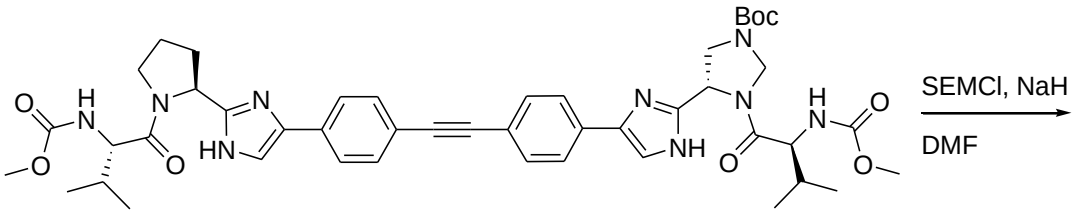
Наступні 3 етапи (сполучення Соногашира, захист SEM, видалення захисту Boc) є прикладом Способу 807

Приклад BA

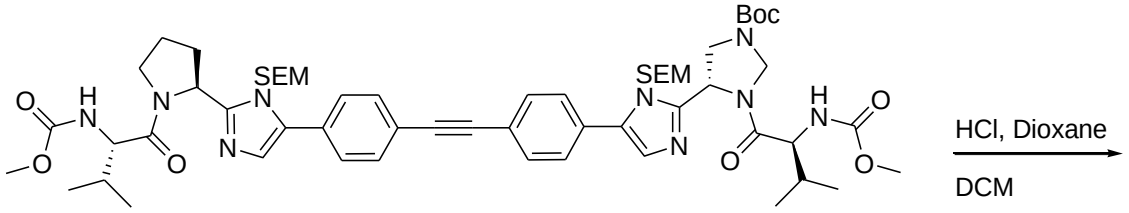


4-(4-Bromo-phenyl)-3'-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2',3',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-1'-carboxylic acid *tert*-butyl ester

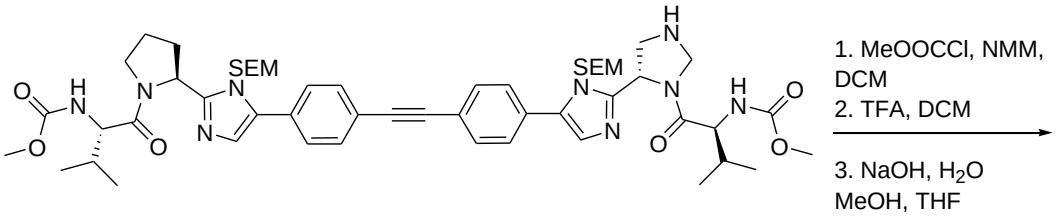
(1-{2-[4-(4-Ethynyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



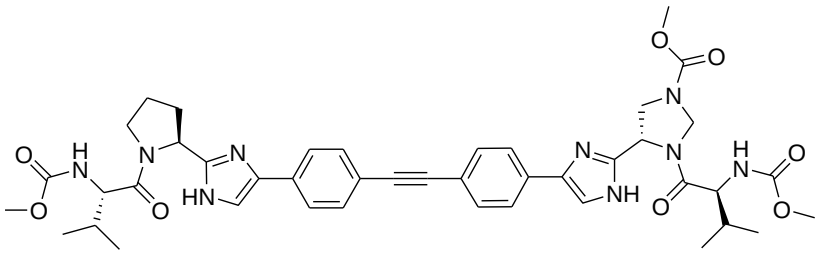
3'-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-4-[4-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-2',3',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-1'-carboxylic acid *tert*-butyl ester



3'-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-4-[4-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2',3',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-1'-carboxylic acid *tert*-butyl ester

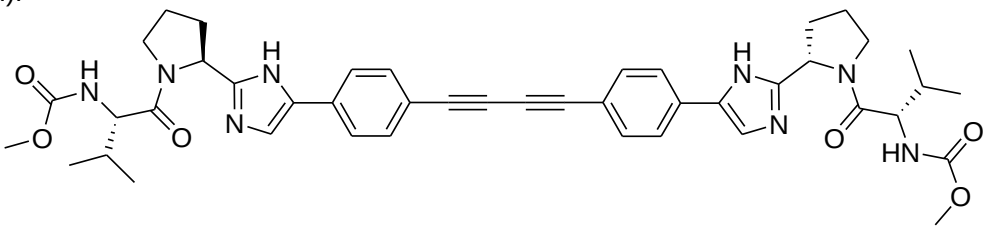


3'-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-4-[4-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2',3',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazole



3'-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-4-[4-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-2',3',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-1'-carboxylic acid methyl ester

-3-3'-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 4-(4-бромфеніл)-3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (686 мг, 1,74 ммоль), (1-{2-[4-(4-етиніл-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (800 мг, 1,45 ммоль), йодиду міді (I) (28 мг, 0,14 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (167 мг, 0,14 ммоль), триетиламіну (2,0 мл, 14,5 ммоль) і дегазованого диметилформаміду (10 мл) перемішували при 80 °С впродовж 1 год. Додавали (1-{2-[4-(4-етинілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (200 мг, 0,57 ммоль). Через 1 годину розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли в дихлорметані (50 мл) і промивали водою (10 мл), насиченим хлоридом амонію (2 × 10 мл), сушили на сульфаті натрію і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії із застосуванням як елюенту (10 % метанолу в етилацетаті) і гексану. Об'єднували продукт-вмісні фракції і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (439 мг, 0,50 ммоль, 35 %). $C_{46}H_{57}N_9O_8$ розраховано 863,4 експериментальні дані $[M+1]^+$ 864,5; час утримання = 1,91 хвилин. ^{1}H (ДМСО-d6): δ=8,07 (m, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,68 (m, H), 7,56 (d, J=7,6 гц, 2H), 7,30 (d, J=8,8 гц, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,07 (t, J=7,2 гц, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,97 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (m, 2H), 0,81 (m, 12H).



{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-buta-1,3-diynyl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-бута-1,3-діїніл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-

метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-бута-1,3-діїніл]-феніл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру також виділяли при проведенні флешхроматографії. Продуктвмісні фракції об'єднували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляли в диметилформаміді (2 мл) і піддавали обернено-фазовій хроматографії із застосуванням як елюенту 0,1 % ТФА у воді і 0,1 % ТФА в ацетонітрилі. Об'єднували продуктвмісні фракції і розчинник видаляли шляхом ліофілізації з одержанням {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-бута-1,3-діїніл]-феніл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (83,2 мг, 0,10 ммоль). $C_{44}H_{50}N_8O_6$ розраховано 786,4 експериментальні дані $[M+1]^+$ 787,6; час утримання = 2,59 хвилин. ^{1}H (ДМСО-d6):δ=8,06 (s, 2H), 7,79 (m, 4H), 7,72 (m, 4H), 7,28 (d, J=8,8 гц, 2H), 5,08 (t, J=7,2 гц, 2H), 4,07 (t, J=8,0 гц, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,51 (s, 6H), 2,32 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,99 (m 6H), 0,84 (m, 1H), 0,78 (dd, J=6,8 гц, J=17,6 гц, 12H).

3'-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: гідрид натрію (60 % в мінеральному маслі, 27 мг, 0,55 ммоль) додавали до розчину 3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-2',3',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (248 мг, 0,23 ммоль) в диметилформаміді (8 мл) в атмосфері азоту при 0 °C. Через 15 хвилин додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (107,5 мкл, 0,48 ммоль) і реакційній суміші дозволяли нагрітися до температури навколишнього середовища. Через 2 години розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли в дихлорметані (50 мл), промивали водою (20 мл) і сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флешхроматографії із застосуванням як елюенту (10 % метанолу в етилацетаті) і гексану. Об'єднували продукт-вмісні фракції і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням 3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (410 мг, 0,36 ммоль). $C_{58}H_{85}N_9O_{10}Si_2$ розраховано 1123,6 експериментальні дані $[M+1]^+$ 1124,7; час утримання = 3,10 хвилин.

3'-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазол: 3'-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазол готували способом 804 із застосуванням 3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру замість {1-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-ілметил]-2-оксопіперидин-3-іл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру. $C_{53}H_{77}N_9O_8Si_2$ розраховано 1023,5 експериментальні дані $[M+1]^+$ 1024,7; час утримання = 2,81 хвилин.

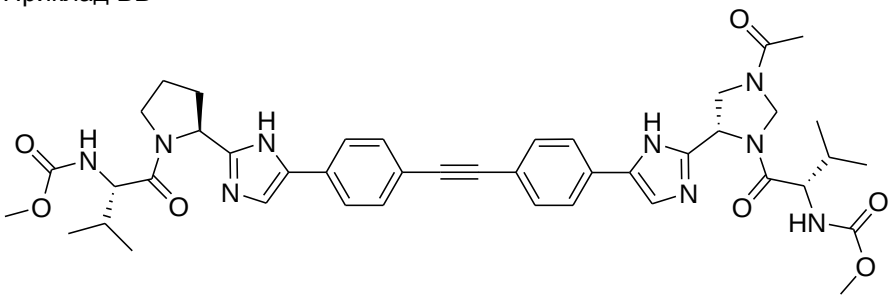
Наступні етапи є прикладом Способу 808.

3'-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-2',3',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти метиловий ефір: Метилхлорформіат (15 мкл, 0,19 ммоль) додавали до розчину 3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазолу (97 мг, 0,09 ммоль), і 4-метилморфоліну (40 мкл, 0,36 ммоль) в дихлорметані (3 мл). Через 30 хвилин розчинник видаляли при зниженому тиску і переганяли з толуолом. Залишок розбавляли в дихлорметані (5 мл) і додавали трифтороцтову кислоту (5 мл). Через 16 годин леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок розбавляли в тетрагідрофурані (4 мл) і метанолі (2 мл). Додавали водний розчин гідроксиду натрію (2 N, 1 мл). Через 30 хвилин. органічні розчинники видаляли при зниженому тиску і отриманий залишок виділяли

шляхом фільтрування. Тверді речовини розбавляли в диметилформаміді (2 мл) і піддавали обернено-фазовій хроматографії із застосуванням як елюенту 0,1 % ТФА у воді і 0,1 % ТФА в ацетонітрилі. Об'єднували продуктовмісні фракції і видаляли розчинник шляхом ліофілізації з одержанням 3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-2',3',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти метилового ефіру (14,1 мг, 0,017 ммоль, 10 %).

$C_{43}H_{51}N_9O_8$ розраховано 821,4 експериментальні дані $[M+1]^+$ 822,8; час утримання = 1,72 хвилин. ^{1}H (ДМСО-d6):δ=8,07 (m, 1H), 7,77 (m, 7H), 7,67 (m, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,29 (d, J=8,4 гц, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,27 (d, J=5,6 гц, 1H), 5,15 (d, J=5,6 гц, 1H), 5,08 (t, J=7,6 гц, 2H), 4,07 (t, J=13,2 гц, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,03 (m, 5H), 1,90 (m, 2H), 0,805 (m, 18H).

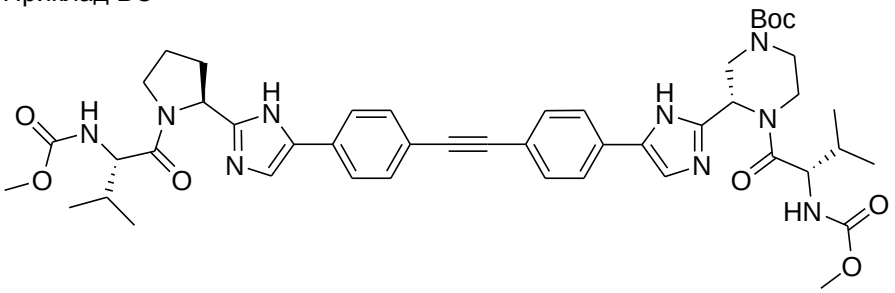
Приклад BB



(1-{2-[5-(4-{4-[1'-Acetyl-3'-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2',3',4',5'-tetrahydro-3*H*,1'*H*-[2,4']biimidazolyl-4-yl]-phenylethynyl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-{4-[1'-Ацетил-3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2',3',4',5'-тетрагідро-3H,1'H-[2,4']біімідазоліл-4-іл]-фенілетиніл}-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру готували слідуючи способу 808 в Прикладі BA із застосуванням оцтового ангідриду замість метилхлорформіату на першому етапі синтезу. $C_{43}H_{51}N_9O_7$ розраховано 805,4 експериментальні дані $[M+1]^+$ 806,5; час утримання = 1,65 хвилин; ^{1}H (ДМСО-d6): δ=8,06 (m, 1 H), 776 (m, 6H), 7,68 (m, 3H), 7,56 (d, J=7,6 гц, 3H), 7,29 (d, J=9,2 гц, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,27 (m, 1 H), 5,18 (m, 1H), 5,08 (t, J=6,8 гц, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,07 (t, J=8,0 гц, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,51 (s, 6H), 3,37 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,99 (m, 12H), 0,81 (m, 18H).

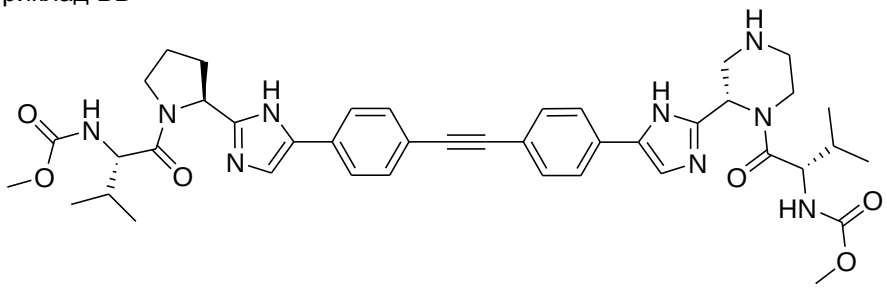
Приклад BC



4-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру готували, додержуючись етапу один Способу 807, із застосуванням (1-{2-[4-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піперазин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість 4-(4-бромфеніл)-3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на першому етапі Прикладу BA. $C_{47}H_{59}N_9O_8$ розраховано 877,5 експериментальні дані $[M+1]^+$ 878,5; час утримання = 1,65 хвилин;1H (ДМСО-d6):δ=8,08 (m, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,29 (d, J=9,2 гц, 2H), 5,54 (m, 1H), 5,08 (t, J=6,0 гц, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,07 (t, J=8,0 гц, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,00 (m, 4H), 1,28 (3, 3H), 1,17 (br s, 3H), 0,80 (m, 12 H).

Приклад BD

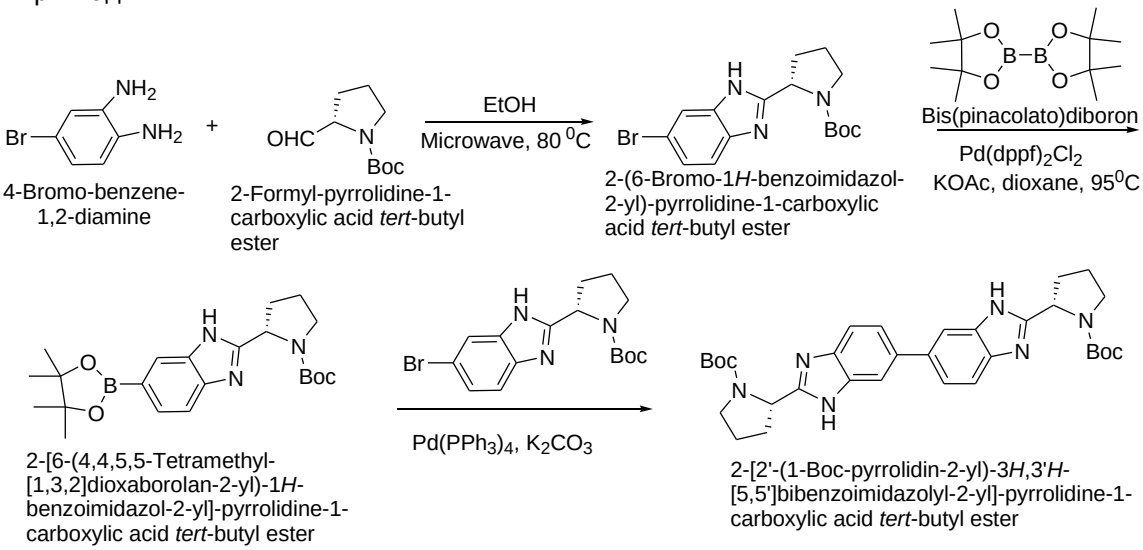


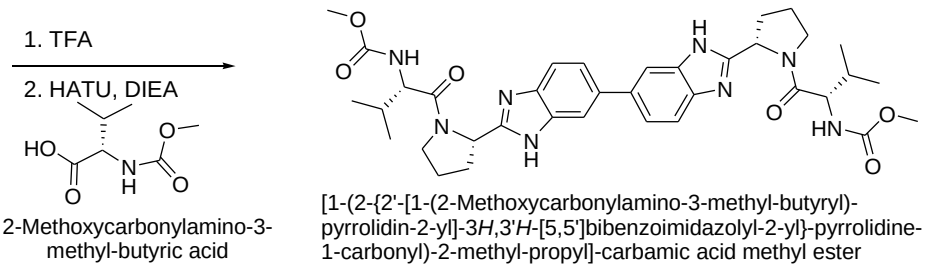
[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-piperazin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру готували, додержуючись способу 807 із застосуванням (1-{2-[4-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піперазин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість 4-(4-бромфеніл)-3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. У відповідності зі способом 808, із застосуванням [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-2-іл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру замість 3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазолу і без метилхлорформіату. $C_{42}H_{51}N_9O_6$ розраховано 777,4 експериментальні дані $[M+1]^+$ 778,4; час утримання = 1,58 хвилин.

^{1}H (ДМСО-d6):δ= 9,30 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,63 (m, 2H), 7,52 (m 2H), 7,28 (d, J=8,0 гц, 1H), 5,96 (1H), 5,07 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,27 (m, 2,12 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 0,95 (m, 1H), 0,81 (m, 12H).

Приклад BE





2-(6-Бром-1H-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 4-бромбензол-1,2-діамін (2,4 г) і 2-формілпіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (2,55 г) в етанолі (5 мл) нагрівали під дією мікрохвильового опромінення при 80 °C впродовж 1 год. Суміш концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 20-80 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-(6-бром-1H-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (2,6 г, вихід 55 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{16}H_{20}BrN_3O_2$: 366,25; експеримент: 365,8 (M+H$^+$).

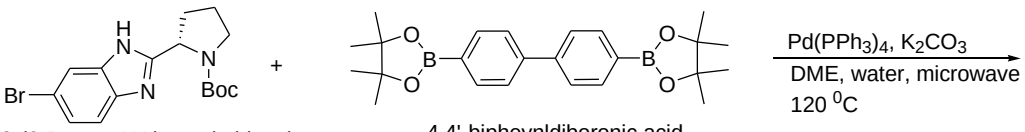
2-[6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(6-бром-1H-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (890 мг, 2,43 ммоль), біс(пінаколато)диборону(1,36 г, 5,35 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (99 мг, 0,12 ммоль) і ацетату калію (620 мг, 6,32 ммоль) в 15 мл діоксану нагрівали до 95 °C впродовж 4 годин. Реакційну суміш охолоджували, розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 80 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (588 мг, вихід 59 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{32}H_{20}BN_3O_4$: 413,32; експеримент: 414,0 (M+H$^+$).

2-[2'-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H, 3'H-[5,5']дибензоімідазоліл-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(6-бром-1H-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (64 мг, 0,174 ммоль), 2-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (72 мг, 0,174 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (30 мг, 0,026 ммоль) і карбонату калію (48 мг, 0,35 ммоль) в 2 мл 1,2-диметоксіетану і 1 мл води нагрівали до 110 °C під дією мікрохвильового опромінення впродовж 15 хвилин реакційну суміш охолоджували і розчиняли в етилацетаті, і промивали 5 % водним розчином хлориду літію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 0-10 % метанол/етилацетат) з одержанням 2-[2'-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H, 3'H-[5,5']бибензоімідазоліл-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (15 мг, вихід 15 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{32}H_{40}N_6O_4$: 572,70; експеримент: 573,1 (M+H$^+$).

[1-(2-{2'-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H, 3'H-[5,5']дибензоімідазоліл-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Трифтороцтову кислоту (0,5 мл) додавали в (2-[2'-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H, 3'H-[5,5']бибензоімідазоліл-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (15 мг, 0,0262 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (1,5 мл) і до цього розчину додавали 2-Метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (10 мг, 0,058 ммоль), діізопропілетиламін (27 мкл), а потім HATU (20 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 60 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, 5 lj 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням [1-(2-{2'-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H, 3'H-[5,5']дибензоімідазоліл-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (8,1 мг).

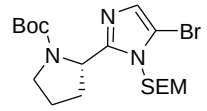
^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4)δ:8,02 (s, 2H), 7,88 (m, 4H), 5,38 (m, 2H), 4,27(d, 2H), 4,12(m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,62 (s, 6H), 2,62 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 6H), 2,08(m, 2H), 0,95-0,85 (m, 12 H); РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{36}H_{46}N_8O_6$: 686,80; експеримент: 687,3 (M+H$^+$).

Приклад BF

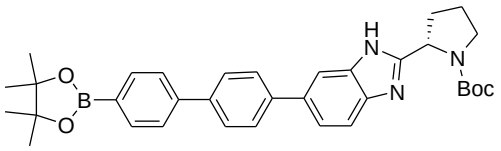


2-(6-Bromo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4,4'-bipheynldiboronic acid dipinacol ester

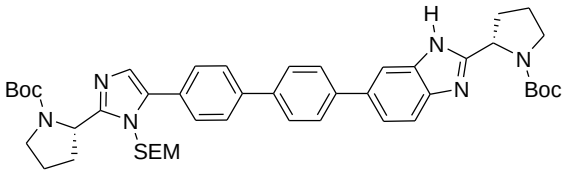


2-[5-Bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

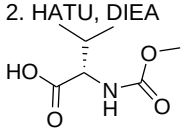


$Pd(dppf)_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, 90 ^{0}C

2-{6-[4'-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-biphenyl-4-yl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

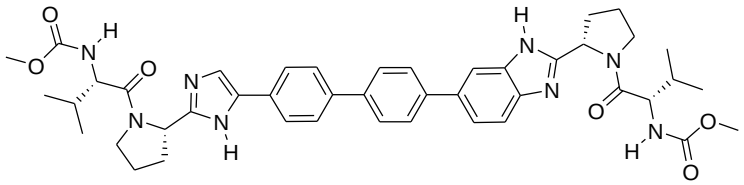


1. TFA
2. HATU, DIEA



2-(6-{4'-[2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-{6-[4'-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (230 мг, 0,628 ммоль), 4,4'-біфенілдиборної кислоти пінаколового ефіру (1,28 г, 3,14 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (73 мг, 0,063 ммоль) і карбонату калію (521 мг, 3,77 ммоль) в 10 мл 1,2-диметоксіетану і 5 мл води нагрівали до 120 °С під дією мікрохвильового опромінення впродовж 40 хвилин реакційну суміш охолоджували і розчиняли в етилацетаті і промивали 5 % водним розчином хлориду літію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-{6-[4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (15 мг, вихід 15 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{34}H_{40}BN_3O_4$: 65,51; експеримент: 566,1 (M+H$^+$).

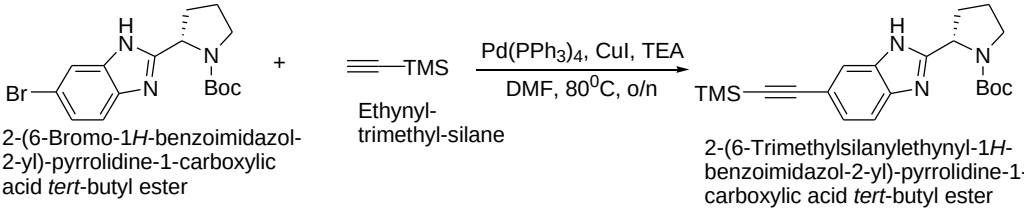
2-(6-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-{6-[4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (147 мг, 0,26 ммоль), 2-[5-бром-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (116 мг, 0,26 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (30 мг, 0,026 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (21 мг, 0,026 ммоль) і карбонату калію (72 мг, 0,52ммоль) в 3 мл 1,2-диметоксіетану і 1 мл води нагрівали до 90 °С впродовж 2,5 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчиняли в етилацетаті і промивали 5 % водним розчином хлориду літію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням 2-(6-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-

піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (52 мг, вихід 25 %); РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{60}N_6O_5Si$: 805,09; експеримент: 805,1 ($M+H^+$).

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Трифторацтову кислоту (2 мл) додавали в 2-(6-{4'-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (52 мг, 0,056 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (1,5 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (20 мг), діізопропілетиламін (59 мкл), а потім HATU (43 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (4,8 мг).

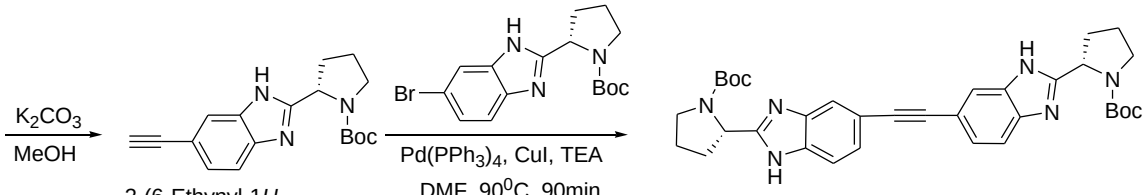
^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (CD_3OD-d_4)δ:8,0 (s, 1H), 7,92-7,82 (m, 11H), 5,38 (t, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,27(dd, 2H), 4,16(m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,63 (s, 6H), 2,62 (m, 2H), 2,40-2,18 (m, 6H), 2,08(m, 2H), 0,95-0,85 (m, 12 H); РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{52}N_8O_6$: 788,93; експеримент: 789,3 ($M+H^+$).

Приклад BG



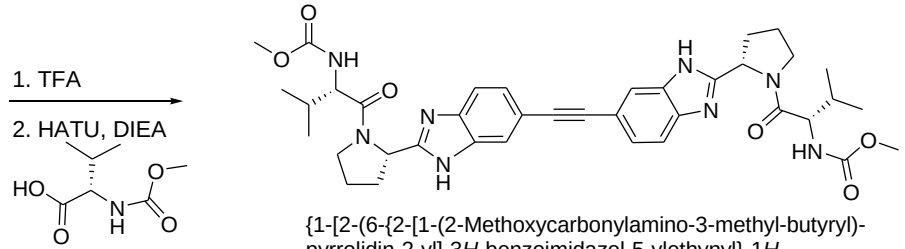
2-(6-Bromo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-(6-Trimethylsilanylethynyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-(6-Ethynyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-{6-[2-(1-Boc-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-ylethynyl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

{1-[2-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-ylethynyl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

2-(6-Триметилсиланілетиніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (309 мг, 0,84 ммоль), етинілтриметилсилану (1,2 мл, 8,4 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (97 мг, 0,08 ммоль), йодиду міді (I) (32 мг, 0,16 ммоль) і триетиламіну (0,7 мл, 5,04 ммоль) в 5 мл ДМФА нагрівали до 80 °С впродовж 8 годин. Реакційну суміш охолоджували, розчиняли в етилацетаті і промивали 5 % водним розчином хлориду літію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-(6-триметилсиланілетиніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (200 мг, вихід 62 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{21}H_{29}N_3O_2Si$: 383,56; експеримент: 384,1 ($M+H^+$).

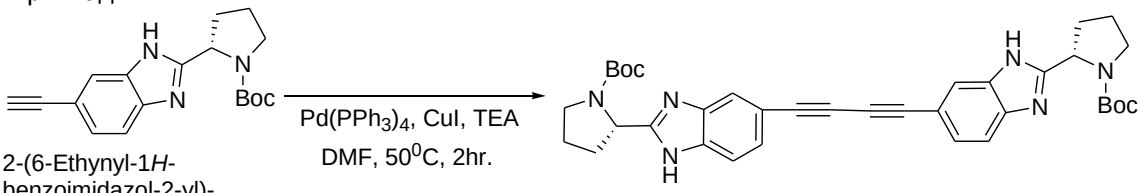
2-(6-Етиніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Карбонат калію (144 мг) додавали в 2-(6-триметилсиланілетиніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (200 мг, 0,52 ммоль) в 6 мл метанолу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-(6-етиніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (121 мг, вихід 75 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{18}H_{21}N_3O_2$: 311,38; експеримент: 311,8 (M+H$^+$).

2-{6-[2-(1-Boc-2-іл)-1Н-бензімідазол-5-іл-етиніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (91 мг, 0,24 ммоль), 2-(6-етиніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (77 мг, 0,24 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (14 мг), йодиду міді (I) (5 мг) і триетиламіну (138 мкл) в 2 мл ДМФА нагрівали до 90 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, розчиняли в етилацетаті і промивали 5 % водним розчином хлориду літію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 0-10 % IPA/ суміш ДХМ: ацетон(3:2)) з одержанням 2-{6-[2-(1-Boc-2-іл)-1Н-бензімідазол-5-ілетиніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (5,4 мг). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{34}H_{40}N_6O_4$: 596,72; експеримент: 597,0 (M+H$^+$).

{1-[2-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-ілетиніл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: Трифтороцтову кислоту (1 мл) додавали в 2-{6-[2-(1-Boc-2-іл)-1Н-бензімідазол-5-ілетиніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (5,4 мг, 0,0065 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (1 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (2,6 мг), діізопропілетиламін (9 мкл), а потім HATU (5,5 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням {1-[2-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-ілетиніл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (0,9 мг).

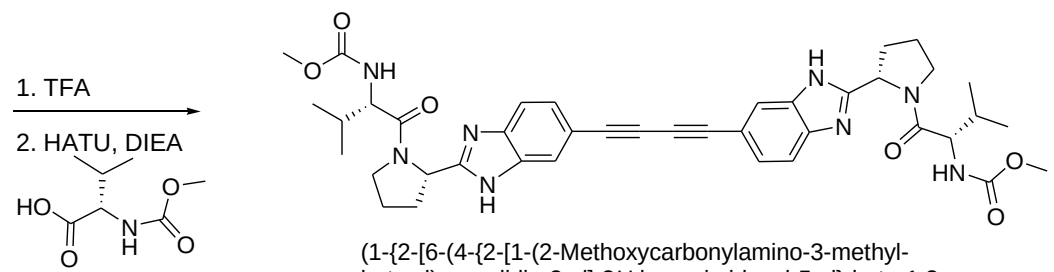
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: 7,82 (s, 2H), 7,68-7,60 (m, 4H), 5,32 (m, 2H), 4,27 (dd, 2H), 4,11(m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,63 (s, 6H), 2,58 (m, 2H), 2,40-2,12 (m, 6H), 2,08(m, 2H), 0,95-0,85 (m, 12 H); РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{38}H_{46}N_8O_6$: 710,82; експеримент: 711,2 (M+H$^+$).

Приклад ВН



2-(6-Ethynyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-(6-{4-[2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-buta-1,3-diynyl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-buta-1,3-diynyl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

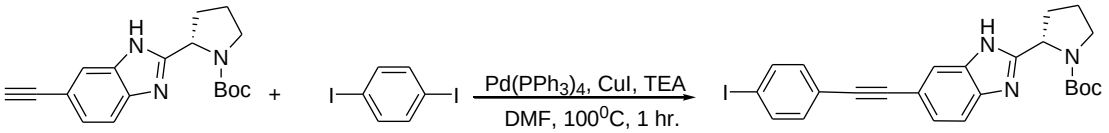
2-(6-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-5-іл]-бута-1,3-діїніл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(6-етиніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-

піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (88 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (16 мг), йодиду міді (I) (3 мг) і триетиламін (120 мкл) в 1,5 мл ДМФА нагрівали до 50 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчиняли в етилацетаті і промивали 5 % водним розчином хлориду літію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА) з одержанням 2-(6-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-1H-бензімідазол-5-іл]-бута-1,3-діініл}-1H-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (12 мг). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{36}H_{40}N_6O_4$: 620,74; експеримент: 621,0 ($M+H^+$).

(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-бензімідазол-5-іл}-бута-1,3-діініл)-1H-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Трифтороцтову кислоту (1 мл) додавали в 2-(6-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-1H-бензімідазол-5-іл]-бута-1,3-діініл}-1H-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (12 мг) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (1 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (5,5 мг), діізопропілетиламін (13 мкл), а потім HATU (12 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-бензімідазол-5-іл}-бута-1,3-діініл)-1H-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (4 мг).

^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4)δ:7,82 (s, 2H), 7,72-7,62 (m, 4H), 5,32 (m, 2H), 4,27(d, 2H), 4,11(m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,63 (s, 6H), 2,54 (m, 2H), 2,38-2,12 (m, 6H), 2,06 (m, 2H), 0,95-0,85 (m, 12 H); РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{40}H_{46}N_8O_6$: 734,84; експеримент: 735,2 ($M+H^+$).

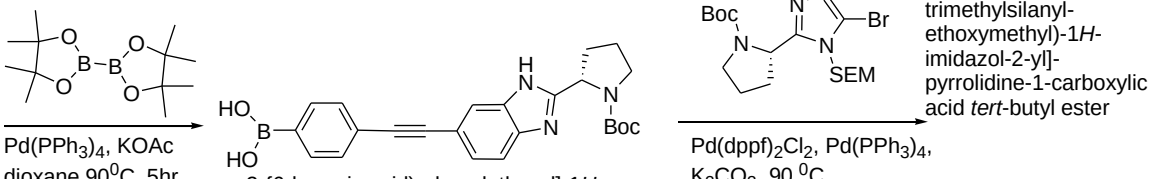
Приклад BI



2-(6-Ethynyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

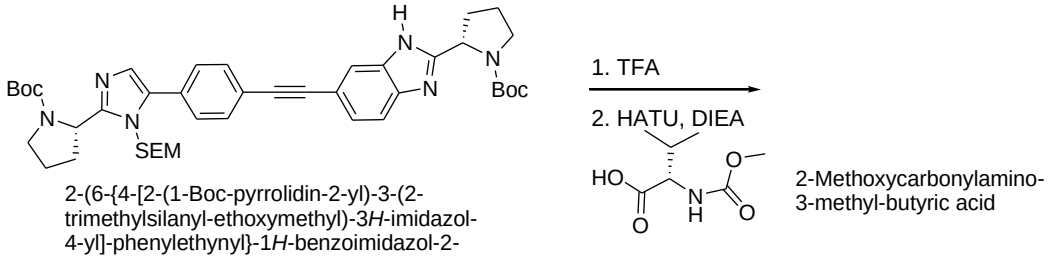
1,4-Diiodo-benzene

2-[6-(4-Iodo-phenylethynyl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



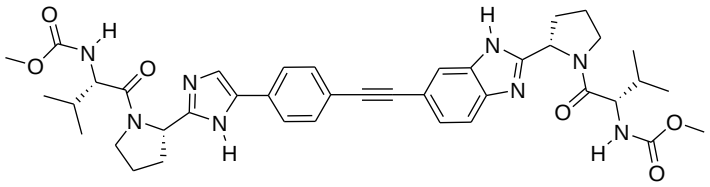
2-{6-boronic acid)-phenylethynyl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[5-Bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-(6-{4-[2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-phenylethynyl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-ylethynyl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

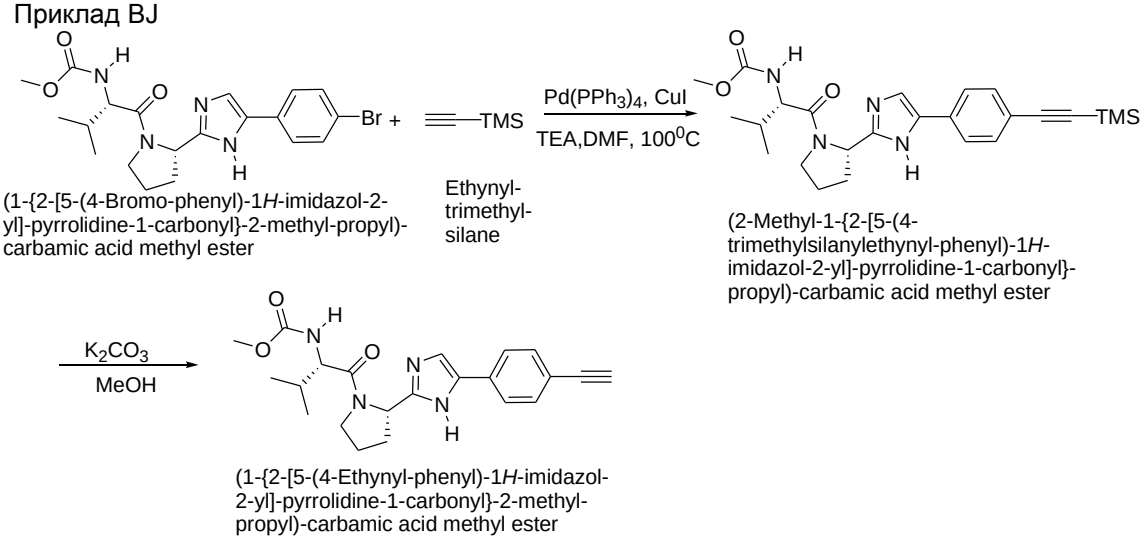
2-[6-(4-Йодофенілетиніл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(6-етиніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (100 мг, 0,321 ммоль), 1,4-Дийодо-бензолу (529 мг, 1,61 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (37 мг, 0,03 ммоль), йодиду міді (I) (12 мг, 0,06 ммоль) і триетиламіну (0,135 мл, 0,96 ммоль) в 2 мл ДМФА нагрівали до 100 °С під дією мікрохвильового опромінення впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували і розчиняли в етилацетаті і промивали 5 % водним розчином хлориду літію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-[6-(4-йодофенілетиніл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (123 мг, вихід 75 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{24}H_{24}IN_3O_2$: 513,37; експеримент: 531,8 ($M+H^+$).

2-{6-[4-Бооронова кислота фенілетиніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-[6-(4-йодофенілетиніл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (123 мг, 0,24 ммоль), біс(пінаколато)диборону (122 мг, 0,48 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (52 мг, 0,02 ммоль) і ацетату калію (52 мг, 0,53 ммоль) в 3 мл 1,4-діоксану нагрівали до 90 °С впродовж 5 годин. Реакційну суміш охолоджували, розчиняли в етилацетаті і промивали 5 % водним розчином хлориду літію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан), а потім препаративною обернено-фазовою ВЕХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА) з одержанням відповідної борної кислоти 2-{6-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-фенілетиніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (15 мг). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{24}H_{26}BN_3O_4$: 431,29; експеримент: 431,9 ($M+H^+$).

2-(6-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл]-фенілетиніл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-{6-[4-бооронова кислота фенілетиніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (11 мг, 0,025), 2-[5-бром-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (34 мг, 0,076 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (1,5 мг), $Pd(dppf)Cl_2$ (1 мг) і карбонату калію (3,5 мг) в 1 мл ДМЕ і 0,3 мл води нагрівали до 90 °С впродовж 30 хвилин реакційну суміш охолоджували, розчиняли в етилацетаті і промивали 5 % водним розчином хлориду літію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА) з одержанням 2-(6-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл]-фенілетиніл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (4 мг, вихід 21 %). РХ-МС-ESI^-: розраховано для $C_{43}H_{60}N_6O_5Si$; 753,02; експеримент: 751,4 ($M-H^+$).

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-ілетиніл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Трифтороцтову кислоту (1 мл)додавали в 2-(6-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл]-фенілетиніл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (4 мг) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (1 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (2 мг), діізопропілетиламін (6 мкл), а потім HATU (4 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-ілетиніл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у формі біс-ТФА солі (2,8 мг): ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (CD_3OD-d_4)δ:7,86 (s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,78-7,60 (m, 5H), 5,32 (m, 2H), 4,27(dd, 2H), 4,11(m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,63 (s, 6H), 2,58 (m, 2H), 2,40-2,12 (m, 6H), 2,08(m, 2H), 0,95-0,85 (m, 12 H); РХ-МС-ESI^+: розраховано для $C_{40}H_{46}N_8O_6$: 736,86; експеримент: 737,3 ($M+H^+$).

Приклад BJ



(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

Ethynyl-trimethyl-silane

(2-Methyl-1-{2-[5-(4-trimethylsilanylethynyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-propyl)-carbamic acid methyl ester

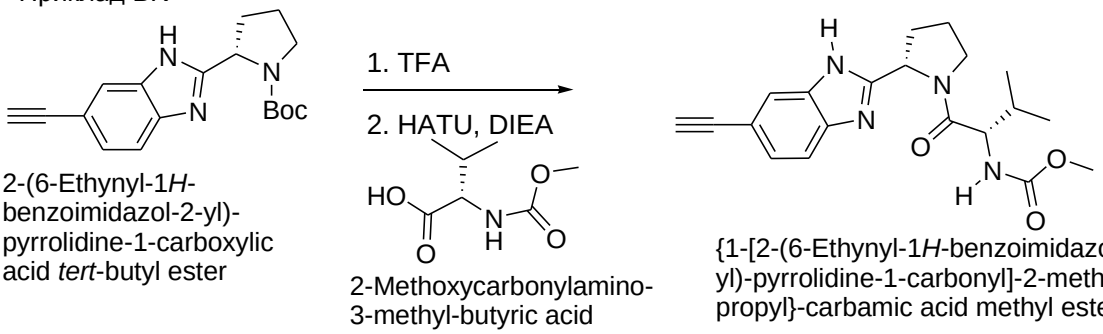
(1-{2-[5-(4-Ethynyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(2-Метил-1-{2-[5-(4-триметилсиланілетинілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Суміш (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (364 мг, 0,81 ммоль), Етиніл-триметил-силану (0,68 мл, 4,9 ммоль), йодиду міді (I) (154 мг, 0,81 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (94 мг, 0,08 ммоль) і триетиламіну (0,67 мл, 4,9 ммоль) в 5 мл ДМФА нагрівали до 70 °С впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували і розчиняли в етилацетаті і промивали 5 % водним розчином хлориду літію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан), а потім препаративною обернено-фазовою ВЕХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА) з одержанням (2-метил-1-{2-[5-(4-триметилсиланілетинілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (324 мг). РХ-МС-ESI^-: розраховано для $C_{25}H_{34}BN_4O_3Si$: 466,65; експеримент: 467,1 ($M+H^+$).

(1-{2-[5-(4-Етиніл-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Карбонат калію (192 мг) додавали в розчин (2-метил-1-{2-[5-(4-триметилсиланілетинілфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (324 мг) в 7 мл MeOH. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням (1-{2-[5-(4-етинілфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (234 мг).

^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4)δ:7,84 (s, 1H), 7,84(d, 2H), 6,98 (d, 2H), 5,22 (t, 1H), 4,21(d, 1H), 4,11(m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,31-2,02 (m, 4H), 0,95-0,85 (m, 6 H); РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{22}H_{26}N_4O_3$: 394,47; експеримент: 395,1 ($M+H^+$).

Приклад BK



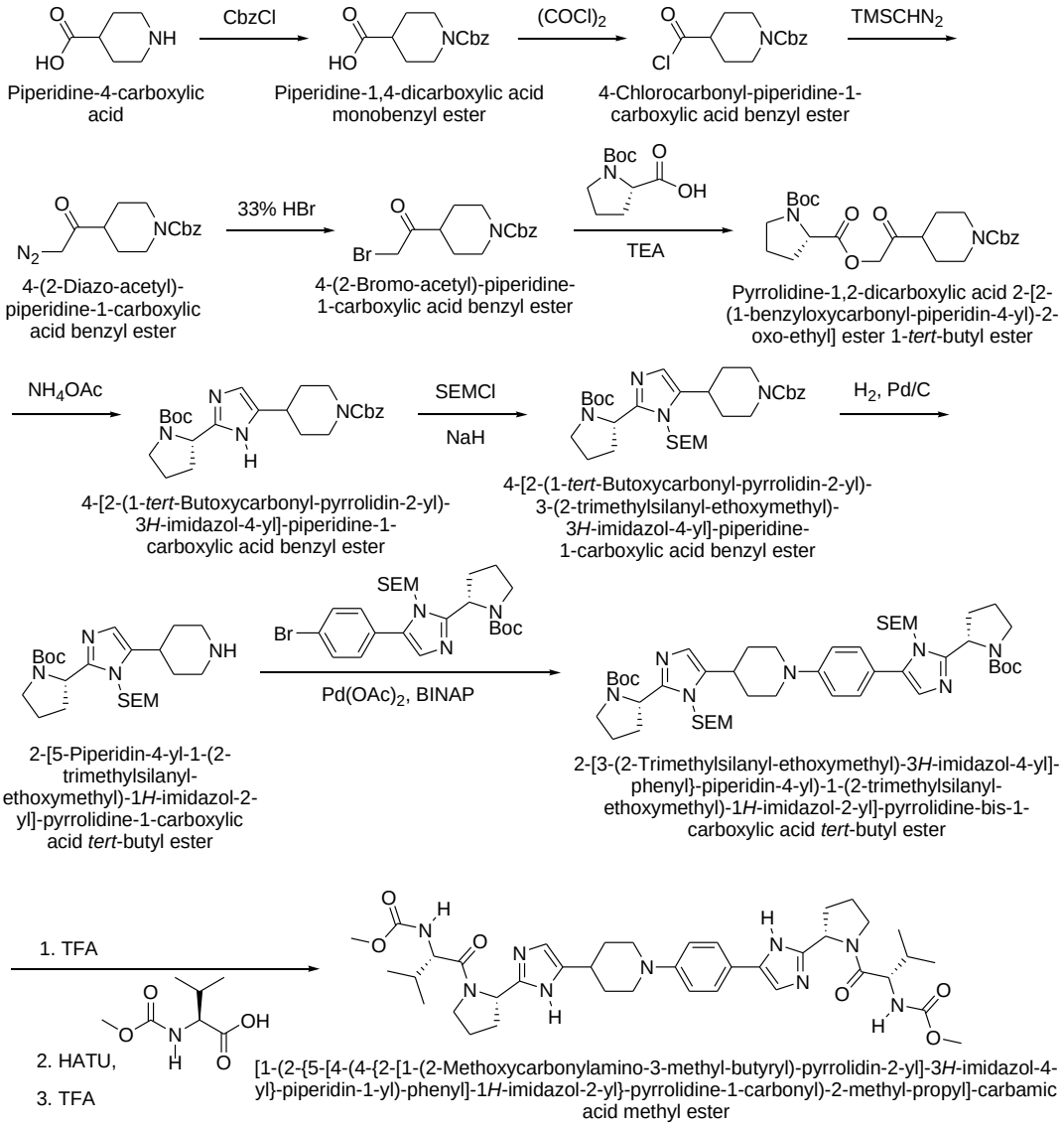
2-(6-Ethynyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

{1-[2-(6-Ethynyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[2-(6-Етиніл-1H-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: Трифтороцтову кислоту (1 мл) додавали в 2-(6-етиніл-1H-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (20 мг) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (1 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (12 мг), діізопропілетиламін (67 мкл), а потім HATU (24 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 30 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням {1-[2-(6-етиніл-1H-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді моно-ТФА солі(23 мг):^{1}H-ЯМР:300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: 7,82 (s, 1H), 7,72(d, 1H), 7,62 (d, 1H), 5,32 (t, 1H), 4,24(d, 1H), 4,11(m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,63 (s, 4H), 2,58 (m, 1H), 2,38-2,12 (m, 3H), 2,04(m, 1H), 0,95-0,85 (m, 6 H); РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{22}H_{26}N_4O_3$: 368,43; експеримент: 369,0 ($M+H^+$).

Приклад BL



Piperidine-4-carboxylic acid

Piperidine-1,4-dicarboxylic acid monobenzyl ester

4-Chlorocarbonyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

4-(2-Diazo-acetyl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

4-(2-Bromo-acetyl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(1-benzyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester

4-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

4-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

2-[5-Piperidin-4-yl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[3-(2-Trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-phenyl}-piperidin-4-yl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-bis-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-piperidin-1-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

Піперидин-1,4-дикарбонової кислоти монобензиловий ефір: Піперидин-4-карбонову кислоту (64,8 г, 0,5 моль) в H_2O (50 мл) обробляли NaOH (44,0 г, 1,1 моль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і обробляли CbzCl (93,8 г, 0,55 моль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 4 годин і екстрагували суміш Et_2O (3×150 мл). Водну фазу підкислювали 6 N HCl (140 мл) і екстрагували EtOAc (3×200 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з одержанням сирого піперидин-1,4-дикарбонової кислоти монобензилового ефіру (120 г), який застосовували без подальшого очищення: MC (ESI) m/z 262 $[M-H]^+$.

4-Хлорокарбонілпіперидин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір: Піперидин-1,4-дикарбонової кислоти монобензилового ефіру (40,2 г, 0,15 моль) в дихлорметані (300 мл) обробляли оксалілхлоридом (100 г, 0,79 моль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 4 годин і концентрували суміш з одержанням сирого 4-хлорокарбонілпіперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (43 г), який застосовували без подальшого очищення.

4-(2-Діазоацетил)-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір: 4-хлорокарбонілпіперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (43 г, 0,15 моль) в дихлорметані (300 мл) обробляли (триметилсиліл)діазометаном (2,0 М в гексанах, 150 мл, 0,31 моль) впродовж 15 хвилин реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 18 годин і концентрували суміш з одержанням сирого 4-(2-діазо-ацетил)-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (44 г), який застосовували без подальшого очищення.

4-(2-Бромацетил)-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір: 4-(2-Діазоацетил)-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (44 г, 0,15 моль) в EtOAc (300 мл) охолоджували до 0 °C. Розчин обробляли 33 % HBr/HOAc (75 мл, 0,42 моль) впродовж 15

хвилин і перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин суміш повільно обробляли насиченим розчином $NaHCO_3$ (300 мл) до нейтрального або трохи лужного pH і фільтрували. Розчин сушили над $MgSO_4$ і обробляли на 330 г SiO_2 COMBIFLASH колонці (0-100 % градієнт EtOAc-гексани) з одержанням 4-(2-бромацетил)-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (38,1 г, 81 %): МС (ESI) m/z 341 $[M+H]^+$.

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(1-бензилоксикарбонілпіперидин-4-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір: (S)-пролін (13 г, 61 ммоль) в MeCN (250 мл) обробляли триетиламіном (8,5 мл, 61 ммоль). По краплях додавали 4-(2-бромацетил)-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (19 г, 56 ммоль) в MeCN (50 мл) впродовж 15 хвилин і перемішували реакційну суміш впродовж 2 годин суміш концентрували, суспендували в дихлорметані (100 мл) і промивали H_2O (50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і обробляли на колонці 330 г SiO_2 COMBIFLASH (0-100 % градієнт EtOAc-гексани) з одержанням піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(1-бензилоксикарбонілпіперидин-4-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (20 г, 75 %):МС (ESI) m/z 497 $[M+Na]^+$.

4-[2-(1-трет-Бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір: Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(1-бензилоксикарбонілпіперидин-4-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (20 г, 42 ммоль) в ксилолах (100 мл) обробляли ацетатом амонію (16 г, 210 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 130 °C в закупореній пробірці впродовж 3 годин суміш концентрували і суспендували в дихлорметані (100 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і обробляли на колонці 330 г SiO_2 COMBIFLASH (0–100 % EtOAc-гексани, а потім градієнт 0-20 % MeOH-EtOAc) з одержанням 4-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (6,8 г, 36 %): МС (ESI) m/z 455 $[M+H]^+$.

4-[2-(1-трет-Бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3H-імідазол-4-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір: 4-[2-(1-трет-Бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (6,8 г, 14,9 ммоль) в ДМФА (115 мл) обробляли NaH (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 655 мг, 16,4 ммоль) одною порцією. Через 5 хвилин суміш обробляли SEMCl (2,75 мл, 15,7 ммоль) порціями по 0,1 мл впродовж 10 хвилин реакційну суміш перемішували впродовж 3 годин і розбавляли насиченим розчином NH_4Cl (50 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали H_2O (3×50 мл) і розчином хлориду натрію (50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і обробляли на колонці 120 г SiO_2 COMBIFLASH (0-100 % EtOAc-гексани, а потім градієнт 0-20 % MeOH–EtOAc) з одержанням 4-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3H-імідазол-4-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (2,8 г, 32 %):МС (ESI) m/z 585 $[M+H]^+$.

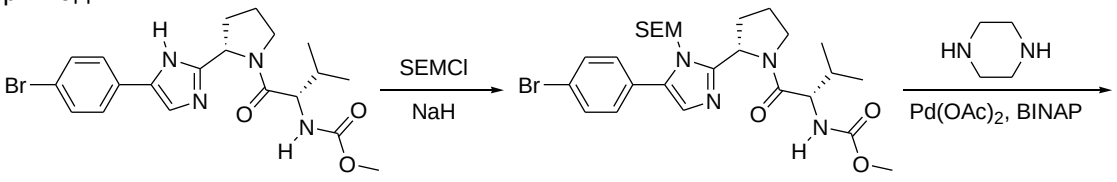
2-[5-Піперидин-4-іл-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 4-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3H-імідазол-4-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (2,8 г, 6,1 ммоль) в EtOH (60 мл) обробляли 20 % PdOH/C (600 мг) і поміщали в атмосферу H_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 18 годин і фільтрували через пробку з целіту з одержанням сирого 2-[5-піперидин-4-іл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (2,0 г), який застосовували без подальшого очищення: МС (ESI) m/z 451 $[M+H]^+$.

2-[3-(2-Триметилсиланілетоксиметил)-3H-імідазол-4-іл]-феніл}-піперидин-4-іл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-біс-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-[5-Піперидин-4-іл-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (170 мг, 0,37 ммоль) і 4-бромфеніл-1-SEM-імідазол-2-іл-піролідин-1-Boc (164 мг, 0,31 ммоль, отриманий відповідно до WO 2008/021927) в толуолі (3,5 мл) обробляли $Pd(OAc)_2$ (1,4 мг, 0,0064 ммоль, через 10 % розчин в толуолі), BINAP (19 мг, 0,031 ммоль) і NaOtBu (42 мг, 0,44 ммоль). Суміш перемішували в закупореній пробірці при 110 °C впродовж 36 годин. Розчин концентрували, розбавляли EtOAc (50 мл), і промивали насиченим $NaHCO_3$ (20 мл), H_2O (20 мл) і розчином хлориду натрію (20 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і обробляли на колонці 40 г SiO_2 COMBIFLASH (0-100 % EtOAc-гексани, а потім 0-20 % MeOH-EtOAc градієнт) з одержанням 2-[3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3H-імідазол-4-іл]-феніл}-піперидин-4-іл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-біс-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (35 мг, 13 %): МС (ESI) m/z 892 $[M+H]^+$.

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-піперидин-1-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[3-(2-Триметилсиланіл-етоксиметил)-3H-імідазол-4-іл]-феніл}-піперидин-4-іл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-біс-1-карбонової

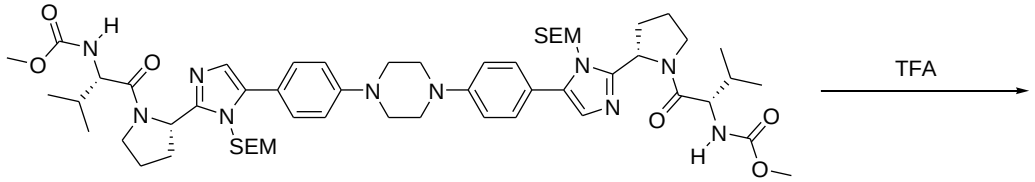
кислоти трет-бутилового ефіру (35 мг, 0,04 ммоль) в дихлорметані (1,0 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (0,2 мл) і перемішували суміш впродовж 1 год. Розчин концентрували, залишок суспендували в ДМФА (1,0 мл) і обробляли (S)-Moc-Val-OH (15 мг, 0,086 ммоль), HATU (32 мг, 0,085 ммоль), і N-метилморфоліном 0,034 мл, 0,31 ммоль). Суміш перемішували впродовж 2 годин, після чого розбавляли EtOAc (25 мл), і промивали насиченим $NaHCO_3$ (3×10 мл), H_2O (10 мл) і розчином хлориду натрію (10 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$, суспендували в трифтороцтовій кислоті (1,0 мл) і перемішували в склянці з крошкою, що закручується при 40 °C впродовж 1 год. Розчин концентрували і піддавали обернено-фазовій колонковій ВЕРХ (5-95 % MeCN-H_2O; 0,1 % ТФА як модифікатора) з одержанням [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-піперидин-1-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (9,5 мг, 33 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА): ^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 7,64 (s, 1Н), 7,57 (d, J=9,0 гц, 2Н), 7,29 (s, 1Н), 7,11 (d, J=9,0 гц, 2Н), 5,18 (m, 2Н), 4,21 (m, 2Н), 4,08 (m, 2Н), 3,96 (m, 2Н), 3,84 (m, 2Н), 3,65, (s, 3Н), 3,64 (s, 3Н), 2,96 (m, 3Н), 2,51 (m, 2Н), 2,20 (m, 2Н), 2,13 (m, 7Н), 1,82 (m, 2Н), 0,91 (m, 12Н); МС (ESI) m/z 746 $[M+H]^+$.

Приклад ВМ

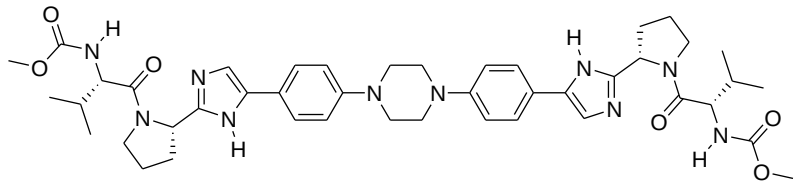


(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

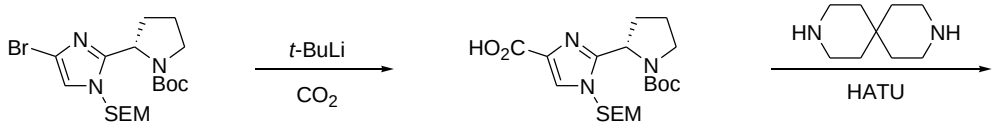
(1-{2-[5-(4-Бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (2,6 г, 5,8 ммоль) в ДМФА (60 мл) обробляли NaH (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 256 мг, 6,4 ммоль) одною порцією. Через 5 хвилин суміш обробляли SEMCl (1,08 мл, 6,1 ммоль) порціями по 0,1 мл впродовж 10 хвилин реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин і розбавляли насиченим розчином NH_4Cl (50 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали H_2O (3×50 мл) і розчином хлориду натрію (50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і обробляли на колонці 120 г SiO_2 COMBIFLASH (0-100 % градієнт EtOAc-гексани) з одержанням (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (2,4 г, 71 %).

{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-піперазин-1-іл]-феніл}-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-

карбамінової кислоти метилового ефіру (222 мг, 0,38 ммоль) і піперазин (17 мг, 0,19 ммоль) в толуолі (3,5 мл) обробляли $Pd(OAc)_2$ (2,1 мг, 0,0096 ммоль, 10 % розчин в толуолі), BINAP (12 мг, 0,019 ммоль) і NaOtBu (64 мг, 0,67 ммоль). Суміш перемішували в закупореній пробірці при 120 °C впродовж 4 годин. Розчин концентрували, розбавляли EtOAc (50 мл), промивали насиченим $NaHCO_3$ (20 мл), H_2O (20 мл) і розчином хлориду натрію (20 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і піддавали обернено-фазовій колонковій ВЕРХ (5-95 % MeCN-H_2O; 0,1 % ТФА як модифікатора) з одержанням {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-піперазин-1-іл]-феніл}-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (8 мг, 4 %):МС (ESI) m/z 1105 $[M+Na]^+$.

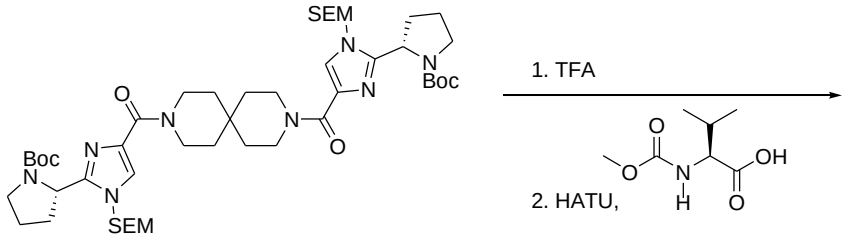
{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-піперазин-1-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-піперазин-1-іл]-феніл}-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (8 мг, 0,007 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (1,0 мл) перемішували в посудині з кришкою, що загвинчується при 40 °C впродовж 1 години. Розчин концентрували і піддавали обернено-фазовій колонковій ВЕРХ (5-95 % MeCN-H_2O; 0,1 % ТФА як модифікатора) з одержанням {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-піперазин-1-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (1,9 мг, 32 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 7,66 (s, 2H), 7,60 (d, J=8,7 гц, 4H), 7,13 (d, J=8,7 гц, 4H), 5,21 (app t, J=8,1 гц, 2H), 4,22 (d, J=7,2 гц, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,31 (m, 5H), 2,52 (m, 2H), 2,16 (m, 8H), 0,91 (m, 12H); МС (ESI) m/z 824 $[M+H]^+$.

Приклад BN

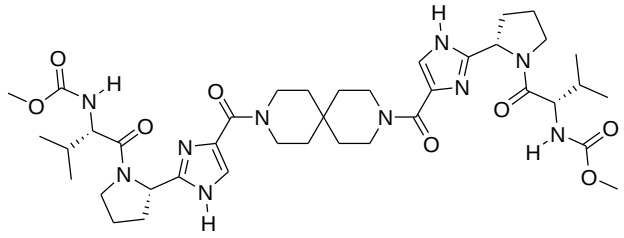


2-[4-Bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid



2-[4-{9-[1-(2-Trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazole-4-carbonyl]-3,9-diaza-spiro[5.5]undecane-3-carbonyl}-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



(1-{2-[4-(9-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazole-4-carbonyl}-3,9-diaza-spiro[5.5]undecane-3-carbonyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

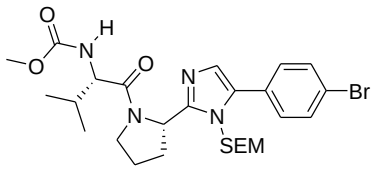
2-(1-Трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-4-карбонова кислота: 2-[4-бром-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,0 г, 2,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) охолоджували до -78 °C і обробляли t-BuLi (1,7 М в пентані, 2,7 мл, 4,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години і обробляли твердим CO_2 (500 мг). Суміш нагрівали до температури

навколишнього середовища і концентрували. Розчин сушили над $MgSO_4$ і обробляли на колонці 120 г SiO_2 COMBIFLASH (0-100 % EtOAc-гексани, а потім градієнт 0-20 % MeOH-EtOAc) з одержанням 2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (200 мг, 22 %): МС (ESI) m/z 412 $[M+H]^+$.

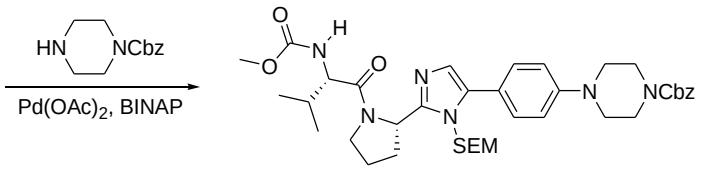
2-[4-{9-[1-(2-Триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-4-карбоніл]-3,9-діаза-спіро[5,5]ундекан-3-карбоніл}-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (141 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) обробляли спіродіаміном (38 мг, 0,16 ммоль), HATU (136 мг, 0,36 ммоль) і N-метилморфоліном (0,90 мл, 0,82 ммоль). Суміш перемішували впродовж 2 годин, після чого розбавляли EtOAc (25 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (3×10 мл), H_2O (10 мл) і розчином хлориду натрію (10 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ з одержанням сирого 2-[4-{9-[1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-4-карбоніл]-3,9-діаза-спіро[5,5]ундекан-3-карбоніл}-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, який застосовували без подальшого очищення: МС (ESI) m/z 941 $[M+H]^+$.

(1-{2-[4-(9-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1H-імідазол-4-карбоніл}-3,9-діаза-спіро[5,5]ундекан-3-карбоніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[4-{9-[1-(2-Триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-4-карбоніл]-3,9-діаза-спіро[5,5]ундекан-3-карбоніл}-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (153 мг, 0,17 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (3,0 мл) перемішували впродовж 18 годин суміш концентрували, суспендували в ДМФА (1,7 мл), обробляли (S)-Moc-Val-OH (64 мг, 0,37 ммоль), HATU (140 мг, 0,38 ммоль) і N-метилморфоліном (185 мл, 1,66 ммоль). Суміш перемішували впродовж 2 годин, після чого розбавляли EtOAc (25 мл), промивали насиченим $NaHCO_3$ (3×10 мл), H_2O (10 мл) і розчином хлориду натрію (10 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і піддавали обернено-фазовій колонковій ВЕРХ (5-95 % MeCN-H_2O; 0,1 % ТФА як модифікатору) з одержанням 1-{2-[4-(9-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1H-імідазол-4-карбоніл}-3,9-діазаспіро[5,5]ундекан-3-карбоніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (3,0 мг, 2 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА): ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 7,77 (s, 2H), 5,18 (app t, J=6,9 гц, 2H), 4,22 (d, J=7,2 гц, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,31 (m, 5H), 2,52 (m, 2H), 2,16 (m, 8H), 0,91 (m, 12H); МС (ESI) m/z 796 $[M+H]^+$.

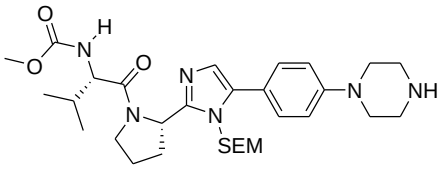
Приклад BO



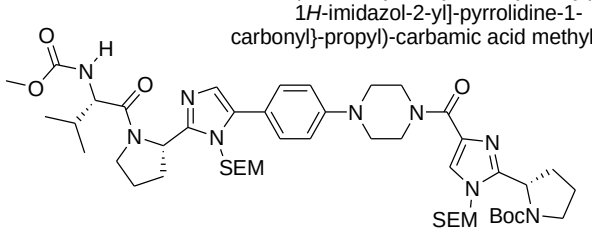
(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



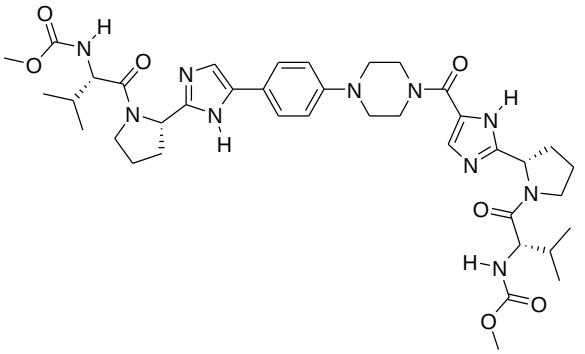
4-{4-[2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester



(2-Methyl-1-{2-[5-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-propyl)-carbamic acid methyl ester



2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3-methyl-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazole-4-carbonyl}-piperazin-1-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

4-{4-[2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-піперазин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір: (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (1033 мг, 1,8 ммоль) і 4-Cbz-піперазин (588 мг, 2,7 ммоль) в толуолі (9 мл) обробляли $Pd(OAc)_2$ (20 мг, 0,09 ммоль), BINAP (110 мг, 0,1 ммоль) і NaOtBu (428 мг, 4,45 ммоль). Суміш перемішували в закупореній пробірці при 110 °С впродовж 18 годин. Розчин концентрували, розбавляли EtOAc (50 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (20 мл), H_2O (20 мл) і розчином хлориду натрію (20 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і хроматографували на колонці 120 г SiO2 COMBIFLASH (0-100 % градієнт EtOAc-ксани) з одержанням 4-{4-[2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-піперазин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (166 мг, 13 %): МС (ESI) m/z 719 $[M+H]^+$.

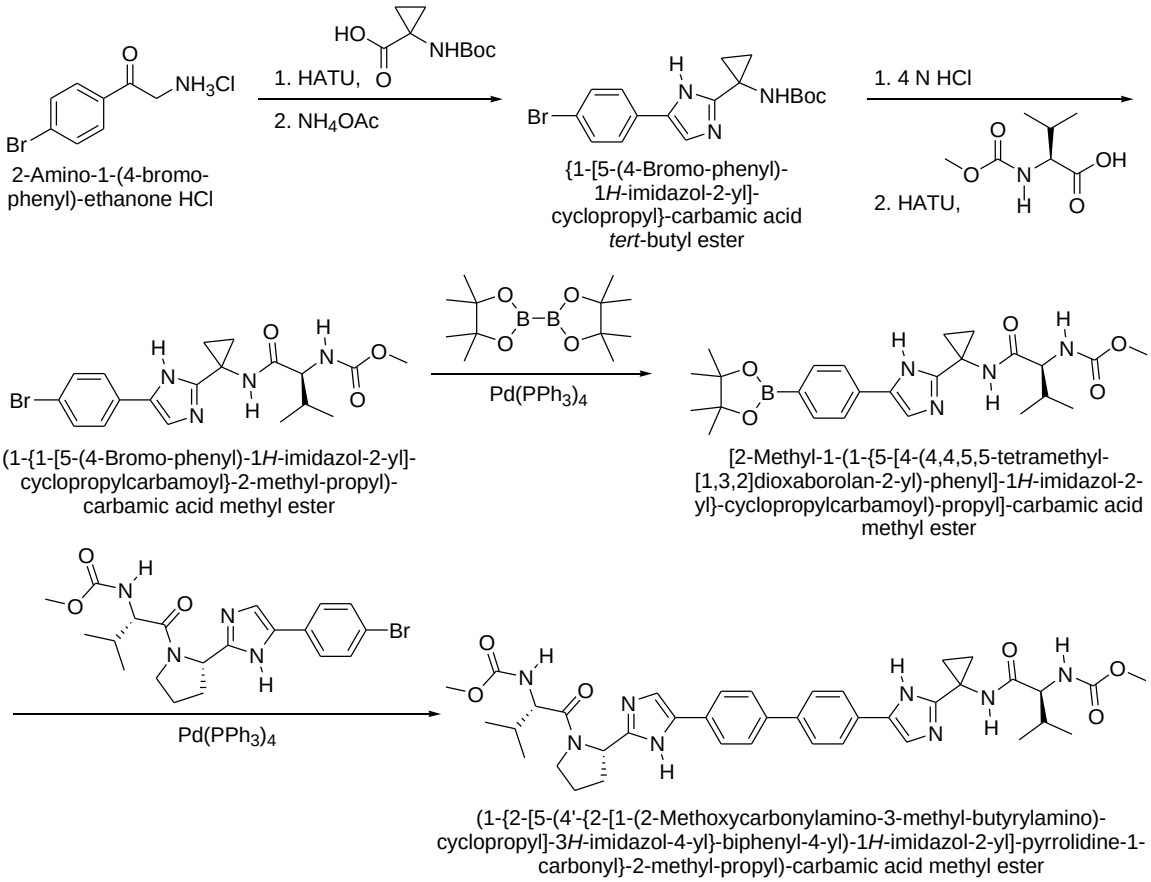
(2-Метил-1-{2-[5-(4-піперазин-1-іл-феніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:4-{4-[2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-піперазин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (166 мг, 0,23 ммоль) в EtOH (2,5 мл) обробляли 20 % PdOH/C (60 мг) і поміщали в атмосферу H_2. Реакційну суміш

перемішували впродовж 18 годин і фільтрували через пробку з целіту з одержанням сирого (2-метил-1-{2-[5-(4-піперазин-1-іл-феніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (120 мг), який застосовували без подальшого очищення: МС (ESI) m/z 585 $[M+H]^+$.

2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3-метил-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-піперазин-1-карбоніл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: (2-метил-1-{2-[5-(4-піперазин-1-іл-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (28 мг, 0,047 ммоль) і 2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонову кислоту (20 мг, 0,047 ммоль) в ДМФА (1 мл) обробляли HATU (20 мг, 0,052 ммоль) і N-метилморфоліном (0,26 мл, 0,23 ммоль). Суміш перемішували впродовж 18 годин, після чого розбавляли EtOAc (25 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (3×10 мл), H_2O (10 мл) і розчином хлориду натрію (10 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ з одержанням сирого 2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3-метил-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-піперазин-1-карбоніл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, який застосовували без подальшого очищення: МС (ESI) m/z 978 $[M+H]^+$.

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-карбоніл}-піперазин-1-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3-метил-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-піперазин-1-карбоніл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (47 мг, 0,05 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (3,0 мл) перемішували впродовж 18 годин, суміш концентрували, суспендували в ДМФА (1,5 мл) і обробляли (S)-Moc-Val-OH (9 мг, 0,0,053 ммоль), HATU (20 мг, 0,0,053 ммоль) і N-метилморфоліном (0,26 мл, 0,24 ммоль). Суміш перемішували впродовж 18 годин, після чого розбавляли EtOAc (25 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (3×10 мл), H_2O (10 мл) і розчином хлориду натрію (10 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і піддавали обернено-фазовій колонковій ВЕРХ (5-95 % MeCN-H_2O; 0,1 % ТФА як модифікатора) з одержанням [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-карбоніл}-піперазин-1-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (6,6 мг, 18 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 7,67 (s, 2H), 7,59 (d, J=8,7 гц, 2H), 7,10 (d, J=9,3 гц, 2H), 5,20 (app t, J=7,2 гц, 2H), 4,22 (d, J=7,2 гц, 2H), 4,01 (m, 5H), 3,85 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,38 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,16 (m, 8H), 0,91 (m, 12H); МС (ESI) m/z 775 $[M+H]^+$.

Приклад BP



{1-[5-(4-Бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-циклопропіл}-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-аміно-1-(4-бромфеніл)-етанон HCl (2,5 г, 10 ммоль) в ДМФА (30 мл) обробляли 1-трет-бутоксикарбоніламіноциклопропанкарбоновою кислотою (1,97 г, 9,8 ммоль), HATU (4,02 г, 10,5 ммоль) і DIPEA (5,6 мл, 31,1 ммоль). Суміш перемішували впродовж 18 годин і концентрували. Суміш розбавляли EtOAc (25 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (3×10 мл), H_2O (10 мл) і розчином хлориду натрію (10 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і хроматографували на колонці 80 г SiO2 COMBIFLASH (0-100 % градієнт EtOAc-гексани) з одержанням {1-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-циклопропіл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (3,49 г, 90 %). Цей матеріал (3,49 г, 8,8 ммоль) в ксилолах (20 мл) (3,4 г, 44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 130 °C в закупореній пробірці обробляли ацетатом амонію впродовж 18 годин суміш концентрували і суспендували в дихлорметані (100 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ з одержанням сирого {1-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-циклопропіл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, який застосовували без подальшого очищення: МС (ESI) m/z 379 $[M+H]^+$.

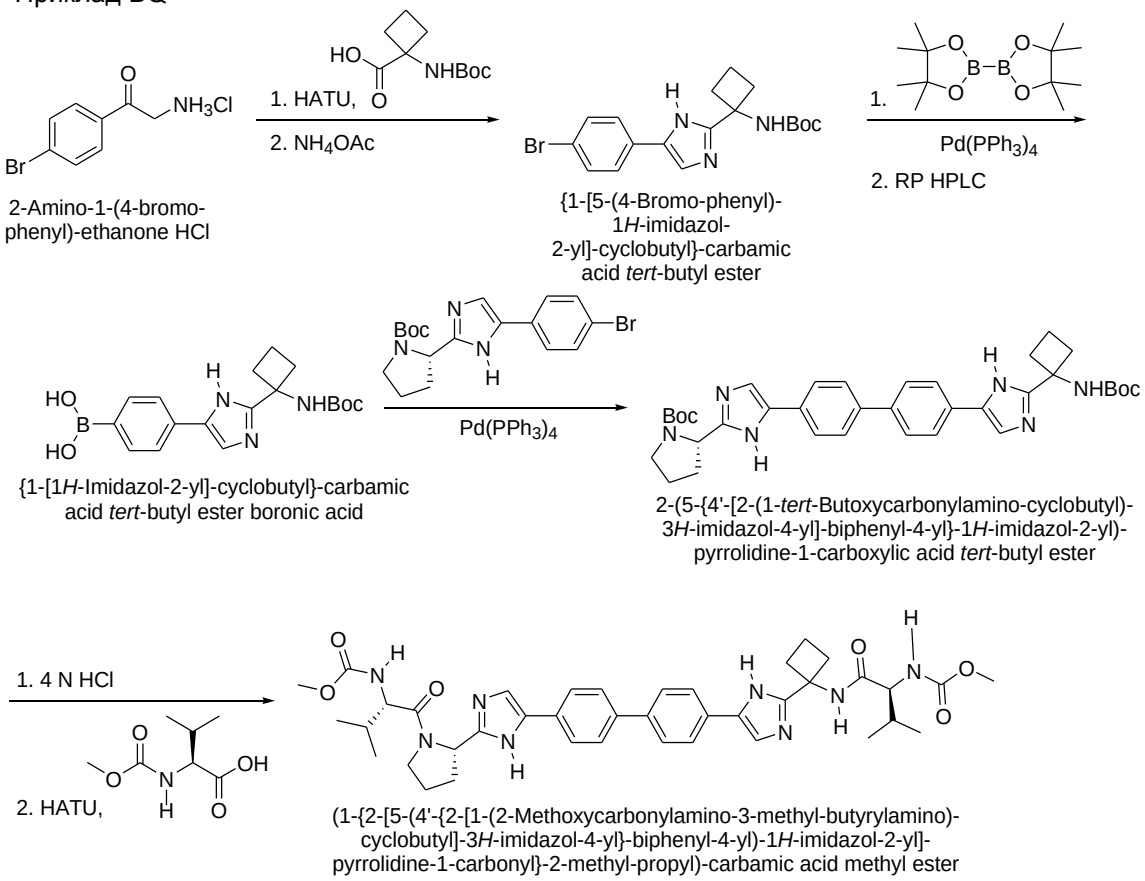
(1-{1-[5-(4-Бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-циклопропілкарбамоїл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-циклопропіл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (3,3 г, 8,77 ммоль) обробляли 4 N HCl/діоксан (40 мл) і перемішували впродовж 2 годин, суміш концентрували і суспендували в ДМФА (50 мл). Суміш обробляли (S)-Moc-Val-OH (1,69 г, 9,7 ммоль), HATU (3,67 г, 9,7 ммоль) і N-метил морфоліном (4,8 мл, 43,9 ммоль). Суміш перемішували впродовж 18 годин і концентрували. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (3×50 мл), H_2O (50 мл) і розчином хлориду натрію (50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і хроматографували на колонці 120 г SiO2 COMBIFLASH (0-100 % градієнт EtOAc-гексани) з одержанням (1-{1-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-циклопропілкарбамоїл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (3,37 г, 88 %): МС (ESI) m/z 436 $[M+H]^+$.

[2-Метил-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-циклопропілкарбамоїл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: (1-{1-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-циклопропілкарбамоїл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (1,38 г, 3,2 ммоль) в 1,4-діоксані (25 мл) обробляли біс(пінаколато)дибороном (1,69 г, 6,7 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (150 мг, 0,13 ммоль) і KOAc (810 мг, 8,2 ммоль). Суміш перемішували в закупореній пробірці при 80 °C впродовж 18 годин, суміш фільтрували через лійку з пористого стекла і концентрували. Суміш потім суспендували в дихлорметані (10 мл), фільтрували і

хроматографували на колонці 120 г SiO2 COMBIFLASH (0-100 % градієнт EtOAc-гексани) з одержанням [2-метил-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-циклопропілкарбамоїл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (1,24 г, 81 %):MC (ESI) m/z 483 $[M+H]^+$.

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутириламіно)-циклопропіл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: [2-метил-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-циклопропілкарбамоїл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (85 мг, 0,21 ммоль) і (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (97 мг, 0,21 ммоль) в 3:1 ДМЕ/H_2O (2,5 мл) обробляли $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг, 0,0084 ммоль) і K_2CO_3 (2 М розчин, 0,42 мл, 0,84 ммоль). Суміш перемішували в закупореній пробірці при 80 °C впродовж 3 годин, суміш фільтрували через лійку з пористого стекла і концентрували. Суміш піддавали обернено-фазовій колонковій ВЕРХ (5-95 % MeCN-H_2O; 0,1 % ТФА як модифікатора) з одержанням (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутириламіно)-циклопропіл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (2,3 мг, 2 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА): ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 7,93 (s, 2H), 7,84 (m, 4H), 5,20 (m, 1H), 4,23 (d, J=7,2 гц, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 2,04 (m, 4H), 1,75 (m, 4H), 1,58 (m, 4H), 0,95 (m, 12H); MC (ESI) m/z 725 $[M+H]^+$.

Приклад BQ



{1-[5-(4-Бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-циклобутил}-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-аміно-1-(4-бромфеніл)-етанон HCl (5,8 г, 23 ммоль) в ДМФА (75 мл) обробляли 1-трет-бутоксикарбоніламіноциклобутанкарбоновою кислотою (5,0 г, 23 ммоль), HATU (9,7 г, 25 ммоль) і DIPEA (12,9 мл, 34 ммоль). Суміш перемішували впродовж 18 годин і концентрували. Суміш розбавляли EtOAc (25 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (3×10 мл), H_2O (10 мл) і розчином хлориду натрію (10 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ з одержанням сирого {1-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-циклобутил}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, який застосовували без подальшого очищення. Цей матеріал (6,54 г, 16 ммоль) в ксилолах (40 мл) обробляли ацетатом амонію (6,1 г, 80 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 130 °C в закупореній пробірці впродовж 18 годин, суміш концентрували і суспендували в дихлорметані (100 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ з одержанням

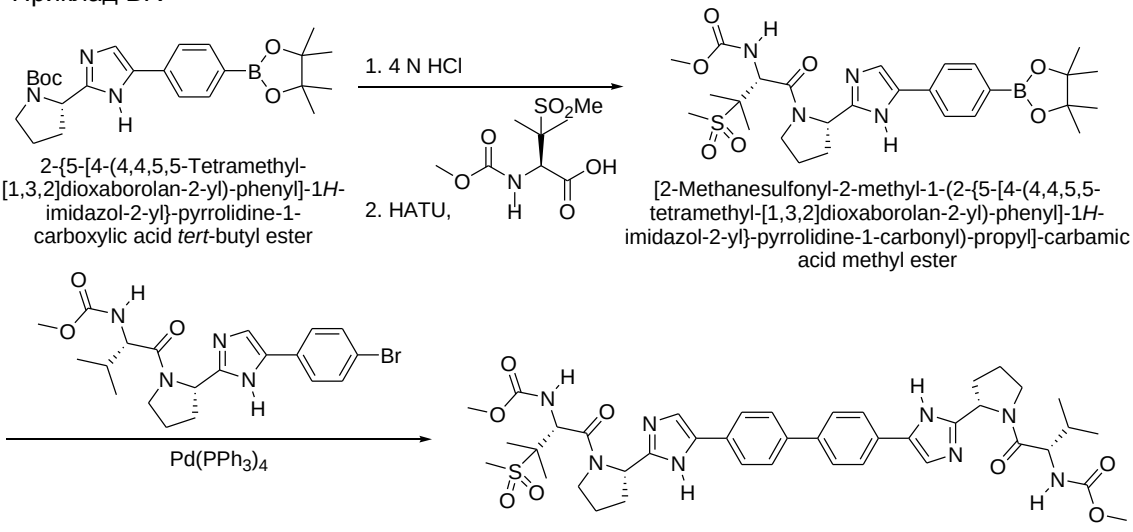
сирого {1-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-циклобутил}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, який застосовували без подальшого очищення: МС (ESI) m/z 393 $[M+H]^+$.

{1-[1H-імідазол-2-іл]-циклобутил}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру борна кислота: {1-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-циклобутил}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (110 мг, 0,28) в 1,4-діоксані (2,5 мл) обробляли біс(пінаколато)дибороном (150 мг, 0,59 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (13 мг, 0,011 ммоль) і KOAc (71 мг, 0,73 ммоль). Суміш перемішували в закупореній пробірці при 80 °C впродовж 18 годин, суміш фільтрували через лійку з пористого стекла і концентрували. Суміш піддавали обернено-фазовій колонковій ВЕРХ (5-95 % MeCN-H_2O; 0,1 % ТФА як модифікатора) з одержанням {1-[1H-імідазол-2-іл]-циклобутил}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру борної кислоти.

2-(5-{4'-[2-(1-Трет-бутоксикарбоніламіно-циклобутил)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 1-[1H-імідазол-2-іл]-циклобутил}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру борну кислоту (60 мг, 0,17 ммоль) і 2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (65 мг, 17 ммоль) в 3:1 ДМЕ/H_2O (1,5 мл) обробляли $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг, 0,0084 ммоль) і K_2CO_3 (2 М розчин, 0,25 мл, 0,50 ммоль). Суміш перемішували в закупореній пробірці при 80 °C впродовж 18 годин суміш фільтрували через лійку з пористого стекла і концентрували. Суміш піддавали обернено-фазовій колонковій ВЕРХ (5-95 % MeCN-H_2O; 0,1 % ТФА як модифікатора) з одержанням 2-(5-{4'-[2-(1-трет-бутоксикарбоніламіно-циклобутил)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (10 мг, 9 %):МС (ESI) m/z 625 $[M+H]^+$.

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутириламіно)-циклобутил]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-(5-{4'-[2-(1-трет-бутоксикарбоніламіно-циклобутил)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (9,8 мг, 0,016 ммоль) обробляли 4 N HCl/діоксан (1,5 мл) і перемішували впродовж 4 годин суміш концентрували і суспендували в ДМФА (1,5 мл). Суміш обробляли (S)-Moc-Val-OH (6,0 мг, 0,032 ммоль), HATU (13 мг, 0,034 ммоль)и N-метилморфоліном (0,009 мл, 0,080 ммоль). Суміш перемішували впродовж 18 годин і концентрували. Суміш піддавали обернено-фазовій колонковій ВЕРХ (5-95 % MeCN-H_2O; 0,1 % ТФА як модифікатора) з одержанням (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутириламіно)-циклобутил]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (2,8 мг, 24 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 7,88 (m, 10H), 5,20 (m, 1H), 4,23 (d, J=7,2 гц, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,88 (пр. d, J=7,2 гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,85 (br m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,09 (m, 10H), 0,95 (m, 12H); МС (ESI) m/z 739 $[M+H]^+$.

Приклад BR



2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

[2-Methanesulfonyl-2-methyl-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

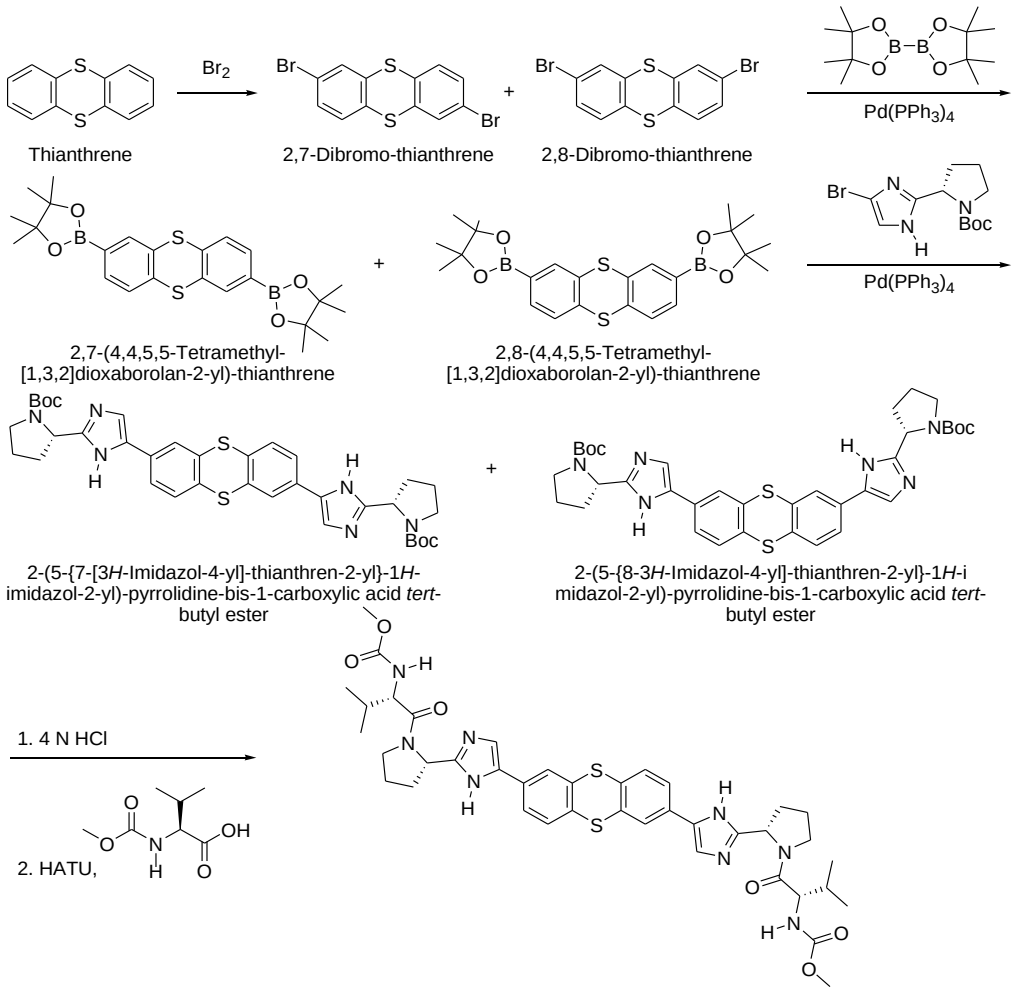
(2-Methanesulfonyl-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[2-Метансульфоніл-2-метил-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-{5-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,02 г, 1,73 ммоль) обробляли 4 N HCl/діоксан (5 мл) і перемішували впродовж 4 годин суміш концентрували і суспендували в ДМФА (1,5 мл). Суміш

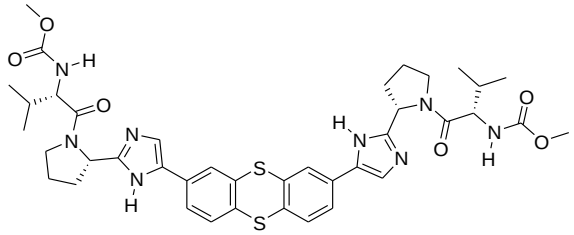
обробляли (S)-Moc-3-метансульфоніл-2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляною кислотою (460 мг, 1,82 ммоль), HATU (772 мг, 2,03 ммоль) і N-метилморфоліном (0,950 мл, 8,65 ммоль). Суміш перемішували впродовж 18 годин і концентрували. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (3×50 мл), H_2O (50 мл) і розчином хлориду натрію (50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і хроматографували на колонці 40g SiO2 COMBIFLASH (0-100 % EtOAc-гексани, а потім градієнт 0-20 % MeOH-EtOAc) з одержанням [2-метансульфоніл-2-метил-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (728 мг, 73 %): МС (ESI) m/z 575 $[M+H]^+$.

(2-Метансульфоніл-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: [2-Метансульфоніл-2-метил-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (700 мг, 1,22 ммоль) і (1-{2-[5-(4-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (565 мг, 1,26 ммоль) в 3:1 ДМЕ/H_2O (15 мл) обробляли $Pd(PPh_3)_4$ (56 мг, 0,0050 ммоль) і $NaHCO_3$ (350 мг, 4,15 ммоль). Суміш перемішували в закупореній пробірці при 80 °C впродовж 24 годин суміш фільтрували через лійку з пористого стекла і концентрували. Суміш піддавали обернено-фазовій колонковій ВЕРХ (5-95 % MeCN-H_2O; 0,1 % ТФА як модифікатора) з одержанням (2-метансульфоніл-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (150 мг, 15 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА): ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 7,85 (m, 10H), 5,25 (m, 2H), 4,24 (d, J=7,5 гц, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,88 (app d, J=7,5 гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,16 (m, 10H), 1,81 (s, 3 H), 1,79 (s, 1H), 0,93 (m, 6H); МС (ESI) m/z 818 $[M+H]^+$.

Приклад BS



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-thianthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



(1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-thianthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

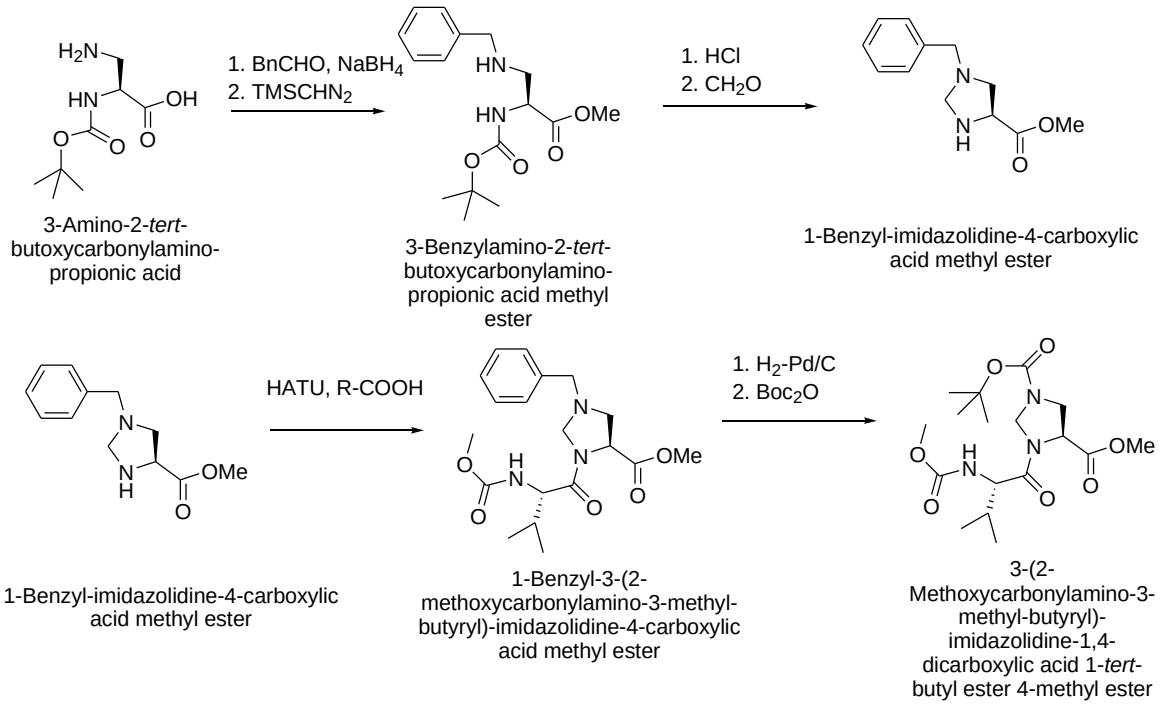
2,7-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-триантрен і 2,8-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-триантрен: триантрен (27 г, 125 ммоль) в AcOH (150 мл) обробляли бромом (44 г, 275 ммоль) і нагрівали при 120 °C впродовж 8 годин суміш залишали відстоюватися впродовж ночі при температурі навколишнього середовища, після чого з'являлась біла тверда речовина. Тверду речовину фільтрували, промивали H_2O (3×50 мл) і сушили на повітрі з одержанням суміші 2,7-дибром-триантрену і 2,8-дибром-триантрену, яку застосовували далі без додаткового очищення (42 г). Суміш 2,7-дибром-триантрен/2,8-дибром-триантрен (1 г, 2,7 ммоль) в DMSO (25 мл) обробляли біс(пінаколато)дибороном (2,7 г, 10,7 ммоль), $PdCl_2dppf$,218 мг, 0,27 ммоль) і KOAc (2,1 г, 21,4 ммоль). Суміш перемішували в закупореній пробірці при 80 °C впродовж 18 годин, суміш розбавляли EtOAc (100 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (3×50 мл), H_2O (50 мл) і розчином хлориду натрію (50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і хроматографували на колонці 40 г SiO2 COMBIFLASH (0-50 % градієнт EtOAc-гексани) з з одержанням суміші 2,7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-триантрену і 2,8-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-триантрену (1,25 г, 99 %): МС (ESI) m/z 796 $[M+H]^+$.

2-(5-{7-[3Н-імідазол-4-іл]-триантрен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-біс-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір і 2-(5-{8-3Н-імідазол-4-іл]-триантрен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-

піролідин-біс-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2,7-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-триантрену і 2,8-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-триантрену (1,25 г, 2,67 ммоль) і 2-(4-бром-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,77 г, 5,6 ммоль) в 3:1 ДМЕ/H_2O (25 мл) обробляли $Pd(PPh_3)_4$ (185 мг, 0,160 ммоль) і $NaHCO_3$ (1,12 г, 13,35 ммоль). Суміш перемішували в закупореній пробірці при 90 °С впродовж 24 годин суміш фільтрували через лійку з пористого стекла і концентрували. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (3×50 мл), H_2O (50 мл) і розчином хлориду натрію (50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і хроматографували на колонці 120 г SiO2 COMBIFLASH (0-50 % градієнт EtOAc-гексани) з одержанням суміші 2-(5-{7-[3Н-імідазол-4-іл]-триантрен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-біс-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і 2-(5-{8-3Н-імідазол-4-іл]-триантрен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-біс-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-триантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір і (1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-триантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Суміш 2-(5-{7-[3Н-імідазол-4-іл]-триантрен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-біс-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і 2-(5-{8-3Н-імідазол-4-іл]-триантрен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-біс-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (150 мг, 0,22 ммоль) обробляли 4 N HCl/діоксан (2,5 мл) і перемішували впродовж 4 годин суміш концентрували і суспендували в ДМФА (2,5 мл). Суміш обробляли (S)-Mo-Val-OH (84 мг, 0,48 ммоль), HATU (191 мг, 0,50 ммоль) і N-метилморфоліном (120 мл, 1,09 ммоль). Суміш перемішували впродовж 2 годин і концентрували. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл) і промивали насиченим $NaHCO_3$ (3×0 мл), H_2O (50 мл) і розчином хлориду натрію (50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і хроматографували на колонці 40 г SiO2 COMBIFLASH (0-100 % EtOAc-гексани, а потім градієнт 0-20 % MeOH-EtOAc), в результаті чого одержували чисту суміш продуктів 2,7/2,8. Суміш 2,7/2,8 піддавали обернено-фазовій колонковій ВЕРХ (5-95 % MeCN-H_2O; 0,1 % ТФА як модифікатора) з одержанням (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-триантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (26 мг, 15 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА): ^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) 7,88 (s, 2Н), 7,80 (s, 2Н), 7,63 (s, 4Н), 5,20 (m, 2Н), 4,23 (d, J=7,5 гц, 2Н), 4,13 (m, 2Н), 3,88 (m, 2Н), 3,72 (s, 6Н), 2,99 (s, 3Н), 2,52 (m, 2Н), 2,16 (m, 10Н), 0,95 (m, 12Н); МС (ESI) m/z 818 $[M+H]^+$; і (1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-триантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (10 мг, 5 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА) ^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) 7,86 (s, 2Н), 7,80 (s, 2Н), 7,63 (s, 4Н), 5,20 (m, 2Н), 4,23 (d, J=7,5 гц, 2Н), 4,13 (m, 2Н), 3,88 (m, 2Н), 3,72 (s, 6Н), 2,99 (s, 3Н), 2,52 (m, 2Н), 2,16 (m, 10Н), 0,95 (m, 12Н); МС (ESI) m/z 801 $[M+H]^+$.

Приклад ВТ



3-Amino-2-*tert*-butoxycarbonylamino-propionic acid

3-Benzylamino-2-*tert*-butoxycarbonylamino-propionic acid methyl ester

1-Benzyl-imidazolidine-4-carboxylic acid methyl ester

1-Benzyl-imidazolidine-4-carboxylic acid methyl ester

1-Benzyl-3-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-imidazolidine-4-carboxylic acid methyl ester

3-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-imidazolidine-1,4-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 4-methyl ester

3-Бензиламіно-2-трет-бутоксикарбоніламінопропіонової кислоти метиловий ефір:

3-аміно-2-трет-бутоксикарбоніламінопропіонову кислоту (5,0 г, 24,5 ммоль) суспендували в метанолі (100 мл) і додавали бензальдегід (5,2 г, 49 ммоль), а потім триетиламін (TEA, 10,2 мл, 73,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 90 хвилин і охолоджували до 0 °C. Маленькими порціями Додавали твердий борогідрид натрію (2,78 г, 73,5 ммоль) і перемішували реакційну суміш впродовж ще 60 хвилин після завершення додавання всі леткі речовини видаляли у вакуумі і сирий продукт розчиняли в NaOH вод. (0,1 М, 100 мл). Розчин промивали діетиловим ефіром і підкислювали HCl вод. Суміш екстрагували хлороформом. Органічні екстракти промивали розчином хлориду натрію і сушили над сульфатом натрію. Фільтрування і упарювання розчинників у вакуумі давала сирий напівтвердий продукт (9,0 г). Сирий матеріал розчиняли в метанолі (40 мл) і толуолі (20 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали розчин триметилсилілдіазометану (2М, в гексанах) до досягнення стійкого жовтого забарвлення(~25 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж ще 60 хвилин при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли у вакуумі і сирий продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент:EtOAc/ гексани) з одержанням чистого продукту 3-Бензиламіно-2-трет-бутоксикарбоніламіно-пропіонової кислоти метилового ефіру (4,09 г): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{16}H_{24}N_2O_4$:308,3 (M^+); експеримент: 309,2 ($M+H^+$).

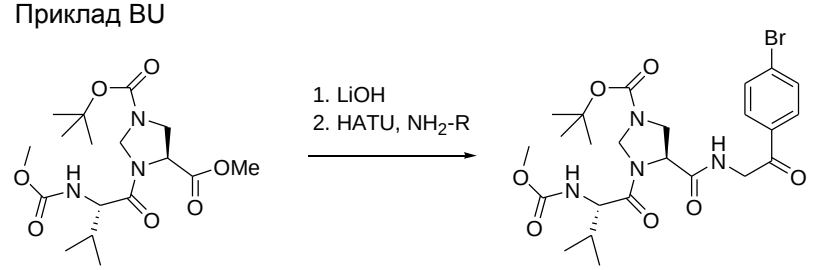
1-Бензилімідазолідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір: 3-Бензиламіно-2-трет-бутоксикарбоніламінопропіонової кислоти метилового ефіру (4,01 г, 13,02 ммоль) розчиняли в дихлорметані (20 мл) і додавали HCl (4М в діоксані, 40 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, після чого всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал змішували з параформальдегідом (390 мг, 13,02 ммоль), сульфатом магнію (2,6 г), карбонатом калію (2,6 г) і суспендували в хлороформі (40 мл). Додавали триетиламін (5,07 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 48 годин суспензію фільтрували і леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал 1-Бензил-імідазолідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру (3,5 г) застосовували на наступному етапі без додаткового аналізу.

1-Бензил-3-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір: Сирий 1-Бензил-імідазолідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру (3,0 г, 13,6 ммоль) додавали у вигляді суспензії в ДМФА в попередньо підготовлену суміш N-(метилкарбамоїл)(L)-валіну (2,39 г, 13,6 ммоль), HATU (5,16г, 13,6 ммоль) і діізопропілетиламіну (диЕА, 3,58 г, 27,2 ммоль) при кімнатній температурі. Через 60 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал розбавляли в дихлорметані. Органічний шар промивали водним розчином хлористоводневої кислоти (0,1М), водним розчином хлориду літію (5 %), насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і упарювання розчинників давали неочищений матеріал. Очищення шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc вода/ MeOH 10 % /гексани) давала продукт 1-Бензил-3-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-4-

карбонової кислоти метилового ефіру (1,95 г, 5,15 ммоль): PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{19}H_{27}N_3O_5$: 377,4 (M^+); експеримент: 378,4 ($M+H^+$).

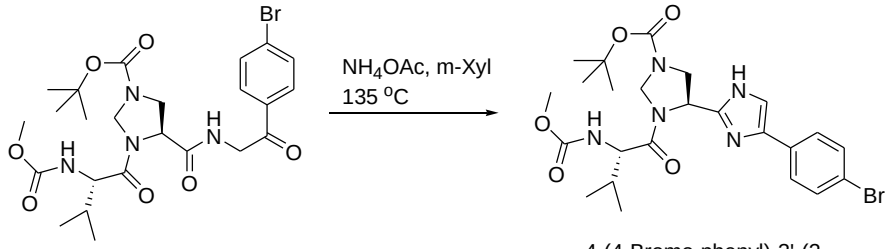
3-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-1,4-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 4-метиловий ефір: 1-Бензил-3-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру (1,0 г, 2,64 ммоль) розчиняли в MeOH (30 мл) при кімнатній температурі. Додавали Pd на вуглеці (10 %, 350 мг) і перемішували реакційну суміш в атмосфері водню. Через три години реакційну суміш фільтрували через CELITE і леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і Boc_2O (576 мг), і додавали діїзопропілетиламін (340 мг) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 60 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc масс10 % MeOH/гексани) і давала продукт (0,812 г): PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{17}H_{29}N_3O_7$: 387,4 (M^+); експеримент: 388,4 ($M+H^+$).

Приклад BU



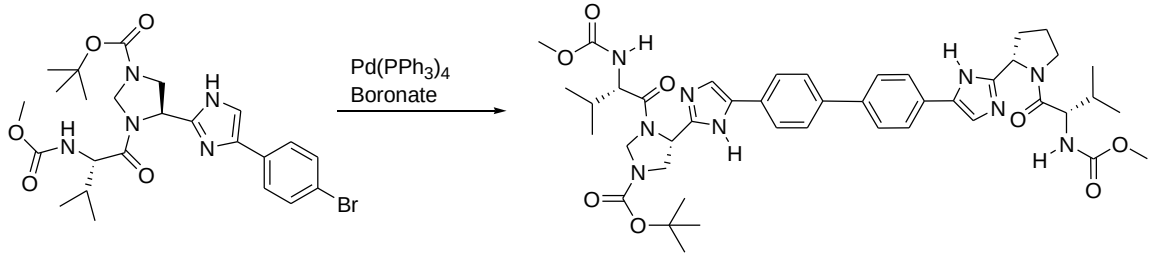
3-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-imidazolidine-1,4-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 4-methyl ester

4-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-3-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-imidazolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



4-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-3-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-imidazolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4-(4-Bromo-phenyl)-3'-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2',3',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-1'-carboxylic acid *tert*-butyl ester



4-(4-Bromo-phenyl)-3'-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2',3',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-1'-carboxylic acid *tert*-butyl ester

3'-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-(4'-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-2',3',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-1'-carboxylic acid *tert*-butyl ester

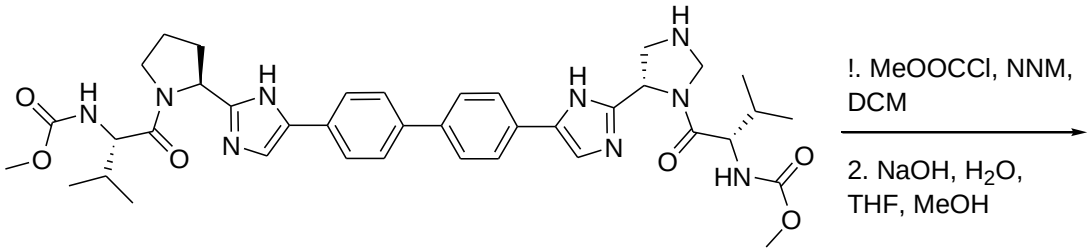
4-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-3-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 3-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-1,4-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 4-метилового ефіру (460 мг, 1,18 ммоль) розчиняли в ТГФ (3 мл) і MeOH (2 мл). Додавали водний розчин LiOH

(49,8 мг, 1,18 ммоль) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Після закінчення гідролізу реакційну суміш нейтралізували водною HCl (1,18 мл, 1М). Органічні розчинники видаляли у вакуумі, і водну суспензію заморожували і ліофілізували. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (4,0 мл) і додавали HATU (448 мг, 1,18 ммоль) і DIEA (152 мг, 1,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж п'яти хвилин, після чого додавали гідрохлорид аміно-(4-бромо)ацетофенону (295 мг, 1,18 ммоль). Продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 90 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі, і неочищений матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент:EtOAc/гексани) з одержанням продукту 4-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-3-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (723 мг):РХ-МС-ESI$^+$:розраховано для $C_{24}H_{33}BrN_4O_7$:569,4 (M^+); експеримент: 570,4/572,4 ($M+H^+$) з невеликою кількістю домішок.

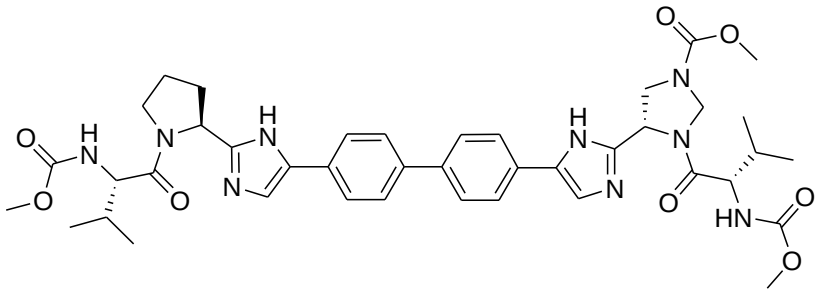
4-(4-Бромфеніл)-3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 4-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-3-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (723 мг) розчиняли в m-ксилолах (6,0 мл) і нагрівали при 135 °С. Додавали твердий ацетат амонію (500 мг, 6,48 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 135 °С. Через 45 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc масс 10 % MeOH/гексани) з одержанням продукту 4-(4-бромфеніл)-3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (436 мг):РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{24}H_{32}BrN_5O_5$: 550,4 (M^+); експеримент: 551,2 / 553,2 ($M+H^+$).

3'-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 4-(4-бромфеніл)-3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (75 мг, 0,136 ммоль) об'єднували з [2-метил-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловим ефіром (67,6 мг, 0,136 ммоль) в атмосфері аргону. Додавали карбонат калію (37,5 мг, 0,272 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (15,7 мг, 0,014 ммоль), а потім ДМЕ (3 мл) і воду (0,6 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового опромінення впродовж 20 хвилин при 120 °С. Всі леткі речовини видаляли у вакуумі, неочищений матеріал розчиняли в ДМФА і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент:вода/ MeCN вода/0,1 % ТФА) з одержанням продукту (55 мг):РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{57}N_9O_8$: 839,9 (M^+); експеримент: 840,5 ($M+H^+$); ^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (MeOH-d_4) δ: 7,90-7,81 (m, 10H), 5,58 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,25-5,20 (m, 2H), 4,24 (d, J=7,5Гц, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,46 (d, J=7,2Гц, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 5H), 1,53 & 1,44 (s, 9H) 1,04-0,89 (m, 12H).

Приклад BV



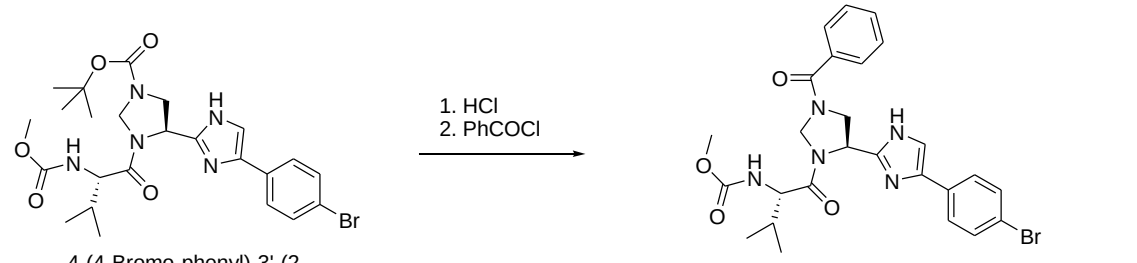
{1-[2-(5-{4'-[3'-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2',3',4',5'-tetrahydro-3*H*,1'*H*-[2,4']biimidazolyl-4-yl]-biphenyl-4-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



3'-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-(4'-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-2',3',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-1'-carboxylic acid methyl ester

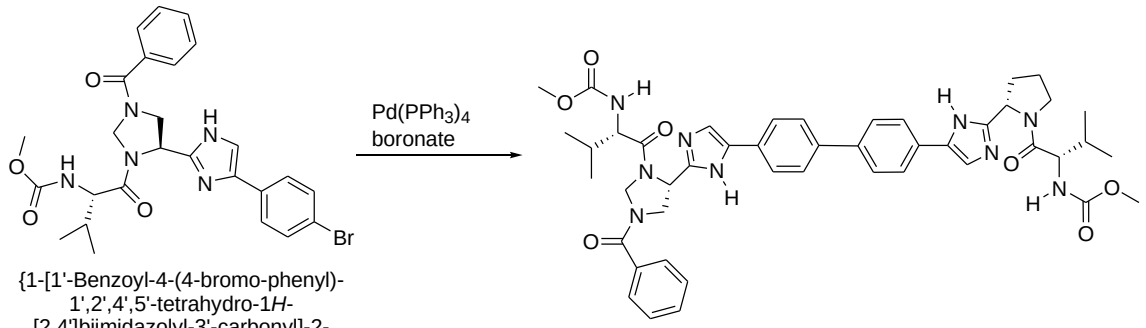
3'-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти метиловий ефір: 4-метилморфолін (31 мкл, 0,28 ммоль) додавали до суспензії {1-[2-(5-{4'-[3'-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2',3',4',5'-тетрагідро-3Н, 1'Н-[2,4']біімідазоліл-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (41,1 мг, 0,056 ммоль) [одержаний шляхом здійснення реакції 3'-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру з розчином HCl-] в дихлорметані (5 мл). В отриманий розчин додавали метилхлорформіат (16,5 мкл, 0,21 ммоль) додавали. Через 20 хвилин розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розбавляли в тетрагідрофурані (4 мл) і метанолі (2 мл) і додавали водний розчин гідроксиду натрію (2 N, 1 мл). Через 2 години органічні розчинники видаляли у вакуумі і зливали водну фазу. Залишок розчиняли в диметилформаміді (2 мл) і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент:вода/ MeCN вода/0,1 % ТФА). Об'єднували продуктовмісні фракції і розчинник видаляли шляхом ліофілізації з одержанням 3'-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти метилового ефіру (7,5 мг) $C_{41}H_{51}N_9O_8$ розраховано 797,4 експериментальні дані $[M+1]^+$ 798,4; ^{1}H (ДМСО-d6):δ=8,08 (s, 1H), 7,83 (m, 8H), 7,58 (d, J=8,0 гц, 1H), 7,29 (s, J=8,4 гц, 1 H), 5,42 (dd, J=7,6, 3,6 гц, 1H), 5,26 (d, J=4,8 гц, 1H), 5,18 (d, J=6,0 гц, 1H), 5,10 (t, J=7,2 гц, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,08 (t, J=7,6 гц, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,01 (m, 5H), 0,83 (m, 12H).

Приклад BW



4-(4-Bromo-phenyl)-3'-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2',3',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-1'-carboxylic acid *tert*-butyl ester

{1-[1'-Benzoyl-4-(4-bromo-phenyl)-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



{1-[1'-Benzoyl-4-(4-bromo-phenyl)-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

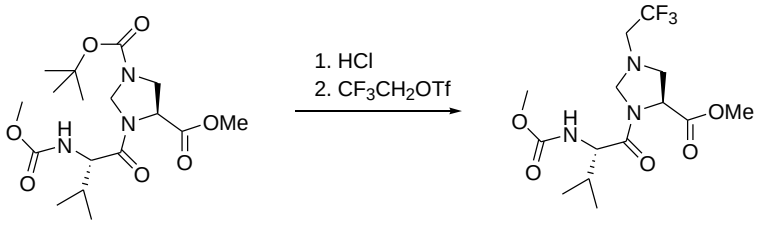
{1-[1'-Benzoyl-5-(4'-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[1'-Бензоїл-4-(4-бромфеніл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: 4-(4-бромфеніл)-3'-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (55,6 мг, 0,101 ммоль) розчиняли в дихлорметані (0,5 мл) і додавали HCl (4М діоксан, 0,5 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин, після чого всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал розчиняли в ТГФ (1 мл) і діізопропілетиламін (26,0 мг, 0,202 ммоль) додавали, а потім бензоїлхлорид (15,6 мг, 0,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 10 хвилин всі вихідні матеріали були поглинуті. Всі леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений коричневий твердий {1-[1'-бензоїл-4-(4-бромфеніл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру застосовували в реакції сполучення без додаткового аналізу або очищення: РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{26}H_{28}BrN_5O_4$: 554,4 (M^+); експеримент: 554,3/556,4 ($M+H^+$).

{1-[1'-Бензоїл-5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір:

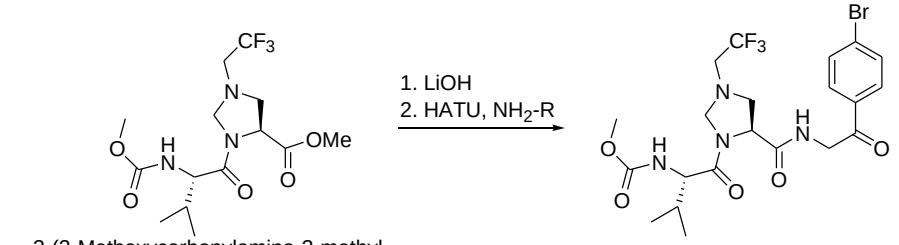
{1-[1'-Бензоїл-4-(4-бромфеніл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (неочищ., <0,101 ммоль) об'єднували з [2-метил-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловим ефіром (45,1 мг, 0,091 ммоль) в атмосфері аргону. Додавали карбонат калію (27,8 мг, 0,202 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг, 0,009 ммоль), а потім ДМЕ (2,0 мл) і воду (0,4 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового опромінення впродовж 20 хвилин при 120 °С. Всі леткі речовини видаляли у вакуумі, неочищений матеріал розчиняли в ДМФА і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент:вода/MeCN вода/0,1 % ТФА) з одержанням продукту {1-[1'-бензоїл-5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (20,7 мг): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{53}N_9O_7$: 843,9 (M^+); експеримент: 844,3 ($M+H^+$); ^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, ($MeOH-d_4$) δ: 7,90-7,84 (m, 10H), 7,66-7,52 (m, 5H), 5,68 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,49 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,24 (d, J=7,5Гц, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,46 (d, J=5,7Гц, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,29-2,09 (m, 5H), 1,01-0,85 (m, 12H).

Приклад ВХ



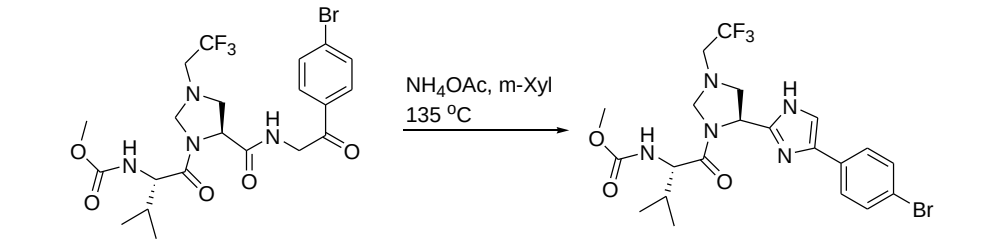
3-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-imidazolidine-1,4-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 4-methyl ester

3-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-imidazolidine-4-carboxylic acid methyl ester



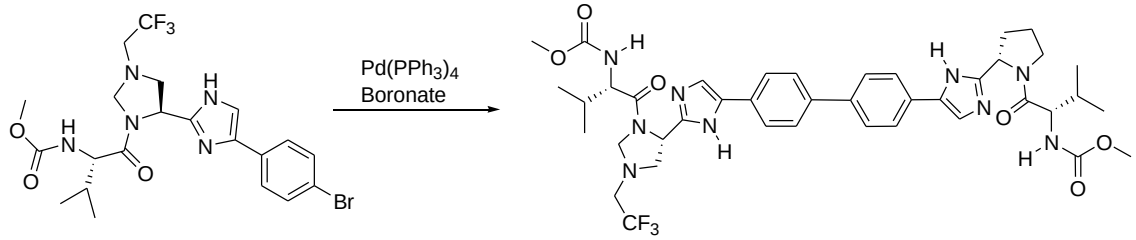
3-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-imidazolidine-4-carboxylic acid methyl ester

{1-[5-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-imidazolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



{1-[5-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-imidazolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[4-(4-Bromo-phenyl)-1'-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



{1-[4-(4-Bromo-phenyl)-1'-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1'-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

3-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-1-(2,2,2-трифторетил)-імідазолідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір: 3-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-1,4-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 4-метилового ефіру (160 мг, 0,412 ммоль) розчиняли в дихлорметані (0,5 мл) і додавали HCl (4M в діоксані, 3 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 60 хвилин, після чого всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (1,5 мл) і додавали діізопропілетиламін (106 мг, 0,824 ммоль) а потім трифторетилтрифталат (114,7 мг, 0,494 ммоль). Через 14 годин додавали додаткову кількість діізопропілетиламіну (212 мг, 1,648 ммоль) і трифторетилтрифталату (229,4 мг, 0,988 ммоль). Продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 40 годин, всі леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал очищали шляхом флешхроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc/гексани) з одержанням продукту 3-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-1-(2,2,2-трифторетил)-імідазолідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру (95 мг, 0,257 ммоль):PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{14}H_{23}F_3N_3O_5$: 369,3 (M^+); експеримент: 369,9 (M^+).

{1-[5-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-3-(2,2,2-трифторетил)-імідазолідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір:

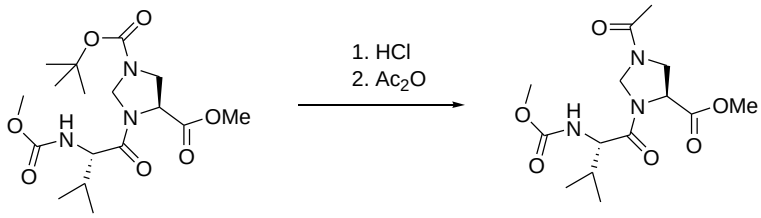
3-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-1-(2,2,2-трифторетил)-імідазолідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру (95 мг, 0,257 ммоль) розчиняли в ТГФ (1,8 мл) і MeOH (0,9 мл). Додавали водний розчин LiOH (10,8 мг, 0,208 ммоль) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Після закінчення гідролізу, реакційну суміш нейтралізували водним розчином HCl (1M). Органічні розчинники видаляли у вакуумі і водну суспензію заморожували і ліофілізували. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (1,5 мл) і HATU (97,6 мг, 0,257 ммоль) і DIEA (66,3 мг, 0,514 ммоль) додавали. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж п'яти хвилин, після чого додавали аміно-(4'бром) ацетофенону гідрохлорид (64,2 мг, 0,257 ммоль). Продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 60 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі, і неочищений матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc/гексани) з одержанням продукту, що містить невелику кількість домішок {1-[5-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-3-(2,2,2-трифтор-етил)-імідазолідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (148 мг): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{21}H_{26}BrF_3N_4O_5$: 551,3 (M^+); експеримент: 551,2 / 553,2 (M^+).

{1-[4-(4-Бромфеніл)-1'-(2,2,2-трифторетил)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір:

{1-[5-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-3-(2,2,2-трифторетил)-імідазолідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (148 мг, <257 ммоль) розчиняли в m-ксилолах (4,0 мл) і нагрівали при 135 °С. Додавали твердий ацетат амонію (150 мг, 1,9 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 135 °С. Через 60 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент:вода/MeCN вода/0,1 % ТФА) з одержанням продукту {1-[4-(4-бромфеніл)-1'-(2,2,2-трифторетил)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (15,1 мг) у вигляді солі ТФА:РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{21}H_{25}BrF_3N_5O_3$:532,3 (M^+); експеримент: 532,1/534,2 (M^+).

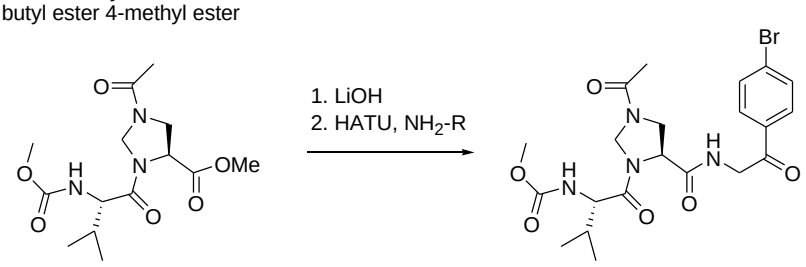
{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1'-(2,2,2-трифторетил)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[4-(4-бромфеніл)-1'-(2,2,2-трифторетил)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (13,0 мг, 0,0244 ммоль) об'єднували з [2-метил-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловим ефіром (12,1 мг, 0,0244 ммоль) в атмосфері аргону. Додавали карбонат калію (6,7 мг, 0,048 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (2,7 мг, 0,0024 ммоль), а потім ДМЕ (2,0 мл) і воду (0,4 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового опромінення впродовж 20 хвилин при 120 °С. Всі леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал розчиняли в ДМФА і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент:вода/MeCN вода/0,1 % ТФА) з одержанням продукту {1-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1'-(2,2,2-трифторетил)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (6,1 мг, 0,006 ммоль) у вигляді солі ТФА:РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{41}H_{50}F_3N_9O_6$: 821,8 (M^+); експеримент: 823,4 ($M+H^+$); ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (MeOH-d_4) δ:7,89-7,82 (m, 10H), 5,39 (dd, J=6,3, 6,3Гц, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,78 (d, J=6,9Гц, 1H), 4,24 (d, J=7,5Гц, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (d, J=7,5Гц, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,65-3,43 (m, 4H), 2,58 (m, 1H), 2,29-2,01 (m, 5H), 1,03-0,89 (m, 12H).

Приклад BY



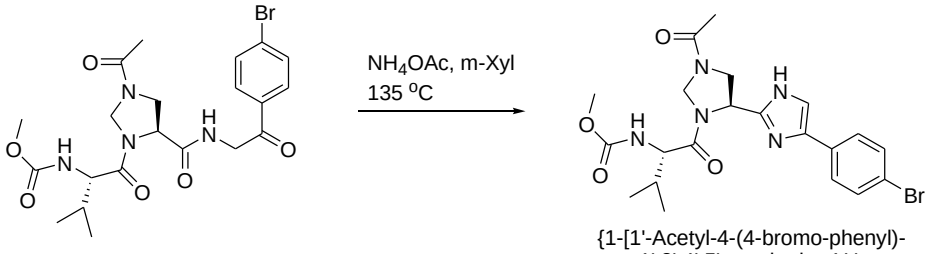
3-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-imidazolidine-1,4-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 4-methyl ester

1-Acetyl-3-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-imidazolidine-4-carboxylic acid methyl ester



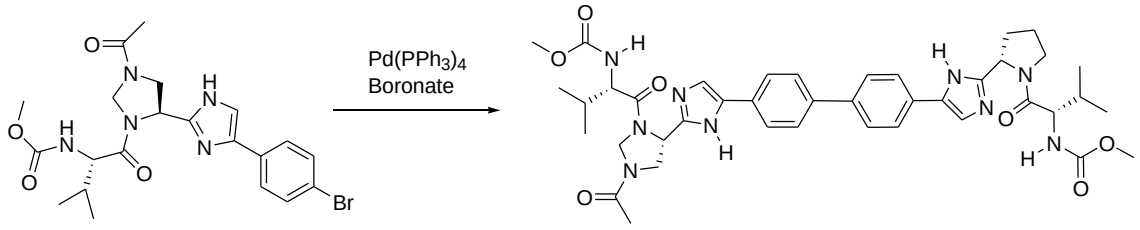
1-Acetyl-3-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-imidazolidine-4-carboxylic acid methyl ester

(1-{3-Acetyl-5-[2-(4-bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-imidazolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



(1-{3-Acetyl-5-[2-(4-bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-imidazolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

{1-[1'-Acetyl-4-(4-bromo-phenyl)-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



{1-[1'-Acetyl-4-(4-bromo-phenyl)-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[1'-Acetyl-5-(4'-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

1-Ацетил-3-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір: 3-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-1,4-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 4-метилового ефіру (465 мг, 1,2 ммоль) розчиняли в дихлорметані (1 мл) і додавали HCl (4M в діоксані, 3 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, після чого всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал розчиняли в ТГФ і додавали ізопропілетиламін (154 мг, 1,2 ммоль), а потім оцтовий ангідрид (122 мг, 1,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 30 хвилин, всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент:ДХМ/МеОН) з одержанням продукту 1-ацетил-3-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру (273 мг, 0,829 ммоль): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{14}H_{23}N_3O_6$:329,4 (M^+); експеримент: 330,4 ($M+H^+$).

(1-{3-Ацетил-5-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-імідазолідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

1-ацетил-3-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру (273 мг, 0,829 ммоль) розчиняли в ТГФ (1,8 мл) і MeOH (1,2 мл). Додавали водний розчин LiOH (34,8 мг, 0,829 ммоль) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Після закінчення гідролізу, реакційну суміш нейтралізували водним розчином HCl (0,83 мл, 1М). Органічні розчинники видаляли у вакуумі, і водну суспензію заморожували і ліофілізували. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (3 мл) і HATU (315 мг, 0,829 ммоль) і додавали DIEA (106 мг, 0,829 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж п'яти хвилин, після чого додавали аміно-(4'бром) ацетофенону гідрохлорид (207 мг, 0,829 ммоль). Продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 120 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал розчиняли в ДХМ. Органічний шар промивали водним розчином HCl (0,5 М), водним розчином хлориду літію (5 %), розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і упарювання розчинників давали сирий продукт, який очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент:EtOAc /гексани) з одержанням продукту (1-{3-ацетил-5-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-імідазолідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (203 мг, 0,397 ммоль): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{21}H_{27}BrN_4O_6$:511,4 (M^+); експеримент: 511,3/513,2 ($M+H^+$).

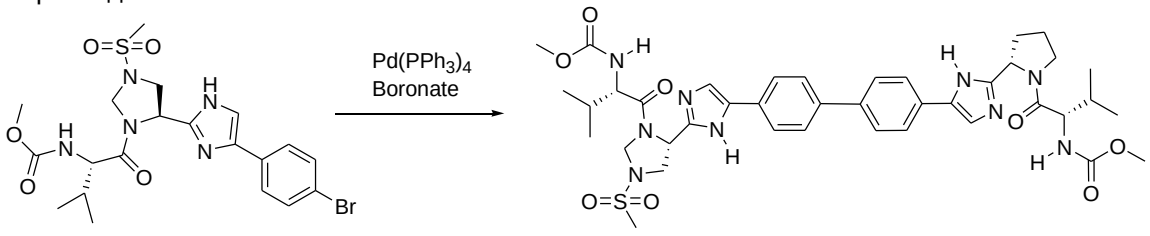
{1-[1'-Ацетил-4-(4-бромфеніл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір:

(1-{3-ацетил-5-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-імідазолідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (203 мг, 0,397 ммоль) розчиняли в m-ксилолах (4 мл) і нагрівали при 135 °С. Додавали твердий ацетат амонію (200 мг, 2,58 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 135 °С. Через 120 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент:EtOAc вода/10 % MeOH/гексани) з одержанням продукту {1-[1'-ацетил-4-(4-бромфеніл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (162 мг, 0,329 ммоль): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{21}H_{26}BrN_5O_4$:492,4 (M^+); експеримент: 492,3 494,3 ($M+H^+$).

{1-[1'-Ацетил-5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір:

{1-[1'-ацетил-4-(4-бромфеніл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (150 мг, 0,304 ммоль) об'єднували з [2-метил-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловим ефіром (151 мг, 0,304 ммоль) в атмосфері аргону. Додавали карбонат калію (83,9 мг, 0,608 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (34 мг, 0,030 ммоль), а потім ДМЕ (8 мл) і воду (2 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового опромінення впродовж 20 хвилин при 120 °С. Всі леткі речовини видаляли у вакуумі, неочищений матеріал розчиняли в ДМФА і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент:вода/ MeCN вода/0,1 % ТФА) з одержанням продукту {1-[1'-ацетил-5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (69,8 мг): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{41}H_{51}N_9O_7$:781,9 (M^+); експеримент: 782,5 ($M+H^+$); ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (MeOH-d_4) δ: 7,91-7,82 (m, 10Н), 5,68 (m, 1Н), 5,59-5,37 (m, 2Н), 5,25 (m, 1Н), 4,34 (m, 1Н), 4,24 (d, J=7,5Гц, 1Н), 4,11-4,02 (m, 2Н), 3,88 (m, 1Н), 3,66 (s, 6Н), 3,47 (d, J=7,2Гц, 1Н), 2,60 (m, 1Н), 2,29-2,10 (m, 8Н), 1,05-0,89 (m, 12Н).

Приклад BZ



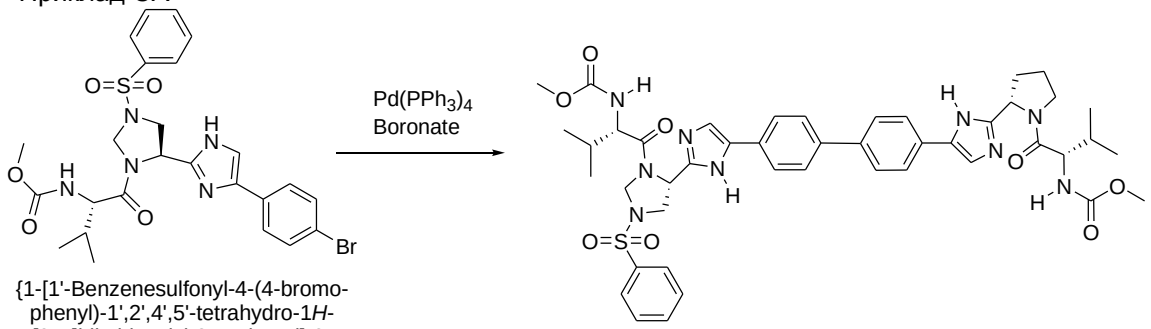
{1-[4-(4-Bromo-phenyl)-1'-methanesulfonyl-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[1'-Methanesulfonyl-5-(4'-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[1'-Метансульфоніл-5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-

метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[4-(4-бромфеніл)-1'-метансульфоніл-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (62,9 мг, 0,119 ммоль) [отриманий у відповідності з описом синтезу{1-[1'-ацетил-4-(4-бромфеніл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл (Приклад BY)]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру із застосуванням оцтового ангідриду з метилсульфоніл хлоридом] об'єднували з [2-метил-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловим ефіром (54,6 мг, 0,110 ммоль) в атмосфері аргону. Додавали карбонат калію (33,1 мг, 0,240 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (12,7 мг, 0,011 ммоль), а потім ДМЕ (2,0 мл) і воду (0,4 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового опромінення впродовж 20 хвилин при 120 °С. Всі леткі речовини видаляли у вакуумі, неочищений матеріал розчиняли в ДМФА і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент:вода/MeCN вода 0,1 % ТФА) з одержанням продукту (20,1 мг):РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{40}H_{51}N_9O_8S$:817,9 (M^+); експеримент: 818,6 ($M+H^+$); ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (MeOH-d_4) δ:7,90-7,81 (m, 10Н), 5,69 (d, J=7,5Гц, 1Н), 5,48 (dd, J=6,9, 6,9Гц, 1Н), 5,27 (dd, J=8,1, 8,1Гц, 1Н), 5,17 (d, J=8,4Гц, 1Н), 4,41 (dd, J=12,0, 7,8Гц, 1Н), 4,24 (d, J=7,2Гц, 1Н), 4,11 (m, 2Н), 4,00 (d, J=8,1Гц, 1Н), 3,87 (m, 2Н), 3,67 (s, 3Н), 3,66 (s, 3Н), 3,17 (s, 3Н), 2,57 (m, 1Н), 2,29-1,99 (m, 5Н), 1,03-0,89 (m, 12Н).

Приклад CA

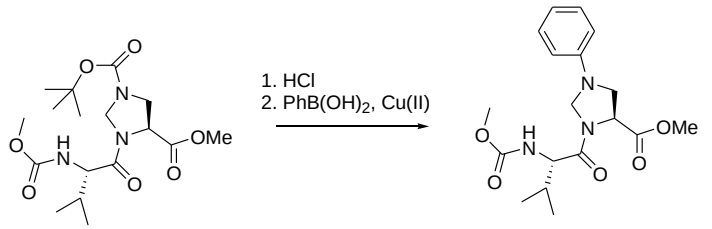


{1-[1'-Benzenesulfonyl-4-(4-bromo-phenyl)-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[1'-Benzenesulfonyl-5-(4'-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

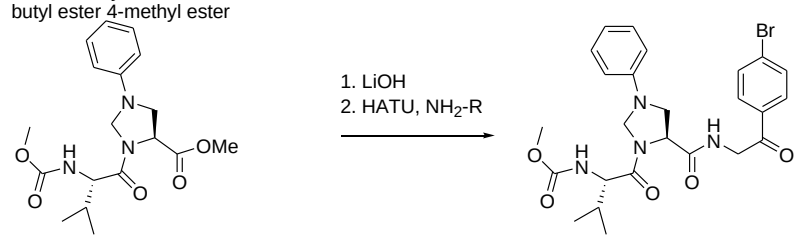
{1-[1'-Бензолсулфіфоніл-5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[1'-Бензолсуліфоніл-4-(4-бромфеніл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (63,1 мг, 106,9 ммоль) [отриманий у відповідності з описом синтезу{1-[1'-ацетил-4-(4-бромфеніл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад BY)] із застосуванням оцтового ангідриду з метилсульфонілхлоридом] об'єднували з [2-метил-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловим ефіром (53,1 мг, 106,9 ммоль) в атмосфері аргону. Додавали карбонат калію (29,2 мг, 0,212 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (12,2 мг, 0,0106 ммоль), а потім ДМЕ (2,5 мл) і воду (0,8 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового опромінення впродовж 20 хвилин при 120 °С. Всі леткі речовини видаляли у вакуумі, неочищений матеріал розчиняли в ДМФА і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент:вода/MeCN вода/0,1 % ТФА) з одержанням продукту {1-[1'-Бензолсуліфоніл-5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (27,9 мг): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{45}H_{53}N_9O_8S$:880,2 (M^+); експеримент: 881,5 ($M+H^+$); ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (MeOH-d_4) δ: 8,01 (d, J=7,5Гц, 2Н), 7,90-7,76 (m, 11Н), 7,65 (t, J=7,8Гц, 2Н), 5,59 (d, J=8,7Гц, 1Н), 5,25 (dd, J=7,5, 7,5Гц, 1Н), 5,19 (d, J=8,7Гц, 1Н), 4,67 (dd, J=7,5, 7,5Гц, 1Н), 4,32-4,22 (m, 2Н), 4,08 (m, 2Н), 3,85 (m, 1Н), 3,68 (s, 3Н), 3,66 (s, 3Н), 3,44 (d, J=6,6Гц, 1Н), 2,57 (m, 1Н), 2,29-1,99 (m, 5Н), 0,99-0,86 (m, 12Н).

Приклад CB



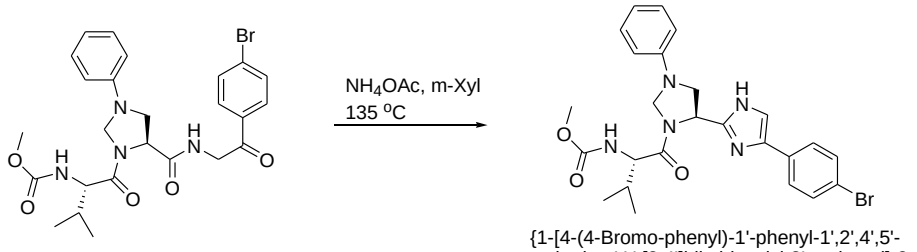
3-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-imidazolidine-1,4-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 4-methyl ester

3-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-1-phenyl-imidazolidine-4-carboxylic acid methyl ester



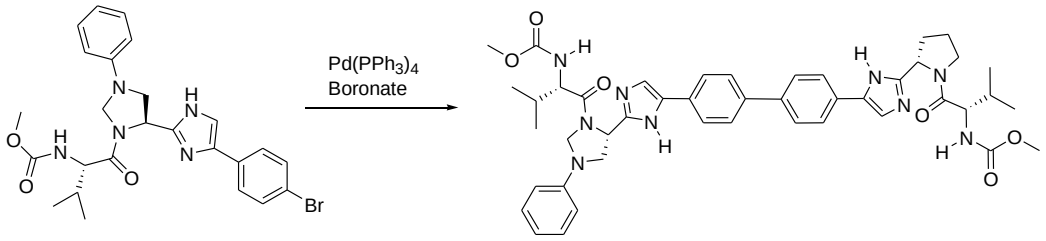
3-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-1-phenyl-imidazolidine-4-carboxylic acid methyl ester

(1-{5-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-3-phenyl-imidazolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



(1-{5-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-3-phenyl-imidazolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

{1-[4-(4-Bromo-phenyl)-1'-phenyl-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



{1-[4-(4-Bromo-phenyl)-1'-phenyl-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1'-phenyl-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

3-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-1-фенілімідазолідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір:3-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-імідазолідин-1,4-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 4-метилового ефіру (0,20 г, 0,515 ммоль) розчиняли в дихлорметані (1,0 мл) і додавали HCl (4M в діоксані, 1 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 60 хвилин, після чого всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал об'єднували з феніл-борною кислотою (188 мг, 1,545 ммоль) і додавали ДХМ (15 мл). Додавали триетиламін (1,2 мл, 8,89 ммоль), а потім ацетат міді (II) і молекулярні сита 4 Å. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 24 год., реакцію гасили водним розчином гідроксиду амонію (10 %) і відділяли органічний шар. Органічний шар промивали водним розчином HCl (0,5 М), розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Після фільтрування і упарювання одержували сирий матеріал. Очищення шляхом флешхроматографії на силікагелі (елюент:EtOAc/гексани) давало бажаний продукт 3-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-1-фенілімідазолідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру (51,0 мг, 0,14 ммоль): PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{18}H_{25}N_3O_5$: 363,4 (M^+); експеримент: 364,4 ($M+H^+$).

(1-{5-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-3-фенілімідазолідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 3-(2-метоксикарбоніламіно-3-

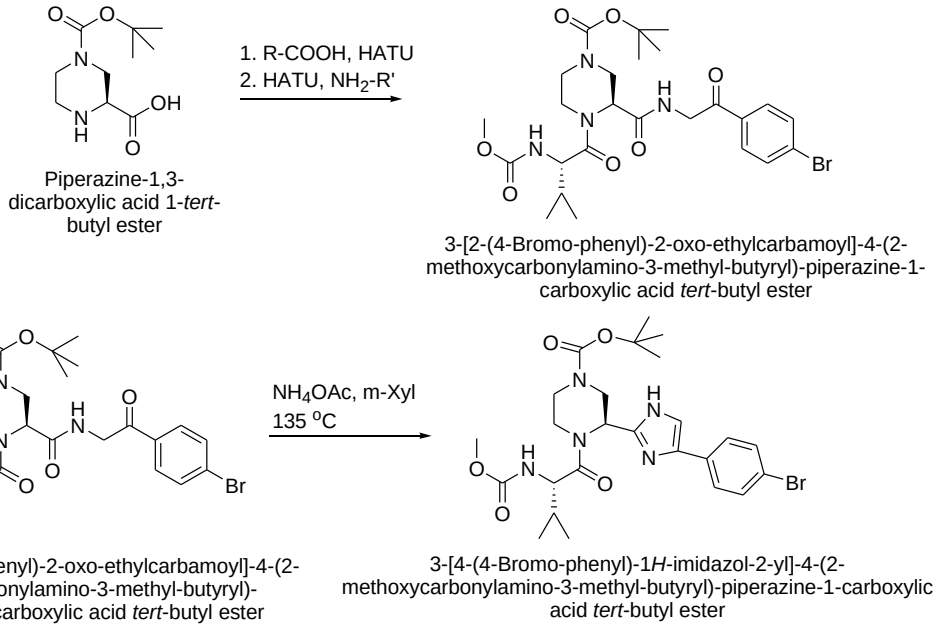
метилбутирил)-1-фенілімідазолідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру (51 мг, 0,14 ммоль) розчиняли в ТГФ (1,2 мл) і MeOH (0,8 мл). Додавали водний розчин LiOH (6,0 мг, 0,14 ммоль) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Після закінчення гідролізу, реакційну суміш нейтралізували водним розчином HCl (1M). Органічні розчинники видаляли у вакуумі і водну суспензію заморожували і ліофілізували. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (1,5 мл) і HATU (54,3 мг, 0,14 ммоль) і додавали DIEA (36,9 мг, 0,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж п'яти хвилин, після чого додавали аміно-(4'-бром)ацетофенону гідрохлорид (35,7 мг, 0,14 ммоль). Продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 10 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент:EtOAc/гексани) з одержанням продукту, що містить невелику кількість домішок (95 мг): PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{25}H_{29}BrN_4O_5$:545,4 (M^+); експеримент: 545,2/547,4 ($M+H^+$).

{1-[4-(4-Бромфеніл)-1'-феніл-1',2',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: (1-{5-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-3-фенілімідазолідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (90 мг) розчиняли в m-ксилолах (3 мл) і нагрівали при 135 °C. Додавали твердий ацетат амонію (100 мг, 1,29 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 135 °C. Через 120 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc/гексани) з одержанням продукту {1-[4-(4-бромфеніл)-1'-феніл-1',2',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (40,2 мг, 0,0764 ммоль): PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{25}H_{28}BrN_5O_3$:526,4 (M^+); експеримент: 526,4/528,3 ($M+H^+$).

{1-[5-(4'-{2-[1-(2- Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1'-феніл-1',2',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір:

{1-[4-(4-Бромфеніл)-1'-феніл-1',2',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (40 мг, 0,076 ммоль) об'єднували з [2-метил-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловим ефіром (37,6 мг, 0,076 ммоль) в атмосфері аргону. Додавали карбонат калію (20,9 мг, 0,152 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (8,7 мг, 0,0076 ммоль), а потім ДМЕ (1,8 мл) і воду (0,3 мл). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового опромінення впродовж 20 хвилин при 120 °C. Всі леткі речовини видаляли у вакуумі, неочищений матеріал розчиняли в ДМФА і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент:вода/MeCN вода/0,1 % ТФА) з одержанням продукту {1-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1'-феніл-1',2',4',5'-тетрагідро-1H-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (5,4 мг):PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{45}H_{53}N_9O_6$:815,9 (M^+); експеримент: 816,5 ($M+H^+$); ^{1}H-ЯМР:300 МГц, (MeOH-d_4) δ:7,89-7,86 (m, 10H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,31-4,08 (m, 3H), 4,01-3,79 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,29-1,99 (m, 5H), 0,99-0,89 (m, 12H).

Приклад CD



Piperazine-1,3-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester

3-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-4-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

3-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-4-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

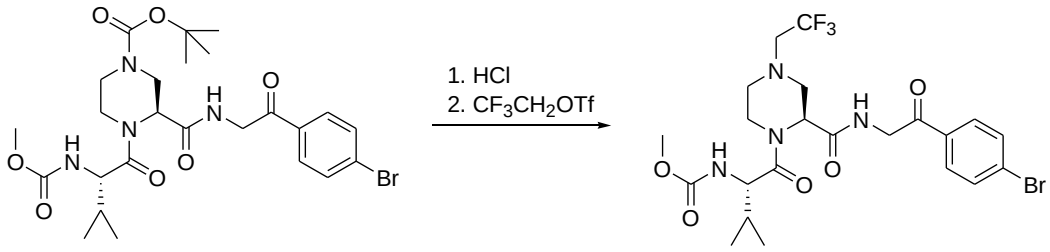
3-[4-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

3-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: N-(Метилкарбамоїл)(L)-валін (2,0 г, 11,4 ммоль) розчиняли в ДМФА (15 мл) при кімнатній температурі. Додавали HATU (4,34 г, 11,4 ммоль) і діізопропілетиламін (1,47 г, 11,4 ммоль) і продовжували перемішування. Через 10 хвилин, додавали твердий піперазин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (2,62 г, 11,4 ммоль). До одержаної суспензії додавали ДМФА (10 мл) і діізопропілетиламін (1,47 г, 11,4 ммоль). Продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 45 хвилин до отриманого жовтого розчину додавали HATU (4,34 г, 11,4 ммоль) і діізопропілетиламін (1,47 г, 11,4 ммоль), а потім аміно-(4'-бром)ацетофенону гідрохлорид (2,85 г, 11,4 ммоль). Через 30 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал розбавляли в EtOAc і органічний шар промивали водним розчином HCl (1 M), водним LiCl (5 %), водним розчином бікарбонату, розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і упарювання розчинників у вакуумі давали неочищений матеріал, який очищали шляхом флешхроматографії на силікагелі (елюент:EtOAc вода/MeOH 10 %/гексани) з одержанням продукту 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (3,62 г):PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{25}H_{35}BrN_4O_7$:583,4 (M^+); експеримент: 583,2/585,2 ($M+H^+$).

3-[4-(4-Бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:

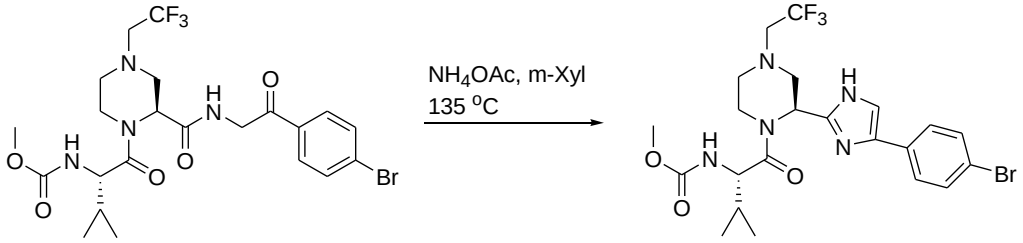
3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (2,0 г, 3,43 ммоль) розчиняли в m-ксилолах (18 мл) і нагрівали при 135 °C. Додавали твердий ацетат амонію (1,70 г, 22,0 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 135 °C. Через 120 хвилин, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент:EtOAc вода/MeOH 10 %/гексани) з одержанням продукту 3-[4-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (674 мг, 1,19 ммоль): PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{25}H_{34}BrN_5O_5$: 564,5 (M^+); експеримент: 564,2 / 566,2 ($M+H^+$).

Приклад CE



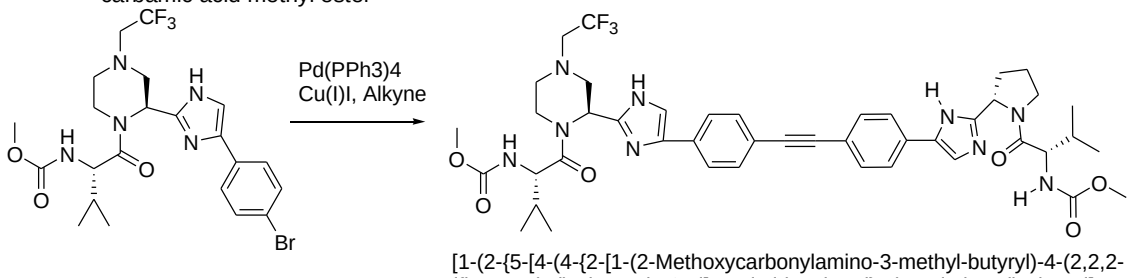
3-[4-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

{1-[2-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



{1-[2-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[2-[4-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



{1-[2-[4-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

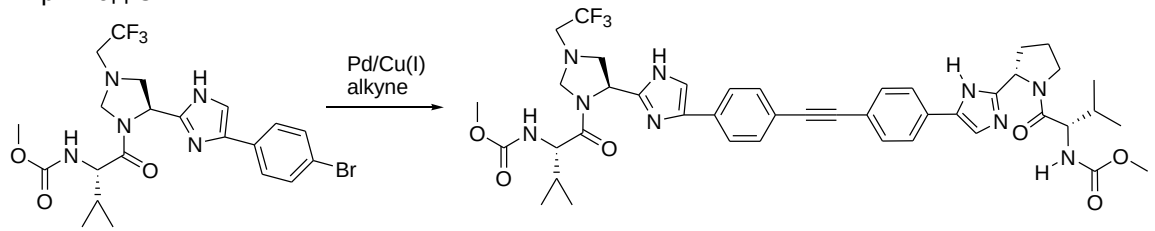
{1-[2-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: 3-[4-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (400 мг, 0,686 ммоль) розчиняли в дихлорметані (1,0 мл) і додавали HCl (4М в діоксані, 2 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин, після чого всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (1,0 мл)/ТГФ (1,0 мл) і додавали діізопропілетиламін (88,5 мг, 0,686 ммоль), а потім трифторетилтрифталат (114,7 мг, 0,494 ммоль). Продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 14 годин всі леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал очищали шляхом флешхроматографії на силікагелі (елюент:EtOAcвода/MeOH 10 %/гексани) з одержанням продукту {1-[2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (192 мг, 0,34 ммоль): РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{22}H_{28}BrF_3N_4O_5$:565,3 (M^+); експеримент: 565,2/567,2 ($M+H^+$).

{1-[2-[4-(4-Бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (192 мг, 0,34 ммоль) розчиняли в m-ксилолах (2 мл) і нагрівали при 135 °С. Додавали твердий ацетат амонію (128 мг, 1,66 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 135 °С. Через 110 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент:EtOAc вода/MeOH 10 %/гексани) з одержанням продукту {1-[2-[4-(4-бромфеніл)-1Н-

імідазол-2-іл]-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (98,7 мг, 0,181 ммоль): PX-MC-ESI$^+$:розраховано для $C_{22}H_{27}BrF_3N_5O_3$:546,4 (M^+); експеримент: 546,0/548,2 ($M+H^+$).

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-[4-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (98,7 мг, 0,181 ммоль) об'єднували з (1-{2-[5-(4-етиніл-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловим ефіром (71,2 мг, 0,181 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (21,5 мг, 0,018 ммоль) в атмосфері аргону. ДМФА (дегазованого аргоном) додавали а потім триетиламін (181 мг, 1,8 ммоль) і йодид міді (I) (3,5 мг, 0,018 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °С. Через 20 хвилин леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал частково очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент EtOAc вода/MeOH 10 %/гексани), а потім очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент:вода/MeCNвода/0,1 % ТФА) з одержанням продукту [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (12,4 мг):PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{52}F_3N_9O_6$:859,9 (M^+); експеримент: 860,5 ($M+H^+$); ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (MeOH-d_4) δ:7,91-7,68 (m, 10Н), 6,06 (m, 2Н), 5,24 (m, 1Н), 4,43 (m, 1Н), 4,23 (d, J=7,8Гц, 1Н), 4,11 (m, 1Н), 3,85 (m, 1Н), 3,68 (s, 3Н), 3,66 (s, 3Н), 3,49-3,45 (m, 2Н), 3,15-3,02 (m, 3Н), 2,77 (m, 1Н), 2,58 (m, 1Н), 2,29-2,01 (m, 5Н), 1,07-0,83 (m, 12Н).

Приклад CF

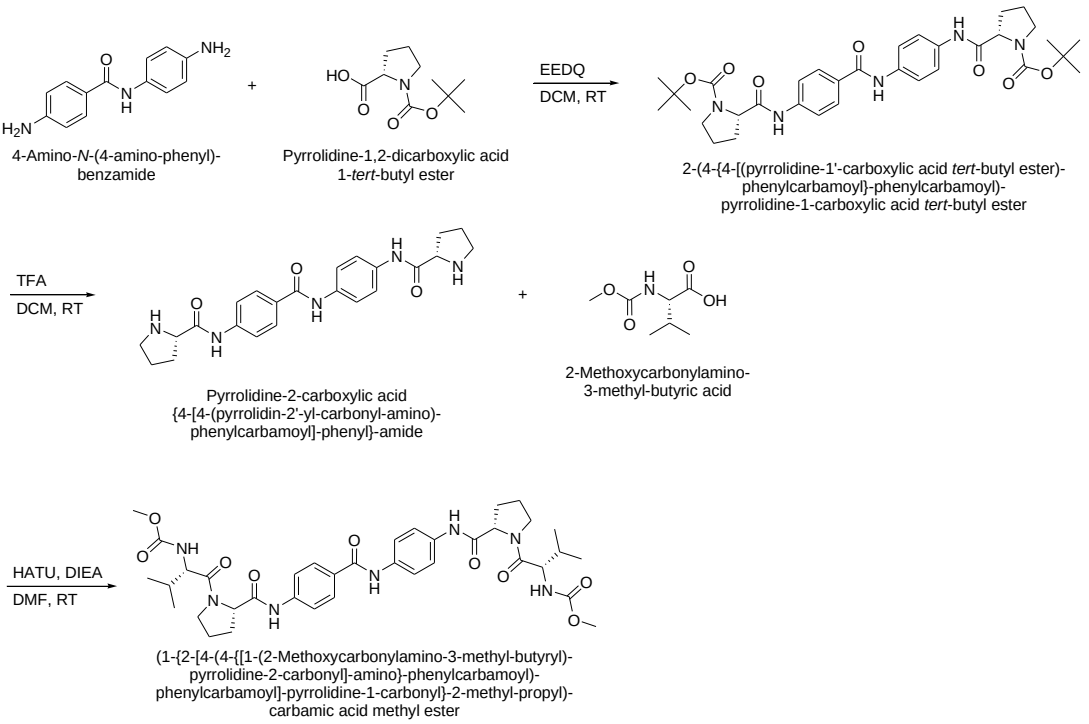


{1-[4-(4-Bromo-phenyl)-1'-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1',2',4',5'-tetrahydro-1*H*-[2,4']biimidazolyl-3'-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-4N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4N-(2,2,2-трифторетил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[4-(4-бромфеніл)-1'-(2,2,2-трифторетил)-1',2',4',5'-тетрагідро-1Н-[2,4']біімідазоліл-3'-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (55,0 мг, 0,103 ммоль) об'єднували з (1-{2-[5-(4-етинілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловим ефіром (37,5 мг, 0,095 ммоль) і $PdCl_2(PPh_3)_2$ (7,0 мг, 0,010 ммоль) в атмосфері аргону. ДМФА (2,0 мл, дегазованим аргоном) додавали, а потім триетиламін (104 мг, 1,03 ммоль) і йодиду міді (I) (1,9 мг, 0,01 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °С. Через 240 хвилин леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал частково очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент EtOAc вода/MeOH 10 %/гексани), а потім очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент:вода/MeCN вода/0,1 % ТФА) з одержанням продукту [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4N-(2,2,2-трифтор-етил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (4,9 мг):PX-MC-ESI$^+$: розраховано для $C_{43}H_{50}F_3N_9O_6$:845,9 (M^+); експеримент: 846,4 ($M+H^+$); ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (MeOH-d_4) δ: 7,91-7,68 (m, 10Н), 5,35 (dd, J=6,3, 6,3Гц, 1Н), 5,24 (m, 1Н), 4,76 (d, J=6,9Гц, 1Н), 4,23 (d, J=7,5Гц, 1Н), 4,09 (m, 1Н), 4,00 (d, J=7,8Гц, 1Н), 3,87 (m, 1Н), 3,66 (s, 6Н), 3,65-3,42 (m, 4Н), 2,56 (m, 1Н), 2,29-2,06 (m, 5Н), 0,99-0,88 (m, 12Н).

Приклад CG

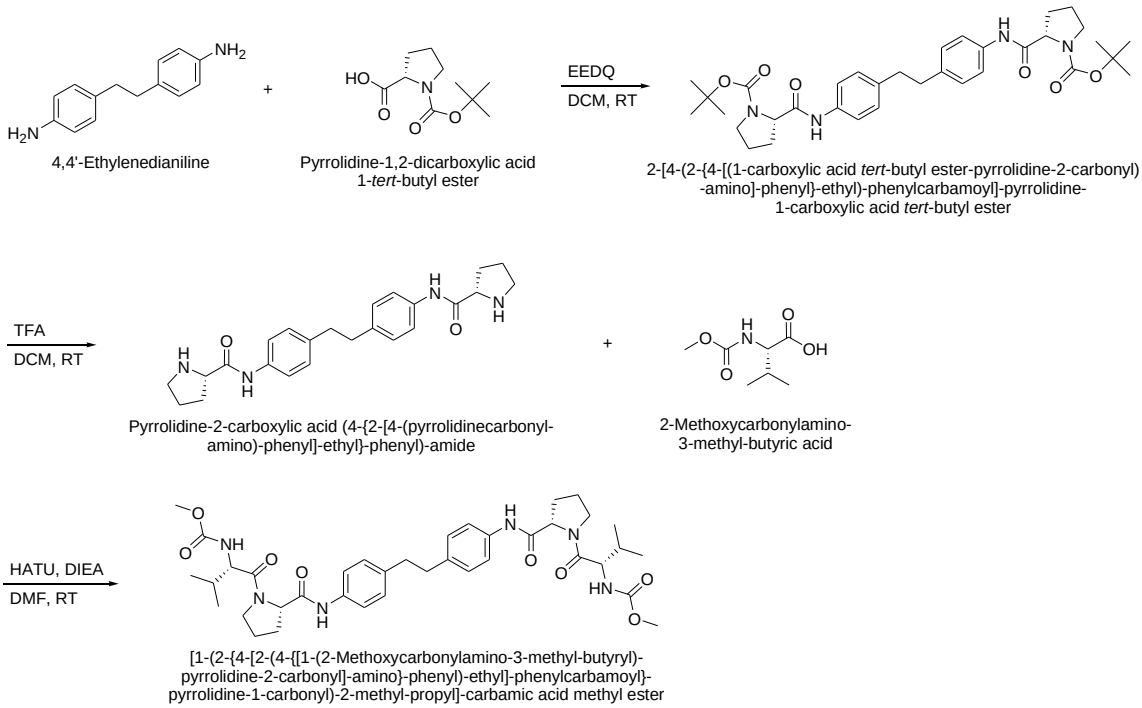


2-(4-{4-[(Піролідин-1'-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір)-фенілкарбамоїл}-фенілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 4-аміно-N-(4-аміно-феніл)-бензамід (3,00 г) і піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (6,55 г) розчиняли в ДХМ (90 мл) і додавали 1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін (7,88 г). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 17 годин і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в етилацетаті, в результаті чого утворювався осад, який збирали шляхом вакуумного фільтрування і сушили у вакуумі з одержанням 2-(4-{4-[(піролідин-1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру)-фенілкарбамоїл}-фенілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (7,64 г, 93 %) у вигляді білої твердої речовини.

Піролідин-2-карбонова кислоти {4-[4-(піролідин-2'-іл-карбоніламіно)-фенілкарбамоїл]-феніл}-амід: 2-(4-{4-[(піролідин-1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру)-фенілкарбамоїл}-фенілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (2,01 г) розчиняли в ДХМ (46 мл) і додавали ТФА (6 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 3,5 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в ДХМ і двічі екстрагували насиченим розчином $NaHCO_3$. Тверду речовину збирали шляхом вакуумного фільтрування, промивали етилацетатом і сушили у вакуумі з одержанням піролідин-2-карбонової кислоти {4-[4-(піролідин-2'-іл-карбоніламіно)-фенілкарбамоїл]-феніл}-аміду (1,18 г, 87 %) у вигляді білої твердої речовини.

(1-{2-[4-(4-{[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-фенілкарбамоїл)-фенілкарбамоїл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Піролідин-2-карбонова кислота{4-[4-(піролідин-2'-іл-карбоніл-аміно)-фенілкарбамоїл]-феніл}-амід (0,305 г), 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,277 г) і HATU (0,621 г) розчиняли в безводному ДМФА (8 мл) і додавали діізопропілетиламін (0,496 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 1 години і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в ДХМ і очищали шляхом хроматографії (0-20 % етилацетат:гексан) з одержанням (1-{2-[4-(4-{[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-фенілкарбамоїл)-фенілкарбамоїл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,324 г, 58 %) у вигляді білої твердої речовини: ^{1}H-ЯМР:300 МГц, (ДМСО-d_6) δ:10,3 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 7,9 (d, J=9,9, 2H), 7,7 (m, 4H), 7,5 (d, J=9,9, 2H), 7,3 (d, J=9,9, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,5 (s, 6H), 2,2 (m, 2H), 1,9 (m, 8H), 0,9 (m, 12H); МС (ESI) m/z 736 $[M+H]^+$.

Приклад CH

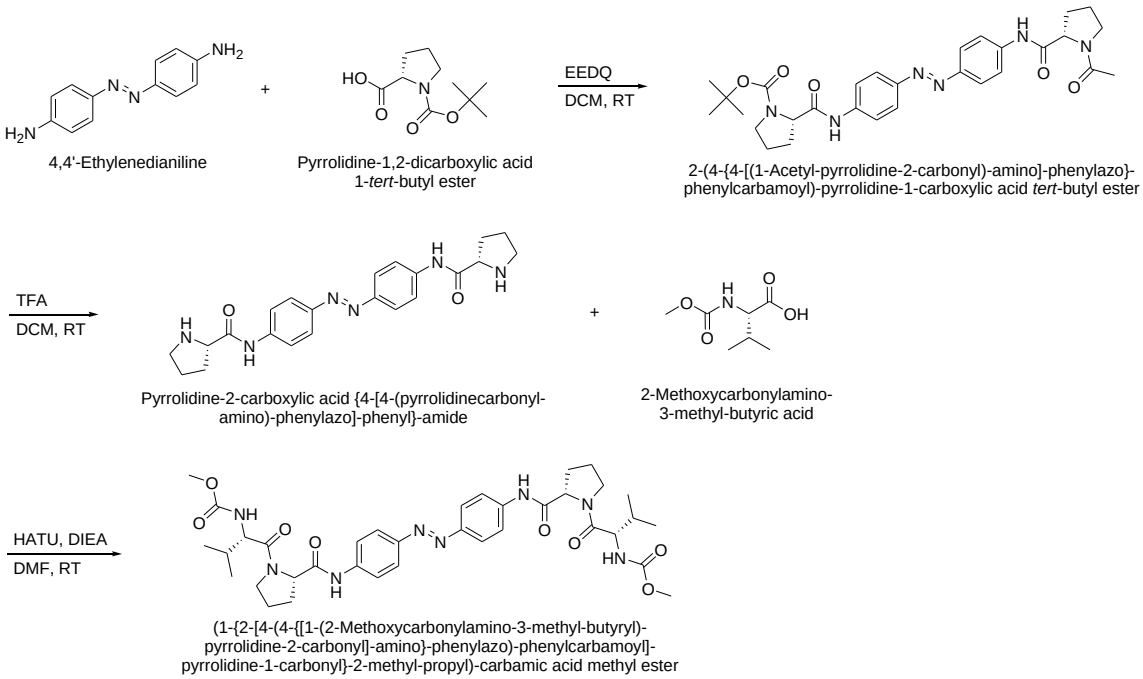


2-[4-(2-{4-[(1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір-піролідин-2-карбоніл)-аміно]-феніл}-етил)-фенілкарбамоїл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 4,4'-етилендіанілін (2,98 г) і піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (7,09 г) розчиняли в ДХМ (90 мл) і додавали 1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін (8,38 г). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 3 годин і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в етилацетаті, в результаті чого утворювався осад, який збирали шляхом вакуумного фільтрування і сушили у вакуумі з одержанням 2-[4-(2-{4-[(1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру-піролідин-2-карбоніл)-аміно]-феніл}-етил)-фенілкарбамоїл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (8,30 г, 97 %) у вигляді білої твердої речовини.

Піролідин-2-карбонова кислота (4-{2-[4-(піролідинкарбоніл-аміно)-феніл]-етил}-феніл)-амід: 2-[4-(2-{4-[(1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру-піролідин-2-карбоніл)-аміно]-феніл}-етил)-фенілкарбамоїл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (3,01 г) розчиняли в ДХМ (45 мл) і додавали ТФА (15 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 4 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в ДХМ і двічі екстрагували насиченим розчином $NaHCO_3$. Тверду речовину збирали шляхом вакуумного фільтрування, промивали етилацетатом і сушили у вакуумі з одержанням піролідин-2-карбонова кислота (4-{2-[4-(піролідинкарбоніл-аміно)-феніл]-етил}-феніл)-аміду (1,86 г, 93 %) у вигляді світло-сірої твердої речовини.

[1-(2-{4-[2-(4-{[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-феніл)-етил]-фенілкарбамоїл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Піролідин-2-карбонова кислота (4-{2-[4-(піролідинкарбоніл-аміно)-феніл]-етил}-феніл)-амід (0,299 г), 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,296 г) і HATU (0,648 г) розчиняли в безводному ДМФА (5 мл) і додавали діізопропілетиламін (0,513 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 1 години і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в ДХМ і очищали шляхом хроматографії (0-100 % етилацетат:гексан) з одержанням [1-(2-{4-[2-(4-{[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-феніл)-етил]-фенілкарбамоїл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,254 г, 48 %) у вигляді білої твердої речовини: ^{1}H-ЯМР:300 МГц, (ДМСО-d_6) δ:9,9 (s, 2H), 8,2 (broad s, 2H), 7,4 (d, J=9,9, 4H), 7,3 (d, J=9,9, 2H), 7,1 (d, J=9,9, 4H), 4,4 (m, 2H), 4,0 (t, J=7,5, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (m, 8H), 3,5 (s, 6H), 3,1 (m, 8H), 2,8 (s, 4H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 8H), 0,9 (m, 12H); МС (ESI) m/z 721 $[M+H]^+$.

Приклад CI

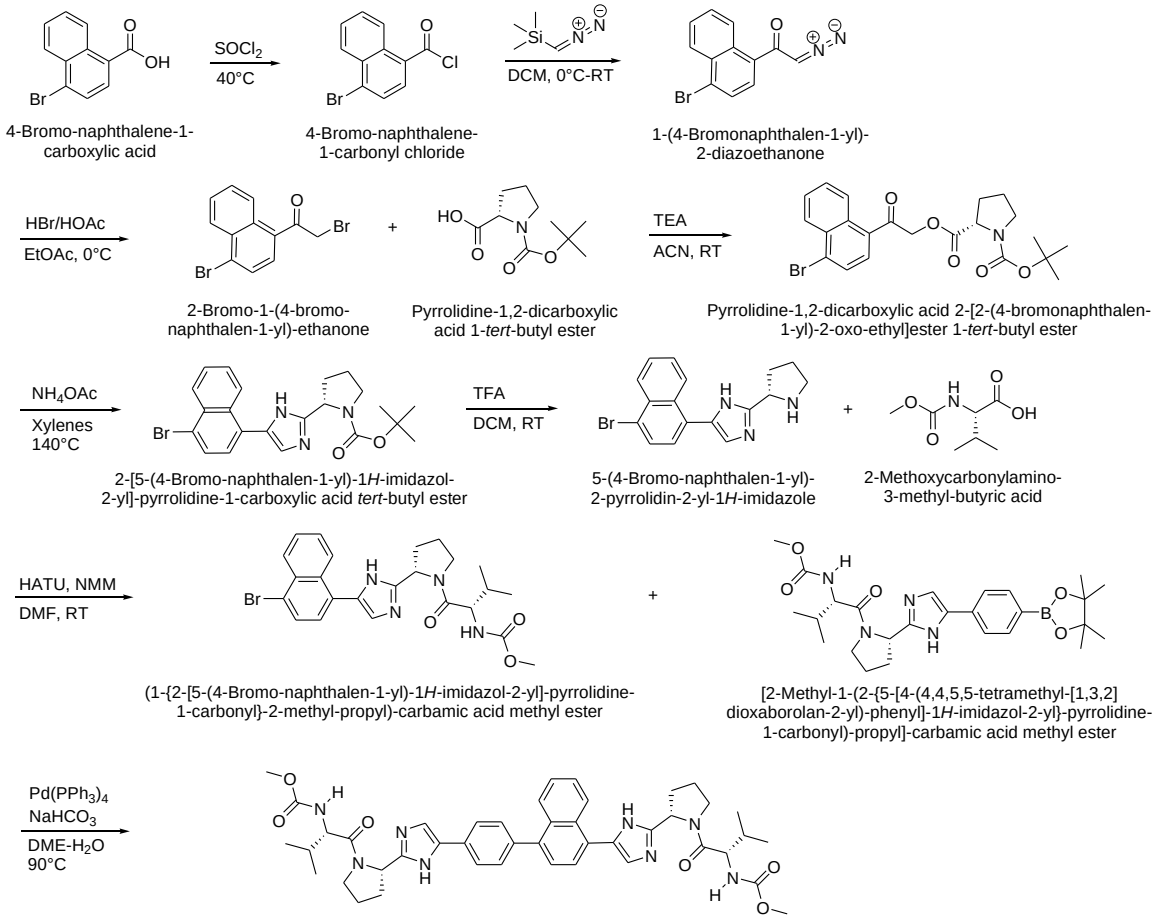


2-(4-{4-[(1-Ацетилпіролідин-2-карбоніл)-аміно]-фенілазо}-фенілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 4-(4-амінофенілазо)-феніламін (3,02 г) і піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (7,00 г) розчиняли в ДХМ (90 мл) і додавали 1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін (8,45 г). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 19 годин і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в етилацетаті, в результаті чого утворювався осад, який збирали шляхом вакуумного фільтрування і сушили у вакуумі з одержанням 2-(4-{4-[(1-карбонової кислоти трет-бутилового ефірупіролідин-2-карбоніл)-аміно]-фенілазо}-фенілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (9,28 г) у вигляді коричневої твердої речовини.

Піролідин-2-карбонова кислота{4-[4-(піролідинкарбоніламіно)-фенілазо]-феніл}-амід: 2-(4-{4-[(1-карбонової кислоти трет-бутилового ефірупіролідин-2-карбоніл)-аміно]-фенілазо}-фенілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (9,28 г, неочищений) розчиняли в ДХМ (75 мл) і додавали ТФА (25 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 3 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в ДХМ і двічі екстрагували насиченим розчином $NaHCO_3$. Розчин упарювали у вакуумі з одержанням піролідин-2-карбонова кислота{4-[4-(піролідинкарбоніл-аміно)-фенілазо]-феніл}-аміду (6,18 г, неочищ.) у вигляді червоної твердої речовини.

(1-{2-[4-(4-{[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-фенілазо)-фенілкарбамоїл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Піролідин-2-карбонова кислота{4-[4-(піролідинкарбоніламіно)-фенілазо]-феніл}-амід (0,302 г), 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,284 г) і HATU (0,643 г) розчиняли в безводному ДМФА (5 мл) і додавали N-метилморфолін (0,324 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в ДХМ і очищали шляхом хроматографії (0-100 % етилацетат:гексан) з одержанням (1-{2-[4-(4-{[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-фенілазо)-фенілкарбамоїл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,158 г, 30 %) у вигляді жовтої твердої речовини: ^{1}H-ЯМР:300 МГц, (ДМСО-d_6) δ:10,4 (s, 2H), 7,8.(m, 8H), 7,4 (d, J=9,9, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,0 (t, J=7,5, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (m, 8H), 3,5 (s, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,0 (m, 8H), 0,9 (m, 12H); МС (ESI) m/z 721 $[M+H]^+$.

Приклад CJ



4-Bromo-naphthalene-1-carboxylic acid

4-Bromo-naphthalene-1-carbonyl chloride

1-(4-Bromonaphthalen-1-yl)-2-diazoethanone

2-Bromo-1-(4-bromo-naphthalen-1-yl)-ethanone

Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester

Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(4-bromonaphthalen-1-yl)-2-oxo-ethyl]ester 1-*tert*-butyl ester

2-[5-(4-Bromo-naphthalen-1-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

5-(4-Bromo-naphthalen-1-yl)-2-pyrrolidin-2-yl-1*H*-imidazole

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

(1-{2-[5-(4-Bromo-naphthalen-1-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[2-Methyl-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-1-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

4-Бромнафталін-1-карбоніл хлорид: 4-бромнафталін-1-карбонову кислоту (9,80 г) суспендували в тіонілхлориді (80 мл) і перемішували при 40 °С впродовж 16 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в ДХМ (20 мл) і упарювали у вакуумі з одержанням 4-бромнафталін-1-карбоніл хлориду (13,8 г, неочищ.) у вигляді білої твердої речовини.

1-(4-Бромнафталін-1-іл)-2-діазоетанон: 4-бромнафталін-1-карбонілхлорид (13,8 г) розчиняли в дихлорметані (130 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали розчин TMS в діазометані (40 мл, 2 М в ДХМ) і видаляли льодяну ванну. Реакційну суміш перемішували впродовж 18 годин і упарювали у вакуумі з одержанням 1-(4-бромонафталін-1-іл)-2-діазоетанону (13,8 г, неочищ.) у вигляді коричневого масла.

2-Бром-1-(4-бромнафталін-1-іл)-етанон: 1-(4-бромнафталін-1-іл)-2-діазоетанон (13,8 г) розчиняли в етилацетаті (200 мл) і додавали розчин бромоводневої кислоти (8,4 мл, 5,7 М в оцтовій кислоті) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували 15 хвилин, додавали розчин $NaHCO_3$ (100 мл) і перемішували суміш 10 хвилин, розчин етилацетату екстрагували двічі розчином $NaHCO_3$ (50 мл), один раз розчином хлориду натрію (50 мл і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в ДХМ і очищали шляхом хроматографії (0-20 % етилацетат:гексан) з одержанням 2-бром-1-(4-бромнафталін-1-іл)-етанону (6,67 г, 51 %) у вигляді темно-коричневої твердої речовини.

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромонафталін-1-іл)-2-оксоетил]ефіру 1-трет-бутиловий ефір: Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (4,85 г) розчиняли в ацетонітрилі (65 мл) і додавали триетиламін (3,09 мл). Додавали розчин 2-бром-1-(4-бромнафталін-1-іл)-етанону (6,60 г) в ацетонітрилі (35 мл). Реакційну суміш перемішували 90 хвилин і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в ДХМ (50 мл), екстрагували один раз водою (20 мл) і один раз розчином $NaHCO_3$ (20 мл) і упарювали у вакуумі з одержанням концентрованої рідини. Розчин очищали шляхом хроматографії (0-50 % етилацетат:гексан) і упарювали у вакуумі з одержанням піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромонафталін-1-іл)-2-оксоетил]ефіру 1-трет-бутилового ефіру (8,95 г, 95 %) у вигляді темно-коричневої твердої речовини.

2-[5-(4-Бромнафталін-1-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромонафталін-1-іл)-2-оксоетил]ефіру 1-трет-

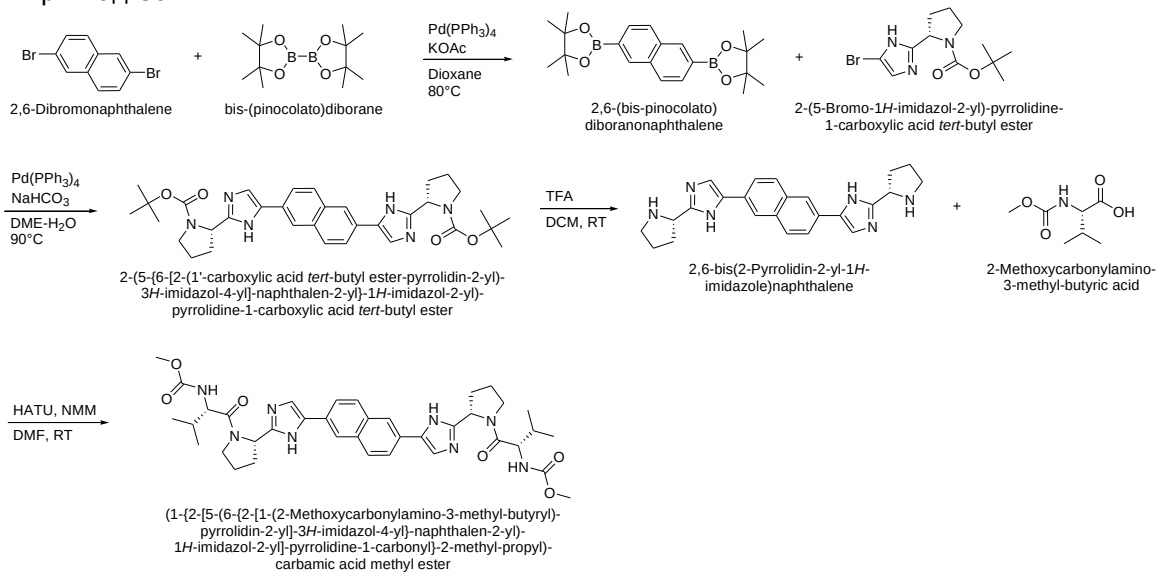
бутилового ефіру (8,80 г) і ацетат амонію (7,51 г) суспендували в ксилолах. Реакційну суміш перемішували при 140 °С впродовж 15 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в етилацетаті (50 мл) і екстрагували двічі водою (20 мл) і один раз розчином хлориду натрію (20 мл). Масло розчиняли в ДХМ, очищали шляхом хроматографії (0-50 % етилацетат:гексани) і упарювали у вакуумі з одержанням 2-[5-(4-бромнафталін-1-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (4,34 г, 52 %) у вигляді темно-коричневої твердої речовини.

5-(4-Бромнафталін-1-іл)-2-піролідин-2-іл-1Н-імідазол: 2-[5-(4-бром-нафталін-1-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,00 г) розчиняли в ДХМ (12 мл) і додавали ТФА (4 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 3 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в ДХМ (10 мл) і екстрагували насиченим розчином $NaHCO_3$ (30 мл). А тверду речовину збирали шляхом вакуумного фільтрування, промивали ДХМ і сушили у вакуумі з одержанням 5-(4-бромнафталін-1-іл)-2-піролідин-2-іл-1Н-імідазолу (0,940 г, неочищ.) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

(1-{2-[5-(4-Бромнафталін-1-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 5-(4-бромнафталін-1-іл)-2-піролідин-2-іл-1Н-імідазол (0,925 г), 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,441 г) і HATU (1,00 г) розчиняли в безводному ДМФА (15 мл) і додавали N-метилморфолін (0,497 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 30 хвилин і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в ДХМ, очищали шляхом хроматографії (0-100 % етилацетат:гексани) і упарювали у вакуумі з одержанням (1-{2-[5-(4-бром-нафталін-1-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,814 г, 72 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-1-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:(1-{2-[5-(4-бромнафталін-1-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,115 г), [2-метил-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,111 г) і $NaHCO_3$ (0,0623 г) розчиняли в суміші 1,2-диметоксіетану (3 мл) і воді (1 мл). Розчин дегазували азотом і додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,0114 г). Реакційну суміш перемішували при 85 °С впродовж 16 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в етилацетаті (10 мл) і екстрагували двічі водою (10 мл) і один раз розчином хлориду натрію (10 мл). Розчин упарювали, розчиняли в ДМФА, очищали обернено-фазовою ВЕРХ (5-70 % ацетонітрил:вода) і ліофілізували з одержанням [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-1-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,037 г, 21 %) у вигляді білої твердої речовини: ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, ($CHCl_3$-d_1) δ:8,9 (m, 1Н), 7,6 (m, 2Н), 7,4 (m, 5Н), 7,0 (m, 2Н), 6,8 (m, 2Н), 5,8 (m, 2Н), 5,3 (m, 2Н), 4,3 (m, 2Н), 4,0 (m, 4Н), 3,6 (s, 6Н), 2,4 (m, 6Н), 2,0 (m, 6Н), 0,8 (m, 12Н); МС (ESI) m/z 789 $[M+H]^+$.

Приклад CJ



2,6-(Біс-піноколато) диборанонафталін: 2,6-дибромонафталін (10,2 г), біс-(піноколато)диборан (37,3 г) і ацетату калію (18,0 г) розчиняли в 1,4-діоксані (250 мл), і розчин

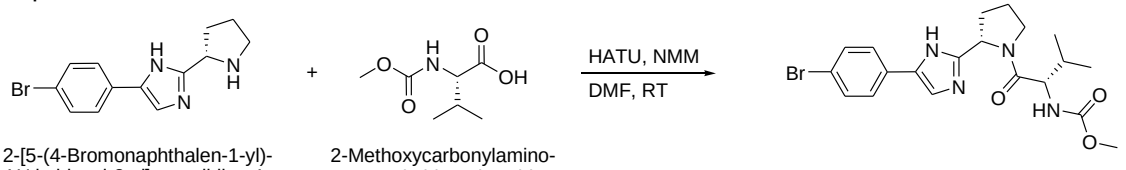
дегазували азотом. Додавали $Pd(PPh_3)_4$ (3,13 г) і перемішували реакційну суміш при 80 °С впродовж 20 годин. Суспензію піддавали вакуумному фільтруванню, і тверду речовину промивали етилацетатом з одержанням 2,6-(біс-піноколато)диборанонафталін (7,71 г, 58 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

2-(5-{6-[2-(1'-Карбонової кислоти трет-бутиловий ефір-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:2,6-(біс-піноколато)диборанонафталін (0,501 г), 2-(5-бром-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,885 г), і $NaHCO_3$ (0,562 г) розчиняли в суміші 1,2-диметоксіетандихлорметан (15 мл) і воді (5 мл). Розчин дегазували азотом і додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,0935 г). Реакційну суміш перемішували при 90 °С впродовж 16 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в ДХМ (20 мл) і екстрагували двічі водою і один раз розчином хлориду натрію. Розчин упарювали, перекристалізовували з етилацетату і сушили у вакуумі з одержанням 2-(5-{6-[2-(1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,365 г, 46 %) у вигляді білої твердої речовини.

2,6-Біс(2-піролідин-2-іл-1Н-імідазол)нафталін: 2-(5-{6-[2-(1'-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,365 г) розчиняли в дихлорметані (3 мл) і додавали ТФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 27 годин, нагрівали до 40 °С впродовж 3 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в ДХМ (10 мл) і екстрагували насиченим розчином $NaHCO_3$ (30 мл). Тверду речовину збирали шляхом вакуумного фільтрування, промивали ДХМ і сушили у вакуумі з одержанням 2,6-біс(2-піролідин-2-іл-1Н-імідазол)нафталіну (0,180 г, 74 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:2,6-біс(2-піролідин-2-іл-1Н-імідазол)нафталін (0,170 г), 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (0,168 г) і HATU (0,378 г) розчиняли в безводному ДМФА (3 мл) і додавали N-метилморфолін (0,188 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 30 хвилин і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в ДМФА, очищали обернено-фазовою ВЕРХ (5-70 % ацетонітрил:вода) і ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,051 г, 17 %) у вигляді білої твердої речовини: ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (ДМСО-d_6) δ:8,3 (s, 2Н), 8,1 (s, 2Н), 8,0 (m, 4Н), 7,3 (d, J=11,2, 2Н), 5,1 (m, 2Н), 4,1 (m, 2Н), 3,9 (m, 4Н), 3,5 (s, 6Н), 2,4 (m, 1Н), 2,0 (m, 5Н), 0,8 (m, 12Н); МС (ESI) m/z 713 $[M+H]^+$.

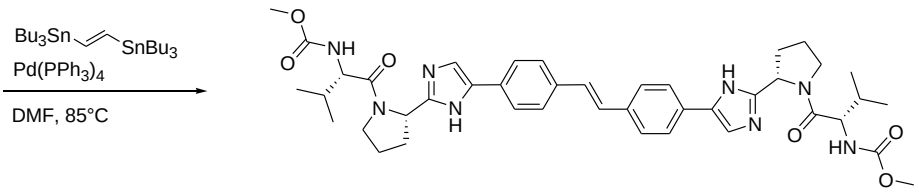
Приклад СК



2-[5-(4-Bromonaphthalen-1-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

(1-{2-[5-(4-Bromonaphthalen-1-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



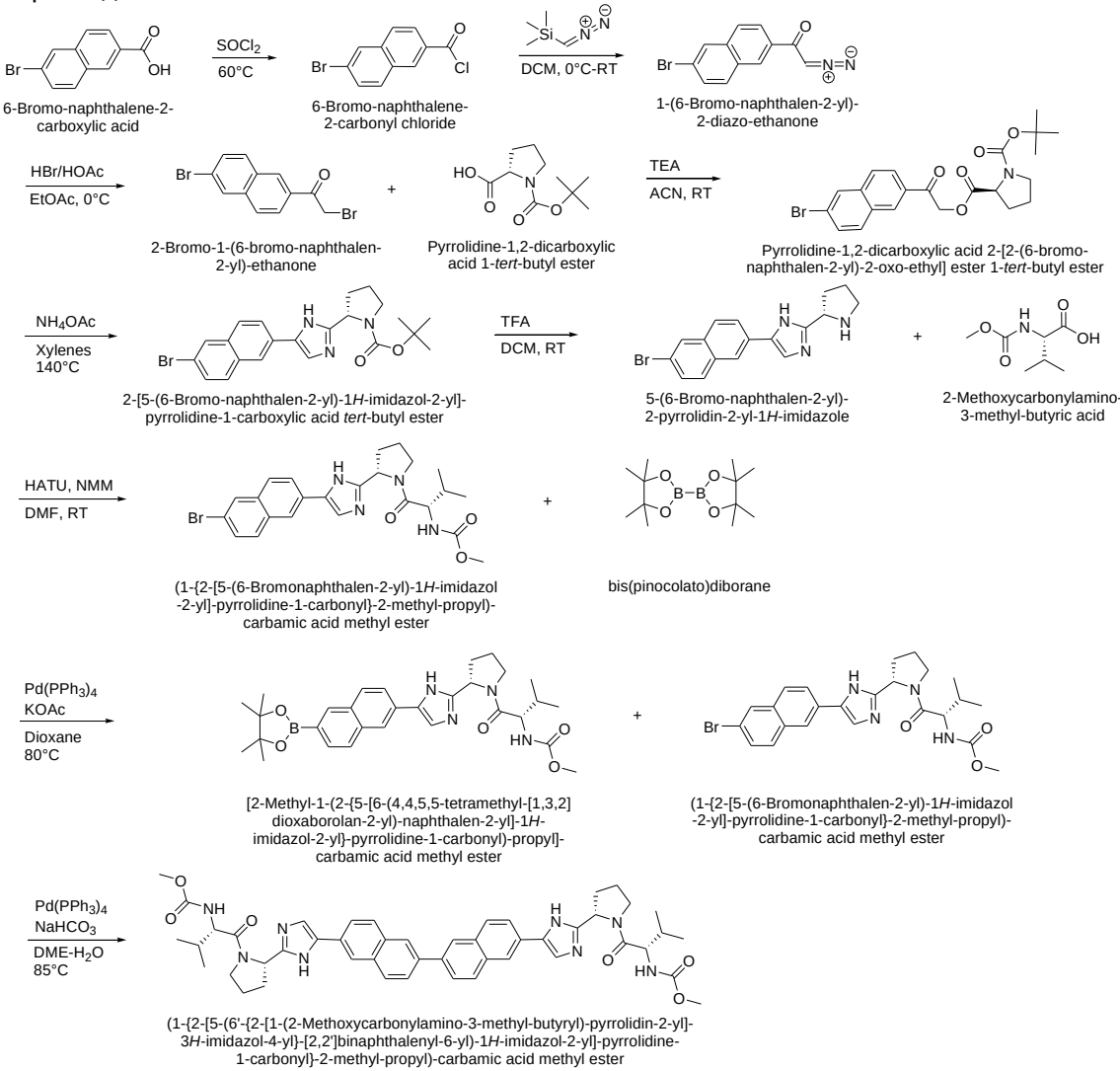
{1-[2-(5-{4-[2-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-vinyl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Бромонафталін-1-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[5-(4-бромонафталін-1-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (3,80 г), 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (2,57 г) і HATU (5,88 г) розчиняли в безводному ДМФА (85 мл), і N-метилморфолін (2,86 мл) додавали. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища

впродовж 22 годин і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в дихлорметані, очищали шляхом хроматографії (0-50 % етилацетат:гексани) і упарювали у вакуумі з одержанням (1-{2-[5-(4-бромонафталін-1-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (6,10 г, неочищ.) у вигляді темно-коричневої твердої речовини.

{1-[2-(5-{4-[2-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-вініл]-феніл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: (1-{2-[5-(4-бромнафталін-1-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (1,01 г) розчиняли в безводному ДМФА (13 мл) і додавали (E)-біс(трибутилетаніл)етен (0,585 мл). Розчин дегазували азотом і додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,0401 г). Реакційну суміш перемішували при 85 °C впродовж 17 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в ДМФА, очищали обернено-фазовою ВЕРХ (5-70 % ацетонітрил:вода) і ліофілізували з одержанням {1-[2-(5-{4-[2-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-вініл]-феніл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (25 мг, 1,5 %) у вигляді білої твердої речовини: ^{1}H-ЯМР:300 МГц, (ДМСО-d_6) δ:8,0 (s, 2H), 7,8 (m, 8H), 7,4 (s, 2H), 7,3 (d, J=9,9, 2H), 5,1 (t, J=6,9, 2H), 4,1 (t, J=6,9, 2H), 3,8 (m, 4H), 3,8 (m, 2H), 3,5 (s, 6H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 6H), 0,8 (m, 12H); МС (ESI) m/z 765 $[M+H]^+$.

Приклад CL



6-Bromo-naphthalene-2-carboxylic acid

6-Bromo-naphthalene-2-carbonyl chloride

1-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-2-diazo-ethanone

2-Bromo-1-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-ethanone

Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester

Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester

2-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-2-pyrrolidin-2-yl-1*H*-imidazole

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

(1-{2-[5-(6-Bromonaphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

bis(pinocolato)diborane

[2-Methyl-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(6-Bromonaphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-[2,2']binaphthalenyl-6-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

6-Бромнафталін-2-карбонілхлорид: 6-бромнафталін-2-карбонову кислоту (25,1 г) суспендували в тіонілхлориді (200 мл), перемішували при 60 °C впродовж 16 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в дихлорметані (50 мл) і упарювали у вакуумі з одержанням 6-бромонафталін-2-карбоніл хлориду (27,0 г, неочищ.) у вигляді білої твердої речовини.

1-(6-Бромнафталін-2-іл)-2-діазоетанон: 6-бромнафталін-2-карбоніл хлорид (27,0 г, неочищ.) розчиняли в дихлорметані (330 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали розчин TMS в діазометані

(100 мл, 2 М в ДХМ) і видаляли водяну ванну. Реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин і упарювали у вакуумі з одержанням 1-(6-бромонафталін-2-іл)-2-діазоетанону (34,7 г, неочищ.) у вигляді оранжевого твердої речовини.

2-Бром-1-(6-бромнафталін-2-іл)-етанон: 1-(6-бромонафталін-2-іл)-2-діазоетанон (34,7 г) розчиняли в етилацетаті (500 мл) і додавали розчин бромводневої кислоти (21,1 мл, 5,7 М в оцтовій кислоті) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували 3 години, додавали розчин $NaHCO_3$ (200 мл) і перемішували суміш 10 хвилин розчин в етилацетаті екстрагували двічі розчином $NaHCO_3$ (50 мл), один раз розчином хлориду натрію (50 мл) і упарювали у вакуумі з одержанням 2-бром-1-(6-бромнафталін-2-іл)-етанону (33,0 г, неочищ.) у вигляді темно-коричневої твердої речовини.

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(6-бромнафталін-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір: Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (24,0 г) розчиняли в ацетонітрилі (330 мл) і додавали триетиламін (15,6 мл). Додавали розчин 2-бром-1-(6-бромнафталін-2-іл)-етанон (33,0 г) в ацетонітрилі (170 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 3 днів і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в дихлорметані (100 мл), екстрагували водою (50 мл) і розчином $NaHCO_3$ (50 мл) і упарювали у вакуумі з одержанням концентрованої рідини. Розчин очищали шляхом хроматографії (0-30 % етилацетат:гексан) і упарювали у вакуумі з одержанням піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(6-бромнафталін-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (39,2 г, 84 %) у вигляді темно-коричневої твердої речовини.

2-[5-(6-Бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(6-бромнафталін-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (39,0 г) і ацетат амонію (40,1 г) суспендували в ксилолах (420 мл). Реакційну суміш перемішували при 140 °С впродовж 15 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в дихлорметані (300 мл), екстрагували двічі водою (50 мл) і один раз розчином хлориду натрію (50 мл) і упарювали у вакуумі з одержанням 2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (30,3 г, 81 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

5-(6-бромнафталін-2-іл)-2-піролідин-2-іл-1Н-імідазол: 2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (5,03 г) розчиняли в дихлорметані (75 мл) і додавали ТФА (25 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 5 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в дихлорметані (50 мл) і екстрагували насиченим розчином $NaHCO_3$ (50 мл). Тверду речовину збирали шляхом вакуумного фільтрування, промивали дихлорметаном і сушили у вакуумі з одержанням 5-(6-бромнафталін-2-іл)-2-піролідин-2-іл-1Н-імідазолу (98 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

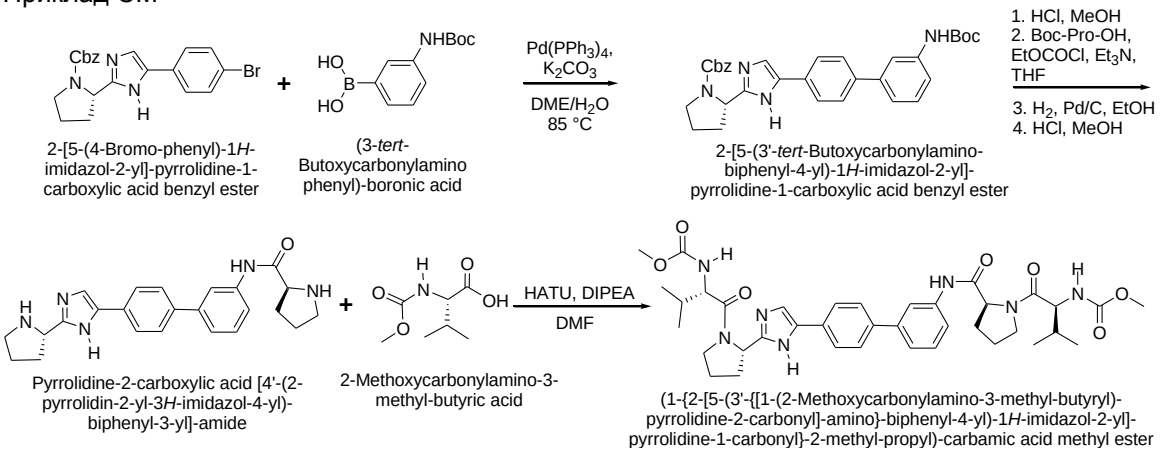
(1-{2-[5-(6-Бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:5-(6-бромнафталін-2-іл)-2-піролідин-2-іл-1Н-імідазол (3,80 г), 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (2,21 г) і HATU (5,06 г) розчиняли в безводному ДМФА (75 мл) і додавали N-метилморфолін (2,68 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 16 годин і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в дихлорметані, очищали шляхом хроматографії (0-100 % етилацетат:гексани) і упарювали у вакуумі з одержанням (1-{2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,814 г, 72 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

[2-Метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:(1-{2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (3,02 г), біс-(піноколато)диборан (3,18 г) і ацетат калію (1,52 г) розчиняли в 1,4-діоксані (40 мл) і дегазували отриманий розчин азотом. Додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,285 г), перемішували реакційну суміш при 80 °С впродовж 20 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в дихлорметані (50 мл), екстрагували насиченим розчином $NaHCO_3$ (50 мл) і упарювали у вакуумі. Масло розчиняли в дихлорметані, очищали шляхом хроматографії (0-10 % ізопропанол:дихлорметан) і упарювали у вакуумі з одержанням [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (3,65 г, неочищ.) у вигляді жовтої твердої речовини.

(1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-[2,2']бінафталініл-6-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: (1-{2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-

2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,174 г), [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,202 г) і $NaHCO_3$ (0,108 г) розчиняли в суміші 1,2-диметоксіетан (6 мл) і воду (2 мл). Розчин дегазували азотом і додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,0176 г). Реакційну суміш перемішували при 85 °С впродовж 16 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в етилацетаті (10 мл) і екстрагували двічі водою (10 мл) і один раз розчином хлориду натрію (10 мл). Розчин упарювали, розчиняли в ДМФА, очищали обернено-фазовою ВЕРХ (5-70 % ацетонітрил:вода) і ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-[2,2']бінафталініл-6-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,050 г, 16 %) у вигляді білої твердої речовини: ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (MeOH-d_4) δ: 8,3 (m, 4H), 8,1 (m, 6H), 8,0 (s, 2H), 7,8 (d, J=9,4, 2H), 5,3 (m, 2H), 4,3 (d, J=9,0, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,7 (s, 6H), 2,6 (m, 2H), 2,2 (m, 6H), 0,9 (m, 12H); МС (ESI) m/z 839 $[M+H]^+$.

Приклад СМ



2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester

(3-*tert*-Butoxycarbonylamino phenyl)-boronic acid

2-[5-(3'-*tert*-Butoxycarbonylamino-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester

Pyrrolidine-2-carboxylic acid [4'-(2-pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl)-biphenyl-3-yl]-amide

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

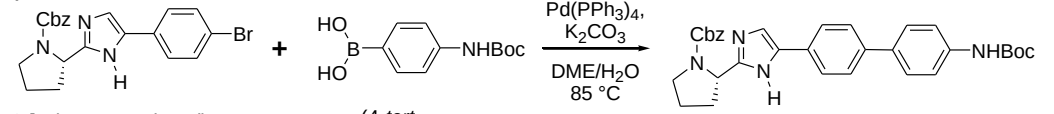
(1-{2-[5-(3'-{[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidine-2-carbonyl]-amino}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-[5-(3'-трет-Бутоксикарбоніламінобіфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір:2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (2,14 г, 5,01 ммоль), (3-трет-Бутоксикарбоніламінофеніл)-борну кислоту (1,19 г, 5,01 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (289 мг, 0,251 ммоль) і K_2CO_3 (5,5 мл 2 М водного розчину, 11,02 ммоль) змішували з 1,2-диметоксіетаном (20 мл). Суспензію перемішували при барботуванні N_2 через розчин впродовж 24 хвилин приєднували конденсатор-дефлегматор і нагрівали суспензію до 85 ˚С впродовж 17 годин потім її охолоджували, розбавляли етилацетатом (150 мл), промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили на сульфаті натрію і концентрували. Сирий продукт очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (25-50 % EtOAc/гексани) з одержанням 2-[5-(3'-трет-бутоксикарбоніламінобіфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (1,73 г, 64 %).

Піролідин-2-карбонова кислота [4'-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-3-іл]-амід: 2-[5-(3'-трет-Бутоксикарбоніламінобіфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (1,75 г, 3,25 ммоль) розчиняли в метанолі (40 мл) і додавали концентровану HCl (2 мл). Розчин перемішували при 50 ˚С впродовж 19 годин а потім концентрували до об'єму 10 мл, вливали в насичений $NaHCO_3$ (60 мл). Органічну фазу екстрагували 3 рази 30 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили сульфатом натрію і концентрували. Частину одержаного залишку (515 мг, 1,17 ммоль) розчиняли в ТГФ (2 мл) в окремій колбі, по краплях додавали етилхлорформіат (0,134 мл, 1,41 ммоль) до перемішуваного при 0 ˚С розчину Boc-Pro-OH (303 мг, 1,41 ммоль) і триетиламіну (0,197 мл, 1,41 ммоль) в ТГФ (4 мл). Через 10 хвилин, за допомогою канюлі додавали розчин біфенілвмісної сполуки, потім споліскували 2 мл ТГФ. Після додавання суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 70 хвилин, суміш розбавляли етилацетатом (60 мл) і промивали водою і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили на сульфаті натрію і концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (25-50 % EtOAc/гексани) з одержанням Boc-Pro-вмісної сполуки (470 мг, 63 %). Цей матеріал розчиняли в етанолі (40 мл) і додавали 10 % Pd/C (300 мг), після чого колбу закупорювали і під'єднували мішок, що містив газоподібний водень. В септу поміщали голку з отвором на 30 с, що забезпечувало барботування водню через розчин. Через 13 год. суміш фільтрували на CELITE і концентрували. Порцію залишку (177 мг, 0,353 ммоль) розчиняли в метанолі (20 мл) і додавали концентровану HCl (2 мл). Суміш перемішували при 60 ˚С, а потім концентрували з одержанням піролідин-2-карбонова кислота [4'-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-3-іл]-аміду (142 мг, 100 %).

(1-{2-[5-(3'-{[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Піролідин-2-карбонової кислоти [4'-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-3-іл]-амід (142 мг, 0,353 ммоль), 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (124 мг, 0,706 ммоль) і HATU (295 мг, 0,777 ммоль) суспендували в ДМФА (7 мл) і охолоджували до 0 ˚С, після чого додавали DIPEA (0,615 мл, 3,53 ммоль). Через 80 хвилин суміш нагрівали до кімнатної температури, потім фільтрували і очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням (1-{2-[5-(3'-{[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (50 мг, 20 %):^{1}Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц) 10,11 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,0 гц, 2H), 7,80-7,56 (m, 3H), 7,41-7,29 (m, 4H), 5,90 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,82 (m, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,54 (m, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 6H), 0,96-0,82 (m, 12H); МС (ESI) m/z 716 $[M+H]^+$.

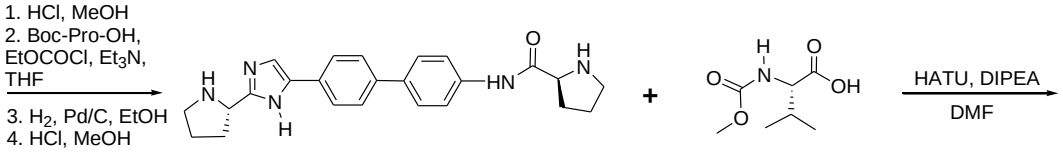
Приклад CN



2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester

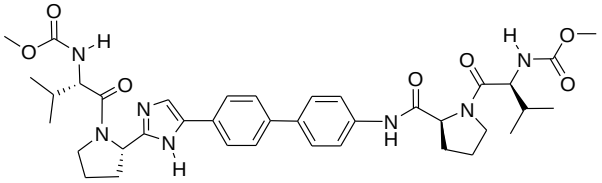
(4-*tert*-Butoxycarbonylamino phenyl)-boronic acid

2-[5-(4'-*tert*-Butoxycarbonylamino-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester



Pyrrolidine-2-carboxylic acid [4'-(2-pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl)-biphenyl-4-yl]-amide

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



(1-{2-[5-(4'-{[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidine-2-carbonyl]-amino}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

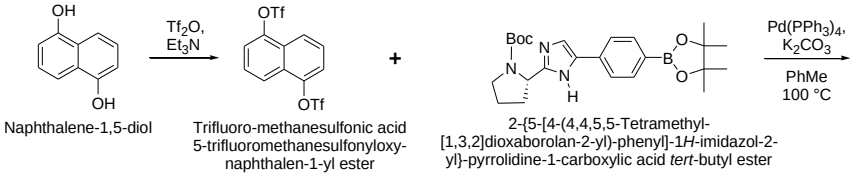
2-[5-(4'-Трет-бутоксикарбоніламіно-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір: 2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (2,31 г, 5,42 ммоль), (4-трет-Бутоксикарбоніламінофеніл)-борну кислоту (1,28 г, 5,42 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (313 мг, 0,271 ммоль) і K_2CO_3 (6 мл 2М водного розчину, 11,92 ммоль) змішували з 1,2-диметоксіетаном (20 мл). Суспензію перемішували при барботуванні азоту через розчин впродовж 14 хвилин приєднували конденсатор-дефлегматор і нагрівали суспензію до 85 ˚С впродовж 15 годин потім її охолоджували, розбавляли етилацетатом (150 мл), промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили на сульфаті натрію і концентрували. Сирий продукт очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (25-50 % EtOAc/гексани) з одержанням 2-[5-(4'-трет-бутоксикарбоніламіно-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (1,20 г, 41 %).

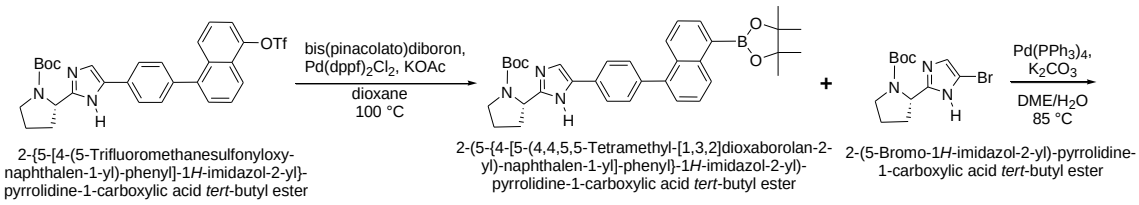
Піролідин-2-карбонова кислота [4'-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-амід: 2-[5-(4'-трет-бутоксикарбоніламіно-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (1,75 г, 3,25 ммоль) розчиняли в метанолі (40 мл) і додавали концентровану HCl (2 мл). Розчин перемішували при 50 ˚С впродовж 19 годин, а потім концентрували до об'єму 10 мл, вливали в насичений $NaHCO_3$ (60 мл). Органічну фазу екстрагували 3 рази 30 мл дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили сульфатом натрію і концентрували. Частину одержаного залишку (963 мг, 2,20 ммоль) розчиняли в ТГФ (4 мл) в окремій колбі, по краплях додавали етилхлорформіат (0,231 мл, 2,24 ммоль) додавали до перемішуваного при 0 ˚С розчину Boc-Pro-OH (568 мг, 2,64 ммоль) і триетиламіну (0,368 мл, 2,69 ммоль) в ТГФ (6 мл). Через 10 хвилин, за допомогою канюлі додавали розчин біфенілвмісної сполуки, а потім споліскували 2 мл ТГФ. Після додавання суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 70 хвилин суміш розбавляли етилацетатом (60 мл) і промивали водою і розчином хлориду натрію.

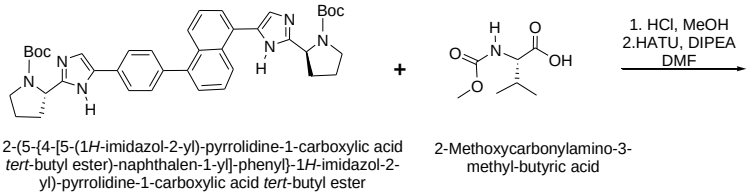
Органічну фазу сушили на сульфаті натрію і концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (25-50 % EtOAc/гексани) з одержанням Boc-Pro-вмісної сполуки (470 мг, 63 %). Цей матеріал розчиняли в етанолі (40 мл) і додавали 10 % Pd/C (300 мг), після чого колбу закупорювали і під'єднували мішок, що містив газоподібний водень. В септу на 30 хв. вставляли голку з отвором, що забезпечувало барботування водню через розчин. Через 14 год. суміш фільтрували через CELITE і концентрували. Порцію залишку (169 мг, 0,337 ммоль) розчиняли в метанолі (20 мл) і додавали концентровану HCl (2 мл). Суміш перемішували при 60 ˚C, а потім концентрували з одержанням піролідин-2-карбонова кислота [4'-(2-піролідин-2-іл-3H-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-аміду (135 мг, 100 %).

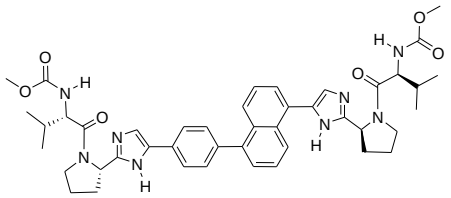
(1-{2-[5-(4'-{[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Піролідин-2-карбонова кислота [4'-(2-піролідин-2-іл-3H-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-амід (135 мг, 0,337 ммоль), 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (118 мг, 0,674 ммоль) і HATU (282 мг, 0,741 ммоль) суспендували в ДМФА (6 мл) і охолоджували до 0 ˚C, після чого додавали DIPEA (0,470 мл, 2,70 ммоль). Через 60 хвилин суміш нагрівали до кімнатної температури, потім фільтрували і очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням (1-{2-[5-(4'-{[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-карбоніл]-аміно}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (136 мг, 56 %). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц) 10,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, J=4,5 гц, 4H), 7,70 (d, J=4,5 гц, 4H), 7,30 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,16-1,84 (m, 10H), 0,92 (d, J=6,7 гц, 3H), 0,86 (d, 6,5 гц, 3H), 0,80 (d, J=6,9 гц, 3H), 0,75 (d, J=6,6 гц, 3H); МС (ESI) m/z 716 $[M+H]^+$.

Приклад CO









[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-1-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

Трифторметансульфонової кислоти 5-трифторметансульфонілоксинафталін-1-іл ефір: Нафталін-1,5-діол (1 г, 6,25 ммоль) розчиняли в дихлорметані (25 мл) і додавали триетиламін (2,6 мл, 18,73 ммоль) і ангідрид трифторметанової кислоти (1,58 мл, 9,86 ммоль). Після перемішування впродовж 16 год. Розбавляли етилацетатом суміш (250 мл) і промивали водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили на сульфаті натрію, концентрували і очищали шляхом колонкової хроматографії на

силікагелі (0 % до 10 % EtOAc/гексани) з одержанням Трифторметансульфонової кислоти 5-трифторметансульфонілоксинафталін-1-ілового ефіру (957 мг, 48 %).

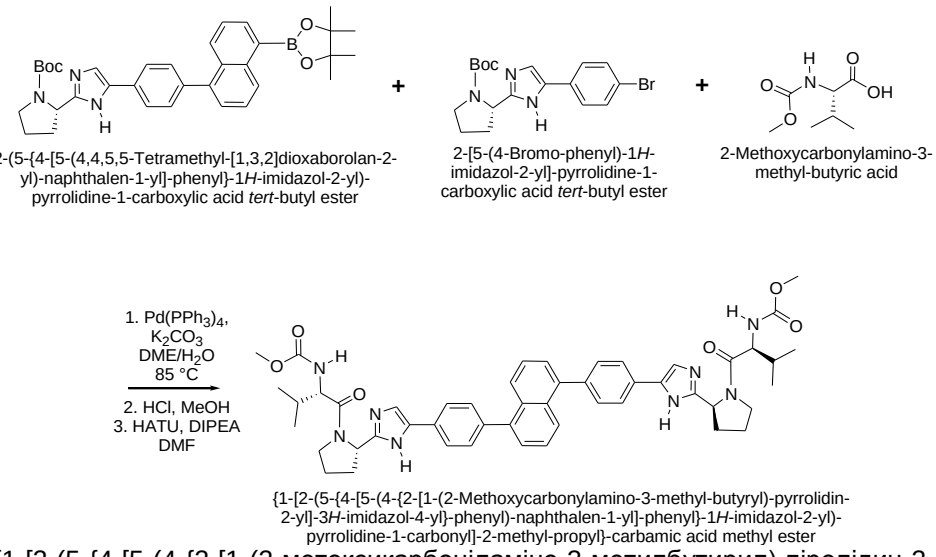
2-{5-[4-(5-Трифторметансульфонілоксинафталін-1-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-{5-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,30 г, 2,96 ммоль), Трифторметансульфонової кислоти 5-трифторметансульфонілокси-нафталін-1-ілового ефіру (982 мг, 2,31 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (134 мг, 0,116 ммоль) і карбонат калію (639 мг, 4,62 ммоль) суспендували в толуолі. Після дегазування азотом впродовж 28 хвилин перемішувану суспензію нагрівали до 100 ˚C впродовж 18 годин потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (250 мл), промивали водою, розчином хлориду натрію, сушили на сульфаті магнію і концентрували. Отриманий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (0 % до 60 % EtOAc/гексани) з одержанням 2-{5-[4-(5-трифторметансульфонілокси-нафталін-1-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,09 г, 80 %).

2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нафталін-1-іл]-феніл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-{5-[4-(5-трифторметансульфонілокси-нафталін-1-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (468 мг, 0,796 ммоль), біс(пінаколато)дибор (202 мг, 0,796 ммоль), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (29 мг, 0,0398 ммоль) і ацетат калію (234 мг, 2,39 ммоль) суспендували в діоксані (4 мл) і нагрівали до 100 ˚C впродовж 90 хвилин після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100 мл) і промивали водою і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували. Отриманий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (40 % до 60 % EtOAc/гексани) з одержанням 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-1-іл]-феніл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (450 мг, 100 %).

2-(5-{4-[5-(1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір)-нафталін-1-іл]-феніл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-1-іл]-феніл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (159 мг, 0,281 ммоль), 2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (178 мг (0,562 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (65 мг, 0,0562 ммоль) і K_2CO_3 (0,281 мл 2M водного розчину, 0,562 ммоль) змішували в 1,2-диметоксіетані (3 мл) і дегазували барботованим N_2 впродовж 12 хвилин суміш потім нагрівали до 85 ˚C впродовж 22 годин, після чого охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (50 мл) і промивали водою і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (80 % до 100 % EtOAc/гексани) з одержанням 2-(5-{4-[5-(1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру)-нафталін-1-іл]-феніл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (42 мг, 22 %).

[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-нафталін-1-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-(5-{4-[5-(1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру)-нафталін-1-іл]-феніл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (41 мг, 0,0607 мг) розчиняли в метанолі (5 мл) і додавали концентровану HCl (1 мл) додавали. Суміш перемішували при 60 ˚C впродовж 2 годин, після чого охолоджували і концентрували. До залишку додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (32 мг, 0,182 ммоль), HATU (51 мг, 0,133 ммоль) і ДМФА (2 мл). Суміш охолоджували до 0 ˚C і додавали DIPEA (0,063 мл, 0,364 ммоль). Через 30 хвилин, додавали воду (1 мл) і суміш фільтрували і очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням [1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-нафталін-1-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (17,6 мг, 38 %). ^{1}H ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) 8,03 (d, Jм=8,6 гц, 1H), 7,98 (d, J=8,6 гц, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,72-7,57 (m, 6H), 7,16 (m, 1H), 5,28 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,11 (m, 3H), 3,86 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,30-2,04 (m, 8H), 0,95-0,89 (m, 12H); МС (ESI) m/z 789 $[M+H]^+$.

Приклад CP



2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-1-yl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

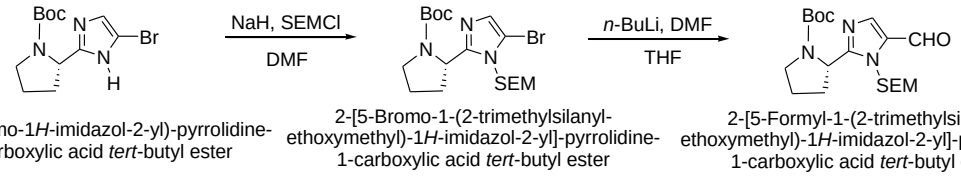
2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-1-yl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-1-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-1-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (98 мг, 0,173 ммоль), 2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (102 мг, 0,260 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (40 мг, 0,035 ммоль) і карбонат калію (0,173 мл 2М водного розчину, 0,346 ммоль) суспендували в 1,2-диметоксіетан. Суміш дегазували впродовж 10 хвилин, потім нагрівали до 85 ˚С впродовж 4 годин потім вміст охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (50 мл), промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили на сульфаті магнію і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (80-100 % EtOAc/гексани) з одержанням {1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-1-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (28 мг, 22 %). Продукт Судзукі розчиняли в метанолі (5 мл) і обробляли додавали концентровану HCl (1 мл). Суміш нагрівали до 60 ˚С впродовж 100 хвилин, після чого охолоджували і концентрували. До залишку додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (20 мг, 0,112 ммоль), HATU (31 мг, 0,0821 ммоль) і ДМФА (2 мл). Перемішувану суміш охолоджували до 0 ˚С, потім додавали DIPEA (0,033 мл, 0,187 ммоль). Через 50 хвилин реакційну суміш розбавляли 1 мл води і очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням {1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-1-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (12 мг, 38 %) ^{1}Н ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) 7,89-7,87 (m, 4H), 7,80-7,78 (m, 4H), 7,49-7,41 (m, 8H), 5,22 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,40-2,19 (m, 6H), 2,11-2,03 (m, 4H), 0,96 (d, J=6,6 гц, 6H), 0,92 (d, J=6,6 гц, 6H); МС (ESI) m/z 865 $[M+H]^+$.

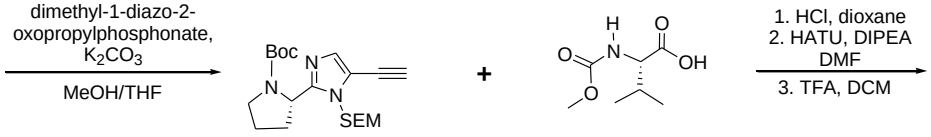
Приклад CQ



2-(5-Bromo-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

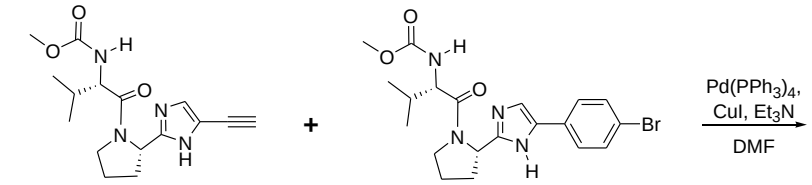
2-[5-Bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[5-Formyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



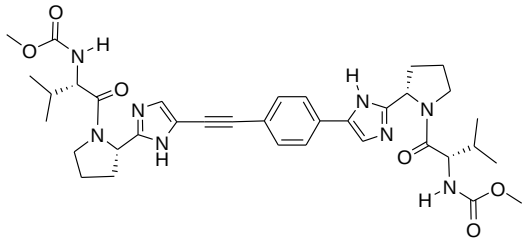
2-[5-Ethynyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



{1-[2-(5-Ethynyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-[5-Бром-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-(5-бром-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (4 г, 12,65 ммоль) розчиняли в ДМФА і охолоджували до 0 ˚С. Додавали NaH (658 мг 60 % дисперсія в мінеральному маслі, 16,45 ммоль) і витримували реакційну суміш впродовж 13 хвилин, з наступним додаванням SEMCl (2,7 мл, 15,18 ммоль) і нагріванням до кімнатної температури. Через 16 год. реакцію гасили водою, розбавляли етилацетатом (300 мл) і промивали водою і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (10 % до 30 % EtOAc/гексани) з одержанням 2-[5-бром-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (4,67 г, 83 %).

2-[5-Форміл-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-[5-бром-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (3,804 г, 8,52 ммоль) розчиняли в ТГФ (42 мл) і охолоджували до -78 ˚С. Додавали по краплях n-BuLi (3,4 мл 2,5 М розчину в гексані, 8,52 ммоль) впродовж 3 хвилин. Через 65 хвилин додавали ДМФА (4 мл) і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 75 хвилин додавали насичений водний розчин хлориду амонію (50 мл) і весь вміст колби вливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували 3 рази діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари сушили на сульфаті магнію, концентрували і очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (30 % до 70 % EtOAc/гексани) з одержанням 2-[5-форміл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,50 г, 45 %).

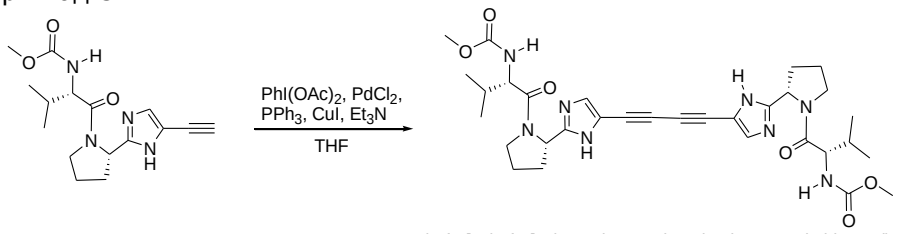
2-[5-Етиніл-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-[5-форміл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,625 г, 4,11 ммоль) і диметил-1-діазо-2-оксопропілфосфонат (1,056 г, 5,50 ммоль) розчиняли в 1:1 МеОН/ТГФ (10 мл) і карбонат калію

(1,14 г, 8,25 ммоль) додавали. Після перемішування впродовж 200 хвилин додавали ще карбонату калію (1,14 г, 8,25 ммоль). 45 хвилин потому реакційну суміш вливали в 100 мл суміші 1:1 вода/насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували 3 рази діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушили сульфатом магнію і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (20 %- 45 % EtOAc/гексани) з одержанням 2-[5-етиніл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,234 г, 77 %).

{1-[2-(5-Етиніл-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[5-етиніл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,002 г, 2,56 ммоль) розчиняли в діоксані (5 мл) і 4 M HCl в діоксані (5 мл) додавали. Реакційну суміш перемішували впродовж 3 годин і концентрували. До залишку додавали 2-Метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (561 мг, 3,20 ммоль), HATU (1,22 г, 3,20 ммоль) і ДМФА (15 мл). Перемішувану реакційну суміш охолоджували до 0 ˚C і DIPEA (2,23 мл, 12,8 ммоль) додавали). Після перемішування впродовж 3 год. реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і розчином хлориду натрію. Об'єднані органічні шари сушили на сульфаті магнію і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (40-75 % EtOAc/гексани) з одержанням спряженої сполуки (741 мг, 65 % в 2 етапи). Цей матеріал розчиняли в дихлорметані (10 мл) і додавали ТФА (5 мл). Перемішувану реакційну суміш нагрівали до рефлюксу впродовж 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і вливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували 3 рази дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили на сульфаті магнію і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % MeOH/DMC) з одержанням {1-[2-(5-етиніл-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (525 мг, 100 %).

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-(5-етиніл-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (46 мг, 0,144 ммоль), (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (78 мг, 0,173 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (17 мг, 0,0144 ммоль), CuI (5 мг, 0,0288 ммоль) і триетиламін (0,200 мл, 1,44 ммоль) суспендували в ДМФА (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 ˚C впродовж 2 годин, потім додавали 1 мл води і суміш очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (24 мг, 24 %). ^{1}H ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) 7,65 (d, J=8,2 гц, 2H), 7,45 (d, J=8,2 гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 2H), 4,01-3,79 (m, 4H), 3,66 (s, 6H), 2,37-2,00 (m, 10H), 0,99-0,89 (m, 12H); МС (ESI) m/z 687 $[M+H]^+$.

Приклад CR



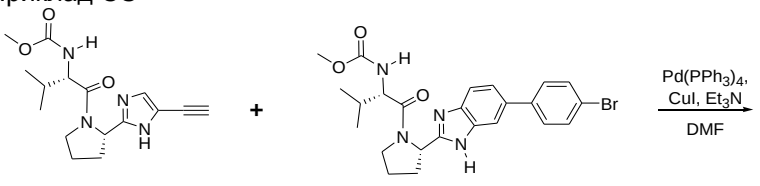
{1-[2-(5-Ethynyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-buta-1,3-diynyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-бута-1,3-діініл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Триетиламін (0,270 мл, 1,92 ммоль) додавали до суміші {1-[2-(5-етиніл-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (61 мг, 0,192 ммоль), $PhI(OAc)_2$ (247 мг, 0,766 ммоль), $PdCl_2$ (7 мг, 0,0389 ммоль), PPh_3 (30 мг, 0,115 ммоль) і CuI (7 мг, 0,0389 ммоль) в ТГФ (2 мл). Через 50 хвилин реакційну суміш фільтрували, концентрували і очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-бута-1,3-діініл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (3 мг, 5 %). ^{1}H ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) 7,33 (s, 2H), 6,95 (d, J=8,3 гц, 2H), 5,07 (m, 2H),

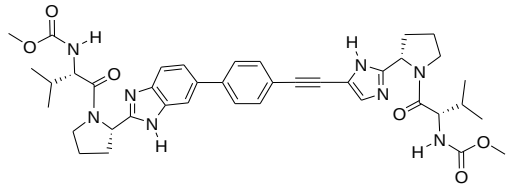
4,18 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,64 (s, 6H), 2,31-1,98 (m, 10H), 1,02-0,87 (m, 12H); МС (ESI) m/z 635 $[M+H]^+$.

Приклад CS



{1-[2-(5-Ethynyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

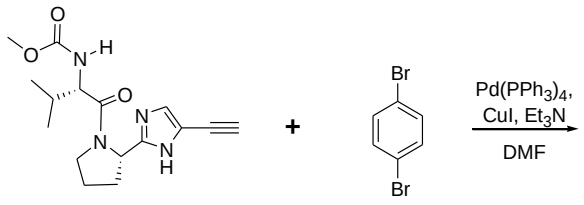
(1-{2-[6-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-ylethynyl}-phenyl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

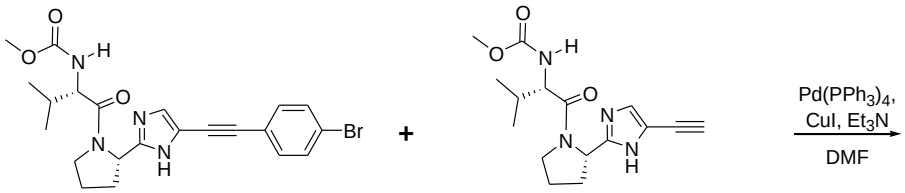
(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-ілетиніл}-феніл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-(5-етиніл-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (62 мг, 0,195 ммоль), (1-{2-[6-(4-бромфеніл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (73 мг, 0,146 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (11 мг, 0,00975 ммоль), CuI (4 мг, 0,0195 ммоль) і триетиламін (0,271 мл, 1,95 ммоль) суспендували в ДМФА (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °С впродовж 3 годин, потім додавали 1 мл води і суміш очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-ілетиніл}-феніл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (12 мг, 11 %). ^{1}Н ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) 7,66-7,64 (m, 2H), 7,59-7,50 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,28-4,19 (m, 2H), 4,04-3,82 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,43-2,01 (m, 10H), 0,99-0,87 (m, 12H); МС (ESI) m/z 737 $[M+H]^+$.

Приклад CT



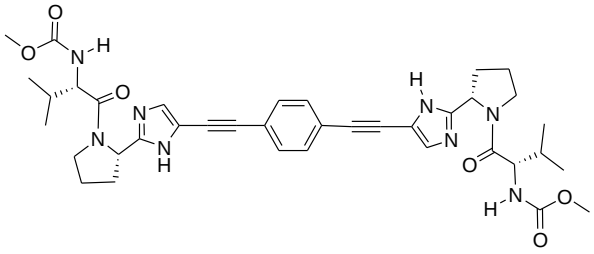
{1-[2-(5-Ethynyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

1,4-Dibromo-benzene



(1-{2-[5-(4-Bromo-phenylethynyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

{1-[2-(5-Ethynyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

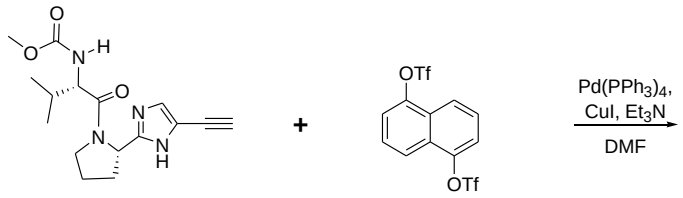


(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-ylethynyl}-phenylethynyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Бромфенілетиніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-(5-етиніл-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (57 мг, 0,179 ммоль), 1,4-дибромобензол (211 мг, 0,895 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг, 0,00895 ммоль), CuI (3 мг, 0,0179 ммоль) і триетиламін (0,249 мл, 1,79 ммоль) суспендували в ДМФА (2 мл) і суміш дегазували впродовж 10 хвилин азотом. Реакційну суміш перемішували при 80 ˚С впродовж 70 хвилин, після чого розбавляли 20 мл етилацетату і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили сульфатом магнію і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (0 %- 5 % MeOH/ДХМ) з одержанням (1-{2-[5-(4-бромфенілетиніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (43 мг, 51 %).

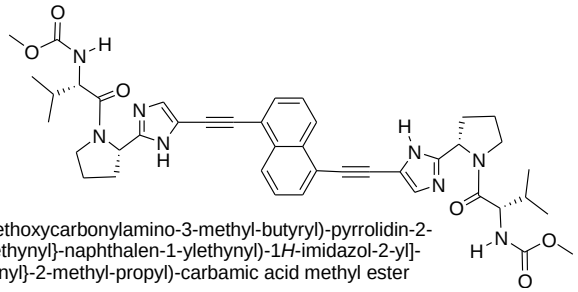
(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-ілетиніл}-фенілетиніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-(5-етиніл-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (49 мг, 0,154 ммоль), (1-{2-[5-(4-бромфенілетиніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (43 мг, 0,0908 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг, 0,00908 ммоль), CuI (2 мг, 0,00908 ммоль) і триетиламін (0,127 мл, 0,908 ммоль) суспендували в ДМФА (2 мл) і суміш дегазували впродовж 10 хвилин азотом. Реакційну суміш перемішували при 80 ˚С впродовж 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали мурашину кислоту (0,1 мл) і воду (1 мл) і суміш очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-ілетиніл}-фенілетиніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (11 мг, 17 %). ^{1}Н ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) 7,46 (d, J=3,9 гц, 4Н), 7,25 (s, 2Н), 6,96 (d, J=8,4 гц, 2Н), 5,10 (m, 2Н), 4,20 (m, 2Н), 3,97 (m, 2Н), 3,83 (m, 2Н), 3,64 (s, 6Н), 2,32-2,00 (m, 10Н), 0,98-0,88 (m, 12Н); МС (ESI) m/z 711 $[M+H]^+$.

Приклад CU



{1-[2-(5-Ethynyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

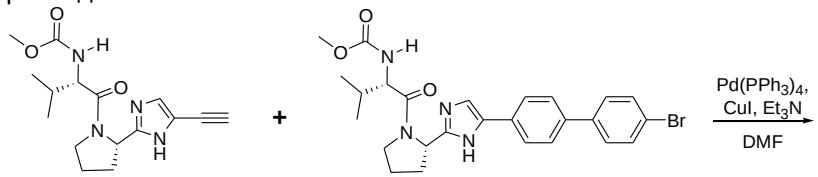
Trifluoro-methanesulfonic acid 5-trifluoromethanesulfonyloxy-naphthalen-1-yl ester



(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-ylethynyl}-naphthalen-1-ylethynyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

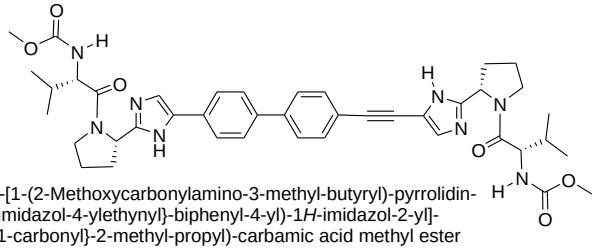
(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-ілетиніл}-нафталін-1-ілетиніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-(5-етиніл-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (98 мг, 0,207 ммоль), трифторметансульфонової кислоти 5-трифторметансульфонілокси-нафталін-1-ілового ефіру (29 мг, 0,0683 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (12 мг, 0,0104 ммоль), CuI (2 мг, 0,0104 ммоль) і триетиламін (0,144 мл, 1,04 ммоль) суспендували в ДМФА (2 мл) і суміш дегазували впродовж 10 хвилин азотом. Реакційну суміш перемішували при 80 ˚С впродовж 90 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали мурашину кислоту (0,1 мл) і воду (1 мл) і суміш очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням (1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-ілетиніл}-нафталін-1-ілетиніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (30 мг, 58 %). ^{1}Н ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) 8,38 (d, =8,2 гц, 2Н), 7,71 (d, J=7,2 гц, 2Н), 7,57-7,51 (m, 2Н), 7,35 (s, 2Н), 6,96 (d, J=8,4 гц, 2Н), 5,13 (m, 2Н), 4,20 (m, 2Н), 3,95 (m, 2Н), 3,83 (m, 2Н), 3,63 (s, 6Н), 2,33-1,98 (m, 10Н), 0,97-0,87 (m, 12Н); МС (ESI) m/z 761 $[M+H]^+$.

Приклад CV



{1-[2-(5-Ethynyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4'-Bromo-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

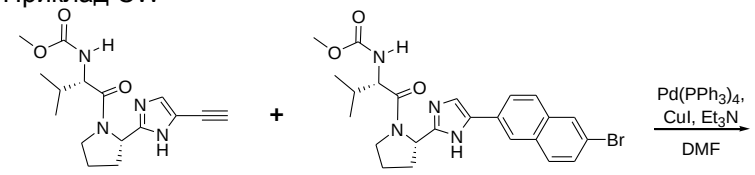


(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-ylethynyl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-ілетиніл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-(5-етиніл-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (44 мг, 0,138 ммоль), (1-{2-[5-(4'-бромбіфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (67 мг, 0,128 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (15 мг, 0,0128 ммоль), CuI (2 мг, 0,0128 ммоль) і триетиламін (0,180 мл, 1,28 ммоль) суспендували в ДМФА (2 мл), і суміш дегазували впродовж 10 хвилин азотом. Реакційну суміш перемішували при 80 ˚С впродовж 15 годин, потім охолоджували до кімнатної

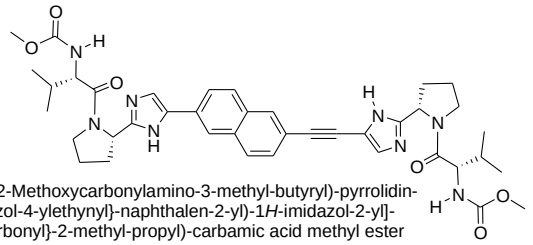
температури. Додавали мурашину кислоту (0,1 мл) і воду (1 мл) і суміш очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-ілетиніл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (12 мг, 12 %). ^{1}Н ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) 7,73 (d, J=8,4 гц, 2Н), 7,66-7,64 (m, 4 Н), 7,52 (d, J=8,2 гц, 2Н), 7,35 (s, 1Н), 7,24 (s, 1Н), 6,98 (m, 2Н), 5,18 (m, 1Н), 5,11 (m, 1Н), 4,26-4,19 (m, 2Н), 4,01-3,80 (m, 4Н), 3,65 (s, 6Н), 2,37-2,01 (m, 10Н), 1,00-0,88 (m, 12Н); МС (ESI) m/z 763 $[M+H]^+$.

Приклад CW



{1-[2-(5-Ethynyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

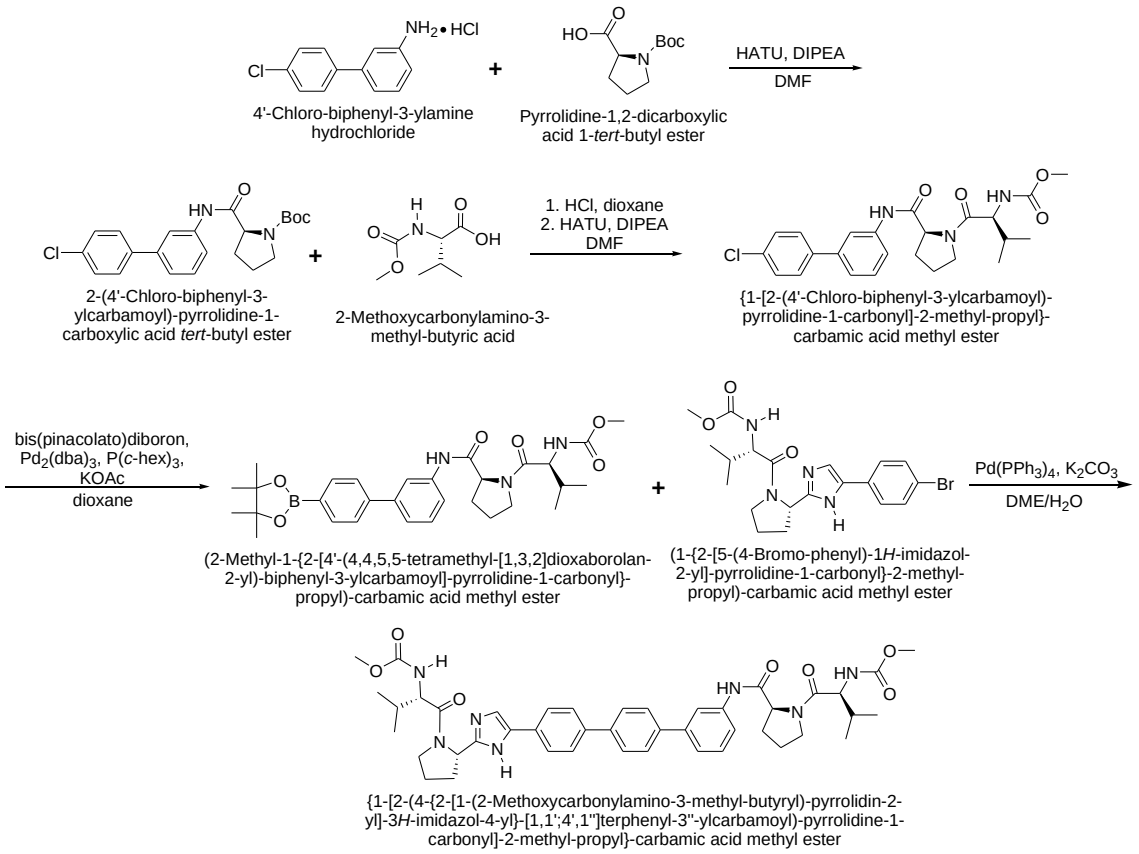
(1-{2-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-ylethynyl}-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-ілетиніл}-нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-(5-етиніл-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (53 мг, 0,166 ммоль), (1-{2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (100 мг, 0,200 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (19 мг, 0,0166 ммоль), CuI (3 мг, 0,0166 ммоль) і триетиламін (0,230 мл, 1,66 ммоль) суспендували в ДМФА (2 мл) і суміш дегазували впродовж 10 хвилин азотом. Реакційну суміш перемішували при 80 ˚С впродовж 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали мурашину кислоту (0,1 мл) і воду (1 мл) і суміш очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-ілетиніл}-нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (24 мг, 20 %). (ДМСО-d6, 400 МГц) 12,00-11,85 (m, 2Н), 7,99-7,83 (m, 4Н), 7,64 (s, 1Н), 7,48 (m, 1Н), 7,42 (s, 1Н), 7,29 (m, 2Н), 5,10 (m, 1Н), 5,03 (m, 1Н), 4,06 (m, 2Н), 3,82-3,76 (m, 4Н), 3,54 (s, 6Н), 2,15-1,97 (m, 10Н), 0,94-0,81 (m, 12Н); МС (ESI) m/z 737 $[M+H]^+$.

Приклад CX



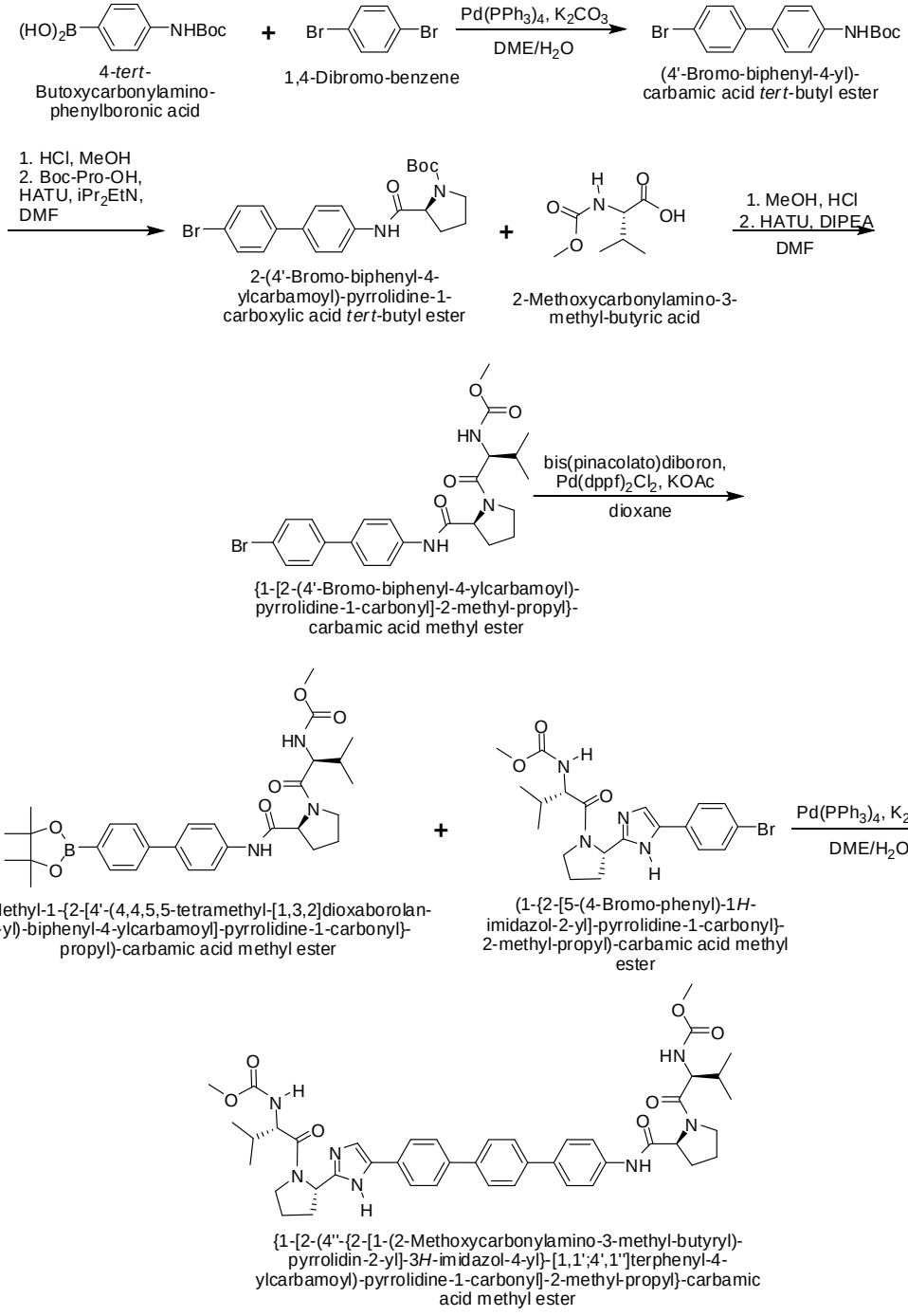
2-(4'-Хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 4'-хлорбіфеніл-3-іламін гідрохлорид (1 г, 4,16 ммоль), Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (1,08 г, 5,00 ммоль) і HATU (2,06 г, 5,41 ммоль) суспендували в ДМФА (20 мл) і додавали DIPEA (2,20 мл, 12,5 ммоль). Суміш перемішували впродовж 16 годин, після чого розбавляли етилацетатом (250 мл) і промивали водою і розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (25-45 % EtOAc/гексани) з одержанням 2-(4'-хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,66 г, 99 %).

{1-[2-(4'-Хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-(4'-хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,66 г, 4,14 ммоль) розчиняли в метанолі (20 мл) і додавали концентровану HCl (4 мл) додавали. Суміш перемішували при 50 ˚С впродовж 80 хвилин, після чого охолоджували і концентрували. Залишок обробляли 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляною кислотою (870 мг, 4,97 ммоль) і HATU (2,05 г, 5,38 ммоль) і розбавляли в ДМФА (20 мл). Суміш охолоджували до 0 ˚С і DIPEA (3,60 мл, 20,7 ммоль). Через 100 хвилин реакційну суміш розбавляли етилацетатом (250 мл) і промивали водою і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували. Отриманий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (50-80 % EtOAc/гексани) з одержанням {1-[2-(4'-хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (1,83 г, 96 % за 2 етапи).

(2-Метил-1-{2-[4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-біфеніл-3-ілкарбамоїл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-(4'-хлор-біфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловой ефір (409 мг, 0,893 ммоль), біс(пінаколато)дибор (249 мг, 0,982 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (20 мг, 0,0223 ммоль), трис(циклогескил)фосфін (30 мг, 0,107 ммоль) і ацетат калію (131 мг, 1,34 ммоль) суспендували в діоксані (5 мл) і дегазували азотом впродовж 4 хвилин перемішувану суспензію нагрівали до 80 ˚С впродовж 14 годин, після чого охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (250 мл) і промивали водою і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (55-85 % EtOAc/гексани) з одержанням (2-метил-1-{2-[4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-біфеніл-3-ілкарбамоїл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (491 мг, 100 %).

{1-[2-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-[1,1';4',1"]терфеніл-3"-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: (2-метил-1-{2-[4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-біфеніл-3-ілкарбамоїл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (135 мг, 0,246 ммоль), (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (110 мг, 0,246 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (14 мг, 0,0123 ммоль) і 2 М водний розчин карбонату калію (0,246 мл, 0,492 ммоль) дегазували в 1,2-диметоксіетані (2,5 мл) впродовж 13 хвилин перемішувану суспензію нагрівали до 85 °С впродовж 3 годин, потім концентрували, кип'ятили в ДМФА/вода і очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням {1-[2-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-[1,1';4',1"]терфеніл-3"-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (10 мг, 5 %) (MeOH-d4, 400 МГц) 7,90 (s, 1H), 7,82-7,66 (m, 8H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,02-3,73 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,36-2,02 (m, 10H), 1,15-0,88 (m, 12H); МС (ESI) m/z 792 $[M+H]^+$.

Приклад CY



(4'-Бромбіфеніл-4-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір: 4-трет-бутоксикарбоніламіно-фенілборну кислоту (500 мг, 2,11 ммоль), 1,4-дибромбензол (2,00 г, 8,44 ммоль) $Pd(PPh_3)_4$ (122 мг, 0,106 ммоль) і 2М водний розчин карбонату калію (4,2 мл, 8,44 ммоль) дегазували в 1,2-диметоксіетані (20 мл) впродовж 10 хвилин перемішувану суспензію нагрівали до 80 ˚С впродовж 3 годин, після чого розбавляли етилацетатом (60 мл) і промивали водою і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (0 %- 20 % EtOAc/гексани) з одержанням (4'-бромбіфеніл-4-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (430 мг, 59 %).

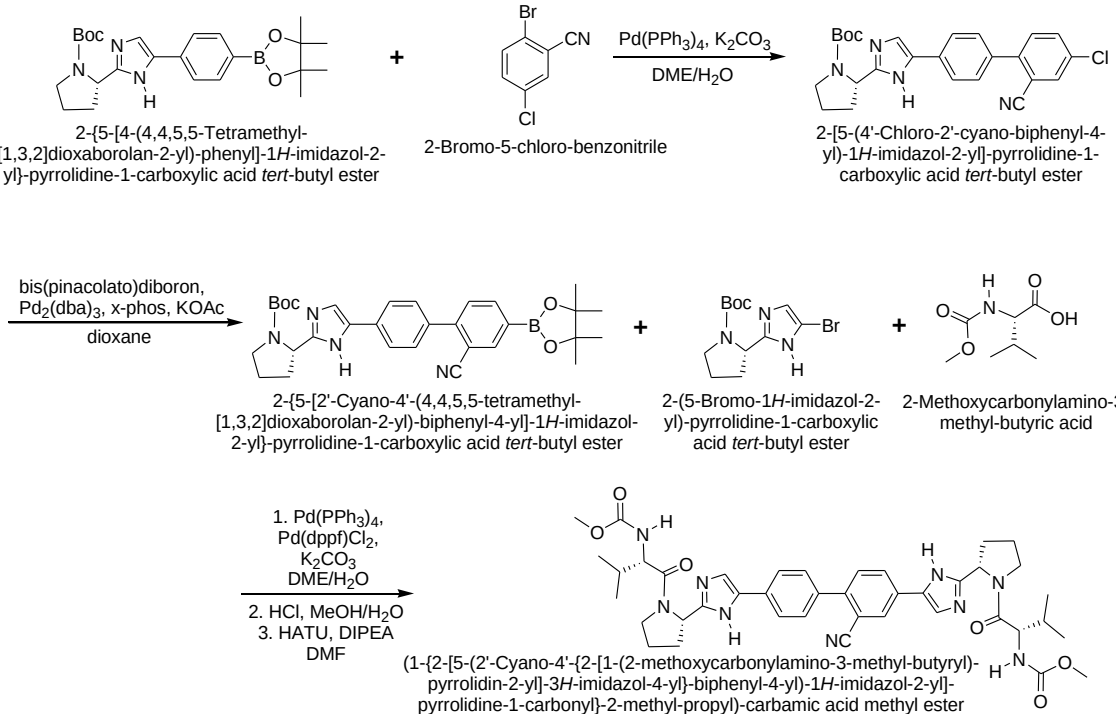
2-(4'-Бромбіфеніл-4-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: (4'-бромбіфеніл-4-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (407 мг, 1,17 ммоль) розчиняли в метанолі (10 мл) і додавали концентровану HCl (2 мл) додавали. Розчин перемішували при 60 ˚С впродовж 1 години, потім концентрували. Сирий залишок обробляли Boc-Pro-OH (302 мг, 1,40 ммоль) і HATU (578 мг, 1,52 ммоль) і суспендували в ДМФА (6 мл). Додавали DIPEA (1,02 мл, 5,85 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 4 годин, після чого її розбавляли етилацетатом (200 мл) і промивали водою і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (30 % до 55 % EtOAc/гексани) з одержанням 2-(4'-бромбіфеніл-4-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (496 мг, 95 % за 2 етапи).

{1-[2-(4'-Бромбіфеніл-4-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-(4'-бромбіфеніл-4-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (496 мг, 1,11 ммоль) розчиняли в метанолі і додавали концентровану HCl (2 мл). Розчин перемішували при 60 ˚С впродовж 30 хвилин, потім концентрували. Отриманий залишок обробляли 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляною кислотою (233 мг, 1,33 ммоль), HATU (549 мг, 1,44 ммоль) і ДМФА (10 мл). Після охолодження цієї суміші до 0 ˚С додавали DIPEA (0,970 мл, 5,55 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 5 годин, після чого розбавляли етилацетатом (150 мл) і промивали водою і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували. Отриманий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (70 % до 90 % EtOAc/гексани) з одержанням {1-[2-(4'-бромбіфеніл-4-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (520 мг, 93 % за 2 етапи).

2-Метил-1-{2-[4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-біфеніл-4-ілкарбамоїл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-(4'-бромбіфеніл-4-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (154 мг, 0,307 ммоль), біс(пінаколато)дибор (156 мг, 0,613 ммоль), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (11 мг, 0,0154 ммоль) і ацетат калію (90 мг, 1,21 ммоль) суспендували в діоксані і дегазували впродовж 15 хвилин перемішувану реакційну суміш нагрівали до 100 ˚С впродовж 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (100 мл) і промивали водою і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (70 % до 90 % EtOAc/гексани) з одержанням (2-метил-1-{2-[4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-біфеніл-4-ілкарбамоїл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (127 мг, 75 %).

{1-[2-(4''-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-[1,1';4',1'']терфеніл-4-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: (2-метил-1-{2-[4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-біфеніл-4-ілкарбамоїл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (102 мг, 0,227 ммоль), (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (125 мг, 0,227 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (13 мг, 0,0114 ммоль) і 2М водний розчин карбонату калію (0,227 мл, 0,454 ммоль) дегазували в 1,2-диметоксіетані (2 мл) впродовж 15 хвилин перемішувану суспензію нагрівали до 85 ˚С впродовж 4 годин, потім концентрували, кип'ятили в ДМФА/вода і очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням {1-[2-(4''-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-[1,1';4',1'']терфеніл-4-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (49 мг, 27 %). (ДМСО-d6, 400 МГц) 11,78 (s, 1Н), 10,14 (s, 1Н), 7,82-7,67 (m, 11Н), 7,52 (d, J=1,8 гц, 1Н), 7,34-7,28 (m, 2Н), 5,08 (m, 1Н), 4,49 (m, 1Н), 4,05 (m, 2Н), 3,81 (m, 3Н), 3,64 (m, 1Н), 3,54 (s, 3Н), 3,53 (s, 3Н), 2,17-1,88 (m, 10Н), 0,97-0,85 (m, 12Н); МС (ESI) m/z 792 $[M+H]^+$.

Приклад CZ



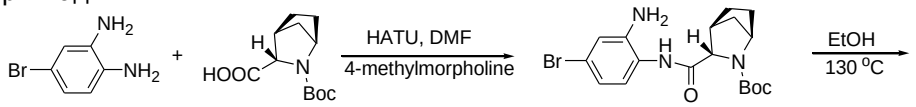
2-[5-(4'-Хлор-2'-ціанобіфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (2 г, 4,55 ммоль), 2-бром-5-хлорбензонітрил (985 мг, 4,55 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (263 мг, 0,228 ммоль) і 2М водний розчин карбонату калію (4,6 мл, 9,2 ммоль) суспендували в 1,2-метоксіетан (20 мл) і дегазували впродовж 10 хвилин перемішувану реакційну суміш нагрівали до 85 ˚С впродовж 21 годин, потім вливали в насичений водний розчин $NaHCO_3$ (250 мл). Водну фазу екстрагували 3 рази етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили на сульфаті магнію і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (65 % до 90 % EtOAc/гексани) з одержанням 2-[5-(4'-хлор-2'-ціанобіфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,65 г, 81 %).

2-{5-[2'-Ціано-4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-[5-(4'-хлор-2'-ціанобіфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,68 г, 3,74 ммоль), біс(пінаколато)дибор (1,43 г, 5,61 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (86 мг, 0,0935 ммоль), х-фом (214 мг, 0,449 ммоль) і ацетат калію (1,10 г, 11,22 ммоль) суспендували в діоксані (20 мл) і дегазували впродовж 10 хвилин азотом. Перемішувану реакційну суміш нагрівали до 90 ˚С впродовж 15 годин, після чого охолоджували і фільтрували через шар кремнію, елюючи етилацетатом до видалення цільового продукту. Рідину концентрували і отриманий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (55-80 % EtOAc/гексани) з одержанням 2-{5-[2'-ціано-4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,57 г, 78 %).

(1-{2-[5-(2'-Ціано-4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-{5-[2'-ціано-4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,60 г, 2,96 ммоль), 2-(5-бром-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (935 мг, 2,96 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (171 мг, 0,148 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (121 мг, 0,148 ммоль) і 2М водний розчин карбонату калію (3 мл, 6 ммоль) суспендували в 1,2-диметоксіетані і дегазували впродовж 11 хвилин перемішувану реакційну суміш нагрівали до 85 ˚С впродовж 100 хвилин, потім вливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію (200 мл) і екстрагували 3 рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили на сульфаті магнію і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (5 % до 10 % MeOH/ДХМ) з одержанням продукту сполучення Судзукі (438 мг, 23 %). Цей матеріал (174 мг, 0,268 ммоль) обробляли 4 М HCl в діоксані (4 мл). Через погану розчинність додавали 2 мл дихлорметану і 4 мл ДМФ. Після перемішування впродовж 40 хвилин суміш концентрували. Сирий залишок обробляли 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляною кислотою (103 мг, 0,590 ммоль), HATU

(255 мг, 0,670 ммоль) і ДМФА (5 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали DIPEA (0,470 мл, 2,68 ммоль) і перемішували реакційну суміш впродовж 4 годин, потім вливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію (200 мл) і екстрагували 3 рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили на сульфаті магнію і концентрували. Сирий залишок кип'ятили в ДМФА і воді і очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням (1-{2-[5-(2'-ціано-4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (75 мг, 37 %). (MeOH-d4, 400 МГц) 8,19-7,35 (m, 11H), 5,18 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,03-4,86 (m, 4H), 3,65 (s, 6H), 2,37-2,00 (m, 10H), 1,00-0,90 (m, 12H); МС (ESI) m/z 764 $[M+H]^+$.

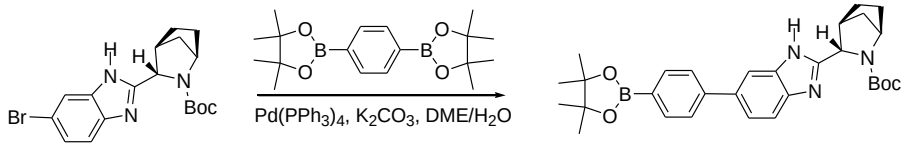
Приклад DA і DB



4-Bromo-benzene-1,2-diamine

2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid 2-*tert*-butyl ester

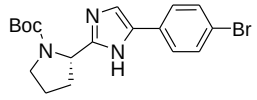
3-(2-Amino-4-bromo-phenylcarbamoyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester



3-(6-Bromo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

3-{6-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

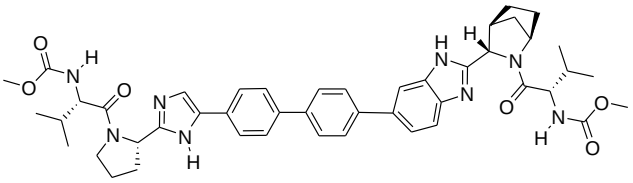
2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



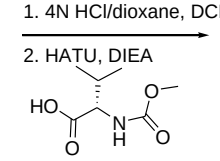
3-(6-{4'-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

+

3-(6-{4'-[2-(2-Boc-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl)-3*H*-benzoimidazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

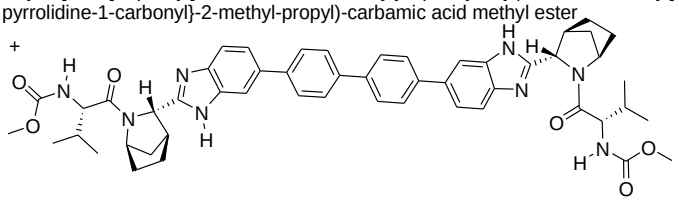


(1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

+



(1-{3-[6-(4'-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

3-(2-аміно-4-Бромфенілкарбамоїл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До розчину 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру (0,327 г, 1,36 ммоль, 1 екв.), 4-бромбензол-1,2-діаміну (0,507 г, 2,71 ммоль, 2 екв.) і 4-метилморфоліну (0,299 мл, 2 екв.) в 10 мл ДМФА додавали HATU (0,543 г, 1,05 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім концентрували. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали розбавленим водним

розчином $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію. Органічний шар концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 80 % етилацетат/гексан) з одержанням суміші регіоізомерів 3-(2-аміно-4-бромфенілкарбамоїл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

3-(6-Бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Описану вище суміш регіоізомерів 3-(2-аміно-4-бромфенілкарбамоїл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру розчиняли в етанолі і нагрівали до 130 °С в закупореній пробірці впродовж ночі і продовжували нагрівання при 170 °С впродовж 3 днів. Методом РХ-МС виявили цільовий продукт і продукт відщеплення (співвідношення приблизно 1:1). Суміш концентрували і розчиняли ДХМ. Додавали ди-трет-бутил дикарбонат (0,6 екв.) і перемішували реакційну суміш впродовж ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 80 % етилацетат/гексан) з одержанням 3-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,383 г, 72 %) у вигляді помаранчевої плівки.

3-{6-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 3-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (264 мг, 0,673 ммоль), Бензол-1,4-диборної кислоти дипіноколатового ефіру (5 екв., 3,36 г, 6,95 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (5 %, 39 мг) і 2М водний розчином карбонату калію (3 екв., 1,01 мл) в 5 мл ДМЕ нагрівали до 90 °С в атмосфері Ar впродовж 4 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли в етилацетаті і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 20-60 % етилацетат/гексан) з одержанням 3-{6-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (295 мг, вихід 85 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{30}H_{38}BN_3O_4$: 515,45; експеримент: 516,1 ($M+H^+$).

3-(6-{4'-[2-(1-трет-Бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір і 3-(6-{4'-[2-(2-Вос-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-бензімідазол-5-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (295 мг, 0,573 ммоль, 1 екв.), 3-{6-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (269 мг, 0,687 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (5 %, 33 мг) і 2М водного розчину карбонату калію (5 екв., 1,43 мл) в 5 мл ДМЕ нагрівали до 90 °С в атмосфері аргону впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували і розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 50-100 % етилацетат/гексан) з одержанням 3-(6-{4'-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (163 мг, вихід 40 %) і слідові кількості побічного продукту 3-(6-{4'-[2-(2-Вос-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-бензімідазол-5-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. РХ-МС-ESI$^-$3-(6-{4'-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру: розраховано для $C_{42}H_{48}N_6O_4$: 700,87; експеримент: 701,1 ($M+H^+$).

(1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DA) і (1-{3-[6-(4'-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DB): 4N HCl в діоксані (3 мл) додавали в суміш 3-(6-{4'-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і 3-(6-{4'-[2-(2-Вос-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-бензімідазол-5-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (163 мг, 0,233 ммоль) в 3 мл ДХМ і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (3 мл) і до цього розчину додавали 2-Метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (2,1 екв., 85 мг), 4-метилморфолін (6 екв., 0,15 мл), а потім HATU (2 екв., 181 мг). Реакційну суміш перемішували

при 0 °С впродовж 50 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % MeCN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DA) (102 мг) і побічного продукту (1-{3-[6-(4'-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-аза-біцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DB) (10,6 мг).

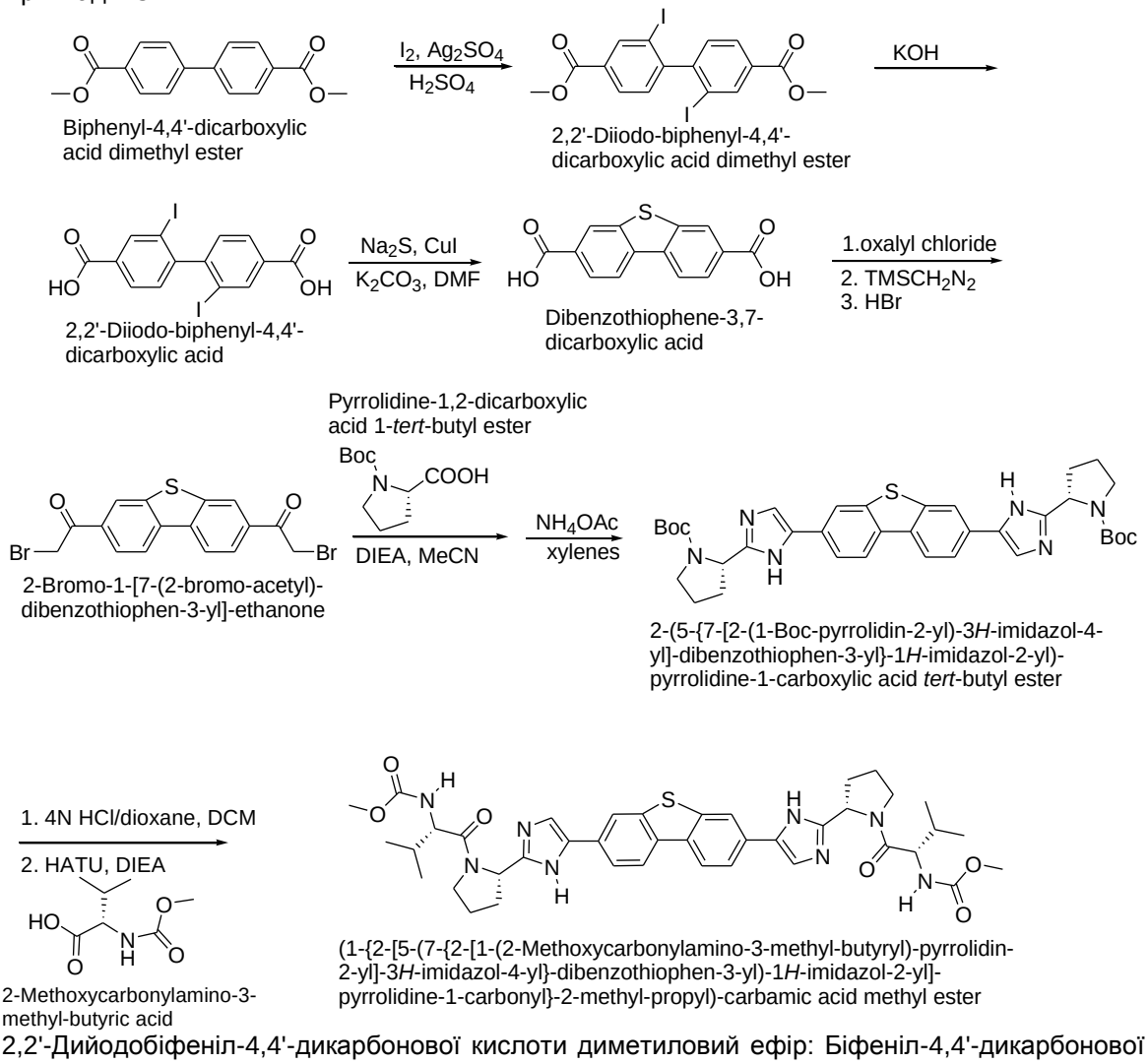
Приклад DA: ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,13 (s, 1Н), 7,95-7,80 (m, 12Н), 7,40-7,20 (m, 2Н), 5,18-5,10 (m, 1Н), 4,76(m, 1Н), 4,55(m, 1Н), 4,20-4,10 (m, 3Н), 3,92-3,78 (m, 3Н), 3,55(d, 6Н), 2,76 (m, 1Н), 2,40-1,55 (m, 10Н), 0,95-0,78 (m, 12 Н).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{54}N_8O_6$:814,97; експеримент: 815,4 ($M+H^+$).

Приклад DB (побічний продукт): ^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (ДМСО-d_6) δ:7,95-7,72 (m, 14Н), 7,38-7,24 (m, 2Н), 4,75 (m, 2Н), 4,55(m, 2Н), 4,24-4,16 (m, 3Н), 3,55(d, 6Н), 2,76 (m, 2Н), 2,40-1,55 (m, 9Н), 0,95-0,78 (m, 12 Н).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{52}H_{58}N_8O_6$: 891,07; експеримент: 891,4 ($M+H^+$).

Приклад DC



2,2'-Дийодобіфеніл-4,4'-дикарбонової кислоти диметиловий ефір: Біфеніл-4,4'-дикарбонової кислоти диметилового ефіру (5 г, 18,5 ммоль) і сульфат срібла (17 г, 54,5 ммоль) розчиняли в 60 мл концентрованою сірчаною кислотою при інтенсивному перемішуванні. Порціями додавали йод (11 г, 43,3 ммоль) з одержанням фіолетового розчину, який перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували, вливали в льодяну воду і розчин тіосульфату натрію. Утворювалася коричнева тверда речовина, яку фільтрували і сушили у вакуумі при 80 °С. Коричневу тверду

речовину екстрагували методом екстракції Сокслета із застосуванням метанолу двома партіями. Кристали збирали і сушили з одержанням жовтого твердого 2,2'-Дийодобіфеніл-4,4'-дикарбонової кислоти диметилового ефіру (5,7 г, 59 %).

2,2'-Дийодобіфеніл-4,4'-дикрбонова кислота: 2,2'-Дийодобіфеніл-4,4'-дикарбонової кислоти диметилового ефіру(3,24 г, 6,21 ммоль) розчиняли в 20 мл ТГФ і додавали KOH (1,02 г, 2,5 екв.), а потім 5 мл води. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш нагрівали до 50 °С впродовж 7 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Органічний розчинник видаляли шляхом роторного упарювання. Водний шар підкислювали концентрованою HCl з одержанням блідо-білої твердої речовини. Тверду речовину фільтрували і сушили у вакуумі впродовж ночі з одержанням продукту 2,2'-Дийодобіфеніл-4,4'-дикарбонової кислоти (2,74 г, вихід 89 %).

Дибензотіофен-3,7-дикрбонова кислота: Суміш 2,2'-Дийодобіфеніл-4,4'-дикарбонової кислоти (450 мг, 0,912 ммоль, 1 екв.) і карбонату калію (189 мг, 1,5 екв.) в 5 мл ДМФА нагрівали до 100 °С з одержанням червонувато-коричневої суміші. Додавали сульфід натрію (36 мг, 0,5 екв.) і йодид міді (I) (17 мг, 0,1 екв.) і нагрівали реакційну суміш до 150 °С під повільним потоком аргону Ar. Додавали CuI (100 мг), а потім сульфід натрію (100 мг). Реакційну суміш витримували при 150 °С впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляли 25 мл води і додавали активоване вугілля (10 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 10 хвилин, потім фільтрували через шар CELITE в 6N HCL (50 мл) і промивали водою. Утворювалася тверда речовина, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, промивали і сушили з одержанням продукту Дибензотіофен-3,7-дикарбонової кислоти (179 мг, 72 %).

2-Бром-1-[7-(2-бромацетил)-дибензотіофен-3-іл]-етанон: Суміш дибензотіофен-3,7-дикарбонової кислоти (179 мг, 0,644 ммоль), оксалілхлориду (0,56 мл, 6,44 ммоль) і 1 краплі ДМФА в 6 мл ДХМ перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Отриманий мутний жовтий розчин концентрували і упарювали з толуолом. Залишок суспендували в 6 мл ДХМ і охолоджували до 0 °С.) в реакційну суміш по краплях додавали TMS в діазометані (1 мл, 3 екв). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 години, а потім нагрівали до кімнатної температури впродовж ночі. Суміш концентрували з одержанням коричневої твердої речовини. Тверду речовину суспендували в 5 мл етилацетату і обробляли 5,7 М HBr в HOAc (0,28 мл, 2,5 екв.) при 0 °С. Суміш нагрівали до кімнатної температури впродовж 2 годин, а потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Додавали твердий бікарбонат натрію і перемішували впродовж 30 хвилин суміш розбавляли розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом 3 рази. Органічний шар концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 80 % етилацетат/гексан) з одержанням, з вмістом домішки, 2-бром-1-[7-(2-бромацетил)-дибензотіофен-3-іл]-етанону.

2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-дибензотіофен-3-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:

Суміш зазначеного вище, з вмістом домішки, 2-бром-1-[7-(2-бромацетил)-дибензотіофен-3-іл]-етанону, Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (2,1 екв.) і DIEA (2,07 екв.) в 5 мл MeCN перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували і розбавляли етилацетатом, промивали розчином хлориду натрію, сушили над $MgSO_4$ і концентрували.

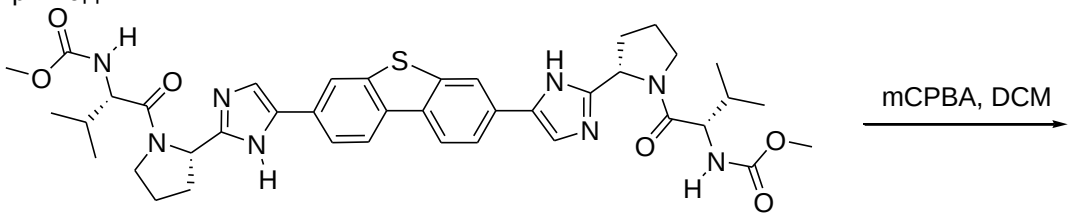
Залишок розчиняли в 1,5 мл ксилолів і додавали ацетат амонію (65 мг, 15 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 110 °С впродовж 2 днів. Суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Органічний шар концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % MeCN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням 2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-дибензотіофен-3-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (12,4 мг). РХ-МС-ESI: розраховано для $C_{36}H_{42}N_6O_4S$: 654,82; експеримент: 655,0 ($M+H^+$).

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-дибензотіофен-3-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DC): 4 N HCl в діоксані (1 мл)додавали в 2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-дибензотіофен-3-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (12,4 мг, 0,014 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (1 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (2,08 екв., 5,1 мг), 4-метилморфолін (6 екв., 9,2 мкл), а потім HATU (2,04 екв., 10,9 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 90 хвилин реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали препаративною

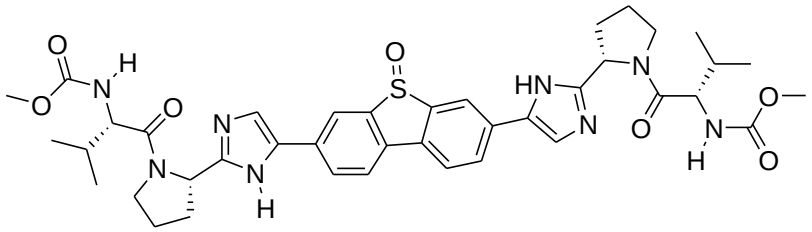
обернено-фазовою ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % MeCN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-дибензотіофен-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DC) (8,1 мг, 58 %).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: 8,41-8,25 (m, 4H), 7,92-7,78 (m, 4H), 5,22(m, 2H), 4,22(m, 2H), 4,08(m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,62 (d, 6H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,30-1,92 (m, 8H), 0,97-0,82 (m, 12 H). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{40}H_{48}N_8O_6S$: 768,92; експеримент: 769,3 ($M+H^+$).

Приклад DD



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-dibenzothiophen-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

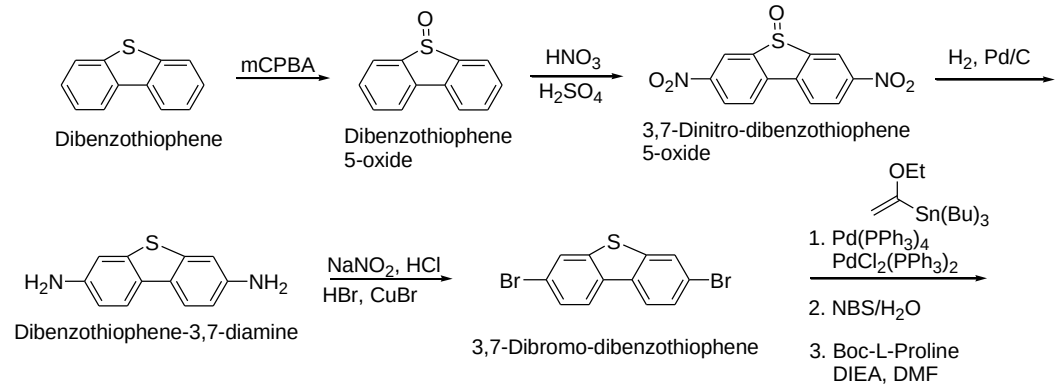


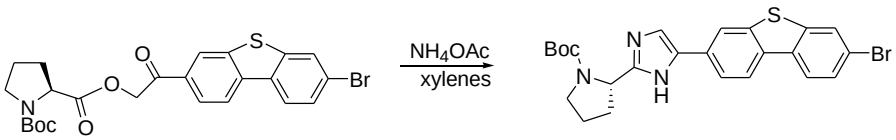
(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-5-oxo-5*H*-5λ^4-dibenzothiophen-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

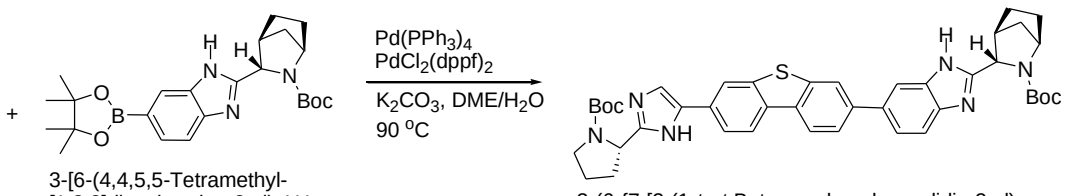
(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-5-оксо-5Н-5λ^4-дибензотіофен-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DD):(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-дибензотіофен-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,0041 ммоль., 4 мг) розчиняли в 1 мл ДХМ і охолоджували до -40 °С. Додавали mCPBA(0,4 мг, 0,9 екв.). Реакційну суміш перемішували при-40 °С впродовж 2 годин і нагрівали до 0 °С впродовж 2 годин, потім нагрівали до кімнатної температури впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням жовтого порошку (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-5-оксо-5Н-5λ^4-дибензотіофен-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DD) (0,6 мг).

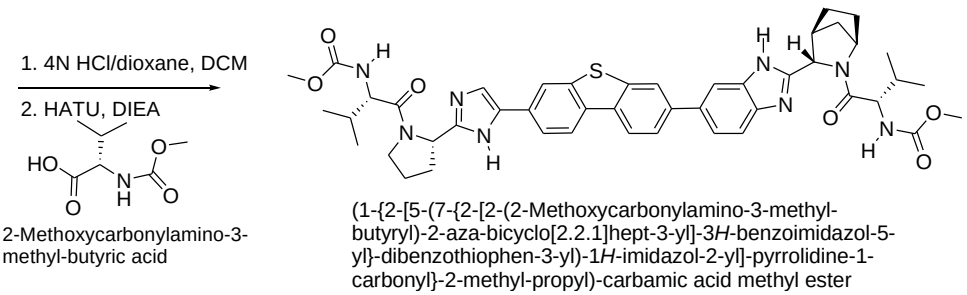
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: 8,36 (m, 2H), 8,18-7,90 (m, 6H), 5,22(m, 2H), 4,19(m, 2H), 4,05(m, 2H), 3,84(m, 2H), 3,61 (d, 6H), 2,56-1,96 (m, 10H), 0,97-0,84 (m, 12 H). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{40}H_{48}N_8O_6S$: 768,92; експеримент: 769,3 ($M+H^+$).

Приклад DE









Дибензотіофен 5-оксид: розчин mCPBA (8,27 г, 36,9 ммоль) додавали по краплях в 71 мл хлороформу впродовж 30 хвилин до розчину дибензотіофену в 89 мл хлороформу при-35 °C. Реакційну суміш перемішували при-35 °C впродовж 1 години, а потім нагрівали до кімнатної температури. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію двічі і сушили над $MgSO_4$, концентрували з одержанням брудно-білої твердої речовини. Цю тверду речовину розчиняли в підігріваному зі зворотним холодильником етанолі і повільно охолоджували до кімнатної температури з одержанням білого кристалічного твердого Дибензотіофен 5-діоксиду (5,65 г, 76 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{12}H_8OS$: 200,26; експеримент: 200,9 ($M+H^+$).

3,7-Динітро-дибензотіофен 5-оксид: Розчин дибензотіофен 5-оксиду (5,34 г, 26,7 ммоль) у концентрованій сірчаній кислоті (120 мл) охолоджували до 6 °C. Додавали азотну кислоту (108 мл) повільно, таким чином, щоб температура залишалась 10 °C. Реакційну суміш перемішували при 10 °C впродовж 30 хвилин, потім нагрівали до кімнатної температури впродовж 30 хвилин реакційну суміш вливали у лід, після чого утворювався осад. Цей осад промивали водою і сушили з одержанням жовтого твердого 3,7-динітро- дибензотіофен 5-оксиду (7,8 г, що ще містить деяку кількість води та неорганічний матеріал).

Дибензотіофен-3,7-діамін: Дві партії описаного вище твердого 3,7-динітро-дибензотіофен 5-оксиду гідрогенували при 45 фунтів/кВ. дюйм в етанолі (250 мл для кожної партії) з 10 % Pd на вуглеці (0,46 г кожна партія) впродовж 2 годин. Дві порції об'єднували і фільтрували через Целіт з одержанням оранжевого розчину. В розчин барботували газоподібний хлороводень, в результаті чого утворювався осад (при pH 1). Цей осад фільтрували і промивали невеликою кількістю етанолу і сушили у вакуумі з одержанням оранжевого твердого дибензотіофен-3,7-діаміну (2,46 г). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{12}H_{10}N_2S$: 214,29; експеримент: 215,0 ($M+H^+$).

3,7-Дибром-дибензотіофен: Суспендували дибензотіофен-3,7-діамін (2,46 г, 8,57 ммоль) у воді (16 мл) і додавали концентровану HCl (4,3 мл), охолоджували до 5 °C (внутрішня температура). Додавали по краплях розчин нітриту натрію (1,54 г, 25,67 ммоль) у воді (5 мл) таким чином, щоб внутрішня температура не перевищувала 10 °C. Через 1 годину реакційну суміш вливали в розчин CuBr (1,8 г, 12,55 ммоль) у 48 % HBr (18 мл). Суміш переносили у 1 л, 3-горлу колбу із застосуванням води (100 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували та вливали в суміш льоду та води. Утворювався осад, який збирали шляхом фільтрування, сушили та очищували шляхом флешхроматографії (силікагель, 0-10 % MeOH/етилацетат) з одержанням білого твердого 3,7-дибромдибензотіофену (1,6 г, 55 %).

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бром-дибензотіофен-3-іл)-2-оксо-етилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір:

[1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (3 %, 69 мг, 0,098 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (3 %, 113 мг, 0,098 ммоль) додавали до суміші 3,7-дибромдибензотіофену (1,12 г, 3,27 ммоль) та трибутил(1-етоксивініл)олова (1,2 екв., 1,33 мл) в 25 мл діоксану. Реакційну суміш нагрівали до 80 °C в атмосфері аргону впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали 8 мл води, а потім NBS (1 екв., 699 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і сушили у вакуумі з одержанням залишку, який застосовували на наступному етапі.

Залишок розчиняли в 20 мл безводного ДМФА. Додавали Boc-L-Pro-OH (4 екв., 2,815 г), а потім DIEA (3,5 екв., 1,60 мл) в 20 мл MeCN і 15 мл ДМФА по краплях. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Неочищену реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 0-50 % етилацетат/гексан) з одержанням піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бром-дибензотіофен-3-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (593 мг, вихід 33 %) та біс-продукту. РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{24}H_{24}BrNO_5S$: 518,42; експеримент: 541,9 ($M+Na^+$).

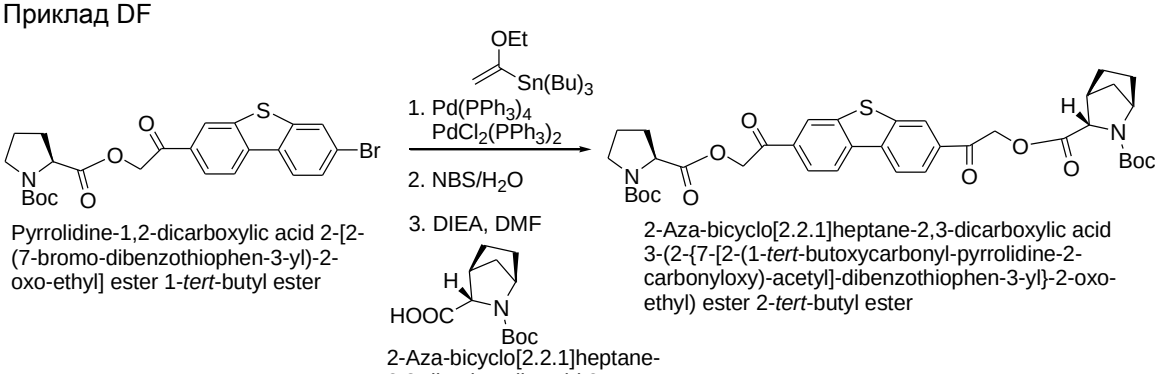
2-[5-(7-бромдибензотіофен-3-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 10 мл ксилолів додавали в суміш Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бромдибензотіофен-3-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (514 мг, 0,99 ммоль) та ацетату амонію (20 екв., 1,53 г). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового опромінення при 140 °C впродовж 60 хвилин суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Органічний шар концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 80 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-[5-(7-бромдибензотіофен-3-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (391 мг, вихід 79 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{24}H_{24}BrN_3O_2S$: 498,44; експеримент: 499,9 ($M+Na^+$).

3-(6-{7-[2-(1-Трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-дибензотіофен-3-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-[5-(7-бромдибензотіофен-3-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (300 мг, 0,48 ммоль, 1 екв.), 3-[6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,1 екв., 530 мг), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (3 %, 12 мг), тетракіс(трифенілфосфін)-паладію (3 %, 17 мг) і 2N водного розчину карбонату калію (3,3 екв., 0,8 мл) в 2 мл ДМЕ нагрівали до 80 °C в атмосфері аргону впродовж 5 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли в етилацетаті та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували та очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням жовтої плівки 3-(6-{7-[2-(1-трет-Бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-дибензотіофен-3-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (245 мг, вихід 70 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{42}H_{46}N_6O_4S$: 730,92; експеримент: 731,2 ($M+H^+$).

(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-дибензотіофен-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DE): 4N HCl в діоксані (3 мл) додавали в 3-(6-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-дибензотіофен-3-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (141 мг, 0,194 ммоль) в 3 мл ДХМ. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш концентрували та сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли у ДМФА (4 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (2,08 екв., 71 мг), 4-метилморфолін (6 екв., 0,12 мл), а потім HATU (2,04 екв., 150 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин реакційну суміш розбавляли в етилацетаті та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 0-20 % MeOH/етилацетат), а потім препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-дибензотіофен-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DE) (121 мг, 59 %).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,60-8,40 (m, 4H), 8,16(m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,22-4,08 (m, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,55 (d, 6H), 2,76 (m, 1H), 2,30-1,50 (m, 9H), 0,96-0,75 (m, 12 H). ^{19}F-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ:-112,88. РХ-МС-ESI$^+$:розраховано для $C_{46}H_{52}N_8O_6S$: 845,02; експеримент: 845,4 ($M+H^+$).

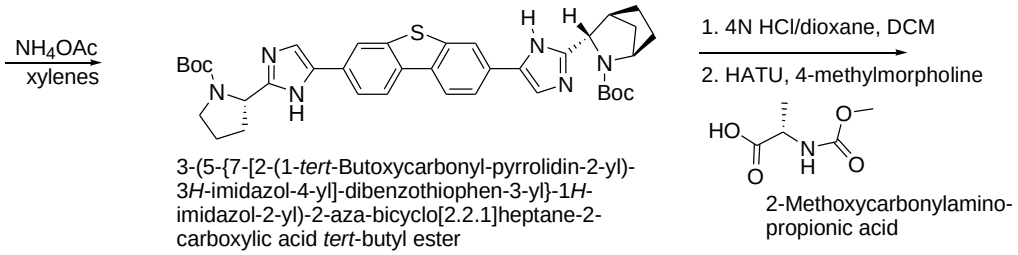
Приклад DF



Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(7-bromo-dibenzothiophen-3-yl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester

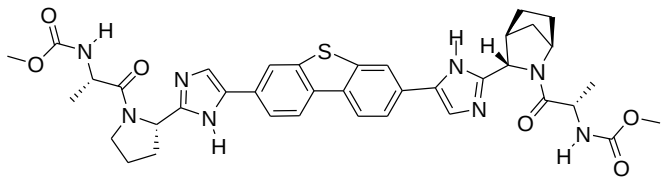
2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid 3-(2-{7-[2-(1-*tert*-butoxycarbonyl-pyrrolidine-2-carbonyloxy)-acetyl]-dibenzothiophen-3-yl}-2-oxo-ethyl) ester 2-*tert*-butyl ester

2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid 2-*tert*-butyl ester



3-(5-{7-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-dibenzothiophen-3-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-propionic acid



(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-propionyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-dibenzothiophen-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-1-methyl-2-oxo-ethyl)-carbamic acid methyl ester

2-Азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-дибензотіофен-3-іл]-2-оксилового) ефіру 2-трет-бутиловий ефір:

[1,1'-Біс(трифенілфосфін)дихлорпаладію (II) (3 %, 14 мг, 0,02 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (3 %, 23 мг, 0,02 ммоль) додавали до суміші Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бромдибензотіофен-3-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-

бутилового ефіру (345 мг, 0,665 ммоль) та трибутил(1-етоксивініл)олова (1,2 екв., 0,269 мл) в 5 мл діоксану. Реакційну суміш нагрівали до 80 °С в атмосфері аргону впродовж 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. 1,5 мл води додавали, а потім NBS (1 екв., 142 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували та сушили у вакуумі з одержанням залишку, який застосовували на наступному етапі.

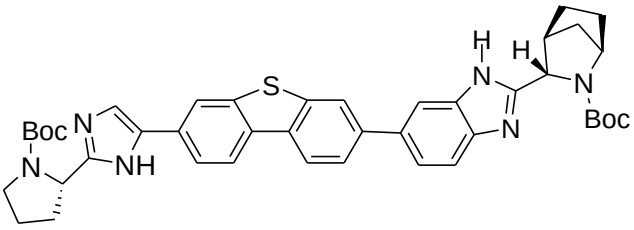
Залишок розчиняли у 4 мл безводного ДМФА. Додавали 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру (2 екв., 321 мг, 1,33 ммоль г), а потім по краплях TEA (2,2 екв., 204 мг) в 4 мл MeCN та 3 мл ДМФА. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Неочищену реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували та очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 0 до 50 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-дибензотіофен-3-іл]-2-оксоетилового) ефіру 2-трет-бутилового ефіру у вигляді жовтого залишку (92,5 мг, вихід 19 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{38}H_{44}N_2O_{10}S$: 720,83; експеримент: 743,2 ($M+Na^+$).

3-(5-{7-[2-(1-Трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-дибензотіофен-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 3 мл ксилолів додавали в 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-дибензотіофен-3-іл]-2-оксоетилового) ефіру 2-трет-бутилового ефіру (92,5 мг, 0,128 ммоль) та ацетат амонію (20 екв., 198 мг). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового опромінення при 140 °С впродовж 60 хвилин суміш розбавляли EtOAc та промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Органічний шар концентрували та очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 80 % етилацетат/гексан) з одержанням 3-(5-{7-[2-(1-трет-Бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-дибензотіофен-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (62 мг, вихід 71 %). РХ-МС-ESI: розраховано для $C_{38}H_{44}N_6O_4S$: 680,86; експеримент: 681,2 ($M+H^+$).

(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-пропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-дибензотіофен-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-1-метил-2-оксоетил)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DF): 4N HCl в діоксані (1 мл) додавали в 3-(5-{7-[2-(1-трет-Бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-дибензотіофен-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (62 мг, 0,091 ммоль) в 2 мл ДХМ. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (2 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-пропіонову кислоту (2,08 екв., 28 мг), 4-метилморфолін (6 екв., 0,06 мл), а потім HATU (2,04 екв., 71 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 0 до 20 % MeOH/етилацетат), а потім препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-пропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-дибензотіофен-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-1-метил-2-оксоетил)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DF) (52,7 мг, 60 %).

^{1}Н-ЯМР:300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,60-8,40 (m, 4Н), 8,12 (m, 2Н), 8,01 (m, 1Н), 7,92 (m, 2Н), 7,57-7,40 (m, 2Н), 5,15 (m, 1Н), 4,70 (m, 1Н), 4,50-4,30 (m, 3Н), 3,54 (d, 6Н), 2,76 (m, 1Н), 2,42-1,50 (m, 6Н), 1,30-1,10 (m, 12Н). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{44}N_8O_6S$:738,86; експеримент: 739,3 ($M+H^+$).

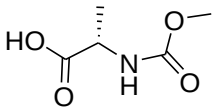
Приклад DG



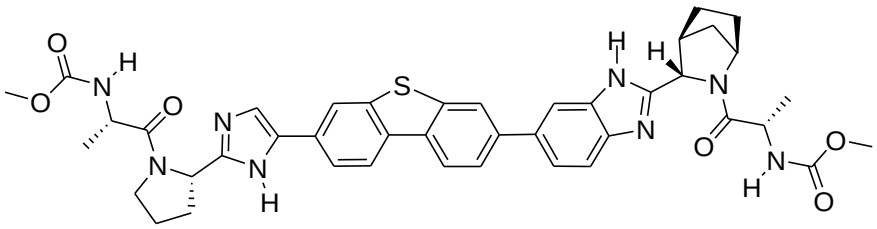
3-(6-{7-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-dibenzothiophen-3-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1. 4N HCl/dioxane, DCM

2. HATU, DIEA



2-Methoxycarbonylamino-propionic acid

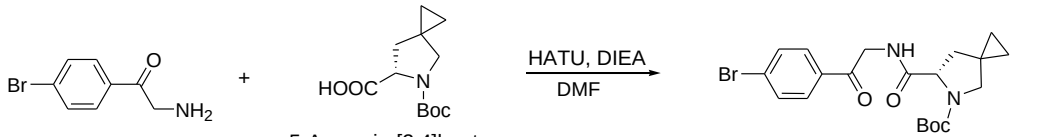


(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-propionyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-dibenzothiophen-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-1-methyl-2-oxo-ethyl)-carbamic acid methyl ester

(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламінопропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-дибензотіофен-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-1-метил-2-оксоетил)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DG): 4N HCl в діоксані (2 мл) додавали в 3-(6-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніліпролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-дибензотіофен-3-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (103 мг, 0,141 ммоль) в 3 мл ДХМ. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли у ДМФА (2 мл), і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламінопропіонову кислоту (2,08 екв., 43 мг), 4-метилморфолін (6 екв., 0,093 мл), а потім HATU (2,04 екв., 109 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 0-20 % MeOH/етилацетат), а потім препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламінопропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-дибензотіофен-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-1-метил-2-оксоетил)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DG) (91,3 мг, 80 %).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,60-8,52 (m, 2H), 8,44 (m, 2H), 8,15 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,56-7,42 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 3H), 3,54 (d, 6H), 2,76 (m, 1H), 2,42-1,50 (m, 12H), 1,30-1,10 (m, 6 H). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{44}N_8O_6S$: 788,91; експеримент: 789,4 ($M+H^+$).

Приклад DH

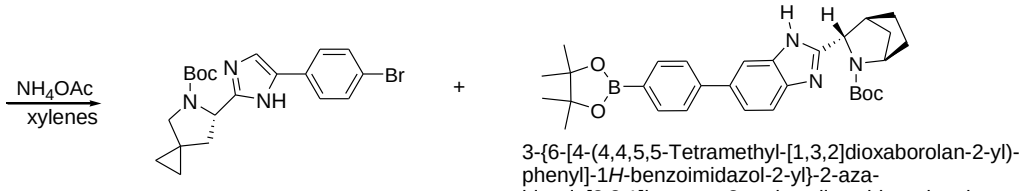


2-Amino-1-(4-bromo-phenyl)-ethanone

5-Aza-spiro[2.4]heptane-5,6-dicarboxylic acid 5-*tert*-butyl ester

HATU, DIEA
DMF

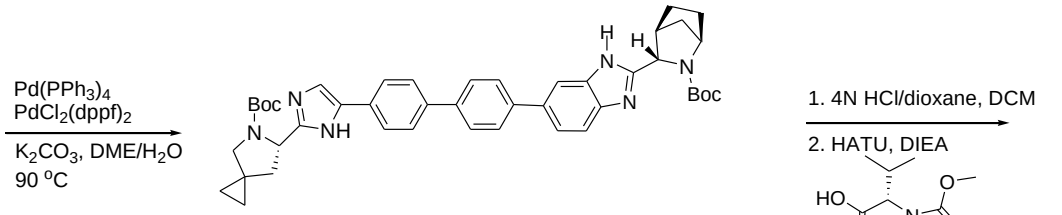
6-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid *tert*-butyl ester



NH_4OAc
xylenes

6-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid *tert*-butyl ester

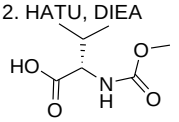
3-{6-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester



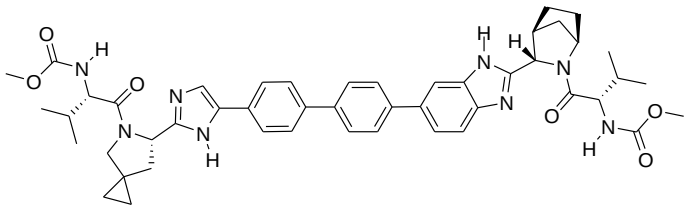
$Pd(PPh_3)_4$
$PdCl_2(dppf)_2$
K_2CO_3, DME/H_2O
90 °C

3-(6-{4'-[2-(5-*tert*-Butoxycarbonyl-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1. 4N HCl/dioxane, DCM
2. HATU, DIEA



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



(1-{6-[5-(4'-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

6-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-трет-бутилового ефіру (350 мг, 1,45 ммоль) змішували з HATU (551 мг, 1,45 ммоль) в ДМФА (5 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин додавали 2-аміно-1-(4-броеніл)-етанону біс-HCl сіль (416 мг, 1,45 ммоль) в 2 мл ДМФА, а потім по краплях DIEA (3,5 екв., 0,88 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 40 хвилин реакційну суміш розбавляли в етилацетаті і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням 6-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (424 мг, 67 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{20}H_{25}BrN_2O_4$: 437,33; експеримент: 460,1 ($M+Na^+$).

6-[5-(4-Бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 15 мл ксилолів додавали у 6-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (424 мг, 0,97 ммоль) та ацетат амонію (20 екв., 1,5 г). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового опромінення при 140 °C впродовж 60 хвилин суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Органічний шар концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 80 % етилацетат/гексан) з одержанням 6-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (249 мг, вихід 61 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{20}H_{24}BrN_3O_2$: 418,33; експеримент: 418. ($M+H^+$).

3-(6-{4'-[2-(5-трет-Бутоксикарбоніл-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-3Н-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:

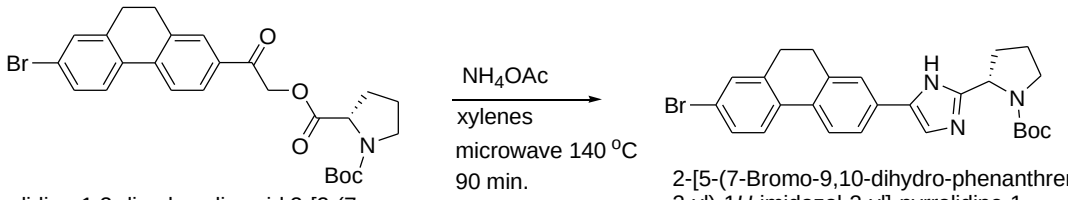
Суміш 6-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (101 мг, 0,243 ммоль, 1 екв.), 3-{6-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-бензімідазол-2-іл}-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (150 мг, 0,291 ммоль, 1,2 екв.), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (5 %, 17 мг) і 2M водного розчину карбонату калію (5 екв., 0,73 мл) в 1,5 мл ДМЕ нагрівали до 90 °C в атмосфері аргону впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували і розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 50 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням 3-(6-{4'-[2-(5-трет-бутоксикарбоніл-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (53 мг, вихід 26 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{44}H_{50}N_6O_4$: 726,91; експеримент: 727,2 ($M+H^+$).

(1-{6-[5-(4'-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3H-бензімідазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DH): 4N HCl в діоксані (2 мл) додавали в 3-(6-{4'-[2-(5-трет-бутоксикарбоніл-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-3H-імідазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (53 мг, 0,073 ммоль) в 2 мл ДХМ і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (1 мл) і до цього розчину додавали 2-Метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (2,1 екв., 26,6 мг), 4-метилморфолін (6 екв., 0,048 мл), а потім HATU (2 екв., 56 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 50 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті та промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{6-[5-(4'-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3H-бензімідазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DH) (41,6 мг, 53 %).

^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,13 (s, 1H), 7,95-7,80 (m, 9H), 7,69 (m, 2H), 7,40-7,24 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 4,76(m, 1H), 4,55(m, 1H), 4,20-3,80 (m, 3H), 3,55(d, 6H), 2,74 (m, 2H), 2,40-1,55 (m, 10H), 0,95-0,65 (m, 12 H).

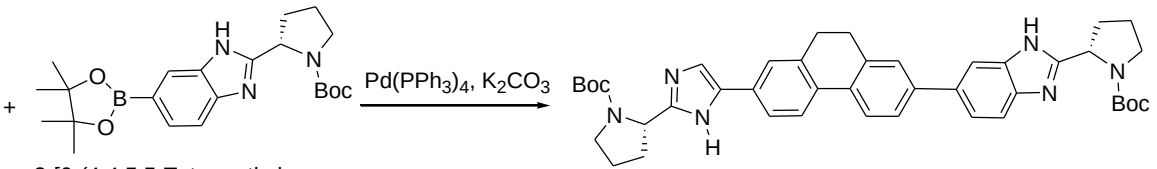
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{54}N_8O_6$: 841,01; експеримент: 841,5 ($M+H^+$).

Приклад DI



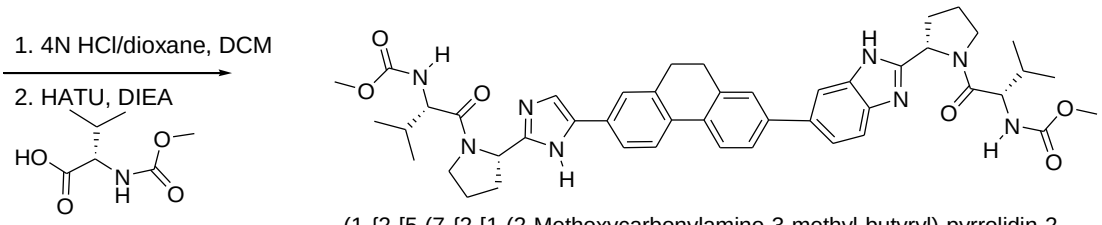
Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(7-bromo-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester

2-[5-(7-Bromo-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-[6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-(5-{7-[2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-benzoimidazol-5-yl]-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-[5-(7-Бром-9,10-дигідро-фенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 10 мл ксилолів та 10 мл ДМЕ додавали до суміші піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бром-9,10-дигідро-фенантрен-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (480 мг, 0,935 ммоль) і ацетату амонію (20 екв., 1,44 г). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового опромінення при 140 °С впродовж 90 хвилин суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Органічний шар концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 80 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-[5-(7-бром-9,10-дигідро-фенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (246 мг, вихід 53 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{26}H_{28}BrN_3O_2$: 494,42; експеримент: 495,5 (M+H$^+$).

2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-[5-(7-бром-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (246 мг, 0,497 ммоль), 2-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1 екв., 206 мг), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (5 %, 20 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (5 %, 29 мг) та ацетату калію (2 екв., 137 мг) в 5 мл ДМЕ та 1 мл води нагрівали до 80 °С впродовж 100 хвилин реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували та очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (220 мг, вихід 63 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{42}H_{48}N_6O_4$: 700,87; експеримент: 701,1(M+H$^+$).

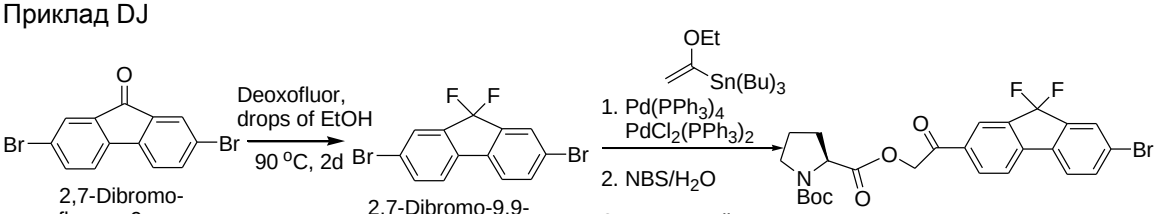
(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад А): 4N HCl в діоксані (2 мл) додавали у 2-(5-{7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (220 мг, 0,314 ммоль) в 1 мл ДХМ та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли у ДМФА (3 мл) і до цього

розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (2,1 екв., 116 мг), діізопропілетиламін (5 екв., 270 мкл), а потім HATU (2 екв., 239 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 30 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали розбавленим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-бензімідазол-5-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DI) (115 мг, 45 %).

^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: 8,02-7,95 (m, 3H), 7,95-7,80 (m, 3H), 7,66-7,62 (m, 4H), 5,40-5,23 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,96-3,82 (m, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,00 (s, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,40-2,18 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 0,95-0,85 (m, 12 H).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{54}N_8O_6$: 814,97; експеримент: 815,4 ($M+H^+$).

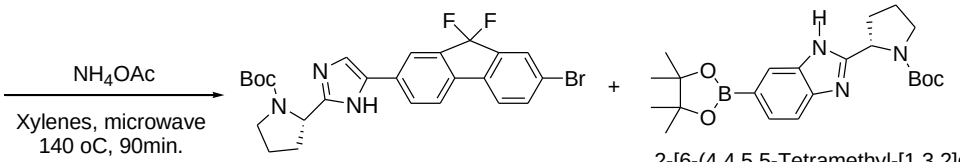
Приклад DJ



2,7-Dibromo-fluoren-9-one

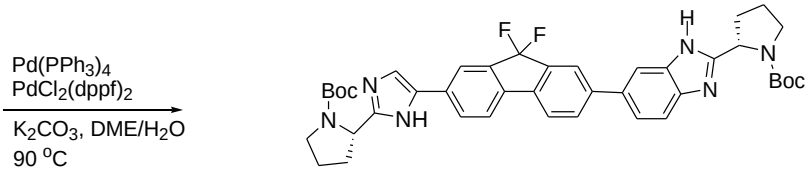
2,7-Dibromo-9,9-difluoro-9*H*-fluorene

Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(7-bromo-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester

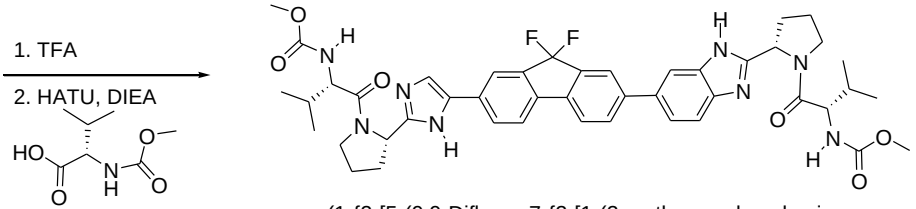


2-[5-(7-Bromo-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-(5-{9,9-Difluoro-7-[2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-benzoimidazol-5-yl]-9*H*-fluoren-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

(1-{2-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2,7-Дибром-9,9-дифтор-9Н-флуорен: у 2,7-дибром-флуорен-9-он (3 грамм, 8,87 ммоль) додавали деоксофтор (біс(2-метоксіетил)аміносірки трифторид, 12 мл), а потім 2 краплі етанолу. Реакційну суміш нагрівали до 90 °C. Протікання реакції моніторили шляхом аналітичної ВЕРХ та ТШХ (в чистому гексані). Продукт є більш неполярним, ніж вихідний матеріал. Реакція завершувалася через 2 дні. Реакційну суміш охолоджували, вливали в льодяну воду та нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію, потім екстрагували етилацетатом і двічі промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар

сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 0-20 % етилацетат/гексан) з одержанням продукту - 2,7-дибром-9,9-дифтор-9Н-флуорену (3,1 грамма, вихід 97 %).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, ($CDCl_3$) δ: 7,76 (s, 2Н), 7,62 (d, 2Н), 7,42 (d, 2Н). F-ЯМР: 300 МГц, ($CDCl_3$) δ:-111,57.

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір: [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладій (II) (5 %, 82 мг) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (5 %, 115 мг) додавали до суміші 2,7-дибром-9,9-дифтор-9Н-флуорену (720 мг, 3 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)олова (1 екв., 0,677 мл) в 12 мл діоксану. Реакційну суміш нагрівали до 70 °С в атмосфері аргону впродовж 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали 3 мл води, а потім NBS (1 екв., 356 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розчиняли в етилацетаті та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували. Залишок розчиняли в 15 мл безводного ДМФА. Додавали Boc-L-Pro-OH (4 екв., 1,72 г), а потім DIEA (3,5 екв., 1,22 мл) в 5 мл MeCN і 5 мл ДМФА по краплях. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Неочищену реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (363 мг, вихід 34 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{25}H_{24}BrF_2NO_5$: 536,36; експеримент: 560,0 (M+Na$^+$), 535,9 (M-H).

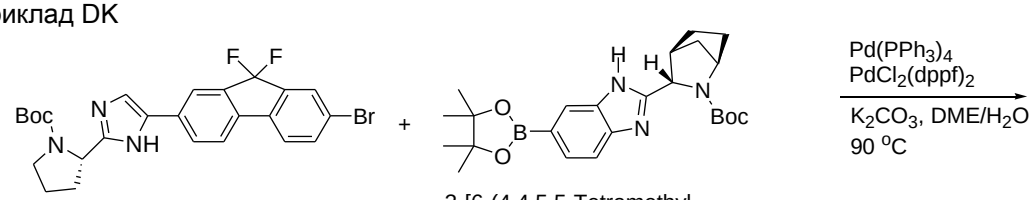
2-[5-(7-Бром-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 10 мл ксилолів додавали в суміш піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (363 мг, 0,677 ммоль) і ацетату амонію (20 екв., 1,04 г). Суміш нагрівали під дією мікрохвильового опромінення при 140 °С впродовж 90 хвилин. Цю суміш розбавляли EtOAc та промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Органічний шар концентрували та очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 80 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (324 мг, вихід 81 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{25}H_{24}BrF_2N_3O_2$: 516,38; експеримент: 517,9 (M+H$^+$).

2-(5-{9,9-Дифтор-7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-9Н-флуорен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (137 мг, 0,265 ммоль), 2-[6-(4,4,5,5-траметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1 екв., 110 мг), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (5 %, 11 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (5 %, 16 мг) та карбонату калію (2 екв., 73 мг) в 4 мл ДМЕ і 2 мл води нагрівали до 90 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, розчиняли в етилацетаті та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-(5-{9,9-дифтор-7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-9Н-флуорен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (83 мг, вихід 43 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{41}H_{44}F_2N_6O_4$: 722,82; експеримент: 723,1 (M+H$^+$).

(1-{2-[5-(9,9-Дифтор-7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DJ): ТФА (2 мл) додавали в 2-(5-{9,9-дифтор-7-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-9Н-флуорен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (83 мг, 0,115 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли у ДМФА (3 мл) і до цього розчину додавали 2-Метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (2 екв., 40 мг), діізопропілетиламін (6 екв., 120 мкл), а потім HATU (2 екв., 88 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин реакційну суміш розчиняли у етилацетаті та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(9,9-дифтор-7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DJ) (37 мг, 39 %).

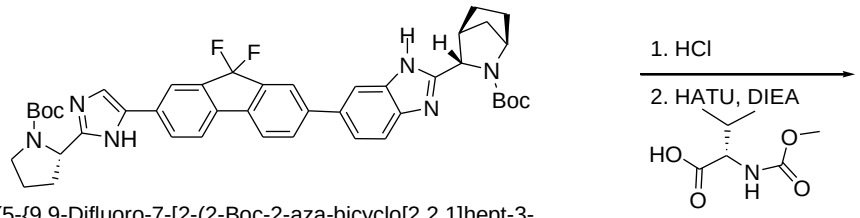
^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: 8,05-7,82 (m, 9H), 5,40-5,22 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,00-3,82 (m, 2H), 3,62 (s, 6H), 2,60 (m, 2H), 2,42-2,18 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 0,95-0,85 (m, 12 H). ^{19}F-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ:-112,88. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{45}H_{50}F_2N_8O_6$: 836,93; експеримент: 837,3 ($M+H^+$).

Приклад DK



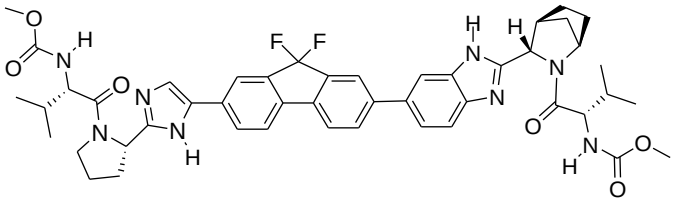
2-[5-(7-Bromo-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

3-[6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-(5-{9,9-Difluoro-7-[2-(2-Boc-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl)-3*H*-benzoimidazol-5-yl]-9*H*-fluoren-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



(1-{2-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

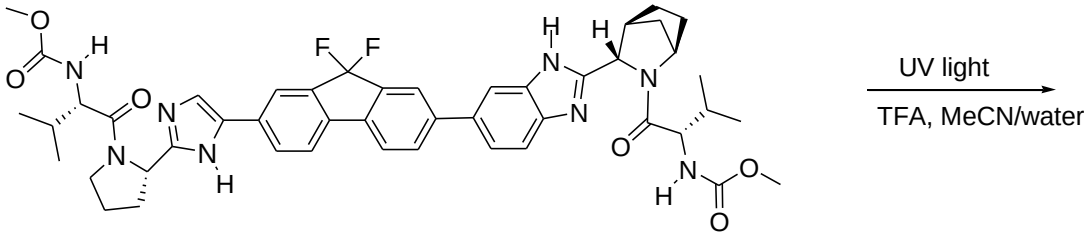
2-(5-{9,9-Дифтор-7-[2-(2-Вос-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-бензімідазол-5-іл]-9Н-флуорен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (324 мг, 0,627 ммоль), 3-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,1 екв., 304 мг), [1,1' біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладію (II) (3 %, 15 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (3 %, 22 мг) і карбонату калію (3,3 екв., 285 мг) в 10 мл ДМЕ і 3 мл води нагрівали до 90 °С в атмосфері аргону впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували та очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-(5-{9,9-дифтор-7-[2-(2-Вос-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-бензімідазол-5-іл]-9Н-флуорен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (361 мг, вихід 77 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{43}H_{46}F_2N_6O_4$: 748,86; експеримент: 749,2($M+H^+$).

(1-{2-[5-(9,9-Дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DK): 4N HCl в діоксані (2 мл) додавали у 2-(5-{9,9-дифтор-7-[2-(2-Вос-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-бензімідазол-5-іл]-9Н-флуорен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (361 мг, 0,482 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували та сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (5 мл) та до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (2 екв., 169 мг), діізопропілетиламін (6 екв., 0,5 мл), а потім HATU (2 екв., 367 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин

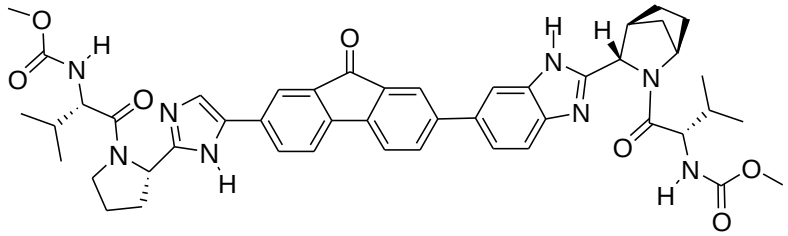
реакційну суміш розчиняли в етилацетаті та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 0 до 20 % MeOH/етилацетат), а потім препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(9,9-дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (285 мг, 59 %).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: 8,05-7,82 (m, 9H), 5,40-5,22 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,239d, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,62 (d, 6H), 2,98 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 4H), 2,18-1,92 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,09-0,85 (m, 12 H). ^{19}F-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: -112,88. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{52}F_2N_8O_6$ 862,96; експеримент: 863,5 ($M+H^+$).

Приклад DL



(1-{2-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



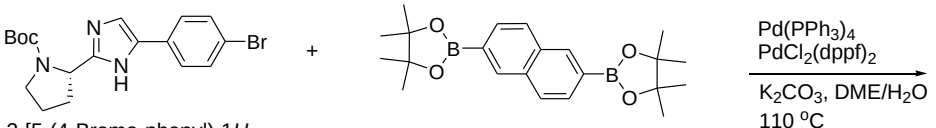
(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-9-oxo-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9-оксо-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DL):

(1-{2-[5-(9,9-дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (10 мг) розчиняли у MeCN (1 мл) і воді (1 мл). Додавали 1 краплю ТФА. Суміш обробляли довгохвильовим УФ-світлом при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Неочищену реакційну суміш концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9-оксо-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DL) (3,7 мг).

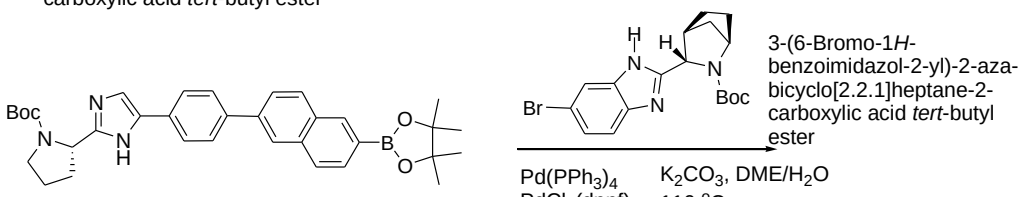
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: 8,05-7,82 (m, 9H), 5,27 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,62 (d, 6H), 2,98 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,37-2,18 (m, 4H), 2,18-1,92 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,09-0,85 (m, 12 H). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{52}F_2N_8O_6$ 840,97; експеримент: 841,6 ($M+H^+$).

Приклад DM



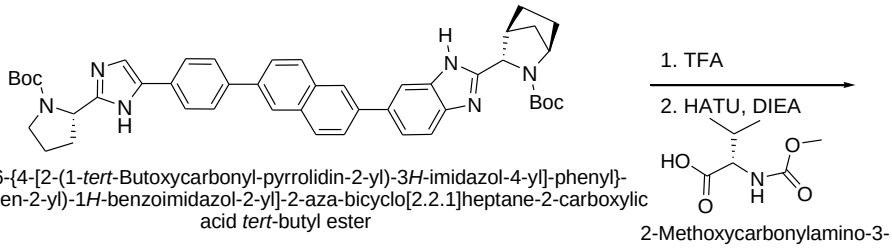
2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Naphthalene-2,6-diboronic acid dipinocal ester



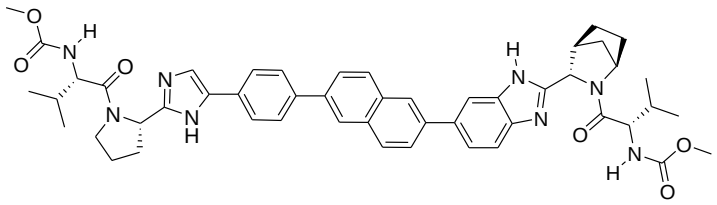
3-(6-Bromo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



3-[6-(6-{4-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-phenyl}-naphthalen-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



[1-(3-{6-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-[5-(4-бром-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,079 г, 2,737 ммоль), нафталін-2,6-диборної кислоти дипіноколатового ефіру (5 екв., 5,2 г, 13,68 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (5 %, 96 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (5 %, 158 мг) та карбонату калію (5 екв., 757 мг) в 40 мл ДМЕ та 10 мл води нагрівали до 110 °С в атмосфері аргону впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (730 мг, вихід 47 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{34}H_{40}BN_3O_4$: 565,51; експеримент: 566,1 ($M+H^+$).

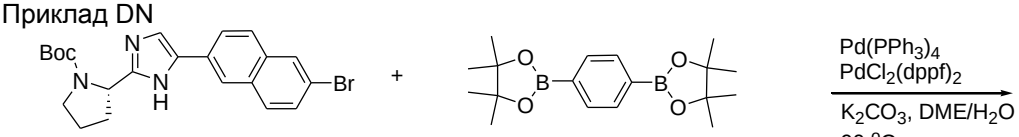
3-[6-(6-{4-[2-(1-трет-Бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-нафталін-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-феніл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (216 мг, 0,382 ммоль), 3-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1 екв., 150 мг, 0,382 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II)(5 %, 16 мг), тетракіс(трифенілфосфін)-паладію (5 %, 22 мг) та карбонату калію (2 екв., 106 мг) в 4 мл ДМЕ і 1 мл води нагрівали до 90 °С в атмосфері аргону впродовж 5 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли в етилацетаті та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували та очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням 3-[6-(6-{4-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-нафталін-2-іл)-1Н-бензімідазол-

2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (100 мг, вихід 35 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{46}H_{50}N_6O_4$: 750,93; експеримент: 751,2 (M+H$^+$).

[1-(3-{6-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DM): ТФА (2 мл) додавали у 3-[6-(6-{4-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-нафталін-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (100 мг, 0133 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (2 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (2 екв., 47 мг), діізопропілетиламін (6 екв., 0,14 мл), а потім HATU (2 екв., 101 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин реакційну суміш розбавляли в етилацетаті і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням [1-(3-{6-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DM) (19,7 мг, 17 %).

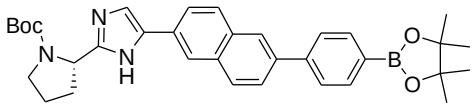
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: 8,13-7,82 (m, 14H), 5,40-5,22 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,66 (d, 6H), 2,98 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 4H), 2,18-1,92 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,09-0,85 (m, 12 H). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{50}H_{56}N_8O_6$: 865,03; експеримент: 866,3 (M+H$^+$).

Приклад DN

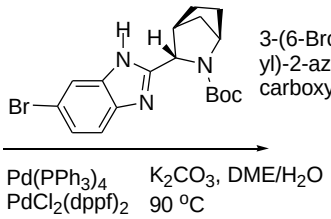


2-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

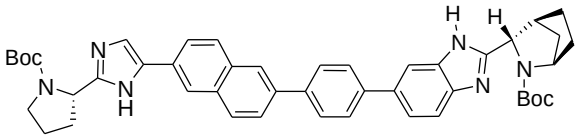
Benzene-1,4-diboronic acid dipinocal ester



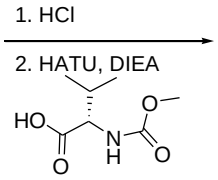
2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



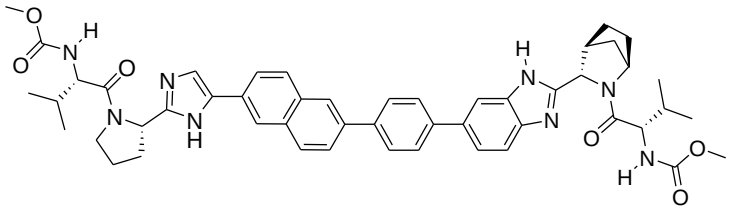
3-(6-Bromo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester



3-[6-(4-{6-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



[1-(3-{6-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

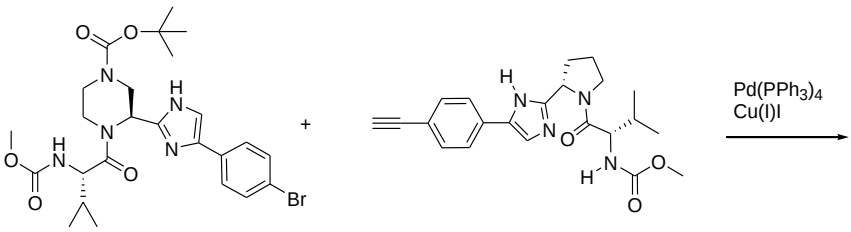
2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (615 мг, 1,39 ммоль), бензол-1,4-диборної кислоти дипіноколатового ефіру (5 екв., 2,3 г, 6,95 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (5 %, 57 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (5 %, 80 мг) та карбонату калію (3 екв., 576 мг) в 20 мл ДМЕ та 10 мл води нагрівали до 90 °C в атмосфері аргону впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували та розбавляли в етилацетаті і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (488 мг, вихід 62 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{34}H_{40}BN_3O_4$: 565,51; експеримент: 566,2 ($M+H^+$).

3-[6-(4-{6-[2-(1-трет-Бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1H-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (248 мг, 0,438 ммоль, 1,1 екв.), 3-(6-бром-1H-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1 екв., 156 мг, 0,399 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II)(3 %, 10 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (3 %, 14 мг) та карбонату калію (3,3 екв., 182 мг) в 4 мл ДМЕ і 2 мл води нагрівали до 90 °C в атмосфері аргону впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли в етилацетаті та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували та очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням 3-[6-(4-{6-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1H-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (178 мг, вихід 59 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{46}H_{50}N_6O_4$: 750,93; експеримент: 751,3 ($M+H^+$).

[1-(3-{6-[4-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1H-бензімідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DN): 4N HCl в діоксані (1 мл) додавали у 3-[6-(6-{4-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-феніл}-нафталін-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (100 мг, 0133 ммоль) в 2 мл ДХМ та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційну суміш концентрували та сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (2 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (2 екв., 83 мг), діізопропілетиламін (6 екв., 0,25 мл), а потім HATU (2 екв., 180 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 30 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (GEMINI, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням [1-(3-{6-[4-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1H-бензімідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DN) (102 мг, 50 %).

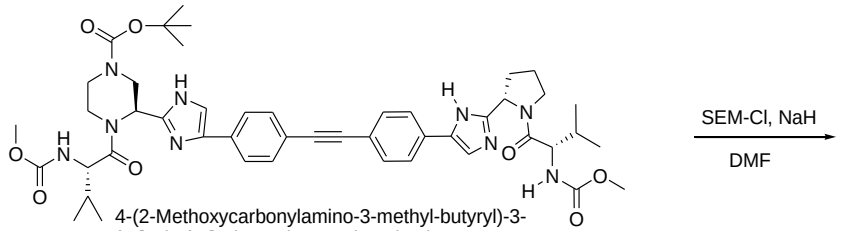
^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: 8,13-7,82 (m, 14H), 5,40-5,22 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,66 (d, 6H), 2,98 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 4H), 2,18-1,92 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,09-0,85 (m, 12 H). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{50}H_{56}N_8O_6$: 865,03; експеримент: 866,4 ($M+H^+$).

Приклад DO

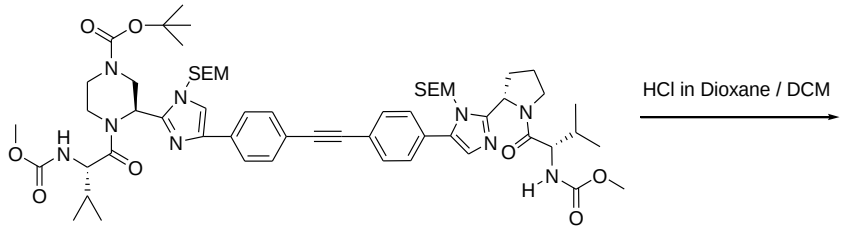


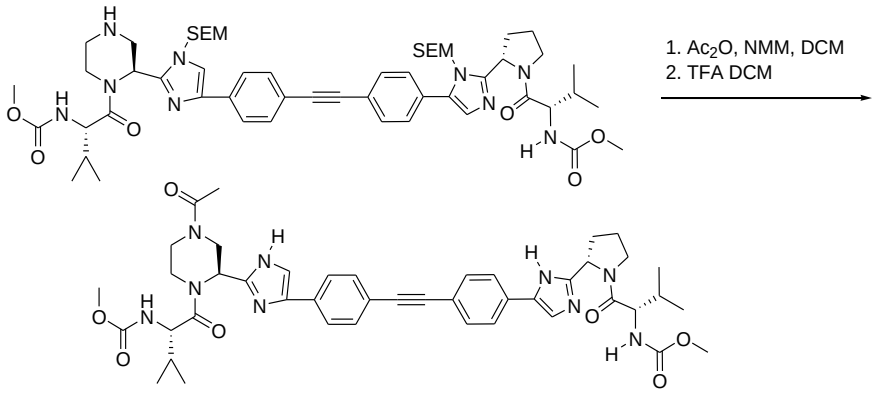
3-[4-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

(1-{2-[5-(4-Ethynyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



4-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester





[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-Acetyl-1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-piperazin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

4-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніл-аміно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 3-[4-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (600 мг, 1,06 ммоль) об'єднували з (1-{2-[5-(4-етинілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловим ефіром (503 мг, 1,27 ммоль) та $Pd(PPh_3)_4$ (122 мг, 0,106 ммоль) в атмосфері аргону. Додавали ДМФА (дегазований аргоном), а потім триетиламін (1,47 мл, 10,6 ммоль) і йодид міді (I) (20,0 мг, 0,106 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °С. Через 20 хвилин леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал частково очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc вода/ MeOH 10 % /гексани) з одержанням продукту 4-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (542 мг). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{59}N_9O_8$: 878,0 (M^+); експеримент: 878,5 ($M+H^+$).

SEM-захищена імідазольна проміжна сполука: 4-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (512 мг, 0,586 ммоль) розчиняли в ДМФА (10 мл). Додавали гідрид натрію (60 % в мінеральному маслі, 56 мг) при 0 °С, а потім SEM-Cl (0,217 мл). Через дві години розчинники видаляли у вакуумі і неочищений матеріал розділяли між ДХМ і водою. Органічний шар сушили і неочищений матеріал очищали шляхом флешхроматографії в силікагелі з одержанням 591 мг SEM-захищеного імідазолвмісного продукту.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{59}H_{87}N_9O_{10}Si_2$: 1138,6 ($M^+$); експеримент: 1138,7 ($M+H^+$).

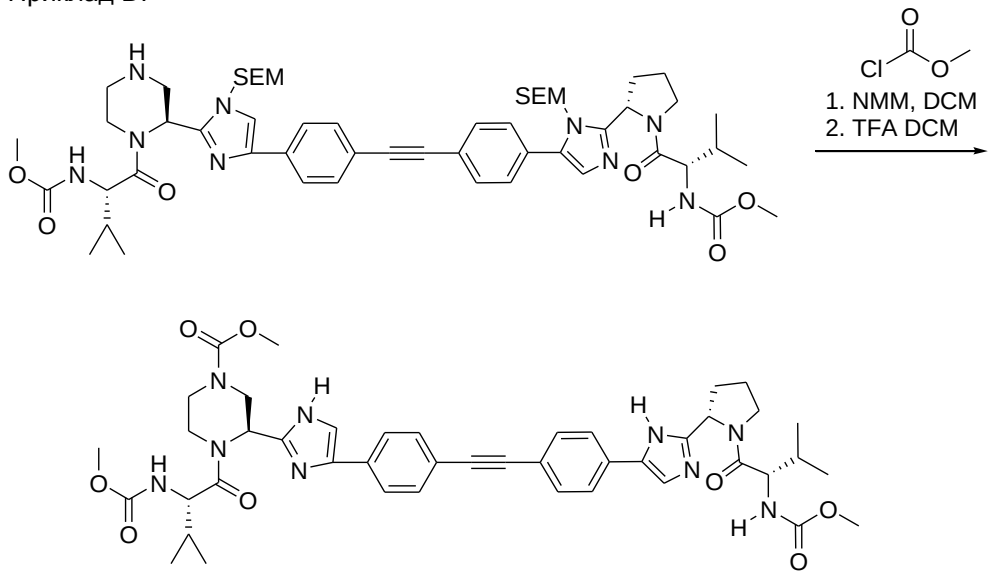
de-Boc піперазин: Описаний вище SEM-захищений імідазолвмісний матеріал розчиняли в ДХМ (2,5 мл) при кімнатній температурі. Додавали HCl (4М в діоксані, 5 мл) і продовжували перемішування одержаної суспензії при кімнатній температурі. Через 60 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал застосовували в наступній реакції без додаткового очищення.

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-Ацетил-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад А): Зазначений вище de-Boc піперазинвмісний матеріал (139 мг, 0,129 ммоль) розчиняли в ДХМ (3 мл), що включав NMM (0,057 мл), при кімнатній температурі. Додавали ангідрид оцтової кислоти (0,0183 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 60 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал розчиняли в суміші ДХМ (5 мл) і ТФА (5 мл). Продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 16 годин, леткі речовини видаляли у вакуумі і цей матеріал очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вода/ 0,1 % ТФА). Продуктвмісні фракції Об'єднували і ліофілізували з одержанням продукту [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-ацетил-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DO) у вигляді солі ТФА (15,7 мг).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{53}N_9O_7$: 819,9 (M^+); експеримент: 820,4 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,07 (m, 2 Н), 7,91-7,68 (m, 10Н), 7,28 (m, 2Н), 5,64 (m, 1Н), 5,38 (m, 1Н), 5,17 (m, 2Н), 4,23 (d, J=7,8Гц, 1Н), 4,11 (m, 1Н), 3,85 (m, 1Н), 3,68 (s, 3Н), 3,66 (s, 3Н), 3,49-3,45 (m, 2Н), 3,15-3,02 (m, 3Н), 2,77 (m, 1Н), 2,58 (m, 1Н), 2,29-2,01 (m, 5Н), 1,07-0,83 (m, 12Н) ppm.

Приклад DP



4-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-piperazine-1-carboxylic acid methyl ester

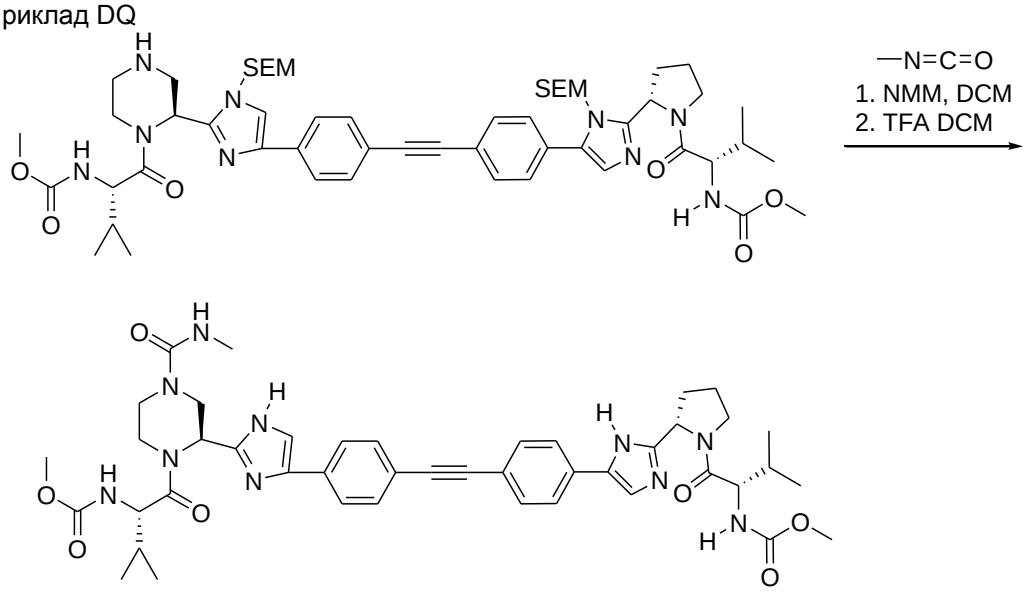
4-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піперазин-1-карбонової кислоти метиловий ефір (Приклад DP): Цю сполуку готували аналогічно [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-ацетил-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-

карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DO) із заміною ангідриду оцтової кислоти метилхлорформіатом.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{53}N_9O_8$: 835,4 (M^+); експеримент: 835,9 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,08 (m, 1 Н), 7,76-7,54 (m, 10Н), 7,30 (m, 2Н), 5,58 (m, 1Н), 5,08 (m, 1Н), 4,36 (m, 1Н), 4,26 (m, 1Н), 4,03 (m, 2Н), 3,95-3,75 (m, 4Н), 3,50 (m, 9Н), 2,29 (m, 1Н), 2,13-1,95 (m, 4Н), 0,87-0,68 (m, 12Н) ppm.

Приклад DQ



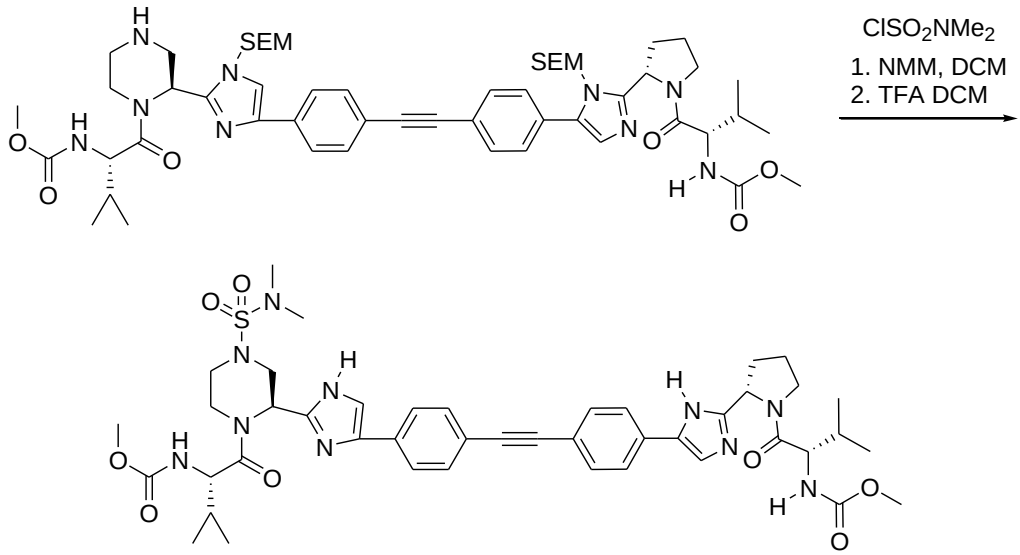
[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-4-methylcarbamoyl-piperazin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-метилкарбамоїл-піперазин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DQ): Цю сполуку готували аналогічно [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-ацетил-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DO), із заміною ангідриду оцтової кислоти ізоціанатометаном.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{54}N_{10}O_7$: 834,9 (M^+); експеримент: 835,4 (M^+).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,08 (m, 1 Н), 7,77-7,36 (m, 10Н), 7,36-7,24 (m, 2Н), 5,51 (m, 1Н), 5,07 (m, 1Н), 4,36 (m, 1Н), 4,07 (m, 1Н), 4,06 (m, 2Н), 3,95-3,75 (m, 4Н), 3,52-3,48 (m, 9Н), 2,34 (m, 1Н), 2,13-1,96 (m, 4Н), 0,90-0,78 (m, 12Н) ppm.

Приклад DR



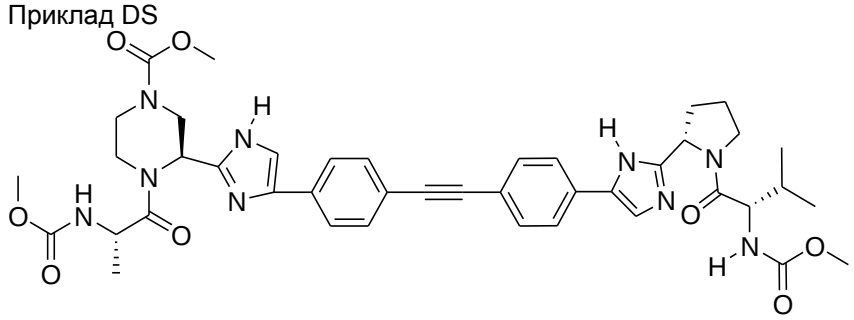
[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-Dimethylsulfamoyl-1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-piperazin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-Диметилсульфамоїл-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DR): Цю сполуку готували аналогічно [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-ацетил-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піперазин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DO), із заміною ангідриду оцтової кислоти N, N-диметилсульфуриламідохлоридом.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{56}N_{10}O_8S$: 885,0 (M^+); експеримент: 885,4 (M^+).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,05 (m, 1 H), 7,91-7,52 (m, 10H), 7,32-7,28 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,39-4,06 (m, 4H), 3,95-3,75 (m, 4H), 3,52-3,48 (m, 6H), 2,86-46 (m, 6H), 2,12-1,95 (m, 4H), 0,94-0,76 (m, 12H) ppm.

Приклад DS



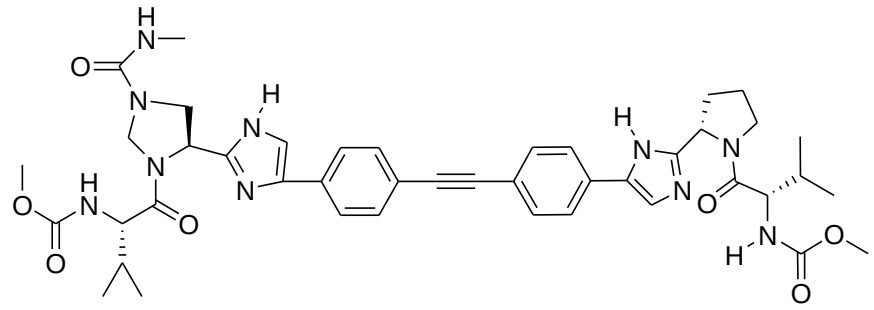
3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-(2-methoxycarbonylamino-propionyl)-piperazine-1-carboxylic acid methyl ester

3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-4-(2-метоксикарбоніламіно-пропіоніл)-піперазин-1-карбонової кислоти метиловий ефір (Приклад DS) готували аналогічно 4-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піперазин-1-карбонової кислоти метилового ефіру (Приклад DP), із заміною валінвмісної похідної карбамату відповідною аланіновмісною похідною карбамату.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{40}H_{49}N_9O_8$: 783,8 (M^+); експеримент: 784,3 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,08 (m, 1 H), 7,95-7,80 (m, 10H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 5H), 3,50-3,30 (m, 9H), 2,29 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 4H), 1,21 (m, 3H) 0,81-0,75 (m, 6H) ppm.

Приклад DT



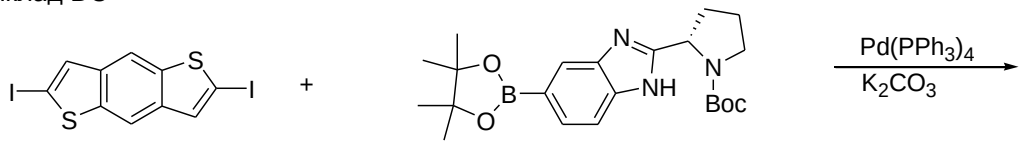
(1-{2-[5-(4-{4-[3'-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-1'-methylcarbamoyl-2',3',4',5'-tetrahydro-1*H*,1'*H*-[2,4']biimidazolyl-4-yl]-phenylethynyl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-{4-[3'-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-1'-метилкарбамоїл-2',3',4',5'-тетрагідро-1Н, 1'Н-[2,4']біімідазоліл-4-іл]-фенілетиніл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DT) готували аналогічно [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-метилкарбамоїлпіперазин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DQ), із заміною піперазинвмісної карбонової кислоти відповідною похідною 4-амінопіролідину, як описано в прикладах BU і DO.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{43}H_{52}N_{10}O_7$: 820,9 (M^+); експеримент: 821,4 (M^+).

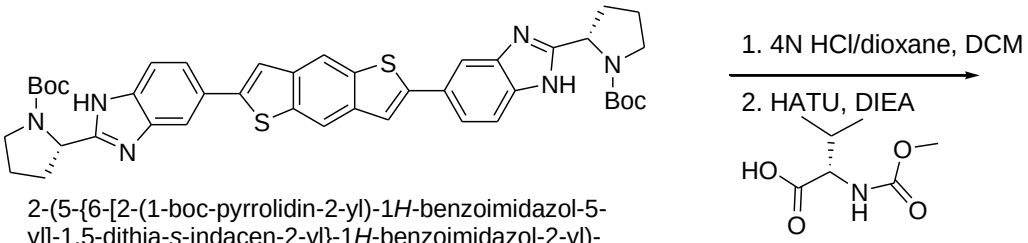
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,05 (m, 1 H), 7,91 (s, 1H), 7,77-7,50 (m, 10H) 7,32 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,21 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,95-3,75 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,57 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 4H), 0,94-0,77 (m, 12H) ppm.

Приклад DU



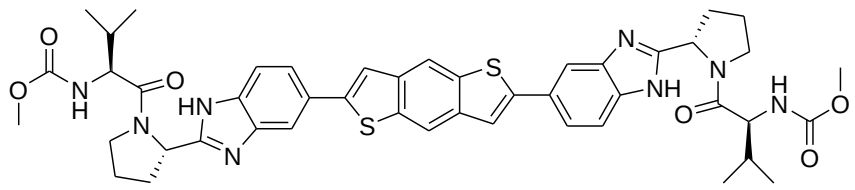
2,6-Diiodo-1,5-dithia-*s*-indacene

2-[5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-(5-{6-[2-(1-boc-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-1,5-dithia-*s*-indacen-2-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzoimidazol-5-yl}-1,5-dithia-*s*-indacen-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-(5-{6-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-5-іл]-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2,6-Дийодо-1,5-дитіа-s-

індацен (117 мг, 0,263 ммоль), 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (109 мг, 0,263 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (9,1 мг), K_2CO_3 (69 мг, 0,52 ммоль), розчиняли в толуолі (5 мл) / воді (1 мл) в атмосфері аргону. Суміш нагрівали впродовж 30 хвилин при 130 °С (мікрохвильове випромінювання) і 30 хвилин при 140 °С. Видаляли всі леткі речовини у вакуумі і очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc /гексани) з одержанням продукту 2-(5-{6-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-5-іл]-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (36,3 мг).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{44}S_2N_6O_4$: 760,3 (M^+); експеримент: 761,3 ($M+H^+$).

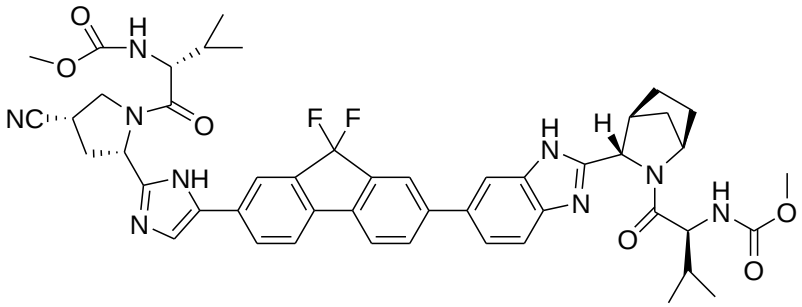
(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-бензімідазол-5-іл}-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DU): 2-(5-{6-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-5-іл]-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (36 мг) розчиняли в ДХМ (3 мл) і додавали HCl в діоксані (4М, 4 мл), продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 20 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Зазначений вище розчиняли в ДМФА (3 мл) і додавали NMM (0,025 мл). Додавали розчин 2-(L) Метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (17 мг, 0,094 ммоль), HATU (36 мг, 0,094 ммоль) і NMM (0,025 мл) в ДМФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 20 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином бікарбонату, водним розчином LiCl (5 %), розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і видалення розчинників у вакуумі давали неочищений матеріал, який очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вода/ 0,1 % ТФА) з одержанням продукту (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-бензімідазол-5-іл}-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (3,8 мг).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{50}N_8O_6S_2$: 875,1 (M^+); експеримент: 875,4 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,41 (s, 2 Н), 7,94-7,91 (m, 4Н), 7,73-7,67 (m, 4Н), 7,31 (m, 2Н), 5,19 (m, 2Н), 4,09 (m, 2Н), 3,85 (m, 4Н), 3,51 (s, 6Н), 2,31-1,82 (m, 10Н), 0,94-0,77 (m, 12Н) ppm.

Приклад DV



(1-{3-[6-(7-{2-[4-Cyano-1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

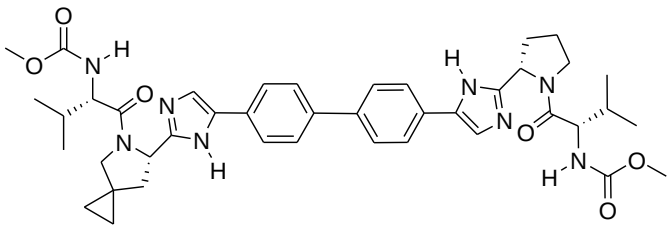
(1-{3-[6-(7-{2-[4-Ціано-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DV) готували аналогічно (1-{2-[5-(9,9-дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DK), із заміною похідної проліну відповідною похідною 4-ціанопроліну.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{48}H_{51}F_2N_9O_6$: 887,9 (M^+); експеримент: 888,3 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,10-7,95 (m, 8Н), 7,70 (s, 2Н), 7,34 (m, 1Н), 7,26 (m, 1Н), 5,12 (dd, J=8,4 гц, 1Н), 4,72 (s, 1Н) 4,52 (s, 1Н), 4,42 (m, 1Н), 4,16 (m, 1Н), 4,05 (m, 1Н), 3,94 (m, 1Н), 3,74 (m, 1Н), 3,53 (s, 3Н), 3,52 (s, 3Н), 2,85 (m, 1Н), 2,73 (m, 1Н), 2,39 (m, 1Н), 2,25 (m, 1Н), 2,03-1,72 (m, 6Н), 1,54 (m, 2Н), 0,94-0,77 (m, 15Н) ppm.

^{19}F-ЯМР: 282 МГц, (ДМСО-d_6) δ:-108,6 ppm [-74,3 ppm ТФА].

Приклад DW



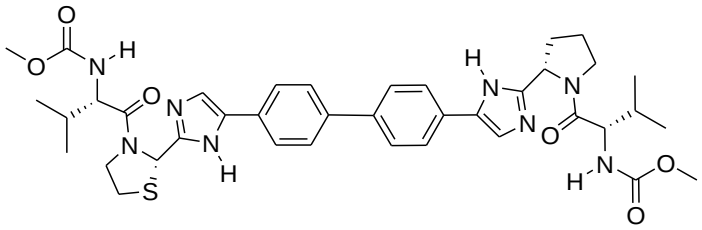
(1-{6-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{6-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (Приклад DW) готували аналогічно (1-{2-[5-(4'-{2-[2-Гідрокси-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутириламіно)-етил]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, із заміною оксолідинвмісної карбонової кислоти відповідною похідною 4-циклопропіл-проліну і із застосуванням HCl в діоксані під час видалення захисної групи Boc.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{52}N_8O_6$: 764,9 (M^+); експеримент: 765,3 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,08 (m, 2 Н), 7,91-7,84 (m, 10Н) 7,33 (m, 2Н), 5,23 (m, 1Н), 5,11 (m, 1Н), 4,10 (m, 1Н), 4,01 (m, 1Н), 3,95-3,75 (m, 4Н), 3,53 (s, 6Н), 2,40 (m, 1Н), 2,23 (m, 1Н), 2,05-1,95 (m, 4Н), 0,94-0,80 (m, 12Н), 0,63 (m, 4Н) ppm.

Приклад DX



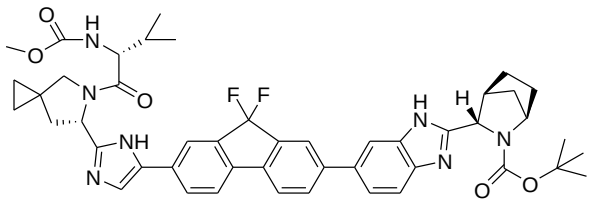
(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-thiazolidine-3-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-тіазолідин-3-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DX) готували аналогічно (1-{6-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад DW), із заміною циклопропіл-пролін-карбонової кислоти відповідною похідною тіазолідину.

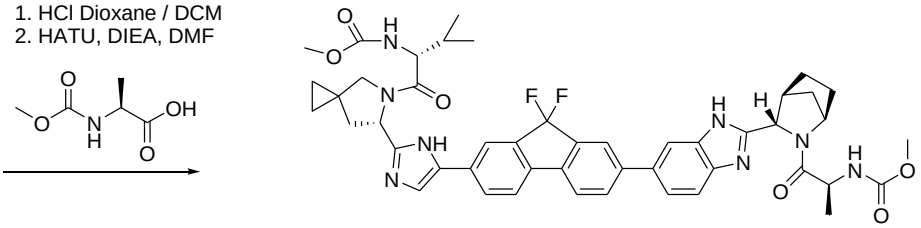
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{39}H_{48}N_8O_6S$: 756,9 (M^+); експеримент: 757,0 (M^+).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,06 (m, 2 Н), 7,86-7,70 (m, 10Н), 7,45 (m, 1Н), 7,22 (m, 1Н), 6,33 (s, 1Н), 5,09 (m, 1Н), 4,18-4,08 (m, 4Н), 3,80 (m, 2Н), 3,56 (s, 6Н), 3,30 (m, 2Н), 2,40 (m, 1Н), 2,05-1,95 (m, 5Н), 0,94-0,75 (m, 12Н) ppm.

Приклад DY



3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester



(1-{6-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-propionyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{6-[5-(9,9-Дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-пропіоніл)-2-аза-біцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

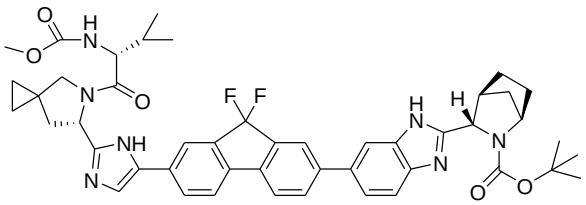
3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (57,6 мг, 0,068 ммоль) розчиняли в ДХМ (1 мл) і додавали HCl в діоксані (4М, 1 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 45 хвилин, всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (1,0 мл) і додавали DIEA (26,4 мг, 0,204 ммоль). Додавали розчин 2- (L) метоксикарбоніламінопропіонової кислоти (9,95 мг, 0,068 ммоль), HATU (25,9 мг, 0,068 ммоль) і DIEA (8,8 мг, 0,068 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 45 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином бікарбонату, водним розчином LiCl (5 %), розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і видалення розчинників у вакуумі давали неочищений матеріал, який очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вода/ 0,1 % ТФА) з одержанням продукту (1-{6-[5-(9,9-дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламінопропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (25,4 мг) у формі солі ТФА.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{50}F_2N_8O_6$: 860,9 (M^+); експеримент: 861,8 ($M+H^+$).

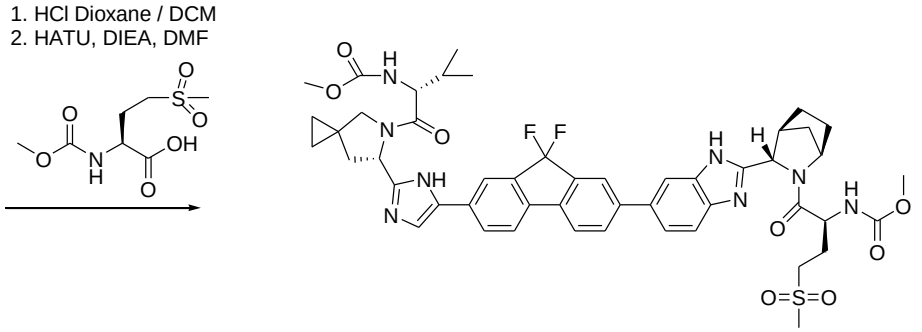
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,20-7,99 (m, 8Н), 7,73 (s, 2Н), 7,37-7,27 (m, 2Н), 5,24 (dd, J=7,2 гц, 1Н), 4,76 (s, 1Н) 4,50 (s, 1Н), 4,41 (m, 1Н), 4,02 (m, 1Н), 3,85 (m, 1Н), 3,74 (m, 1Н), 3,55 (s, 3Н), 3,53 (s, 3Н), 2,77 (m, 1Н), 2,25 (m, 2Н), 2,09-2,04 (m, 2Н), 1,88-1,79 (m, 2Н), 1,54 (m, 1Н), 1,25 (d, J=7,8 гц, 3Н), 0,94-0,77 (m, 9Н) 0,63 (m, 4Н) ppm.

^{19}F-ЯМР: 282 МГц, (ДМСО-d_6) δ:-109,1 ppm [-74,8 ppm ТФА].

Приклад DZ



3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester



(1-{6-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-4-methylsulfonyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{6-[5-(9,9-Дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-4-метилсульфонілбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

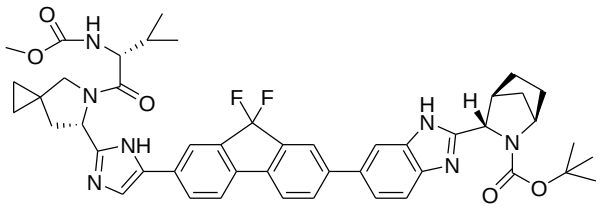
3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (55,6 мг, 0,067 ммоль) розчиняли в ДХМ (1 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 1 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 30 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (1,0 мл) і додавали DIEA (25,8 мг, 0,201 ммоль). Додавали розчин 2- (L) метоксикарбоніламіно-4-метилсульфонілмасляну кислоту (15,9 мг, 0,067 ммоль), HATU (25,4 мг, 0,067 ммоль) і DIEA (8,6 мг, 0,067 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 20 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином бікарбонату, водним розчином LiCl (5 %), розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і видалення розчинників у вакуумі давали неочищений матеріал, який очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN водн./ 0,1 % ТФА) з одержанням продукту (1-{6-[5-(9,9-дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-4-метилсульфонілбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (23 мг) у вигляді солі ТФА.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{49}H_{54}F_2N_8O_8S$: 953,1 (M^+); експеримент: 954,0 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,20-7,99 (m, 8Н), 7,77 (s, 2Н), 7,65 (m, 1Н), 7,35 (m, 1Н), 5,25 (dd, J=7,2 гц, 1Н), 4,79 (s, 1Н) 4,56 (s, 1Н), 4,53 (m, 1Н), 4,02 (m, 1Н), 3,88 (m, 1Н), 3,72 (m, 1Н), 3,56 (s, 3Н), 3,53 (s, 3Н), 3,27 (m, 2Н), 3,01 (s, 3Н), 2,78 (m, 1Н), 2,25 (m, 2Н), 2,09-2,04 (m, 2Н), 1,88-1,79 (m, 4Н), 1,56 (m, 1Н), 0,94-0,77 (m, 9Н) 0,63 (m, 4Н) ppm.

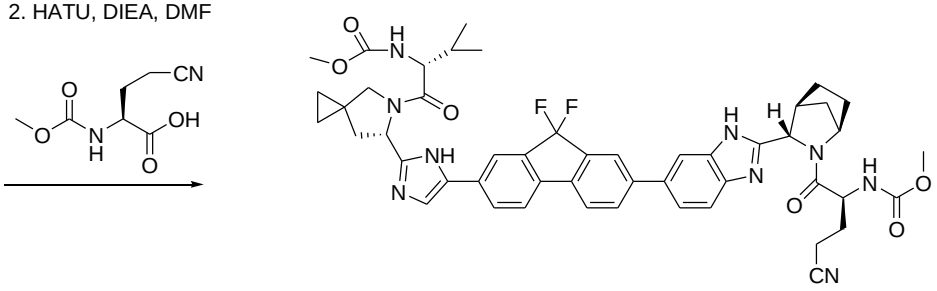
^{19}F-ЯМР: 282 МГц, (ДМСО-d_6) δ:-109,1 ppm [-74,8 ppm ТФА].

Приклад ЕА



3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1. HCl Dioxane / DCM
2. HATU, DIEA, DMF



(3-Cyano-1-{3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl}-propyl)-carbamic acid methyl ester

(3-Ціано-1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

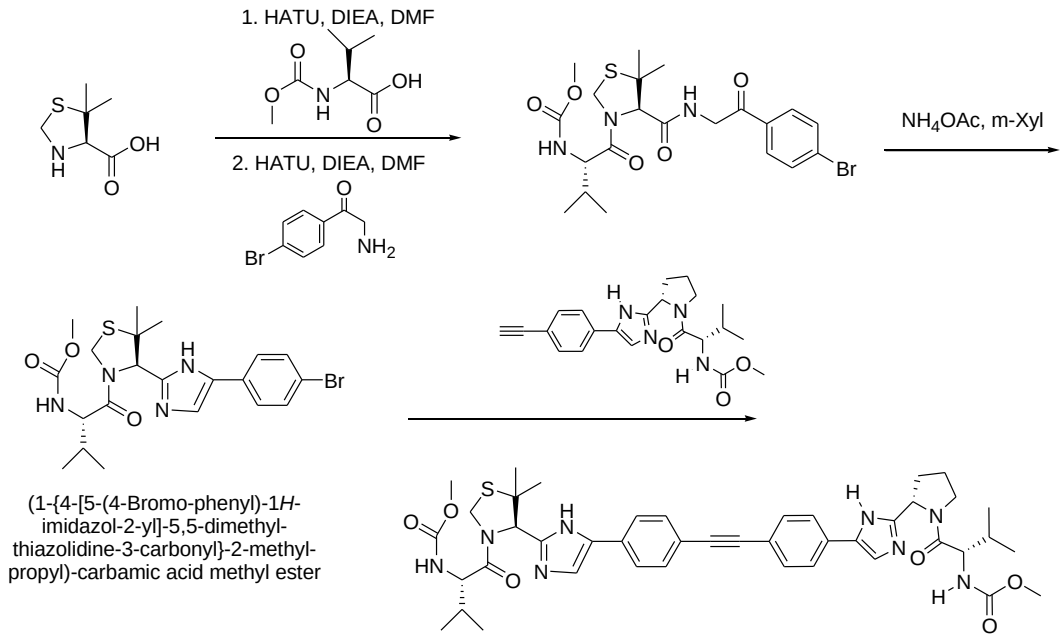
3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (61,9 мг, 0,074 ммоль) розчиняли в ДХМ (1 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 1 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 30 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (1,0 мл) і додавали DIEA (28,5 мг, 0,186 ммоль). Додавали розчин 2- (L) Метоксикарбоніламіно-3-ціано-масляну кислоту (13,8 мг, 0,074 ммоль), HATU (28,3 мг, 0,074 ммоль) і DIEA (9,5 мг, 0,074 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 30 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином бікарбонату, водним розчином LiCl (5 %), розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і видалення розчинників у вакуумі давали неочищений матеріал, який очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вода/ 0,1 % ТФА) з одержанням продукту (3-ціано-1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (33,1 мг) у вигляді солі ТФА.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{49}H_{51}F_2N_9O_6$: 899,9 (M^+); експеримент: 900,4 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,20-7,99 (m, 8Н), 7,76 (s, 2Н), 7,59 (m, 1Н), 7,36 (m, 1Н), 5,25 (dd, J=7,2 гц, 1Н), 4,79 (s, 1Н) 4,55 (s, 1Н), 4,41 (m, 1Н), 3,99 (m, 1Н), 3,86 (m, 1Н), 3,74 (m, 1Н), 3,56 (s, 3Н), 3,54 (s, 3Н), 2,77 (m, 1Н), 2,62 (m, 2Н), 2,25 (m, 2Н), 2,14 (m, 2Н), 1,88-1,79 (m, 4Н), 1,54 (m, 1Н), 0,94-0,77 (m, 9Н) 0,63 (m, 4Н) ppm.

^{19}F-ЯМР: 282 МГц, (ДМСО-d_6) δ:-109,1 ppm [-74,7 ppm ТФА].

Приклад ЕВ



(1-{4-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5,5-dimethyl-thiazolidine-3-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[1-(4-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5,5-dimethyl-thiazolidine-3-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

(1-{4-[5-(4-Бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5,5-диметил-тіазолідин-3-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

5,5-Диметилтіазалідин-4-карбонова кислота (1,1 г, 6,91 ммоль) і DIEA (891 мг, 6,91 ммоль) додавали у вигляді суспензії в ДМФА (5 мл) в попередньо підготовлену суміш N-(метилкарбамоїл)(L)-валіну (1,21 г, 6,91 ммоль), HATU (2,26 г, 6,91 ммоль) і DIEA (891 мг, 6,91 ммоль) при кімнатній температурі. Через 20 хвилин додавали ще HATU (2,26 г, 6,91 ммоль) і DIEA (891 мг, 6,91 ммоль) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 5 хвилин, додавали суспензію аміно-(4'-бром) ацетофенону гідрохлориду (1,72 г, 6,91 ммоль) і DIEA (891 мг, 6,91 ммоль) в ДМФА (3 мл). Продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 10 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал розбавляли в EtOAc. Органічний шар промивали водним розчином хлористоводневої кислоти (0,1М), водним розчином хлориду літію (5 %), насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і упарювання розчинників давали неочищений матеріал. Очищення шляхом хроматографії на силікагелі (елюент EtOAc /гексани) давала продукт (3,46 г, 6,73 ммоль).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{21}H_{28}BrN_3O_5S$: 514,3 (M^+); експеримент: 515,4/513,4 ($M+H^+$).

Продукт, отриманий на попередньому етапі, (1,04 мг, 1,94 ммоль) розчиняли в m-ксилолах (9,0 мл) і нагрівали при 135 °С. Додавали твердий ацетат амонію (700 мг, 9,07 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 135 °С. Через 240 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc /гексани) з одержанням продукту (1-{4-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5,5-диметилтіазолідин-3-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (190 мг).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{21}H_{28}BrN_4O_3S$: 495,4 (M^+); експеримент: 496,4 / 494,4 ($M+H^+$).

[1-(4-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5,5-диметилтіазолідин-3-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:

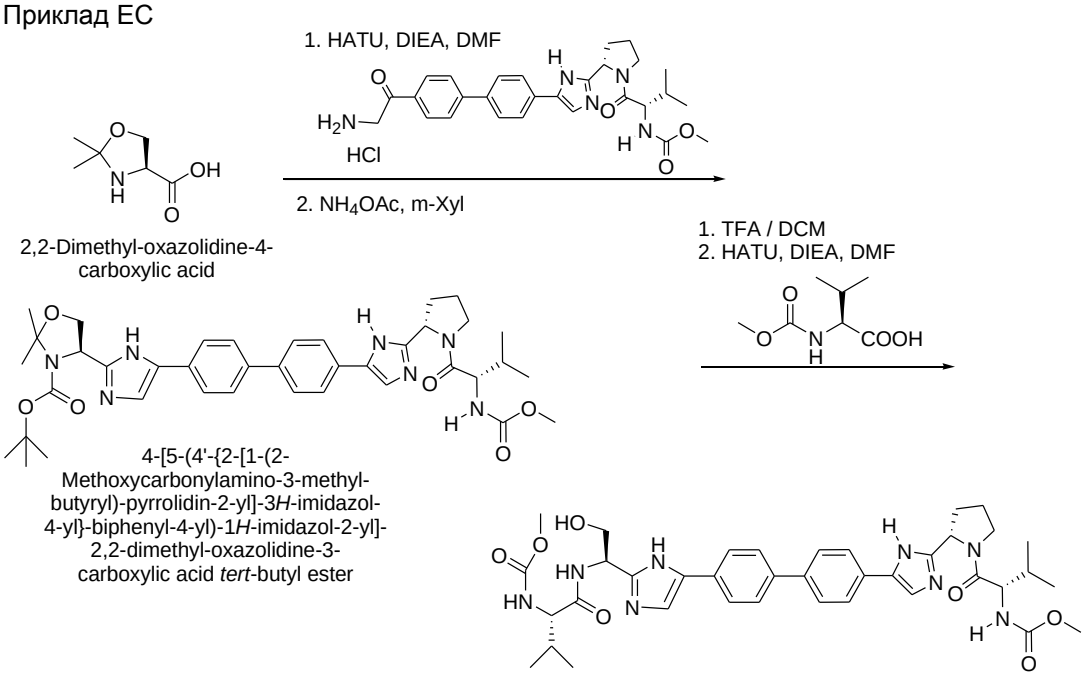
(1-{4-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5,5-диметил-тіазолідин-3-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (83 мг, 0,167 ммоль) об'єднували з (1-{2-[5-(4-етинілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловим ефіром (66,0 мг, 0,167 ммоль) і додавали $PdCl_2(PPh_3)_2$ (11,7 мг, 0,017 ммоль) в атмосфері аргону. ДМФА (2,0 мл дегазованим аргоном), а потім триетиламін (168 мг, 1,67 ммоль) і йодид міді (I) (3,2 мг, 0,017 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °С. Через 20 годин леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал частково очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент EtOAc вода/ MeOH 10 % /гексани), а потім очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вода/ 0,1 % ТФА) з одержанням продукту [1-(4-{5-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-

1H-імідазол-2-іл}-5,5-диметилтіазолідин-3-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (32,1 мг) у вигляді солі ТФА.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{43}H_{52}N_8O_6S$: 808,9 (M^+); експеримент: 809,9 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,09 (m, 2H), 7,83-7,69 (m, 12H), 7,56 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,12 (m, 2H), 5,01 (m, 1H) 4,01 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,92-0,76 (m, 12H) ppm.

Приклад ЕС



4-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-2,2-диметилоксазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:

2,2-диметилоксазолідин-4-карбонова кислота (350 мг, 1,02 ммоль) розчиняли в ДМФА (2,5 мл) і HATU (387 мг, 0,102 ммоль) і додавали DIEA (129,0 мг, 1,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж п'яти хвилин, після чого додавали [1-(2-{5-[4'-(2-аміноацетил)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру гідрохлорид (503 мг, 1,0 ммоль) і DIEA (129,0 мг, 1,02 ммоль). Продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 18 годин всі леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищений матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc /гексани) з одержанням продукту (323 мг). Цей матеріал розчиняли в m-ксилолах (5,0 мл) і нагрівали при 135 °С. Додавали твердий ацетат амонію (280 мг, 3,63 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 135 °С. Через 180 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і видаляли леткі речовини у вакуумі. Сирий матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc /гексани) з одержанням продукту 4-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-2,2-диметилоксазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (123 мг, 0,172 ммоль).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{39}H_{49}N_7O_6$: 711,8 (M^+); експеримент: 712,7 ($M+H^+$).

(1-{2-[5-(4'-{2-[2-Гідрокси-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутириламіно)-етил]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

4-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-2,2-диметилоксазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (61 мг, 0,086 ммоль) розчиняли в ДХМ (1 мл), додавали ТФА (4М, 0,2 мл) і продовжували перемішування при 0 °С. Через 30 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (1,5 мл) і додавали DIEA (33,0 мг, 0,255 ммоль). Додавали розчин 2- (L) метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (15,2 мг, 0,086 ммоль), HATU (32,5 мг, 0,086

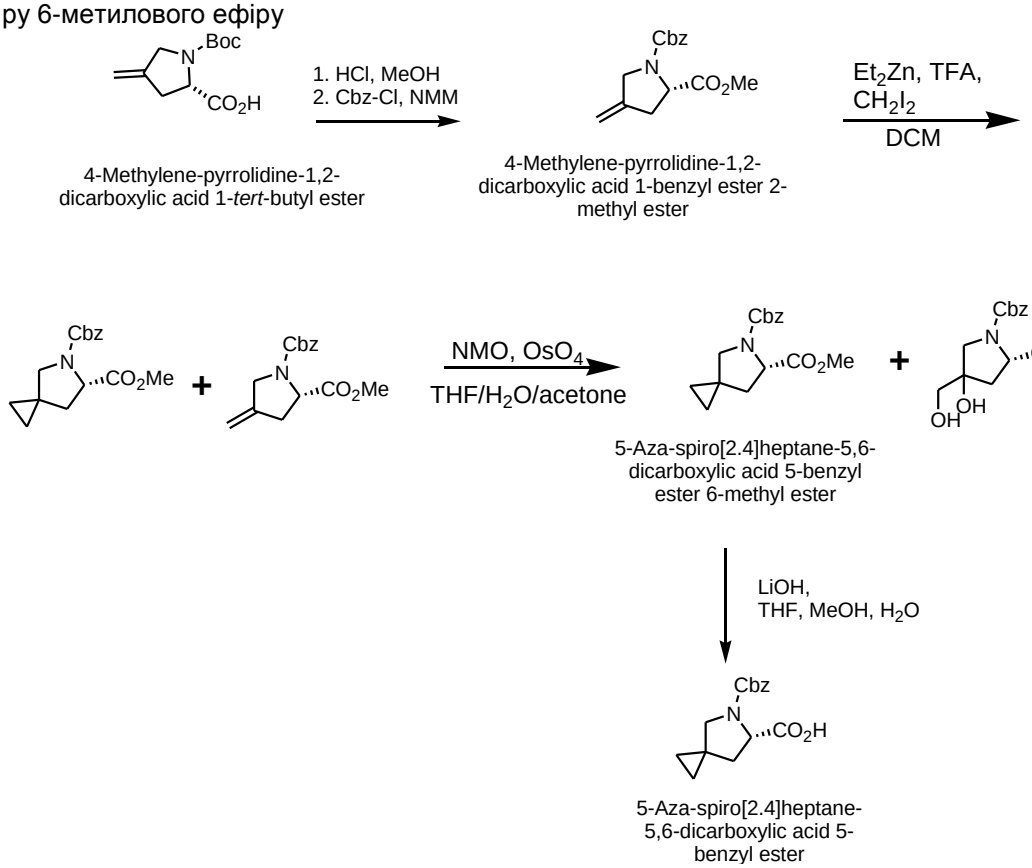
ммоль) і DIEA (11,0 мг, 0,086 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 20 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином бікарбонату, водним розчином LiCl (5 %), розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і видалення розчинників у вакуумі давали неочищений матеріал, який очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вода/ 0,1 % ТФА) з одержанням продукту (1-{2-[5-(4'-{2-[2-Гідрокси-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутириламіно)-етил]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (11,2 мг) у вигляді солі ТФА.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{38}H_{48}N_8O_7$: 728,8 (M^+); експеримент: 729,7 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,62 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,95-7,86 (m, 8H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,78 (s, 1H) 4,13 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 5H), 0,88-0,75 (m, 12H) ppm.

Приклад ED

Отримання проміжної сполуки 5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-бензилового ефіру 6-метилового ефіру



4-Метилен-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-бензилового ефіру 2-метиловий ефір:

4-метилен-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (10,0 г, 44 ммоль) розчиняли в МеОН (75 мл) при кімнатній температурі і додавали HCl (4М в діоксані, 75 мл). Продовжували перемішувати при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Всі леткі речовини видаляли у вакуумі і одержували тверду речовину бежевого кольору.

Сирий матеріал суспендували в ДХМ (100 мл) і додавали N-Метилморфолін (13,3 г, 132 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °С і додавали бензилхлорформіат (8,26 г, 48,4 ммоль) при перемішуванні. Через 30 хвилин реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і промивали розчин водою і водним розчином HCl (1М). Розчин сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і упарювання розчинників давали сирий продукт, який очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc /гексани) з одержанням продукту (10,2 г). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{15}H_{17}NO_4$: 275,3 (M^+); експеримент: 276,4 ($M+H^+$).

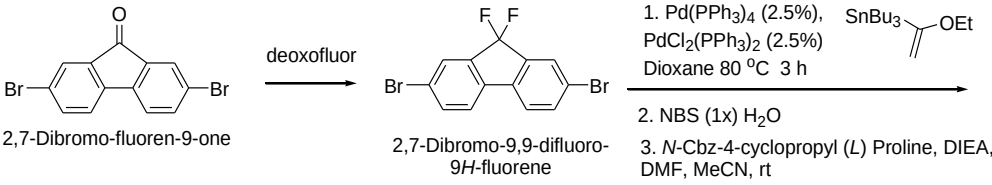
5-Азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти бензиловий ефір: До висушеної в автоклаві 3-горлої круглодонної колби приєднували насадку для подання азоту і лійку, об'ємом 250 мл. Третє горло закривали септою. В колбу поміщали мішалку, дихлорметан (120 мл) і діетилцинк (1,0 М в гексані, 118 мл, 118 ммоль), потім охолоджували до 0 ˚С в льодяній ванні. В лійку для додавання поміщали дихлорметан (40 мл) і ТФА (9,1 мл, 118 ммоль). Після того як діетилцинк охолоджували до 0 ˚С (приблизно 25 хвилин), в перемішувану реакційну суміш по краплях

додавали розчин ТФА впродовж 20 хвилин. Після перемішування впродовж ще 20 хвилин при 0 °С, повільно впродовж 4 хвилин додавали дийодометан (9,5 мл, 118 ммоль). Через ще 20 хвилин, за допомогою канюлі додавали 4-метиленпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-бензилового ефіру 2-метилового ефіру (8,10 г, 29,4 ммоль) в 30 мл дихлорметану. Колбу, що містить 4-метиленпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-бензилового ефіру 2-метилового ефіру сполоскували 10 мл дихлорметану і цей розчин також вносили в реакційну суміш за допомогою канюлі. Реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури і перемішували впродовж 110 годин (приблизно 5 днів), після чого реагенти нейтралізували насиченим водним розчином хлориду амонію (~150 мл). Вміст колби повільно вливали в 2 л. Розділювальну лійку, що містить насичений водний розчин бікарбонату натрію (~800 мл). Водну фазу тричі екстрагували 300 мл етилацетату. Об'єднані органічні речовини сушили на сульфаті магнію і концентрували з одержанням неочищеного матеріалу. Сирий матеріал розчиняли в суміші 3:1:1 ТГФ/вода/ацетон (165 мл), потім обробляли N-метилморфолін-N-оксидом (3,45 г, 29,4 ммоль) і тетроксидом осмію (4 мас. % у воді, 5 мл, 0,818 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 7 год., реагенти нейтралізували 1 М водним тіосульфатом натрію (~100 мл). Потім вміст колби вливали в 1 л. Розділювальну лійку, що містить воду (~300 мл). Водну фазу тричі екстрагували 300 мл дихлорметану. Об'єднані органічні речовини сушили на сульфаті магнію і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (5 % до 45 % EtOAc/гексан) з одержанням 5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-бензилового ефіру 6-метилового ефіру вигляді прозорого масла (5,54 г, 19,15 ммоль, 65 %) у вигляді прозорого масла. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,36-7,29 (m, 5H), 5,21-5,04 (m, 2H), 4,56-4,47 (m, 1H), 3,75 (s, 1,5H), 3,60 (m, 1,5H), 03,51-3,37 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 0,64-0,51 (m, 4H).

5-Азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-бензиловий ефір:

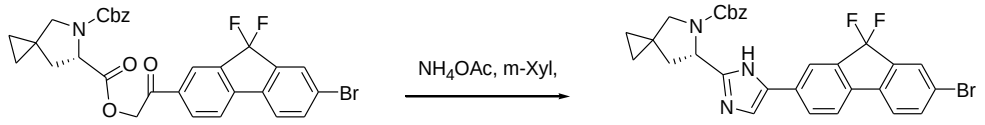
5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-бензилового ефіру 6-метилового ефіру (244 мг, 0,840 ммоль) розчиняли в ТГФ (2,0 мл)/MeOH (1,5 мл). Додавали водний розчин LiOH (35,5 мг, 0,84 ммоль) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 3 години, реакційну суміш нейтралізували водним розчином HCl (1М) і органічні розчинники видаляли у вакуумі. Неочищену суміш розбавляли водою і EtOAc і збирали органічний шар. Всі леткі речовини видаляли у вакуумі і неочищену кислоту застосовували без додаткового очищення. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{15}H_{17}NO_4$: 275,3 (M^+); експеримент: 276,3 ($M+H^+$).

Приклад ED’



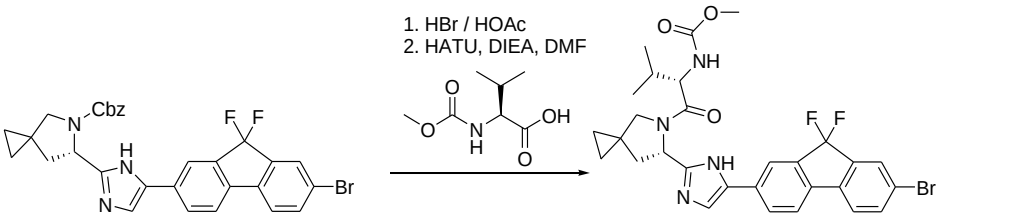
2,7-Dibromo-fluoren-9-one

2,7-Dibromo-9,9-difluoro-9*H*-fluorene

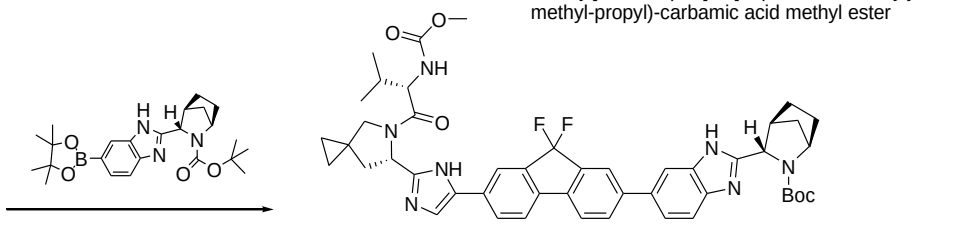


5-Aza-spiro[2.4]heptane-5,6-dicarboxylic acid 5-benzyl ester 6-[2-(7-bromo-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl)-2-oxo-ethyl] ester

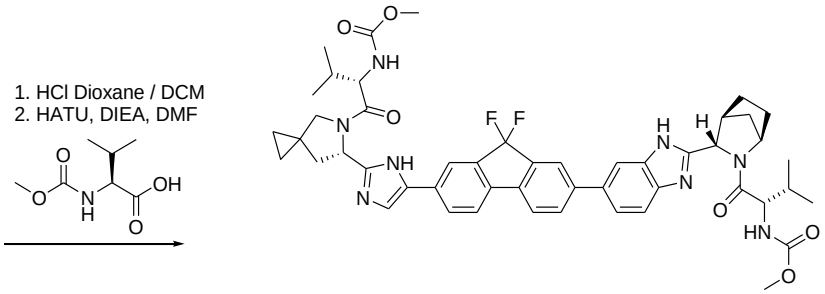
6-[5-(7-Bromo-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester



(1-{6-[5-(7-Bromo-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester



(1-{3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2,7-Дибром-9,9-дифтор-9Н-флюорен:

2,7-дибром-флюорен-9-он (4,0 г, 11,8 ммоль) суспендували в деоксофторі (12 мл) при кімнатній температурі і додавали EtOH (4 краплі). Перемішувану суспензію нагрівали при T=90 °C впродовж 24 годин (Попередження: використання деоксофтору при підвищених температурах, як описано вище, настійно не рекомендується, оскільки може виникнути бурхливий екзотермічний процес). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали на лід, що містить бікарбонат натрію. Отриману тверду речовину збирали фільтрацією. Сирий матеріал розбавляли в EtOAc і промивали водним розчином HCl (1M) і розчином хлориду натрію. Розчин сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і упарювання розчинників давали сирий продукт, який очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc /гексани) з одержанням продукту 2,7-дибром-9,9-дифтор-9Н-флюорену (3,2 г). ^{19}F-ЯМР: 282 МГц, (ДМСО-d_6) δ: -111,6 ppm. Отриманий матеріал застосовували на наступному етапі, де його у вигляді розчину в EtOAc обробляли вугіллям.

5-Азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонова кислота 5-бензилового ефіру 6-[2-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл)-2-оксоетил] ефір:

2,7-дибром-9,9-дифтор-9Н-флюорен (372 мг, 1,04 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (30,0 мг, 0,026 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (18,2 мг, 0,026 ммоль), $As(PPh_3)_3$ (5,0 мг) розчиняли в діоксані (10 мл) в атмосфері аргону. Додавали етоксивінілтрибутил олово (376,4 мг, 1,04 ммоль). Суміш нагрівали впродовж 140 хвилин при 85 °С (масляна баня). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали N-бромсукцинімід (177 мг, 1,0 ммоль), а потім воду (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, після чого більшу частину діоксану видаляли у вакуумі. Сиру реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Додавали толуол і повторно видаляли всі леткі речовини у вакуумі. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА/ MeCN (2 мл, 1:1) при кімнатній температурі. Розчин N-Cbz-4-циклопропіл (L) проліну (0,84 ммоль) і ДІЕФ (268 мг, 2,08 ммоль) в MeCN (2 мл) додавали і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 14 годин, більшу частину MeCN видаляли у вакуумі і сиру реакційну суміш розбавляли EtOAc. Суміш промивали водним розчином HCl (1М), водним розчином LiCl (5 %), розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і упарювання розчинників давали сирий продукт реакції, який очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc /гексани) з одержанням продукту 5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонова кислота 5-бензилового ефіру 6-[2-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл)-2-оксоетил] ефіру (176 мг). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{30}H_{24}BrF_2NO_5$: 596,4 (M^+); експеримент: 595,2 / 597,2 ($M+H^+$).

6-[5-(7-Бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензиловий ефір:

5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонова кислота 5-бензилового ефіру 6-[2-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл)-2-оксоетил] ефір (172 мг, 0,293 ммоль) розчиняли в m-ксилолах (6,0 мл). Додавали ацетат амонію (226 мг, 2,93 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 140 °С впродовж 60 хвилин під дією мікрохвильового випромінювання. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc /гексани) з одержанням продукту 6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру (80,3 мг). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{30}H_{24}BrF_2N_3O_2$: 576,4 (M^+); експеримент: 575,2 / 577,2 ($M+H^+$).

(1-{6-[5-(7-Бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру (800 мг, 1,38 ммоль) розчиняли в ДХМ (15 мл), додавали HBr в AcOH (37 %, 2 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 180 хвилин суспензію розбавляли гексанами, збирали тверду речовину фільтрацією і промивали гексанами у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (4,0 мл) і ДІЕА (356 мг, 2,76 ммоль), додавали розчин 2-(L)-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (242 мг, 1,38 ммоль), HATU (524 мг, 1,38 ммоль) і додавали ДІЕА (178 мг, 1,38 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 50 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином бікарбонату, водним розчином LiCl (5 %), розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і видалення розчинників у вакуумі давали неочищений матеріал, який очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc /гексани) з одержанням продукту, що містив невелику кількість домішок (1-{6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (878 мг). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{29}H_{29}BrF_2N_4O_3$: 599,5 (M^+); експеримент: 598,5 / 600,5 ($M+H^+$).

3-[6-(9,9-Дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:

(1-{6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (840 мг, 1,4 ммоль), 3-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (615 мг, 1,4 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (161 мг, 0,14 ммоль), K_2CO_3 (579 мг, 4,2 ммоль), розчиняли в суміші DME (15 мл) / вода (3 мл) в атмосфері аргону. Суміш нагрівали впродовж 120 хвилин при 85-90 °С (масляна баня). Через 120 хвилин додавали додатковий боронатний ефір (61 мг, 0,14 ммоль) і продовжували нагрівати. Через 3 години реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Більшу частину DME видаляли у вакуумі і сиру реакційну суміш розбавляли EtOAc. Суміш промивали розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і упарювання розчинників давали

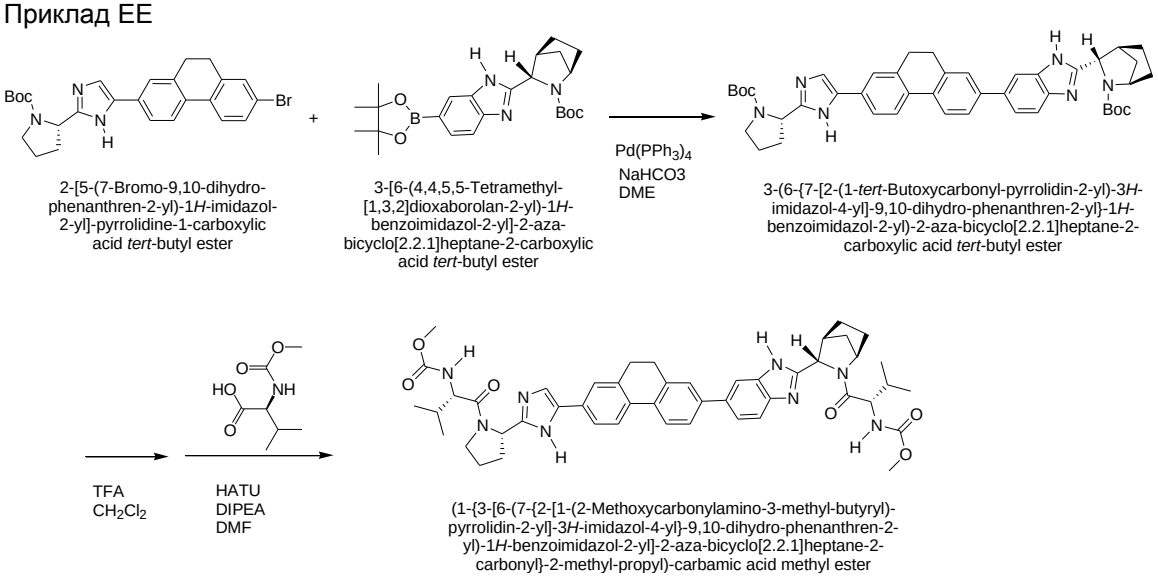
сирий продукт реакції, який очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc /гексани) з одержанням продукту 3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (878 мг). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{51}F_2N_7O_5$: 831,9 (M^+); експеримент: 832,7 ($M+H^+$).

(1-{3-[6-(9,9-Дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (115 мг, 0,138 ммоль) розчиняли в ДХМ (2 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 2 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 20 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (1,5 мл) і DIEA (53,4 мг, 0,414 ммоль) додавали розчин 2- (L) метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (24,2 мг, 0,138 ммоль), HATU (52,4 мг, 0,138 ммоль) і додавали DIEA (17,8 мг, 0,138 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 20 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водним розчином бікарбонату, водним розчином LiCl (5 %), розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і видалення розчинників у вакуумі давали неочищений матеріал, який очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN w/ 0,1 % ТФА) з одержанням продукту (1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (76 мг). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$: 888,9 (M^+); експеримент: 890,0 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,20-7,99 (m, 8Н), 7,73 (s, 2Н), 7,37-7,27 (m, 2Н), 5,25 (dd, J=7,2 Гц, 1Н), 4,78 (s, 1Н) 4,54 (s, 1Н), 4,16 (m, 1Н), 4,02 (m, 1Н), 3,87 (m, 1Н), 3,74 (m, 1Н), 3,55 (s, 3Н), 3,53 (s, 3Н), 2,75 (m, 1Н), 2,25 (m, 2Н), 2,09-2,04 (m, 2Н), 1,88-1,79 (m, 2Н), 1,54 (m, 1Н), 0,94-0,77 (m, 15Н) 0,63 (m, 4Н) ppm. ^{19}F-ЯМР: 282 МГц, (ДМСО-d_6) δ: -109,1 ppm [-74,8 ppm ТФА]

Приклад ЕЕ



2-[5-(7-Bromo-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

3-[6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

3-(6-{7-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

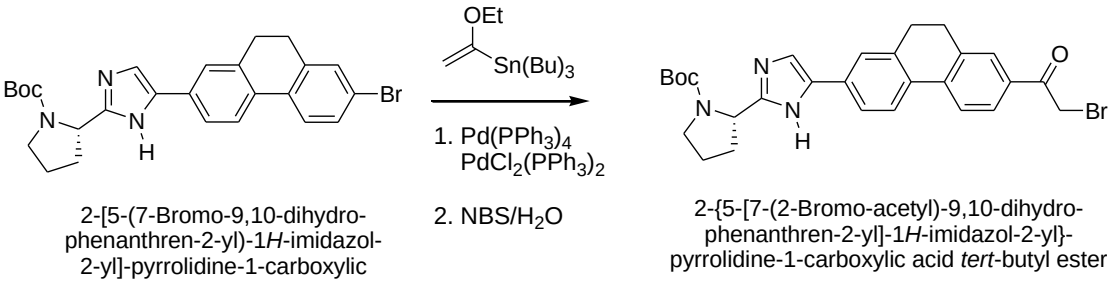
(1-{3-[6-(7-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

3-(6-{7-[2-(1-трет-Бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-9,10-дигідро-фенантрен-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. $Pd(Ph_3)_4$ (20 мг, 0,017 ммоль) додавали в суміш 2-[5-(7-бром-9,10-дигідро-фенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (173 мг, 0,35 ммоль), 3-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (154 мг, 0,35 ммоль), $NaHCO_3$ (103 мг, 1,22 ммоль) в 1,2-диметоксіетані (5 мл) і воді (1 мл). Реакційну суміш продували азотом, нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту 3-(6-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-

азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру у вигляді білої твердої речовини (150 мг, 59 %). m/z 727,4 $(M+H)^+$.

(1-{3-[6-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 3-(6-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (135 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметані (6 мл) додавали ТФА (2 мл, надлишок). Суміш перемішували впродовж 2 годин при температурі навколишнього середовища і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли ефіром для видалення надлишку трифтороцтової кислоти. Отриману білу тверду речовину розчиняли в ДМФА (5 мл), до розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (65 мг, 0,37 ммоль), HATU (156 мг, 0,41 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,32 мл, 1,86 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільового продукту (1-{3-[6-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді солі ТФА (57 мг, 36 %). ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,05-7,60 (m, 10H), 5,25 (t, 1H), 4,40-4,05 (m, 3H), 3,95-3,60 (m, 8H), 3,10-2,90 (m 6H), 2,65-2,50 (m, 1H), 2,40-1,70 (m, 11H), 1,05-0,90 (m, 12H); m/z 839,2 $(M+H)^+$.

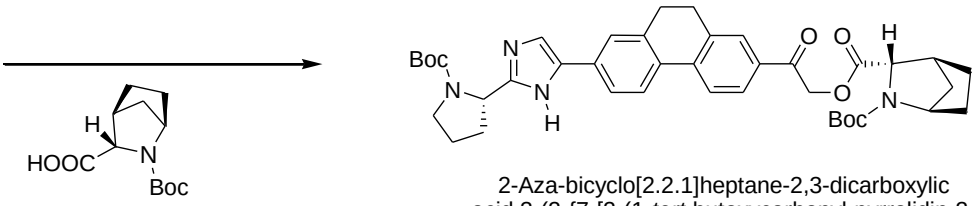
Приклад EF



2-[5-(7-Bromo-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1. $Pd(PPh_3)_4$ $PdCl_2(PPh_3)_2$
2. NBS/H_2O

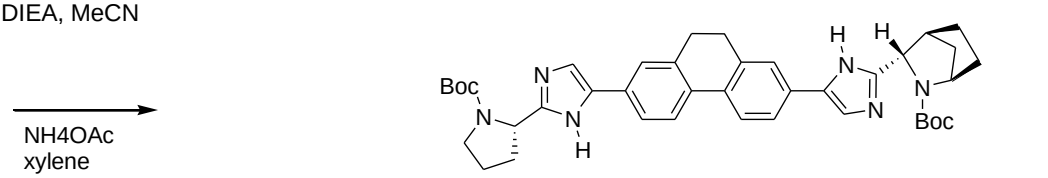
2-{5-[7-(2-Bromo-acetyl)-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid 2-*tert*-butyl ester

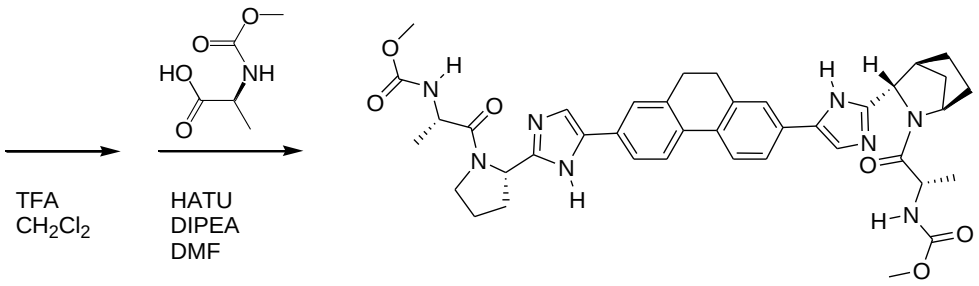
DIEA, MeCN

2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid 3-(2-{7-[2-(1-*tert*-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl}-2-oxo-ethyl) ester 2-*tert*-butyl ester



NH4OAc
xylene

3-(5-{7-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester



TFA
CH_2Cl_2

HATU
DIPEA
DMF

(2-{3-[5-(7-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-propionyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-1-methyl-2-oxo-ethyl)-carbamic acid methyl ester

2-{5-[7-(2-Бромацетил)-9,10-дигідрофенантрен-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. $Pd(Ph_3)_4$ (15 мг, 0,015 ммоль) і $PdCl_2(Ph_3)_2$ (10 мг, 0,015 ммоль) додавали до суміші 2-[5-(7-бром-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (180 мг, 0,37 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)олова (0,15 мл, 0,44 мл) в 5 мл діоксану. Реакційну суміш промивали азотом, нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин, потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Додавали воду (1,5 мл) і NBS (78 мг, 0,44 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 40 хвилин, після чого розбавляли етилацетатом (100 мл). Промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок застосовували на наступному етапі без подальшого очищення.

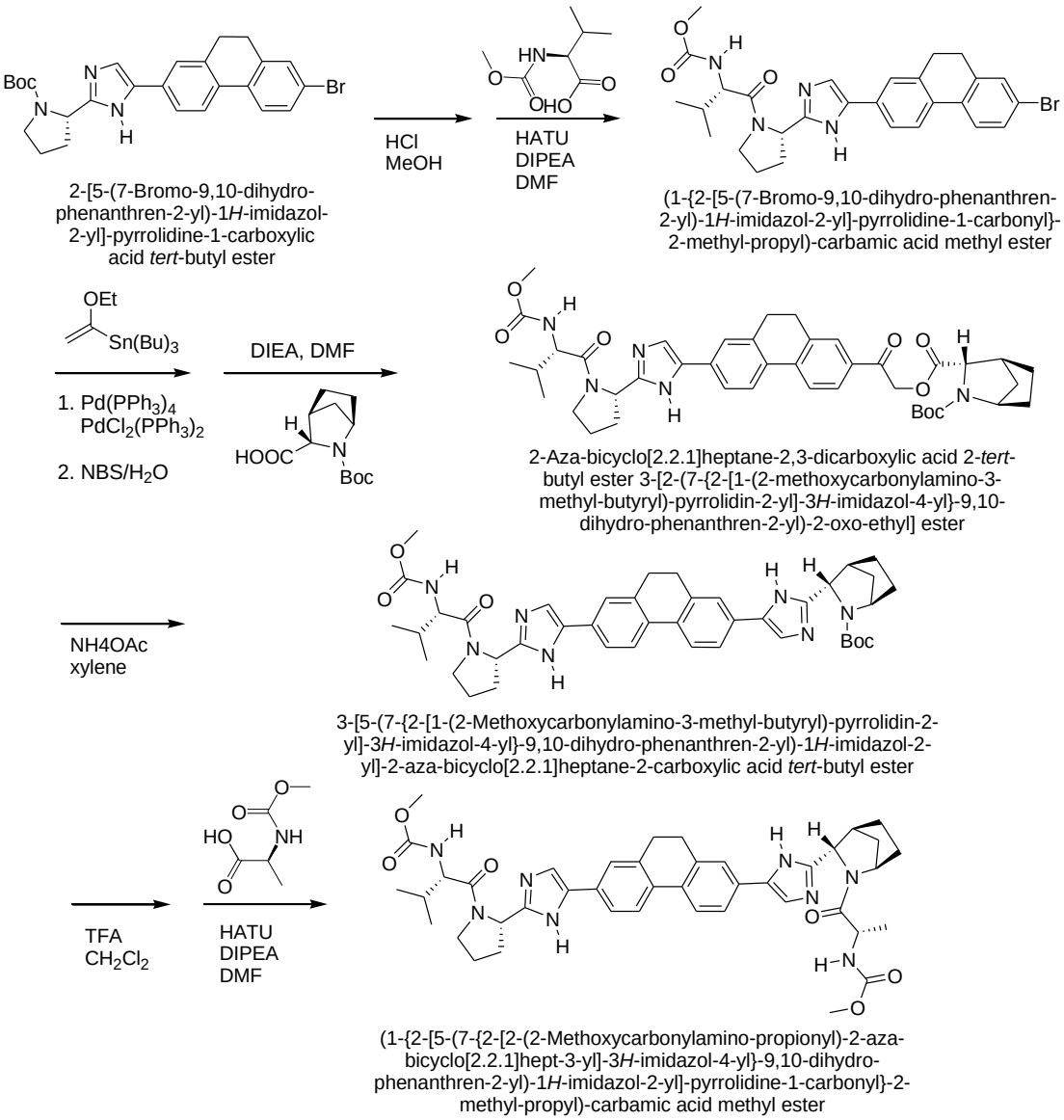
2-Азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-2-оксоетил) ефіру 2-трет-бутиловий ефір. Суміш 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру (167 мг, 0,69 ммоль) і DIPEA (0,11 мл, 0,67 ммоль) додавали до розчину 2-{5-[7-(2-бромацетил)-9,10-дигідрофенантрен-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,37 ммоль, неочищ.) в ацетонітрилі (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, після чого розбавляли етилацетатом (100 мл). Органічний шар промивали розчином $NaHCO_3$ і водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з

одержанням цільового продукту 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-2-оксоетил) ефіру 2-трет-бутилового ефіру у вигляді коричневої твердої речовини (132 мг, 51 % за два кроки). m/z 697,2 $(M+H)^+$.

3-(5-{7-[2-(1-трет-Бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. Суміш 2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-2-оксоетил) ефіру 2-трет-бутилового ефіру (132 мг, 0,19 ммоль) і ацетату амонію (292 мг, 3,8 ммоль) в ксилолі (10 мл) нагрівали в закупореній пробірці при 140 °C впродовж 1,5 годин під дією мікрохвильового опромінення. Леткий компонент видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту 3-(5-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру у вигляді білої твердої речовини (36 мг, 28 %). m/z 677,4 $(M+H)^+$.

(2-{3-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-пропіоніл)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-2-ил}-1-метил-2-оксоетил)-карбамінової кислоти метиловий ефір. До розчину 3-(5-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (36 мг, 0,053 ммоль) в дихлорметані (6 мл) додавали ТФА (2 мл, надлишок). Суміш перемішували впродовж 2 годин при температурі навколишнього середовища і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли ефіром для видалення надлишку трифтороцтової кислоти. Отриману білу тверду речовину розчиняли в ДМФА (5 мл), до розчину додавали 2-метоксикарбоніламінопропіонову кислоту (17 мг, 0,12 ммоль), HATU (50 мг, 0,13 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,09 мл, 0,53 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільового продукту (2-{3-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламінопропіоніл)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-2-ил}-1-метил-2-оксоетил)-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді солі ТФА (5,5 мг, 14 %). ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,05-7,60 (m, 8H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,65-4,40 (m, 3H), 4,05-3,80 (m, 2H), 3,75-3,50 (m, 7H), 3,00 (s, 4ч), 2,87 (s, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,30-1,70 (m, 9H), 1,45-1,20 (m, 6H); m/z 735,3 $(M+H)^+$.

Приклад EG



2-[5-(7-Bromo-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

(1-{2-[5-(7-Bromo-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid 2-*tert*-butyl ester 3-[2-(7-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-2-oxo-ethyl] ester

3-[5-(7-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-propionyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(7-Бром-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру. До розчину 2-[5-(7-бром-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (187 мг, 0,38 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали 4,0 М розчин HCl в діоксані (2 мл, надлишок). Суміш перемішували впродовж 3 годин при 50 °С і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли ефіром для видалення надлишку HCl. Отриману білу тверду речовину розчиняли в ДМФА (5 мл), до розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (70 мг, 0,40 ммоль), HATU (173 мг, 0,46 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,66 мл, 3,8 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту (1-{2-[5-(7-бром-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді масла (200 мг, 95 %). m/z 551,2, 553,2 $(M+H)^+$.

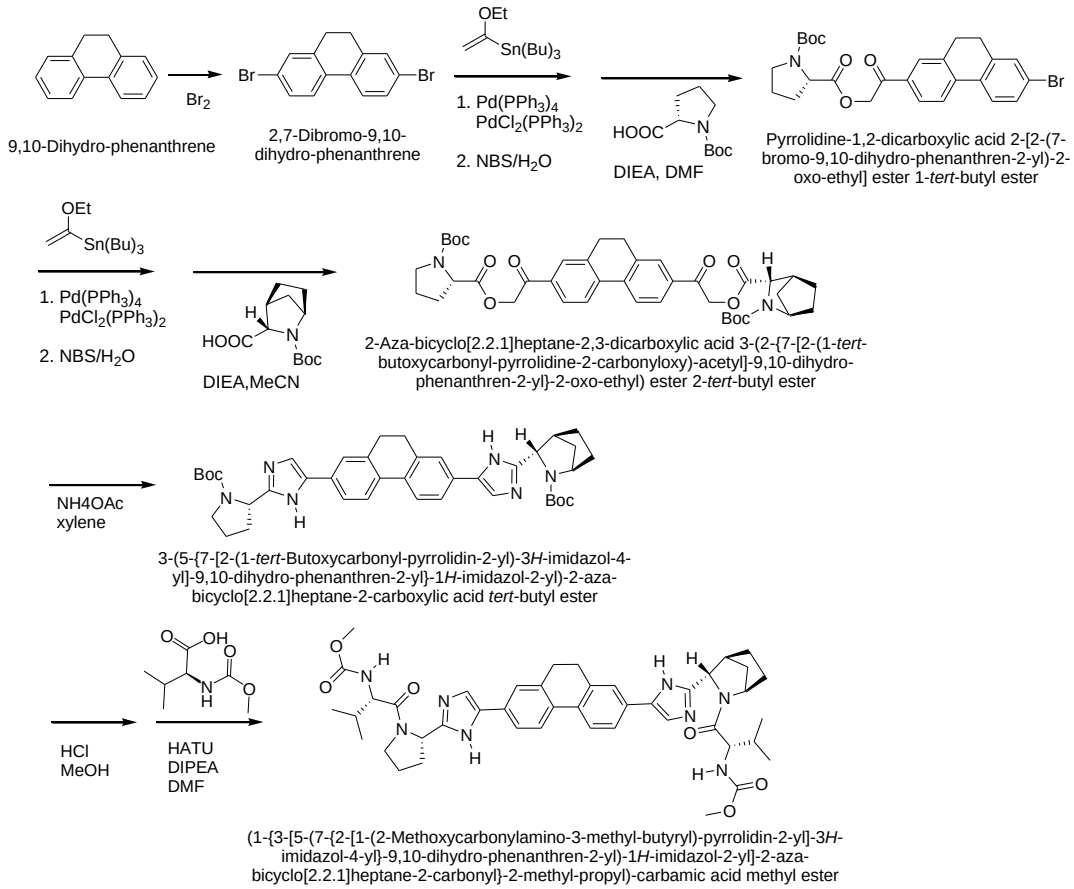
2-Азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутиловий ефір 3-[2-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-2-оксоетил] ефір: $Pd(Ph_3)_4$ (15 мг, 0,015 ммоль) і $PdCl_2(Ph_3)_2$ (10 мг, 0,015 ммоль) додавали до суміші (1-{2-[5-(7-бром-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (200 мг, 0,37 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)олова (0,15 мл, 0,44 мл) в 5 мл діоксану. Реакційну суміш промивали азотом, нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин, потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Додавали воду (1,5 мл) і NBS (78 мг, 0,44 ммоль) і

перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 40 хвилин, після чого розбавляли етилацетатом (100 мл). Промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в ацетонітрилі (3 мл). До нього додавали розчин 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру (167 мг, 0,69 ммоль) і DIPEA (0,11 мл, 0,67 ммоль) в 2 мл ацетонітрилу. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, після чого розбавляли етилацетатом (100 мл). Органічний шар промивали розчином $NaHCO_3$ і водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру 3-[2-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-2-оксоетил] ефіру у вигляді коричневого масла (130 мг, 47 % за два кроки). m/z 754,3 $(M+H)^+$.

3-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-9,10-дигідро-фенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. Суміш 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру 3-[2-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-2-оксоетил] ефіру (130 мг, 0,17 ммоль) і ацетату амонію (292 мг, 3,8 ммоль) в ксилолі (10 мл) нагрівали в закупореній пробірці при 140 °С впродовж 1,5 годин під дією мікрохвильового опромінення. Леткий компонент видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту 3-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру у вигляді білої твердої речовини (38 мг, 28 %). m/z 734,4 $(M+H)^+$.

(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-пропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру. До розчину 3-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (38 мг, 0,052 ммоль) в дихлорметані (6 мл) додавали ТФА (2 мл, надлишок). Суміш перемішували впродовж 2 годин при температурі навколишнього середовища і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли ефіром для видалення надлишку трифтороцтової кислоти. Отриману білу тверду речовину розчиняли в ДМФА (5 мл), до розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-пропіонову кислоту (9 мг, 0,06 ммоль), HATU (30 мг, 0,08 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,09 мл, 0,53 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин, а потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільового продукту (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламінопропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді солі ТФА (15 мг, 39 %). ^{1}Н-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,10-7,60 (m, 8Н), 5,35-5,25 (m, 1Н), 4,70-4,45 (m, 3Н), 4,30-3,80 (m, 3Н), 3,67 (s, 6Н), 2,70-1,60 (m, 12Н), 1,41 (d, 3Н), 1,05-0,80 (m, 6Н); m/z 763,3 $(M+H)^+$.

Приклад ЕН



2,7-Дибром-9,10-дигідро-фенантрен бромін (6,13 мл, 119,3 ммоль) повільно додавали до розчину 9,10-дигідрофенантрену (10 г, 55,5 ммоль) в триметилфосфаті (100 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин і концентрували у вакуумі. Залишок перекристалізовували з хлороформу з одержанням продукту 2,7-дибром-9,10-дигідрофенантрену у вигляді білої кристалічної речовини (9,45 г, 51 %).

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бром-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір. $Pd(Ph_3)_4$ (347 мг, 0,3 ммоль) і $PdCl_2(Ph_3)_2$ (210 мг, 0,3 ммоль) додавали до суміші 2,7-дибром-9,10-дигідрофенантрену (2,5 г, 7,4 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)олова (2,5 мл, 7,4 мл) в 70 мл діоксану. Реакційну суміш промивали азотом, нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин, потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Додавали воду (20 мл) і NBS (1,39 г, 7,8 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 40 хвилин, після чого розбавляли етилацетатом (300 мл). Промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок суспендували в ацетонітрилі (70 мл). До нього додавали розчин піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (3,2 г, 14,9 ммоль) і DIPEA (2,4 мл, 14,1 ммоль) в 20 мл ацетонітрилу. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, після чого розбавляли етилацетатом (300 мл). Органічний шар промивали розчином $NaHCO_3$ і води, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бром-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру у вигляді білої твердої речовини (1,76 г, 46 % за два кроки). m/z 514,2, 516,2 $(M+H)^+$.

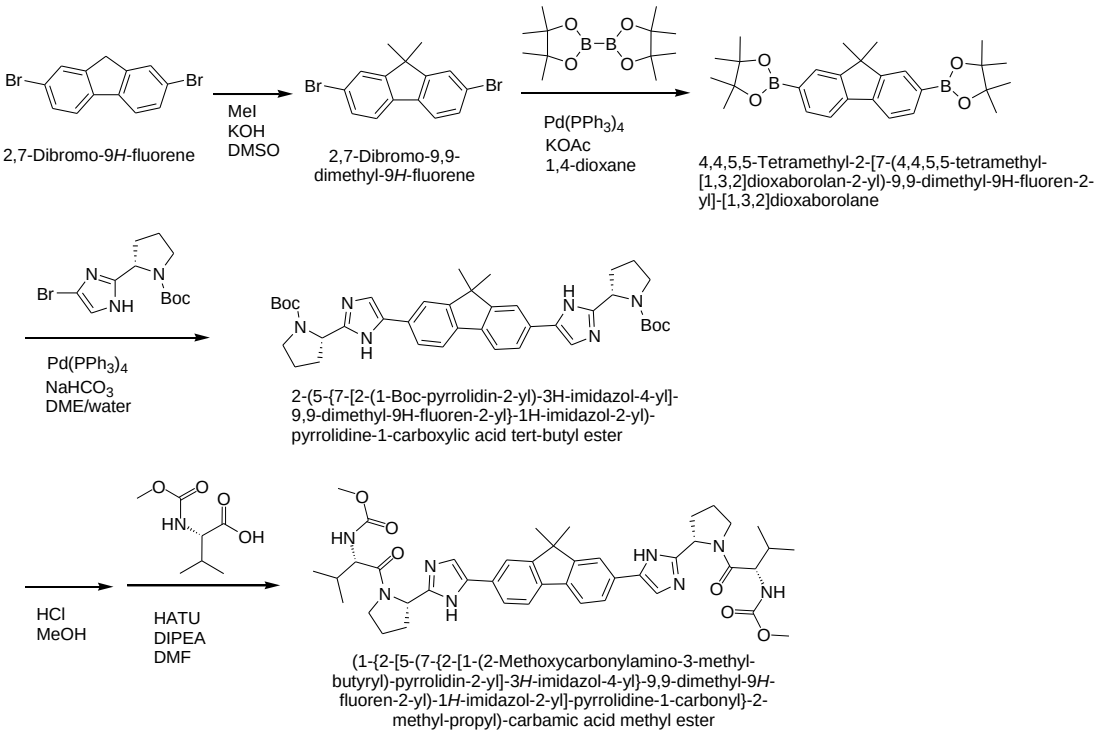
2-Азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-2-оксоетил) ефіру 2-трет-бутиловий ефір. $Pd(Ph_3)_4$ (37 мг, 0,03 ммоль) і $PdCl_2(Ph_3)_2$ (22 мг, 0,03 ммоль) додавали до суміші піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бром-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (410 мг, 0,8 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)олова (0,32 мл, 0,96 ммоль) в 8 мл діоксану. Реакційну суміш промивали азотом, нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин, потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Додавали воду (2 мл) і NBS (171 мг, 0,96 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 40 хвилин, після чого розбавляли етилацетатом (100 мл). Промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і

концентрували у вакуумі. Половину отриманого залишку суспендували в ацетонітрилі (5 мл). До нього додавали розчин 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру (100 мг, 0,41 ммоль) і DIPEA (0,068 мл, 0,39 ммоль) в 2 мл ацетонітрилу. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, після чого розбавляли етилацетатом (100 мл). Органічний шар промивали розчином $NaHCO_3$ і води, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-2-оксоетил) ефіру 2-трет-бутилового ефіру у вигляді білої твердої речовини (171 мг, 60 % за два кроки). m/z 717,2 $(M+H)^+$.

3-(5-{7-[2-(1-трет-Бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. Суміш 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-2-оксоетил) ефіру 2-трет-бутилового ефіру (171 мг, 0,24 ммоль) і ацетат амонію (800 мг, 10,2 ммоль) в ксилолі (5 мл) нагрівали в закупореній пробірці при 140 °C впродовж 1,5 годин під дією мікрохвильового опромінення. Леткий компонент видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту 3-(5-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру у вигляді білої твердої речовини (100 мг, 62 %). m/z 677,9 $(M+H)^+$.

(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір. До розчину 3-(5-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-9,10-дигідрофенантрен-2-іл}-1H-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (100 мг, 0,15 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали 4,0 М розчин HCl в діоксані (2 мл, надлишок). Суміш перемішували впродовж 3 годин при 50 °C і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли ефіром для видалення надлишку HCl. Отриману білу тверду речовину розчиняли в ДМФА (5 мл), до розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (54 мг, 0,31 ммоль), HATU (141 мг, 0,37 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,2 мл, 1,2 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільового продукту (1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-9,10-дигідрофенантрен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді солі ТФА (67 мг, 57 %). ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,05-7,65 (m, 8H), 5,35-5,20 (m, 1H), 4,40-4,05 (m, 3H), 3,95-3,80 (m, 1H), 3,67 (d, 6H), 3,05-2,80 (m, 5H), 2,70-2,50 (m, 1H), 2,40-1,60 (m, 13H), 1,10-0,85 (m, 12H); m/z 791,3 $(M+H)^+$.

Приклад EI



2,7-Дибром-9,9-диметил-9Н-флюорен при помішуванні до розчину 2,7-дибром-9Н-флюорену (1,0 г, 3,1 ммоль), KI (50 мг, 0,3 ммоль) і KOH (750 мг, 13,3 ммоль) в DMSO додавали метил йодид (0,42 мл, 6,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, після чого розбавляли етилацетатом (100 мл). Органічний шар промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту 2,7-дибром-9,9-диметил-9Н-флюорену у вигляді білої твердої речовини (1,1 г, 100 %).

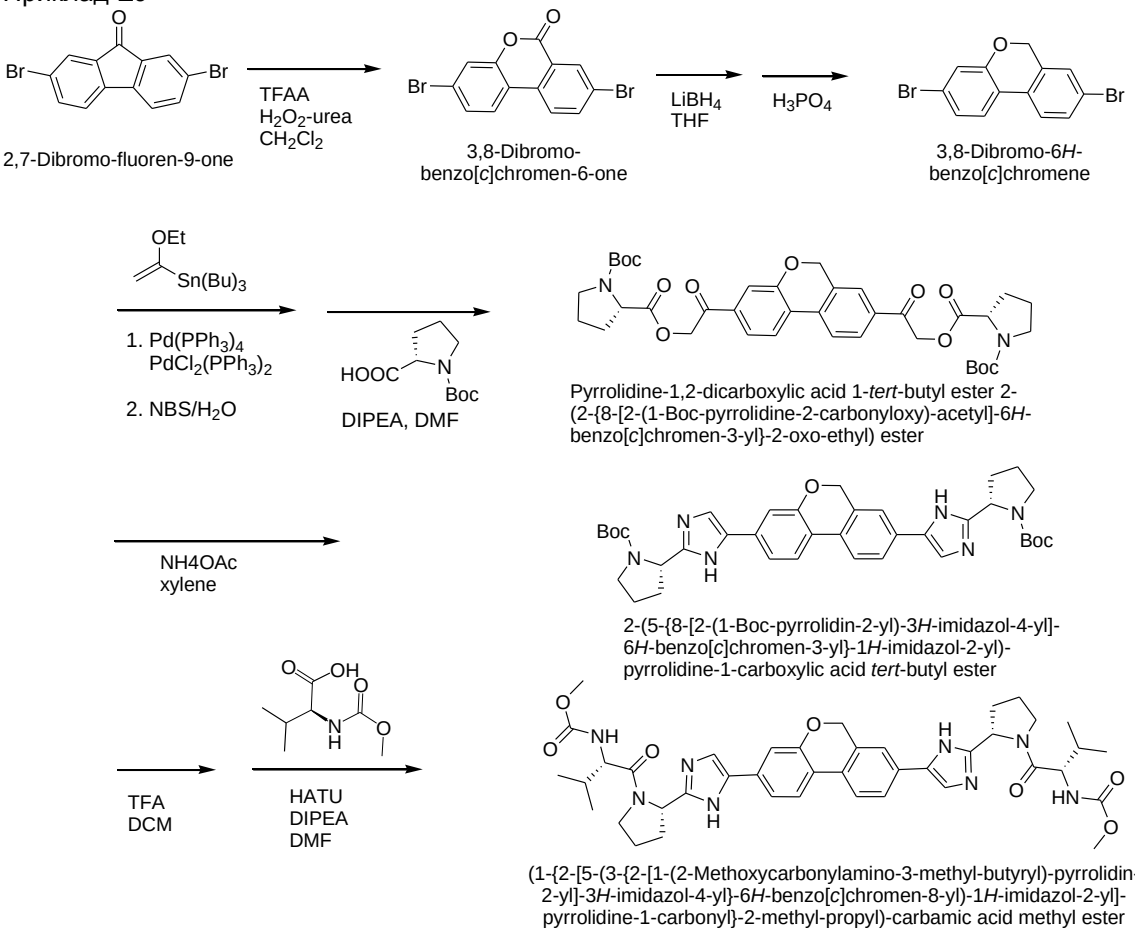
4,4,5,5-тетраметил-2-[7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-9,9-диметил-9Н-флюорен-2-іл]-[1,3,2]діоксаборолан. $Pd(PPh_3)_4$ (347 мг, 0,3 ммоль) додавали в ємність, що містить суміш 2,7-дибром-9,9-диметил-9Н-флюорену (1,0 г, 2,9 ммоль), біс(пінаколато)диборону (2,9 г, 11,6 ммоль), ацетату калію (1,4 г, 14,5 ммоль) і 1,4-діоксану (30 мл). Реакційну суміш промивали азотом, нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (300 мл), промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту 4,4,5,5-тетраметил-2-[7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-9,9-диметил-9Н-флюорен-2-іл]-[1,3,2]діоксаборолану у вигляді білої твердої речовини (0,8 г, 62 %).

2-(5-{7-[2-(1-Вос-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-9,9-диметил-9Н-флюорен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. $Pd(Ph_3)_4$ (55 мг, 0,05 ммоль) додавали в суміш 4,4,5,5-тетраметил-2-[7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-9,9-диметил-9Н-флюорен-2-іл]-[1,3,2]діоксаборолану (205 мг, 0,48 ммоль), 2-(4-бром-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (309 мг, 0,98 ммоль), $NaHCO_3$ (282 мг, 3,4 ммоль) в 1,2-диметоксіетані (8 мл) і воді (1 мл). Реакційну суміш промивали азотом, нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільового продукту 2-(5-{7-[2-(1-Вос-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-9,9-диметил-9Н-флюорен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру у вигляді солі ТФА (45 мг, 14 %). m/z 665,4 $(M+H)^+$.

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-9,9-диметил-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір. До розчину 2-(5-{7-[2-(1-Вос-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-9,9-диметил-9Н-флюорен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (45 мг, 0,07 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали 4,0 М розчин HCl в діоксані (1 мл, надлишок). Суміш перемішували впродовж 3 годин при 50 °С і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли ефіром для видалення надлишку HCl. Отриману білу тверду речовину розчиняли в ДМФА (5 мл), до розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-

метилмасляну кислоту (25 мг, 0,14 ммоль), HATU (65 мг, 0,17 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,09 мл, 0,54 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільового продукту (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-9,9-диметил-9H-флюорен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді солі ТФА (15 мг, 28 %). ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,05-7,70 (m, 8H), 5,35-5,20 (m, 2H), 4,30-3,80 (m, 6H), 3,67 (s, 6H), 2,65-2,00 (m, 10H), 1,61 (s, 6H), 1,05-0,85 (m, 12H); m/z 779,4 $(M+H)^+$.

Приклад EJ



3,8-Дибром-бензо[c]хромен-6-он. Розчин ТФАА (2,1 мл, 3,15 ммоль) в дихлорметані (5 мл) додавали по краплях до суспензії 2,7-дибромфлюорен-9-ону (3,3 г, 10 ммоль) і H_2O_2-сечовини (1,4 г, 15 мл) в дихлорметані (50 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 48 годин, додавали другу порцію H_2O_2-сечовини, і продовжували перемішування при кімнатній температурі впродовж наступних 72 годин. Суміш фільтрували, органічну фазу екстрагували водою (50 мл) і сушили над Na_2SO_4. Після видалення розчинника, залишок нагрівали з 2N NaOH при 80 °C впродовж 10 хвилин, фільтрували, охолоджений фільтрат екстрагували ефіром. Водну фазу підкислювали 2N HCl і екстрагували етилацетатом(200 мл). HCl (2 мл 4M розчин) додавали в етилацетат і нагрівали впродовж 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/етанол з одержанням цільового продукту 3,8-дибромбензо[c]хромен-6-ону у вигляді білої твердої речовини (1,5 г, 40 %).

3,8-Дибром-6H-бензо[c]хромен до розчину 3,8-дибромбензо[c]хромен-6-ону (650 мг, 1,85 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали 2 М розчин $LiBH_4$ в ТГФ (3,7 мл, 7,4 ммоль). Суміш перемішували впродовж 3 годин при кімнатній температурі. Повільно нейтралізували розчином хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок суспендували в 85 % форфорній кислоті (20 мл) і нагрівали при 160 °C впродовж 4 годин. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали водою, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали

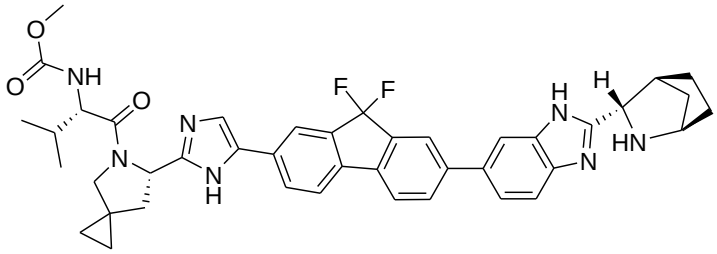
шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту 3,8-дибром-6Н-бензо[c]хромену у вигляді білої твердої речовини (539 мг, 86 %).

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутиловий ефір 2-(2-{8-[2-(1-Boc-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-6Н-бензо[c]хромен-3-іл}-2-оксоетил) ефір. $Pd(PPh_3)_4$ (74 мг, 0,064 ммоль) і $PdCl_2(Ph_3)_2$ (45 мг, 0,064 ммоль) додавали до суміші 3,8-дибром-6Н-бензо[c]хромену (539 мг, 1,6 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)олова (1,2 мл, 3,5 мл) в 20 мл діоксану. Реакційну суміш промивали азотом, нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин, потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Додавали воду (7 мл) і NBS (623 мг, 3,5 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 40 хвилин, після чого розбавляли етилацетатом (300 мл). Тверду речовину фільтрували і відділяли. Шар в етилацетаті промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Суміш отриманого осаду з твердою речовиною збирали, після чого суспендували в ацетонітрилі (20 мл) і ДМФА (10 мл). До нього додавали розчин піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (1,6 г, 7,4 ммоль) і DIPEA (1,2 мл, 7,1 ммоль) в 5 мл ацетонітрилу. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, після чого розбавляли етилацетатом (300 мл). Органічний шар промивали розчином $NaHCO_3$ і води, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-(2-{8-[2-(1-Boc-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-6Н-бензо[c]хромен-3-іл}-2-оксоетил) ефіру у вигляді білої твердої речовини (602 мг, 54 % за два кроки). m/z 715,2 $(M+Na)^+$.

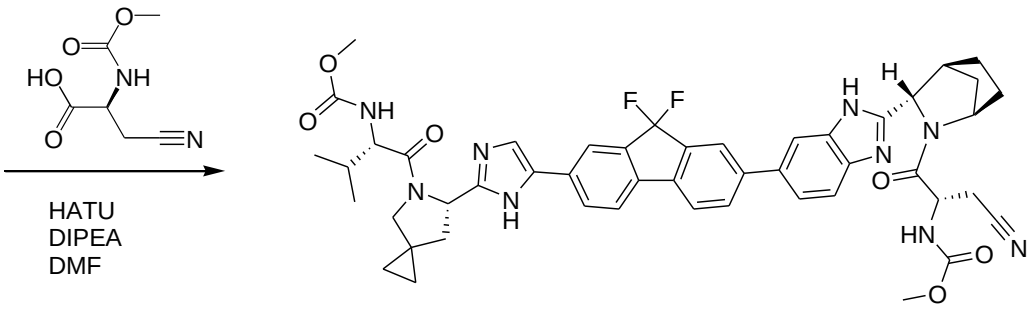
2-(5-{8-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-6Н-бензо[c]хромен-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. Суміш піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-(2-{8-[2-(1-Boc-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-6Н-бензо[c]хромен-3-іл}-2-оксоетил) ефіру (168 мг, 0,24 ммоль) і ацетату амонію (374 мг, 4,8 ммоль) в ксилолі (10 мл) нагрівали в закупореній пробірці при 140 °С впродовж 1,5 годин під дією мікрохвильового опромінення. Леткий компонент видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту 2-(5-{8-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-6Н-бензо[c]хромен-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру у вигляді білої твердої речовини (100 мг, 64 %). m/z 653,4 $(M+H)^+$.

(1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-6Н-бензо[c]хромен-8-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру. До розчину 2-(5-{8-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-6Н-бензо[c]хромен-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (300 мг, 0,46 ммоль) в дихлорметані (10 мл) додавали ТФА (2,5 мл, надлишок). Суміш перемішували впродовж 2 годин при температурі навколишнього середовища і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли ефіром для видалення надлишку трифтороцтової кислоти. Отриману білу тверду речовину розчиняли в ДМФА (10 мл), до розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (161 мг, 0,92 ммоль), HATU (437 мг, 1,2 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,64 мл, 3,7 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільового продукту (1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-6Н-бензо[c]хромен-8-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді солі ТФА (130 мг, 37 %). ^{1}Н-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,80-7,20 (m, 8Н), 5,40-5,05 (m, 4Н), 4,65-3,80 (m, 6Н), 3,75-3,40 (m, 6Н), 2,40-1,90 (m, 10Н), 1,05-0,80 (m, 12Н); m/z 767,3 $(M+H)^+$.

Приклад ЕК



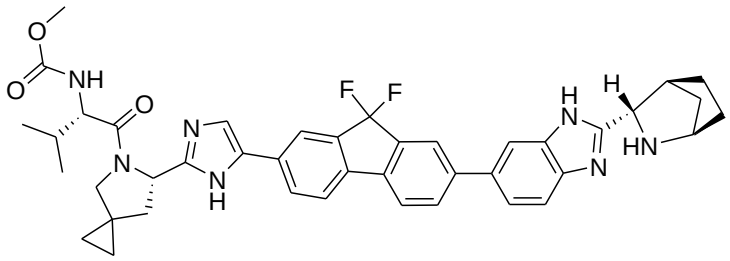
{1-[6-(5-{7-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl)-3*H*-benzoimidazol-5-yl]-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



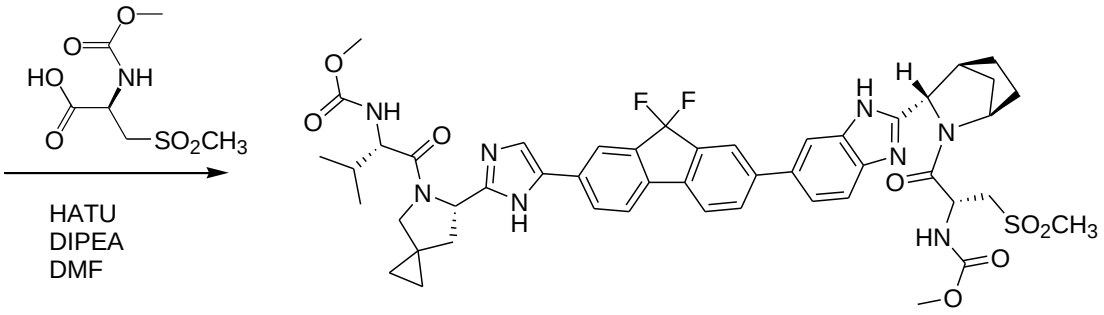
(1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-Cyano-2-methoxycarbonylamino-propionyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-Ціано-2-метоксикарбоніламінопропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір. До розчину {1-[6-(5-{7-[2-(2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-бензімідазол-5-іл]-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (30 мг, 0,037 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали 3-ціано-2-метоксикарбоніламінопропіонову кислоту (8 мг, 0,045 ммоль), HATU (20 мг, 0,052 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,051 мл, 0,3 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (50 мл), промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільового продукту (1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-ціано-2-метоксикарбоніламінопропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді солі ТФА (18 мг, 54 %). ^{1}Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30-7,70 (m, 10Н), 7,45-7,30 (m, 1Н), 5,26 (t, 1Н), 5,00-4,80 (m, 2Н), 4,60-4,45 (m, 1Н), 4,10-3,70 (m, 4Н), 3,63 (s, 3Н), 3,54 (s, 3Н), 3,00-2,65 (m, 4Н), 2,30-1,10 (m, 12Н), 1,00-0,60 (m, 8Н); m/z 886,4 $(M+H)^+$.

Приклад EL



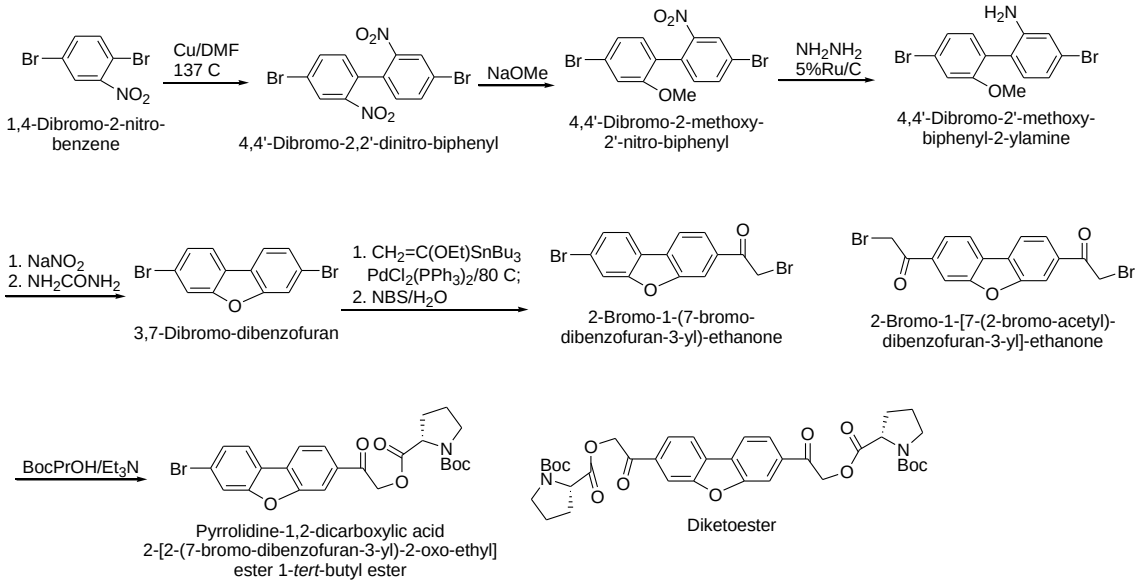
{1-[6-(5-{7-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl)-3*H*-benzoimidazol-5-yl]-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



(1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-Methanesulfonyl-2-methoxycarbonylamino-propionyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-Метансульфоніл-2-метоксикарбоніламіно-пропіоніл)-2-аза-біцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір. До розчину {1-[6-(5-{7-[2-(2-аза-біцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-3Н-бензімідазол-5-іл]-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (30 мг, 0,037 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали 3-метансульфоніл-2-метоксикарбоніламіно-пропіонову кислоту (8 мг, 0,045 ммоль), HATU (20 мг, 0,052 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,051 мл, 0,3 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (50 мл), промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільового продукту (1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-метансульфоніл-2-метоксикарбоніламіно-пропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді солі ТФА (18 мг, 54 %). ^{1}Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30-7,70 (m, 10Н), 7,40-7,30 (m, 1Н), 5,26 (t, 1Н), 5,00-4,80 (m, 2Н), 4,60-4,45 (m, 1Н), 4,10-3,70 (m, 5Н), 3,63 (s, 3Н), 3,54 (s, 3Н), 3,00-2,65 (m, 4Н), 2,30-1,10 (m, 12Н), 1,00-0,60 (m, 10Н); m/z 939,4 $(M+H)^+$.

А. Приклад ЕМ



1,4-Дибром-2-нітробензол: Сполуку придбали в Sigma-Aldrich Co.

4,4'-дибром-2,2'-динітробіфеніл: Суміш 1,4-дибром-2-нітробензолу (25 г, 89 ммоль) і порошку міді (12,5 г, 197 ммоль) в ДМФА (150 мл) нагрівали при 137 С впродовж 2 годин. Суміш охолоджували до 25 °С і нейтралізували водою. Суміш екстрагували EtOAc (2х). Об'єднаний органічний розчин промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили Na_2SO_4. Концентруванням і очисткою колонковою флешхроматографією (гексанами/EtOAc) отримували 4,4'-дибром-2,2'-динітробіфеніл (13,6 г).

4,4'-Дибром-2-метокси-2'-нітробіфеніл: До розчину 4,4'-дибром-2,2'-динітробіфенілу (6,58 г, 16,5 ммоль) в ДМФА (50 мл) при 0 °С додавали розчин метоксиду натрію в метанолі (4,4 М, 4,5 мл, 19,8 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С впродовж 12 годин і вливали в льодяну воду (140 мл). Суміш екстрагували EtOAc (2х). Об'єднували органічні фази промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили з $Na2SO_4$. Концентрували при зниженому тиску з одержанням світлої твердої речовини. Перекристалізацією з CH_3CN/MeOH отримували 4,4'-дибром-2-метокси-2'-нітробіфеніл у вигляді білої твердої речовини (3,76 г).

4,4'-Дибром-2'-метоксибіфеніл-2-іламіну: До суспензії 4,4'-дибром-2-метокси-2'-нітро-біфенілу (3,76 г, 9,8 ммоль) і 5 % Ru/C (400 мг) в етанолі (37 мл) при 65-70 °С додавали по краплях розчин гідразину (4,6 мл, 59 ммоль) в етанолі (5 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 7 годин і фільтрували через целітову пластинку. Целітову пластину промивали етанолом. Об'єднаний розчин концентрували при зниженому тиску. Упарювали з етанолом, EtOAc і ДХМ з одержанням 4,4'-дибром-2'-метокси-біфеніл-2-іламіну у вигляді жовтої твердої речовини (3,5 г).

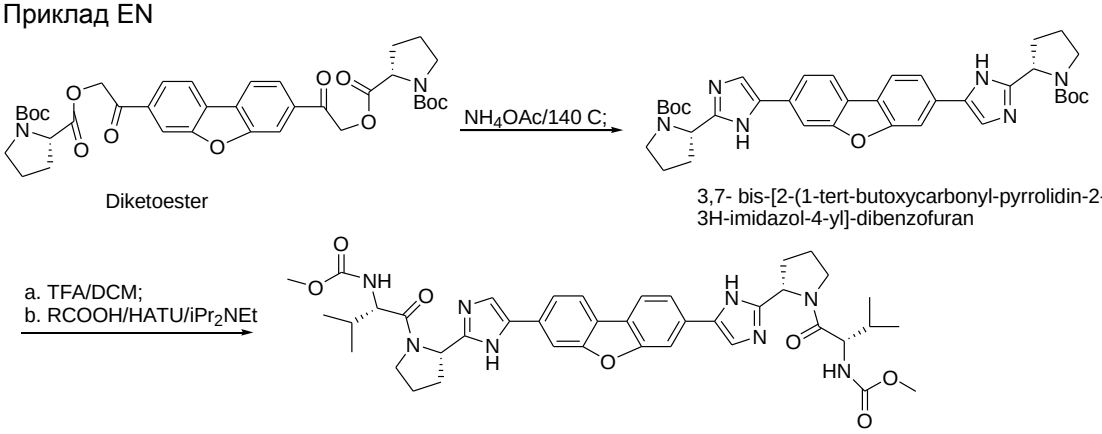
3,7-Дибромдибензофуран: До суспензії 4,4'-дибром-2'-метоксибіфеніл-2-іламіну (3,5 г, 9,8 ммоль) в H_2SO_4 (2,4 г) і воді (8,5 мл) при 0 °С повільно додавали розчин $NaNO_2$ (682 мг, 9,8 ммоль) у воді (9 мл). Суміш перемішували при 0 °С впродовж 2 годин. Додавали сечовину (1,2 г, 20 ммоль) і перемішували суміш впродовж 12 годин. Суміш розбавляли водою і нагрівали при 70 °С впродовж 24 годин. Суміш охолоджували до 25 °С і фільтрували. Зібрану тверду речовину перекристалізовували з бензол/метанол з одержанням 3,7-дибромдибензофурану (2,27 г).

2-Бром-1-(7-бромдибензофуран-3-іл)-етанон і 2-бром-1-[7-(2-бромацетил)-дибензофуран-3-іл]-етанон: До розчину 3,7-дибромдибензофурану (972 мг, 3 ммоль) і трибутил(етоксивініл)олова (1,22 мл, 3,6 ммоль) в діоксані (20 мл) додавали $PdCl_2(PPh_3)_2$ (90 мг) і Pd(PPh3)4 (90 мг). Суміш нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин і охолоджували до 0 °С. Додавали воду (7 мл), а потім повільно додавали NBS (641 мг, 3,6 ммоль) впродовж 5 хвилин. Суміш перемішували при 0 °С впродовж додаткових 40 хвилин, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Суміш розбавляли EtOAc, і промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували при зниженому тиску з одержанням суміші 2-бром-1-(7-бромдибензофуран-3-іл)-етанону і 2-бром-1-[7-(2-бромацетил)-дибензофуран-3-іл]-етанону, які застосовували безпосередньо на наступному етапі.

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бромдибензофуран-3-іл)-2-оксоетил]ефіру 1-трет-бутиловий ефір і дикетоефір: До розчину (s)Boc-PrOH (2,58 г, 12 ммоль) і триетиламіну

(1,46 мл, 10,5 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл)/ДМФ (15 мл) додавали розчин 2-бром-1-(7-бромдибензофуран-3-іл)-етанон і 2-бром-1-[7-(2-бромацетил)-дибензофуран-3-іл]-етанону в ДМФА (20 мл). Суміш перемішували впродовж 10 годин і упарювали розчинник. Суміш розбавляли EtOAc, промивали 0,5 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали колонковою флеш-хроматографією (гексани/EtOAc) з одержанням піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бромдибензофуран-3-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (630 мг) і дикетоефір (620 мг).

Приклад EN



Diketoester

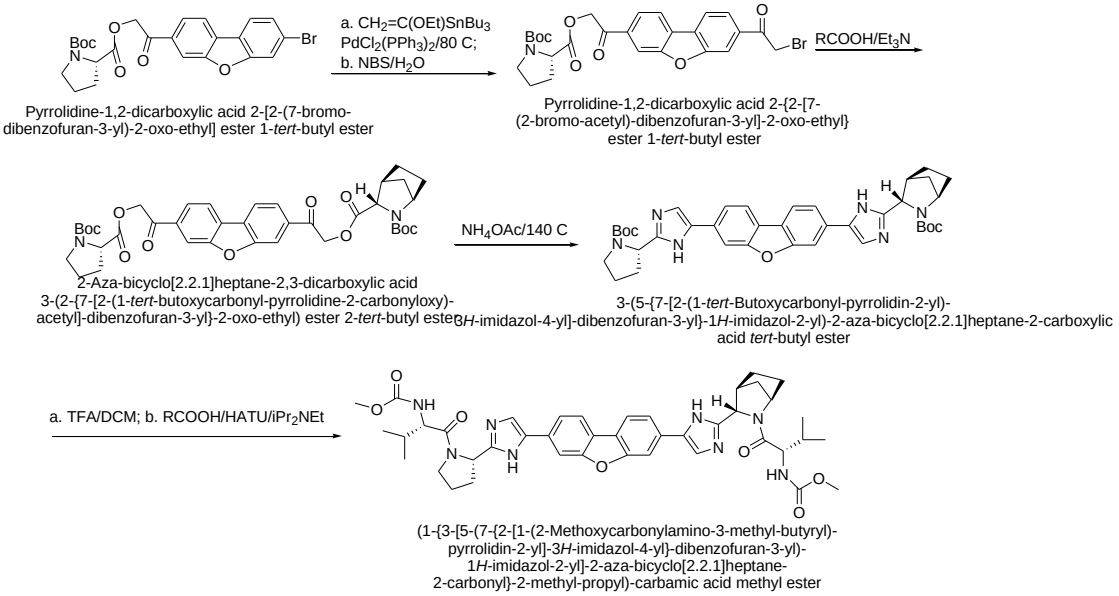
3,7- bis-[2-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-dibenzofuran

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-dibenzofuran-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

3,7-біс-[2-(1-трет-Бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-дибензофуран: Суміш дикетоефіру (600 мг, 0,89 ммоль) і ацетату амонію (1,72 г) в ксилолі (10 мл) нагрівали при 140 °С впродовж 80 хвилин під дією мікрохвильового опромінення. Суміш нейтралізували водою, і екстрагували з EtOAc. Органічну фазу промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (ДХМ/EtOAc) з одержанням 3,7- біс-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-дибензофурану (330 мг). m/z: 639,1 (M+1), 637,3 (M-1), 320,0 (M+2)/2.

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-дибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 3,7-біс-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-дибензофурану (330 мг, 0,51 ммоль) в ДХМ (4 мл) додавали ТФА (2 мл). Суміш перемішували впродовж 60 хвилин, розчинник і реагент видаляли при зниженому тиску. Суміш розбавляли ацетонітрилом і водою і ліофілізували з одержанням коричневого порошку. До розчину зазначеного порошку (0,51 ммоль) і MeOCO-Val-OH (179 мг, 1,02 ммоль) в ДМФА (15 мл) додавали HATU (407 мг, 1,07 ммоль), а потім діізопропілетиламін (0,9 мл, 5,1 ммоль). Суміш перемішували впродовж 60 хвилин, упарювали, після чого розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали шляхом ВЕРХ (0,1 % ТФА/CH_3CN/ 0,1 %ТФА/H_2O) з одержанням (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-дибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (130 мг). m/z: 753,4 (M+1), 751,3 (M-1), 377,3 (M+2)/2. ^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,23 (2 Н, d, J=7,9 Гц), 8,0 (2 Н, s), 7,98 (2 Н, s), 7,78 (2 Н, d, J=7,9 Гц), 5,27 (2 Н, m), 4,24 (2 Н, d, J=7,0 Гц), 4,15 (2 Н, m), 3,90 (2 Н, m), 3,67 (6 Н, s), 2,60 (2 Н, m), 2,35-2,0 (8 Н, m), 1,0-0,8 (12 Н, m).

В. Приклад EO



Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(7-bromo-dibenzofuran-3-yl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester

Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-{2-[7-(2-bromo-acetyl)-dibenzofuran-3-yl]-2-oxo-ethyl} ester 1-*tert*-butyl ester

2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid 3-(2-{7-[2-(1-*tert*-butoxycarbonyl-pyrrolidine-2-carbonyloxy)-acetyl]-dibenzofuran-3-yl}-2-oxo-ethyl) ester 2-*tert*-butyl ester

3-(5-{7-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-dibenzofuran-3-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-dibenzofuran-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-{2-[7-(2-бромацетил)-дибензофуран-3-іл]-2-оксоетил}ефіру 1-трет-бутиловий ефір: До розчину Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бромдибензофуран-3-іл)-2-оксо-етилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (250 мг, 0,5 ммоль) і трибутил(етоксивініл)олова (188 мкл, 0,55 ммоль) в діоксані (3,3 мл) додавали $PdCl_2(PPh_3)_2$ (15 мг). Суміш нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин і охолоджували до 0 °С. Додавали воду (1,1 мл), а потім повільно додавали NBS (98 мг, 0,55 ммоль) впродовж 5 хвилин. Суміш перемішували при 0 °С впродовж додаткових 40 хвилин і розчинник видаляли при зниженому тиску. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (гексан/EtOAc) з одержанням піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-{2-[7-(2-бром-ацетил)-дибензофуран-3-іл]-2-оксоетил}ефіру 1-трет-бутилового ефіру (205 мг).

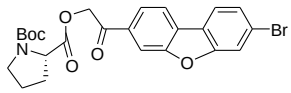
2-Аза-біцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-дибензофуран-3-іл}-2-оксоетил) ефіру 2-трет-бутиловий ефір: До розчину 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру (155 мг, 0,64 ммоль) і триетиламіну (77 мкл, 0,55 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) додавали розчин піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-{2-[7-(2-бромацетил)-дибензофуран-3-іл]-2-оксоетил}ефіру 1-трет-бутилового ефіру (200 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА (6 мл). Суміш перемішували впродовж 10 годин і упарювали розчинник. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували з одержанням 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-дибензофуран-3-іл}-2-оксоетил) ефіру 2-трет-бутилового ефіру (243 мг). m/z: 703,3 (M-1), 727,2 (M+Na)

3-(5-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]дибензофуран-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-дибензофуран-3-іл}-2-оксоетил) ефіру 2-трет-бутилового ефіру (243 мг) і ацетату амонію (860 мг, 11 ммоль) в ксилолі (5 мл) нагрівали при 140 °С впродовж 80 хвилин під дією мікрохвильового опромінення. Суміш нейтралізували водою і екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (ДХМ/EtOAc) з одержанням 3-(5-{7-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]дибензофуран-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (170 мг). m/z: 665,0 (M+1), 663,4 (M-1), 333,0 (M+2)/2.

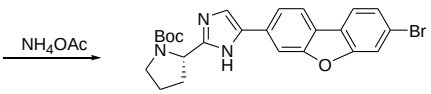
(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-дибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 3-(5-{7-[2-(1-трет-Бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]дибензофуран-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (170 мг) в ДХМ (6 мл) додавали ТФА (3 мл). Суміш перемішували впродовж 60 хвилин, і видаляли розчинник і реагент при зниженому тиску. До суміші додавали ацетонітрил і воду і ліофілізували з одержанням коричневого порошку. До розчину зазначеного порошку (0,256 ммоль) і MeOCO-Val-OH (90 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (7,5

мл) додавали HATU (204 мг, 0,54 ммоль), а потім діізопропілетиламін (0,45 мл, 2,56 ммоль). Суміш перемішували впродовж 90 хвилин і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали шляхом ВЕРХ (0,1 % ТФА/CH_3CN/0,1 % ТФА/H_2O) з одержанням (1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-дибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (127 мг). m/z: 779,3 (M+1), 777,3 (M-1), 390,2 (M+2)/2. ^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,23 (2 H, d, J=8,2 Гц), 8,03 (2 H, s), 7,98 (2 H, m), 7,88 (2 H, d, J=8,2 Гц), 5,25 (1 H, m), 4,85 (1 H, m), 4,33 (1 H, d, J=6,1 Гц), 4,24 (1 H, d, J=7,0 Гц), 4,15 (1 H, m), 3,88 (1 H, m), 3,69 (3 H, s), 3,67 (3 H, s), 3,45 (1 H, m), 2,89 (1 H, m), 2,60 (1 H, m), 2,35-1,6 (11 H, m), 1,05-0,8 (12 H, m).

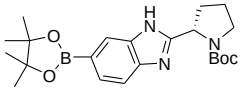
С. Приклад ЕР



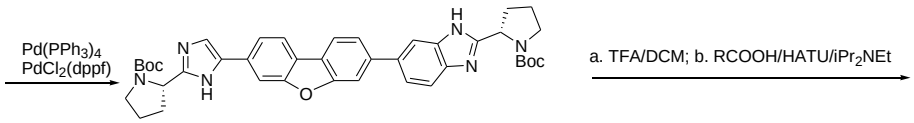
Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(7-bromo-dibenzofuran-3-yl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester



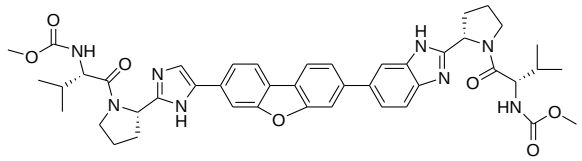
2-[5-(7-Bromo-dibenzofuran-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-[6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2] dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-(5-{7-[2-(1-t-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-benzoimidazol-5-yl]-dibenzofuran-3-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-dibenzofuran-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

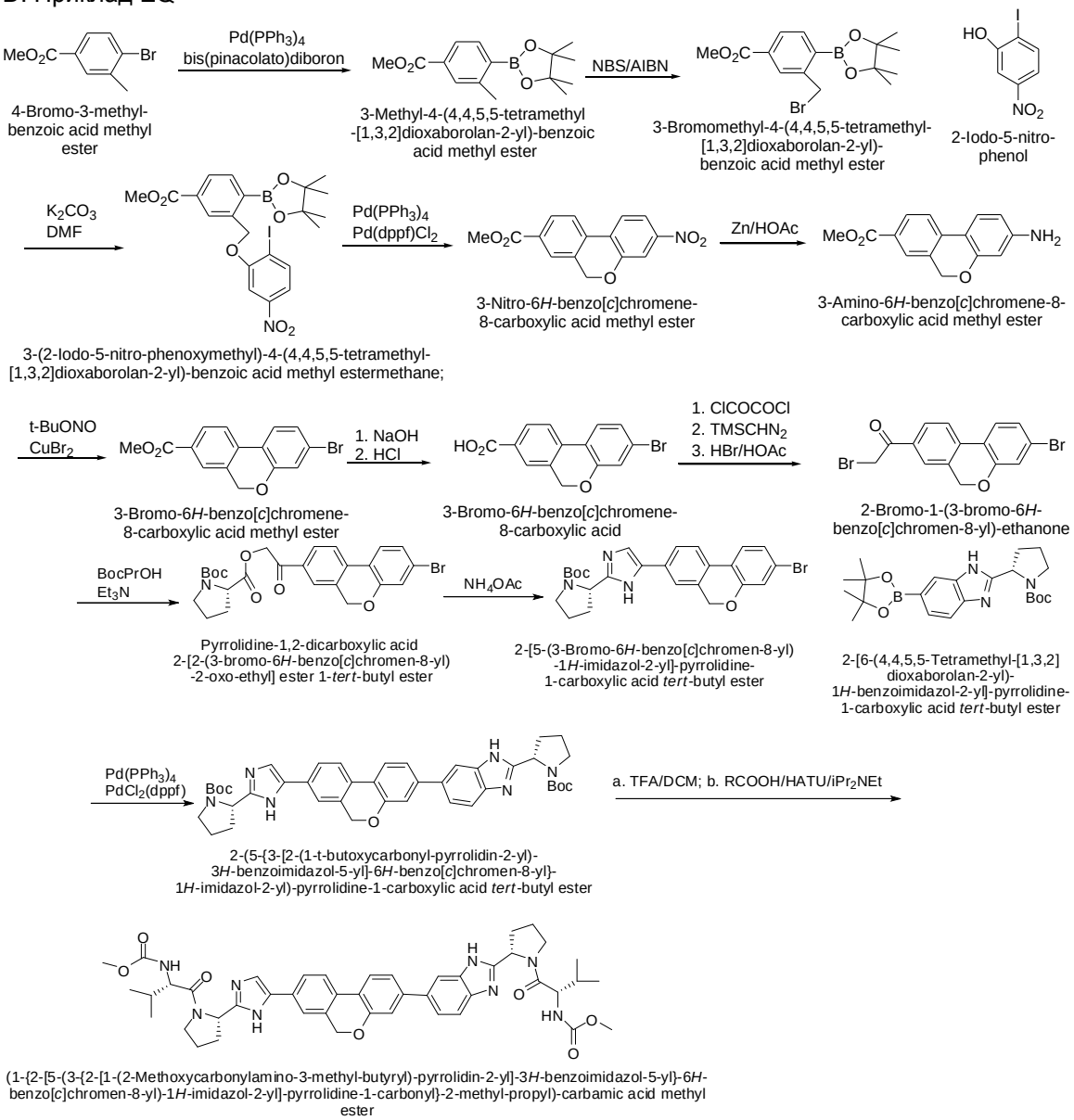
2-[5-(7-бромдибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(7-бромдибензофуран-3-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (200 мг) і ацетату амонію (860 мг, 11 ммоль) в ксилолі (5 мл) нагрівали при 140 °С впродовж 80 хвилин під дією мікрохвильового опромінення. Суміш нейтралізували водою і екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (ДХМ/EtOAc) з одержанням 2-[5-(7-бромдибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (124 мг). m/z: 481,9 (M+1), 480,2 (M-1).

2-(5-{7-[2-(1-т-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-дибензофуран-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До розчину 2-[5-(7-бромдибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (124 мг, 0,26 ммоль) і 2-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (107 мг, 0,26 ммоль) в DME (2,25 мл) і воді (0,75 мл) додавали карбонат калію (72 мг, 0,52 ммоль), а потім $Pd(PPh_3)_4$ (15 мг) і $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (15 мг). Суміш нагрівали при 90 °С впродовж 6 годин. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (EtOAc) з одержанням 2-(5-{7-[2-(1-т-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-дибензофуран-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (83 мг). m/z: 689,1 (M+1), 687,3 (M-1), 345,0 (M+2)/2.

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-дибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 2-(5-{7-[2-(1-т-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл]-дибензофуран-3-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (82 мг, 0,12) в ДХМ (4 мл) додавали ТФА (2 мл). Суміш перемішували впродовж 60 хвилин і видаляли розчинник і реагент при зниженому тиску. Суміш розбавляли ацетонітрилом і водою і ліофілізували з одержанням коричневого порошку. До розчину

зазначеного порошку (0,12 ммоль) і MeOCO-Val-OH (42 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (3,5 мл) додавали HATU (95 мг, 0,25 ммоль), а потім діізопропілетиламін (0,21 мл, 1,2 ммоль). Суміш перемішували впродовж 90 хвилин і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали 1 N розчином NaOH, водою, і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали шляхом ВЕРХ (0,1 % ТФА/CH_3CN/0,1 %ТФА/H_2O) з одержанням (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-бензімідазол-5-іл}-дибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (79 мг). m/z: 803,4 (M+1), 801,1 (M-1), 402,2 (M+2)/2. ^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,25 (2 H, m), 8,1-7,9 (5 H, m), 7,9-7,75 (3 H, m), 5,4-5,2 (2 H, m), 4,25 (2 H, m), 4,2-3,8 (4 H, m), 3,67 (6 H, s), 2,60 (2 H, m), 2,4-2,0 (8 H, m), 1,05-0,8 (12 H, m).

D. Приклад EQ



4-Бром-3-метил-бензойної кислоти метиловий ефір: Хімічну сполуку було отримано в Sigma-Aldrich Co.

3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензойної кислоти метиловий ефір: До розчину 4-бром-3-метил-бензойної кислоти метилового ефіру (4,56 г, 20 ммоль) і біс(пінаколато)диборону (10,2 г, 40 ммоль) в 1,4-діоксані (160 мл) додавали ацетат калію (5,0 г, 51 ммоль), а потім $Pd(PPh_3)_4$ (924 мг). Суміш нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин. Суміш розбавляли EtOAc, і промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (гексанами/EtOAc) з одержанням 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-бензойної кислоти метилового ефіру (4,8 г).

3-Бромометил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензойної кислоти метиловий ефір: Розчин 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-бензойної кислоти метилового ефіру (3,71 г, 13,4 ммоль), NBS (2,39 г, 13,4 ммоль), і AIBN (235 мг) в CCl_4 (20 мл) нагрівали при 80 °С впродовж 14 годин. Суміш охолоджували до 25 °С, і фільтрували і промивали CCl_4. Розчин концентрували при зниженому тиску, і розбавляли EtOAc. Розчин промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили Na_2SO_4. Концентрували з одержанням 3-бромометил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-бензойної кислоти метилового ефіру (4,9 г).

3-(2-йодо-5-нітрофеноксиметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензойної кислоти метилефірметан: Суміш 3-бромометил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-бензойної кислоти метилового ефіру (3,63 г, 10,3 ммоль), 2-йодо-5-нітрофенолу (2,72 г, 10,3 ммоль) і карбонату калію (2,26 г, 16,4 ммоль) в ДМФА (21 мл) нагрівали при 75 °С впродовж 3 годин. Суміш охолоджували до 25 °С і видаляли ДМФА при зниженому тиску. Суміш розбавляли EtOAc і підкислювали 0,5 N HCl до pH=4. Додавали ще воду (повний об'єм води 100 мл) і перемішували суміш впродовж 5 хвилин суміш фільтрували і промивали водою. Тверду речовину збирали і сушили при зниженому тиску. Отримували 3-(2-йодо-5-нітрофеноксиметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-бензойної кислоти метилефірметан у вигляді твердої речовини (1,8 г).

3-Нітро-6H-бензо[c]хромен-8-карбонової кислоти метиловий ефір: До розчину 3-(2-йодо-5-нітрофеноксиметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-бензойної кислоти метилефірметану (2,7 г, 5 ммоль) в 1,2-диметоксіефіру (75 мл) і воді (25 мл) додавали бікарбонат натрію (1,26 г, 15 ммоль), а потім $Pd(PPh_3)_4$ (250 мг) і $Pd(dppf)Cl_2$ (250 мг). Суміш нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (ДХМ/гексани) з одержанням 3-Нітро-6H-бензо[c]хромен-8-карбонової кислоти метилового ефіру (690 мг).

3-Аміно-6H-бензо[c]хромен-8-карбонової кислоти метиловий ефір: До розчину 3-нітро-6H-бензо[c]хромен-8-карбонової кислоти метилового ефіру (690 мг) в ТГФ/ДМФ (5 мл/5 мл) додавали оцтову кислоту (10 мл), а потім повільно додавали цинк (800 мг). Суміш перемішували впродовж 12 годин і видаляли розчинники при зниженому тиску. Суміш розбавляли EtOAc і додавали 0,2 N розчин гідроксиду натрію до рівня pH=10. Органічний шар відділяли і промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили Na_2SO_4. Концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (ДХМ/EtOAc) з одержанням 3-аміно-6H-бензо[c]хромен-8-карбонової кислоти метилового ефіру (300 мг).

3-бром-6H-бензо[c]хромен-8-карбонової кислоти метиловий ефір: До розчину броміду міді (II) (315 мг, 1,42 ммоль) і т-бутил нітриту (233 мкл, 1,77 ммоль) в CH_3CN (4 мл) при 65 °С додавали по краплях суспензію 3-аміно-6H-бензо[c]хромен-8-карбонової кислоти метилового ефіру (300 мг, 1,18 ммоль) в CH_3CN (5 мл). Суміш нагрівали при 65 °С впродовж 3 годин. Концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (ДХМ/EtOAc) з одержанням 3-бром-6H-бензо[c]хромен-8-карбонової кислоти метилового ефіру (160 мг).

3-Бром-6H-бензо[c]хромен-8-карбонова кислота: Розчин 3-бром-6H-бензо[c]хромен-8-карбонової кислоти метилового ефіру (160 мг, 0,5 ммоль) і гідроксиду натрію (1,0 N, 1 мл, 1 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл/2 мл) нагрівали при 50 °С впродовж 3 годин. Суміш охолоджували до 25 °С і підкислювали 2 N HCl (0,6 мл). Розчинники видаляли при зниженому тиску. Суміш розбавляли ацетонітрилом і водою і ліофілізували з одержанням 3-бром-6H-бензо[c]хромен-8-карбонової кислоти у вигляді коричневого порошку.

2-Бром-1-(3-бром-6H-бензо[c]хромен-8-іл)-етанон: до 3-бром-6H-бензо[c]хромен-8-карбонової кислоті (0,5 ммоль) додавали розчин оксалілхлориду в ДХМ (2,0 N, 5 мл, 10 ммоль). Суміш нагрівали при 45 °С впродовж 2 годин і охолоджували до 25 °С. Надлишок реагентів і розчинник видаляли при зниженому тиску і упарювали разом з толуолом. До розчину зазначеного осаду в ДХМ (5 мл) при 0 °С по краплях додавали триметилсилілдіазометан (2,0 N, 0,75 мл, 1,5 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С впродовж 12 годин і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і охолоджували до 0 °С. До зазначеного розчину по краплях додавали HBr/HOAc (0,28 мл, 1,5 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С впродовж 1 год. Додавали твердий бікарбонат натрію і перемішували суміш впродовж 30 хвилин суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили з Na_2SO_4. Концентрували з одержанням 2-бром-1-(3-бром-6H-бензо[c]хромен-8-іл)-етанону, який застосовували на наступному етапі без подальшого очищення.

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(3-бром-6H-бензо[c]хромен-8-іл) -2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір: До розчину (s)Boc-PrOH (1,07 г, 5 ммоль) і триетиламіну (0,63 мл,

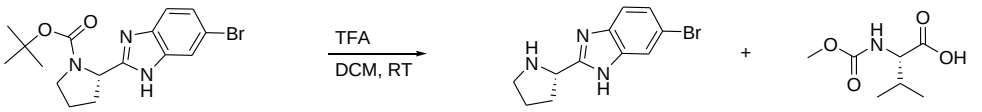
4,5 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали розчин 2-бром-1-(3-бром-6H-бензо[c]хромен-8-іл)-етанону (0,5 ммоль) в ДМФА (10 мл). Суміш перемішували впродовж 10 годин і упарювали розчинник. Суміш розбавляли EtOAc, промивали 0,5 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували з одержанням піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(3-бром-6H-бензо[c]хромен-8-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру, який застосовували на наступному етапі без додаткового очищення.

2-[5-(3-Бром-6H-бензо[c]хромен-8-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Суміш піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(3-бром-6H-бензо[c]хромен-8-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (0,5 ммоль) і ацетату амонію (860 мг, 11 ммоль) в ксилолі (5 мл) нагрівали при 140 °C впродовж 80 хвилин під дією мікрохвильового опромінення. Суміш нейтралізували водою, і екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали шляхом ВЕРХ (0,1 %ТФА/CH_3CN/0,1 %ТФА/H_2O) з одержанням 2-[5-(3-бром-6H-бензо[c]хромен-8-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (8 мг). m/z: 496,0 (M+1), 494,1 (M-1).

2-(5-{3-[2-(1-т-Бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-бензімідазол-5-іл]-6H-бензо[c]хромен-8-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: до розчину 2-[5-(3-бром-6H-бензо[c]хромен-8-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (9 мг, 0,02 ммоль) і 2-[6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (9,6 мг, 0,02 ммоль) в DME (0,75 мл) і воді (0,25 мл) додавали карбонат калію (10 мг, 0,07 ммоль), а потім $Pd(PPh_3)_4$ (2 мг) і $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (2 мг). Суміш нагрівали при 90 °C впродовж 6 годин. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали колонковою флешхроматографією (EtOAc) з одержанням 2-(5-{3-[2-(1-т-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-бензімідазол-5-іл]-6H-бензо[c]хромен-8-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (4,2 мг). m/z: 729,2 (M+1), 727,3 (M-1), 365,2 (M+2)/2.

(1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-бензімідазол-5-іл}-6H-бензо[c]хромен-8-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 2-(5-{3-[2-(1-т-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3H-бензімідазол-5-іл]-6H-бензо[c]хромен-8-іл}-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (4,2 мг, 0,006) в ДХМ (2 мл) додавали ТФА (1 мл). Суміш перемішували впродовж 60 хвилин і видаляли розчинник і реагент при зниженому тиску. Суміш розбавляли ацетонітрилом і водою і ліофілізували з одержанням коричневого порошку. До розчину зазначеного порошку (0,006 ммоль) і MeOCO-Val-OH (2 мг, 0,012 ммоль) в ДМФА (1 мл) додавали HATU (4,6 мг, 0,012 ммоль), а потім діізопропілетиламін (10 мкл, 0,058 ммоль). Суміш перемішували впродовж 90 хвилин і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали 1 N розчином NaOH, водою, і розчином хлориду натрію і сушили сульфатом натрію. Концентрували і очищали шляхом ВЕРХ (0,1 %ТФА/CH_3CN/0,1 %ТФА/H_2O) з одержанням (1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-бензімідазол-5-іл}-6H-бензо[c]хромен-8-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (2,5 мг). m/z: (M+1), (M-1), (M+2)/2. ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,07-7,7 (7 H, m), 7,62 (1 H, s), 7,45 (1 H, m), 7,38 (1 H, s), 5,25 (4 H, m), 4,35 (1 H, m), 4,22 (1 H, m), 4,15 (2 H, m), 3,85 (2 H, m), 3,65 (6 H, m), 2,98 (1 H, s), 2,6 (1 H, m), 2,3-1,7 (8 H, m), 1,05-0,85 (12 H, m).

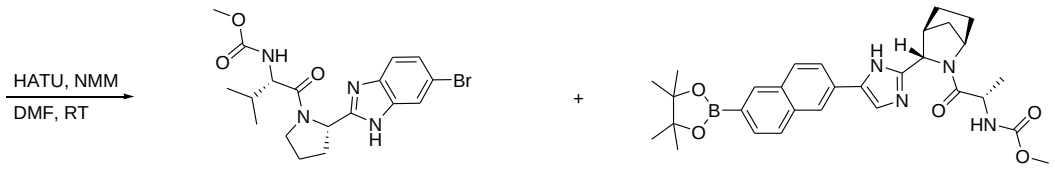
Приклад ER



2-(6-Bromo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

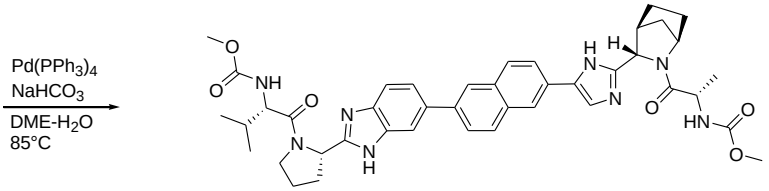
6-Bromo-2-pyrrolidin-2-yl-1*H*-benzoimidazole

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



{1-[2-(6-Bromo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

[2-Methyl-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-methyl]-carbamic acid methyl ester



(1-{2-[6-(6-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-propionyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

6-Бром-2-піролідин-2-іл-1Н-бензоімідазол: Готували тим же способом, що і (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, із застосуванням як субстрату 2-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. Отримували 120 мг світло-жовтої твердої речовини (66 % вихід).

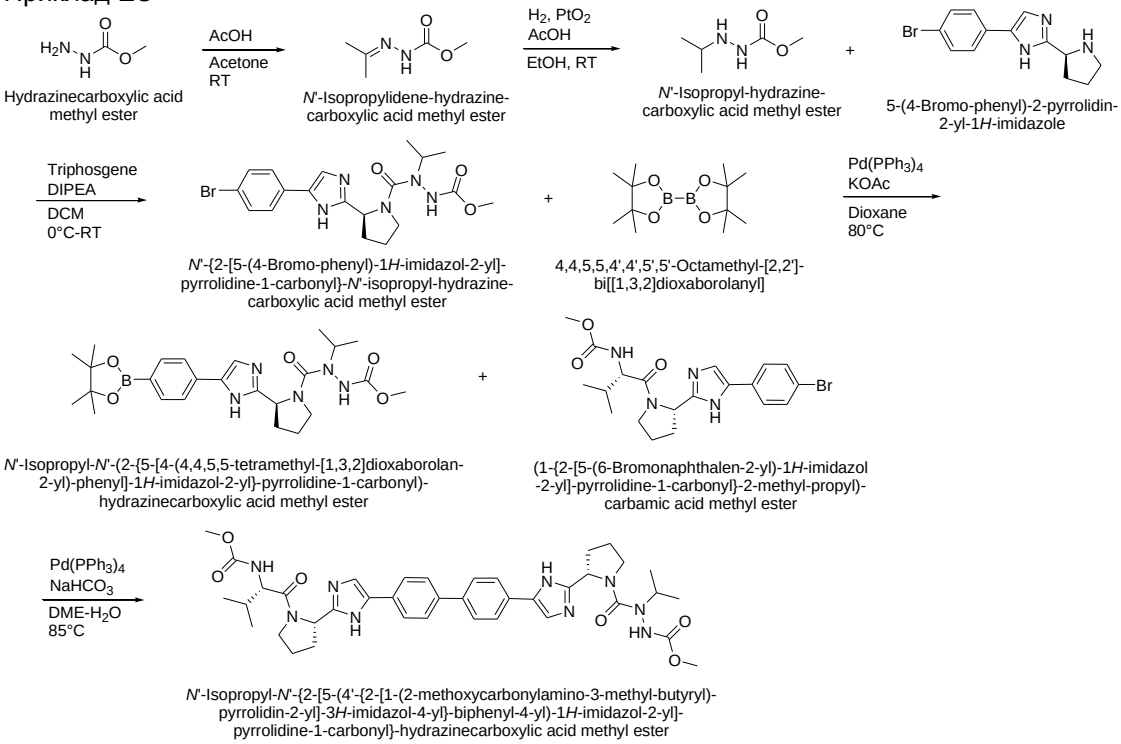
{1-[2-(6-Бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: Готували тим же способом, що і (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру але із застосуванням 6-бром-2-піролідин-2-іл-1Н-бензоімідазолу як субстрату. 193 мг сирої твердої речовини були використані на наступному етапі.

[2-Метил-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-метил]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Готували тим же способом, що і [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру, з тією відмінністю, що 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру застосовували замість піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру і 2-метоксикарбоніламінопропіонову кислоту застосовували замість 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти 2-метоксикарбоніламінопропіонової кислоти.

(1-{2-[6-(6-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-пропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: {1-[2-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,193 г), [2-метил-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-метил]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,241 г), і $NaHCO_3$ (0,123 г) розчиняли в суміші 1,2-диметоксіетану (6 мл) і воді (2 мл). Розчин дегазували азотом і додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,0219 г). Реакційну суміш перемішували при 85 °С впродовж 2 днів і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в етилацетаті (15 мл) і екстрагували двічі водою (10 мл) і один раз розчином хлориду натрію (10 мл). Отримане масло піддавали гельхроматографії на силікагелі із застосуванням колонки 40 g ISCO і елюату 0-5 % МеОН:ДХМ. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Масло розчиняли в ДМФА, очищали обернено-фазовою ВЕРХ (5-70 % ацетонітрил:вода) і ліофілізували з одержанням (1-{2-[6-(6-{2-[2-(2-метоксикарбоніламінопропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,039 г, 12 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 11,8 (s, 1H), 8,2 (d, J=27 Гц, 2H), 7,9 (m, 4H), 7,6 (m, 3H), 7,3 (m, 2H), 5,3 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,5 (s, 6H), 2,5 (s, 6H), 2,8 (m, 1H), 2,1 (m, 4H), 2,0 (m, 4H), 0,9 (m, 12H); МС (ESI): m/z 763 $[M+H]^+$.

Приклад ES



Hydrazinecarboxylic acid methyl ester

N'-Isopropylidene-hydrazine-carboxylic acid methyl ester

N'-Isopropyl-hydrazine-carboxylic acid methyl ester

5-(4-Bromo-phenyl)-2-pyrrolidin-2-yl-1*H*-imidazole

N'-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-*N*'-isopropyl-hydrazine-carboxylic acid methyl ester

4,4,5,5,4',4',5',5'-Octamethyl-[2,2']-bi[[1,3,2]dioxaborolanyl]

N'-Isopropyl-*N*'-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-hydrazinecarboxylic acid methyl ester

(1-{2-[5-(6-Bromonaphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

N'-Isopropyl-*N*'-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-hydrazinecarboxylic acid methyl ester

N'-ізопропіліденгідразинкарбонової кислоти метиловий ефір: Гідразинкарбонової кислоти метилового ефіру (5,01 г) розчиняли в ацетоні (28 мл), і додавали оцтову кислоту (0,0636 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Воду (50 мл) додавали і екстрагували суміш три рази з ДХМ (50 мл) і упарювали у вакуумі з одержанням N'-ізопропіліден-гідразин-карбонової кислоти метилового ефіру (6,45 г, 89 %).

N'-ізопропілгідразинкарбонової кислоти метиловий ефір: N'-ізопропіліден-гідразин-карбонової кислоти метилового ефіру (6,45 г) розчиняли в етанолі (50 мл) і додавали оцтову кислоту (50 мл). PtO_2 (0,231 г), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 22 годин в атмосфері водню. Суміш упарювали у вакуумі з одержанням N'-ізопропіл-гідразин-карбонової кислоти метилового ефіру (5,08 г, 77 %) у вигляді білої твердої речовини.

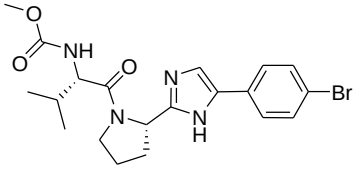
N'-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-N'-ізопропілгідразинкарбонової кислоти метиловий ефір: Трифосген (1,05 г) розчиняли в ДХМ (17 мл) і перемішували при 0 °С. N'-ізопропілгідразинарбонової кислоти метилового ефіру (1,00 г) і DIPEA (1,5 мл) розчиняли в ДХМ (25 мл), і суміш додавали в розчин трифосгену, потім додавали 5-(4-бромфеніл)-2-піролідин-2-іл-1H-імідазол (2,65 г) при помішуванні впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години і екстрагували двічі водою (10 мл), один раз розчином хлориду натрію (10 мл) і упарювали у вакуумі. Отримане масло піддавали гельхроматографії на силікагелі із застосуванням колонки 40 g ISCO і елюент 0-100 % етилацетат:гексани. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник у вакуумі з одержанням N'-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-N'-ізопропілгідразинкарбонової кислоти метилового ефіру (533 мг, 16 %).

N'-ізопропіл-N'-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-гідразинкарбонової кислоти метиловий ефір: N'-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-N'-ізопропілгідразин-карбонової кислоти метилового ефіру (0,533 г), 4,4,5,5,4',4',5',5'-Октаметил-[2,2']-бі[[1,3,2]діоксабораланіл] (0,644 г), і KOAc (0,309 г) розчиняли в діоксані (8 мл). Розчин дегазували азотом і додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,0562 г), потім реакційну суміш перемішували при 80 °С впродовж 2 днів. Тверду речовину видаляли шляхом вакуумного фільтрування, і видаляли у вакуумі розчинник. Отримане масло піддавали гельхроматографії на силікагелі із застосуванням колонки 40 g ISCO і елюенту 0-5 % МеОН:ДХМ. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник у вакуумі з одержанням N'-ізопропіл-N'-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-гідразинкарбонової кислоти метилового ефіру (0,564 г, 96 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

N'-ізопропіл-N'-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-гідразинкарбонової кислоти метиловий ефір: N'-ізопропіл-N'-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-гідразинкарбонової кислоти метилового ефіру (0,295 г), (1-{2-[5-(6-бромфеніл-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,280 г), і $NaHCO_3$ розчиняли в DME (9 мл) і воді (3 мл). Розчин дегазували азотом і додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,0282 г), і реакційну суміш перемішували при 85 °C впродовж 19 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в ДМФА, двічі очищали обернено-фазовою ВЕРХ (5-70 % ацетонітрил:вода) і ліофілізували з одержанням N'-ізопропіл-N'-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-гідразинкарбонової кислоти метилового ефіру (0,017 г, 4 %) у вигляді білої твердої речовини.

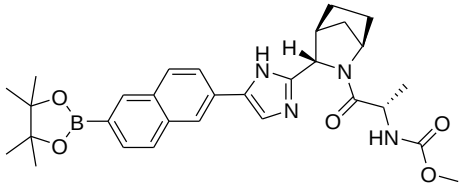
^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (CH_3OH-d_4) δ: 7,9 (m, 12H), 5,3 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 4,2 (d, J=7 Гц, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (m, 4H), 3,6 (m, 6H), 3,3 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 2,0 (m, 8H), 1,1 (m, 6H), 0,9 (m, 6H); МС (ESI): m/z 740 $[M+H]^+$.

Приклад ET

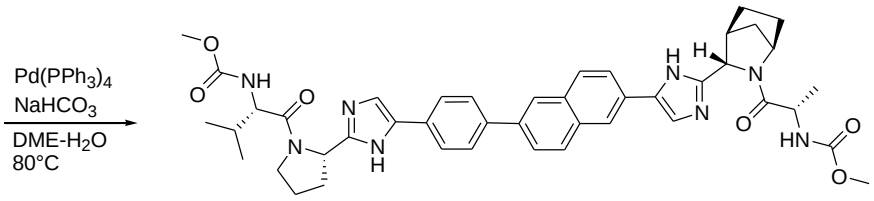


(1-{2-[5-(6-Bromonaphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

+



[2-Methyl-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-methyl]-carbamic acid methyl ester

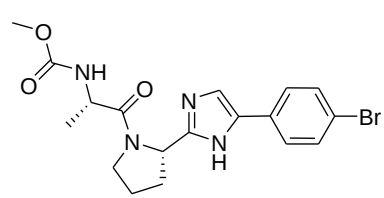


[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-2-methyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метил]-карбамінової кислоти метиловий ефір: (1-{2-[5-(6-бромонафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,226 г), [2-метил-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-метил]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,297 г) і $NaHCO_3$ (0,154 г) розчиняли в суміші 1,2-диметоксіетану (9 мл) і воді (3 мл). Розчин дегазували азотом і додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,0263 г). Реакційну суміш перемішували при 80 °C впродовж 19 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в ДХМ (15 мл) і екстрагували двічі водою (10 мл) і один раз розчином хлориду натрію (10 мл). Отримане масло піддавали гельхроматографії на силікагелі із застосуванням колонки 40 g ISCO і елюенту 0-5 % MeOH:ДХМ. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Масло розчиняли в ДМФА, очищали обернено-фазовою ВЕРХ (5-70 % ацетонітрил:вода) і ліофілізували з одержанням [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метил]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,138 г, 32 %) у вигляді білої твердої речовини.

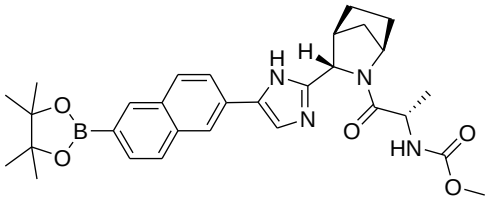
^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (CH_3OH-d_4) δ: 8,3 (d, J=9 Гц, 2H), 8,1 (m, 2H), 8,0 (m, 4H), 7,9 (m, 4H), 5,3 (t, J=7 Гц, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,2 (d, J=7 Гц, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,6 (s, 6H), 3,3 (s, 2H), 2,9 (s, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,0 (m, 8H), 1,8 (m, 1H), 1,4 (d, J=7 Гц, 3H), 0,9 (m, 6H); МС (ESI): m/z 787 $[M+H]^+$.

Приклад EU

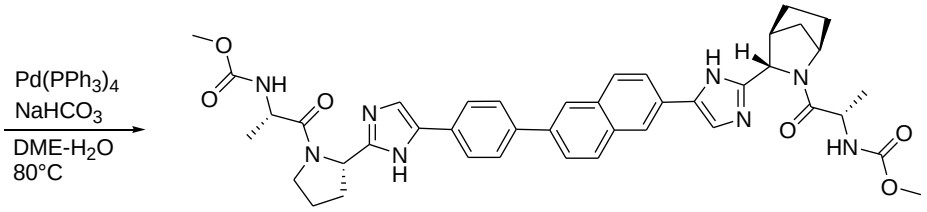


(2-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-1-methyl-2-oxo-ethyl)-carbamic acid methyl ester

+



[2-Methyl-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-methyl]-carbamic acid methyl ester

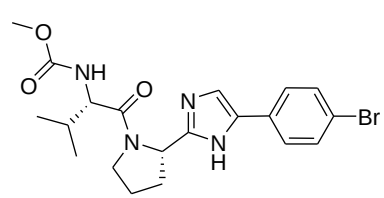


[2-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-propionyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-methyl-2-oxo-ethyl]-carbamic acid methyl ester

[2-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-пропіоніл)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-2-іл)-1-метил-2-оксоетил]-карбамінової кислоти метиловий ефір: (2-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-1-метил-2-оксоетил)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,241 г), [2-метил-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-метил]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,303 г) і $NaHCO_3$ (0,164 г) розчиняли в суміші 1,2-диметоксіетан (9 мл) і воді (3 мл). Розчин дегазували азотом і додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,0263 г). Реакційну суміш перемішували при 80 °С впродовж 19 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в ДХМ (15 мл) і екстрагували двічі водою (10 мл) і один раз розчином хлориду натрію (10 мл). Отримане масло піддавали гельхроматографії на силікагелі із застосуванням колонки 40 g ISCO і елюенту 0-5 % МеОН:ДХМ. Об'єднували фракції, що містили продукт і видаляли розчинник при зниженому тиску. Масло розчиняли в ДМФА, очищали обернено-фазовою ВЕРХ (5-70 % ацетонітрил:вода) і ліофілізували з одержанням [2-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламінопропіоніл)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-2-іл)-1-метил-2-оксоетил]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,159 г, 38 %) у вигляді білої твердої речовини.

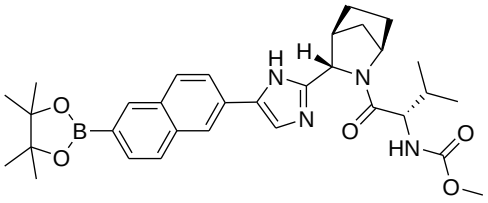
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (CH_3OH-d_4) δ: 8,3 (d, J=9 Гц, 2Н), 8,1 (m, 2Н), 8,0 (m, 4Н), 7,9 (m, 4Н), 5,3 (m, 2Н), 4,6 (s, 2Н), 4,5 (m, 4Н), 4,0 (m, 2Н), 3,9 (m, 2Н), 3,7 (d, J=7 Гц, 6Н), 3,3 (m, 2Н), 2,9 (s, 1Н), 2,8 (s, 1Н), 2,6 (m, 1Н), 2,0 (m, 8Н), 1,8 (m, 2Н), 1,4 (m, 6Н); МС (ESI): m/z 759 $[M+H]^+$.

Приклад EV

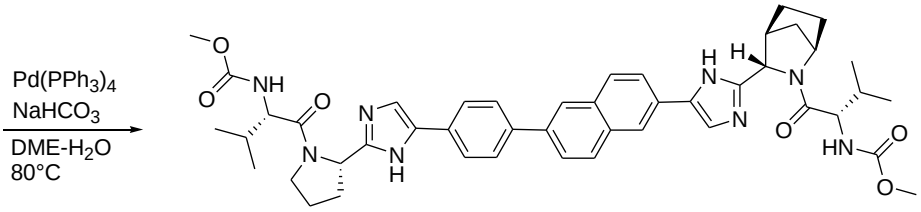


(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

+



[2-Methyl-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester



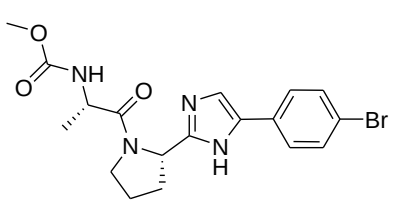
[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[2-Метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цю сполуку отримували використовуючи ту же процедуру, що і для [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру, з тією відмінністю, що 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру застосовували замість піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру, як описано в Прикладі CL.

[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,251 г), [2-метил-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,301 г) і $NaHCO_3$ (0,162 г) розчиняли в суміші 1,2-диметоксіетану (9 мл) і воді (3 мл). Розчин дегазували азотом і додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,0254 г). Реакційну суміш перемішували при 80 °C впродовж 21 години і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в ДХМ (20 мл) і екстрагували двічі водою (10 мл) і один раз розчином хлориду натрію (10 мл). Отримане масло піддавали гельхроматографії на силікагелі із застосуванням колонки 40 g ISCO і елюенту 0-5 % MeOH:ДХМ. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Масло розчиняли в ДМФА, очищали обернено-фазовою ВЕРХ (5-70 % ацетонітрил:вода) і ліофілізували з одержанням [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,187 г, 44 %) у вигляді білої твердої речовини.

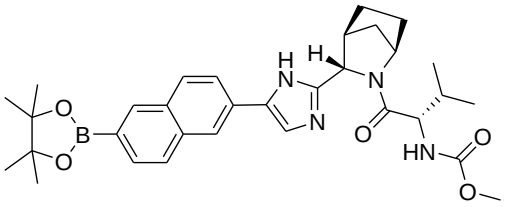
^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (CH_3OH-d_4) δ: 8,3 (d, J=9 Гц, 2H), 8,1 (m, 2H), 8,0 (m, 4H), 7,9 (m, 4H), 5,3 (m, 2H), 4,7 (s, 2H), 4,3 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,7 (d, J=7 Гц, 6H), 3,3 (m, 2H), 2,9 (s, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,1 (m, 8H), 1,8 (m, 2H), 1,4 (m, 12H); МС (ESI): m/z 815 $[M+H]^+$.

Приклад EW

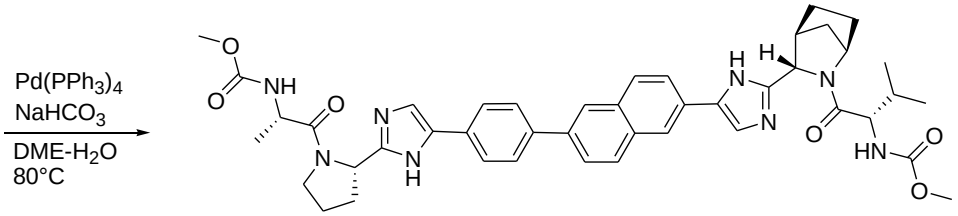


(2-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-1-methyl-2-oxo-ethyl)-carbamic acid methyl ester

+



[2-Methyl-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester



[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-propionyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-пропіоніл)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: (2-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-1-метил-2-оксоетил)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,235 г), [2-метил-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,310 г) і $NaHCO_3$ (0,145 г) розчиняли в суміші 1,2-диметоксіетану (9 мл) і воді (3 мл). Розчин дегазували азотом і додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,0260 г). Реакційну суміш перемішували при 80 °С впродовж 24 годин і упарювали у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в ДХМ (20 мл) і екстрагували двічі водою (10 мл) і один раз розчином хлориду натрію (10 мл). Отримане масло піддавали гельхроматографії на силікагелі із застосуванням колонки 40 g ISCO і елюенту 0-5 % MeOH:ДХМ. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Масло розчиняли в ДМФА, очищали обернено-фазовою ВЕРХ (5-70 % ацетонітрил:вода) і ліофілізували з одержанням [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-пропіоніл)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,150 г, 36 %) у вигляді білої твердої речовини.

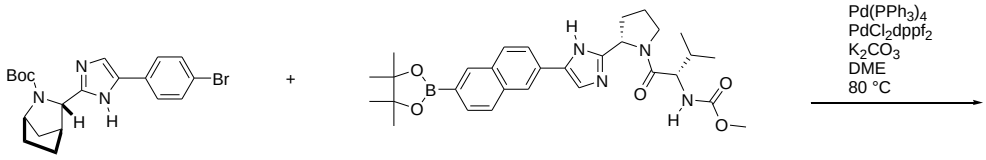
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (CH_3OH-d_1) δ: 8,3 (d, J=9 Гц, 2Н), 8,1 (m, 2Н), 8,0 (m, 4Н), 7,9 (m, 4Н), 5,3 (m, 2Н), 4,7 (s, 2Н), 4,5 (m, 1Н), 4,3 (d, J=7 Гц, 1Н), 4,0 (m, 2Н), 3,7 (d, J=7 Гц, 6Н), 3,3 (s, 6Н), 2,9 (s, 1Н), 2,3 (m, 2Н), 2,1 (m, 8Н), 2,0 (m, 2Н), 1,8 (m, 2Н), 1,3 (d, J=7 Гц, 3Н)1,0 (m, 6Н); МС (ESI): m/z 787 $[M+H]^+$.

Приклад ЕХ

3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Розчин (1-{2-[5-(4-етинілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (500 мг, 1,27 ммоль), 3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (530 мг, 1,27 ммоль) і триетиламіну (531 мкл, 3,81 ммоль) в ДМФА (6,4 мл) дегазували газуватим N_2 впродовж 20 хвилин до дегазованого розчину додавали $Pd(PPh_3)_4$ (150 мг, 0,13 ммоль) і CuI (25 мг, 0,13 ммоль). Колбу високого тиску закупорювали, а потім нагрівали при 80 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш нейтралізували AcOH, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (10-70 % MeCN-H_2O; 0,1 % мурашина кислота як модифікатор), потім очищали хроматографією на силікагелі (0-10 % градієнт MeOH-EtOAc) з одержанням 3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (500 мг, 0,68 ммоль, 54 % вихід). РХ-МС-ESI^+: розраховано для $C_{42}H_{50}N_7O_5$: 732,4 ($M+H^+$); експеримент: 732,2 ($M+H^+$).

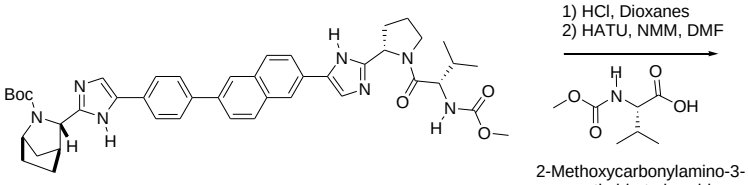
[1-(3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (150 мг, 0,20 ммоль) в діоксанах (2 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (250 мкл). Суспензію перемішували впродовж 2 годин, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До сирого аміну в ДМФА (4 мл) додавали N-метилморфолін (330 мкл, 0,30 ммоль). Потім весь матеріал розчиняли, додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (53 мг, 0,30 ммоль) і HATU (76 мг, 0,20 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш нейтралізували AcOH, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (5-45 % MeCN-H_2O; 0,1 % мурашина кислота як модифікатор) з одержанням цільового продукту [1-(3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (83 мг, 0,11 ммоль, 53 % вихід). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 7,59-7,55 (m, 4Н), 7,41-7,38 (m, 4Н), 7,17 (s, 1Н), 7,15 (s, 1Н), 6,16 (m, 2Н), 5,15 (m, 1Н), 4,63 (s, 1Н), 4,50 (s, 1Н), 4,34-4,24 (m, 2Н), 3,88-3,72 (m, 2Н), 3,63 (s, 3Н), 3,61 (s, 3Н), 2,88 (m, 1Н), 2,25-2,15 (m, 1Н), 2,27-2,16 (m, 2Н), 2,05-1,80 (m, 5Н), 1,54 (d, 2Н), 1,00-0,887 (m, 12Н). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{53}N_8O_6$: 789,4 (M+H$^+$); експеримент: 789,5 (M+H$^+$).

Приклад EY



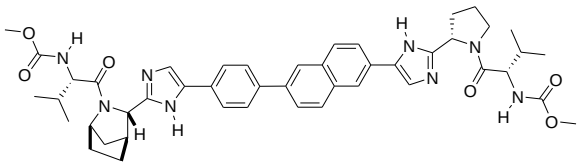
3-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

[2-Methyl-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester



3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



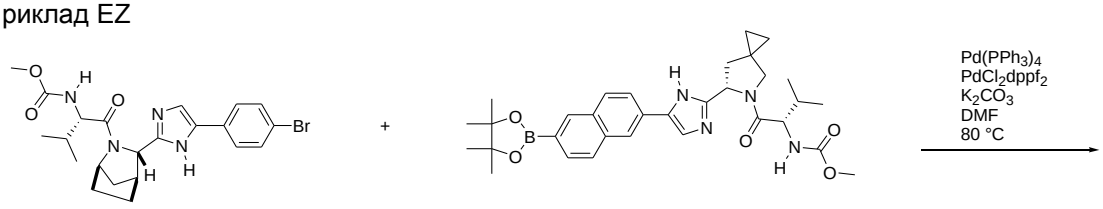
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Розчин [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (500 мг, 0,92 ммоль), 3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (383 мг, 0,92 ммоль) і водного розчину K_2CO_3 (920 мкл 2М розчину, 1,84 ммоль) в DME (9 мл) дегазували газуватим N_2 впродовж 20 хвилин до дегазованого розчину додавали $Pd(PPh_3)_4$ (106 мг, 0,092 ммоль) і $PdCl_2$dppf (75 мг, 0,092 ммоль), потім реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш нейтралізували оцтової кислотою, фільтрували, а потім концентрували. Сирий продукт очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (5-50 % MeCN-H_2O; 0,1 % мурашина кислота як модифікатор) з одержанням 3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (112 мг,

0,15 ммоль, 16 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{52}N_7O_5$: 758,4 ($M+H^+$); експеримент: 758,0 ($M+H^+$).

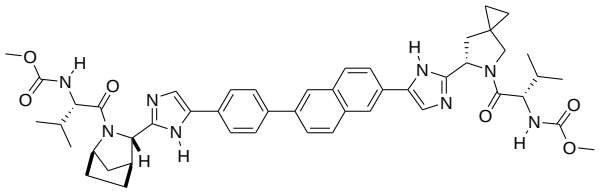
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: до 3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (60 мг, 0,092 ммоль) в діоксанах (3 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (1 мл). Суспензію перемішували впродовж ночі, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну, який очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (5-45 % MeCN-H_2O; 0,1 % мурашина кислота як модифікатор) і концентрували. Форміат розчиняли в МеОН, потім пропускали через іонообмінну колонку (StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP SE) з одержанням вільного аміну (30 мг, 0,046 ммоль, 58 %). До аміну (30 мг, 0,046 ммоль) в ДМФА (1 мл) додавали N-метилморфолін (10 мкл, 0,092 ммоль). Потім весь матеріал розчиняли, додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (12 мг, 0,068 ммоль) і HATU (19 мг, 0,051 ммоль). Після перемішування впродовж 3 годин реакційну суміш нейтралізували AcOH, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (5-45 % MeCN-H_2O; 0,1 % мурашина кислота як модифікатор) з одержанням [1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (29 мг, 0,036 ммоль, 77 % вихід). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,04 (s, 1Н), 7,86 (s, 1Н), 7,71 (d, 2Н), 7,63-7,58 (m, 4Н), 7,52 (d, 2Н), 7,26 (s, 1Н), 7,14 (s, 1Н), 6,17 (m, 2Н), 5,21 (m, 1Н), 4,67 (s, 1Н), 4,52 (s, 1Н), 4,35-4,26 (m, 2Н), 3,86 (m, 1Н), 3,79 (m, 1Н), 3,64 (s, 6Н), 2,90 (m, 1Н), 2,43 (m, 1Н), 2,30-2,1,82 (m, 9Н), 1,55 (d, 2Н), 1,02-0,87 (m, 12Н). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{55}N_8O_6$: 815,3 ($M+H^+$); експеримент: 815,4 ($M+H^+$).

Приклад EZ



(1-{3-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[2-Methyl-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

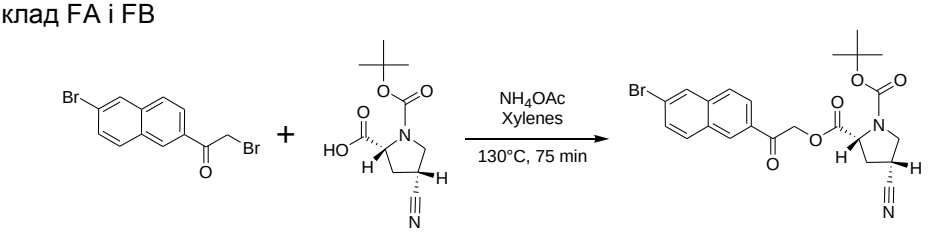


[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Розчин (1-{3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (151 мг, 0,32 ммоль), [2-метил-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (200 мг, 0,35 ммоль) і водного K_2CO_3 (438 мкл 2М розчину, 0,88 ммоль) в DME (4 мл) дегазували газуватим N2 впродовж 20 хвилин до дегазованого розчину додавали $Pd(PPh_3)_4$ (40 мг, 0,035 ммоль), потім реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш нейтралізували оцтової кислотою, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (5-50 % MeCN-H_2O; 0,1 % мурашина кислота як модифікатор) з одержанням [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (40 мг, 0,047 ммоль, 14 % вихід). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 11,75 (s, 1Н), 11,72 (s, 1Н), 8,24 (s, 1Н), 8,15 (d, 1Н), 7,93-7,74 (m, 8Н), 7,63 (s, 1Н), 7,54 (s, 1Н), 7,30 (d, 1Н), 7,16 (d, 1Н), 5,22 (t, 1Н),

4,52-4,50 (m, 2H), 4,16 (t, 1H), 4,00 (t, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,32-1,41 (m, 10H), 1,01-0,57 (m, 16H). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{48}H_{57}N_8O_6$: 841,4 (M+H$^+$); експеримент: 842,1 (M+H$^+$).

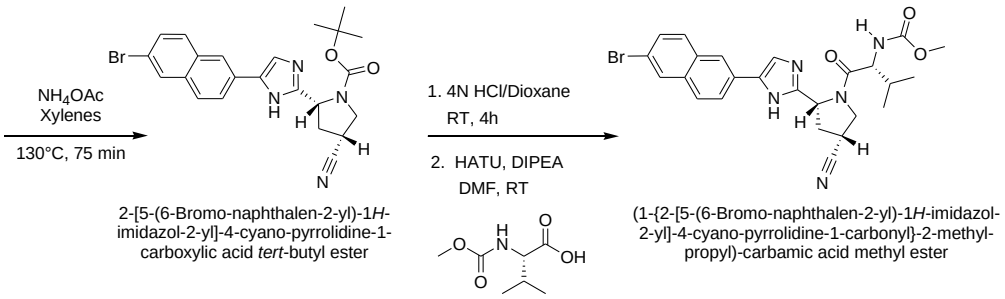
Приклад FA і FB



2-Bromo-1-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-ethanone

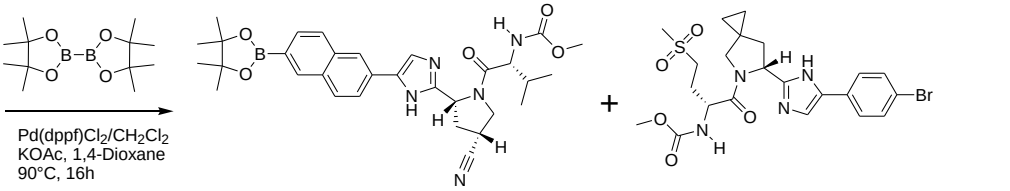
N-Boc-cis-4-cyano-L-proline methyl ester

4-Cyano-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester



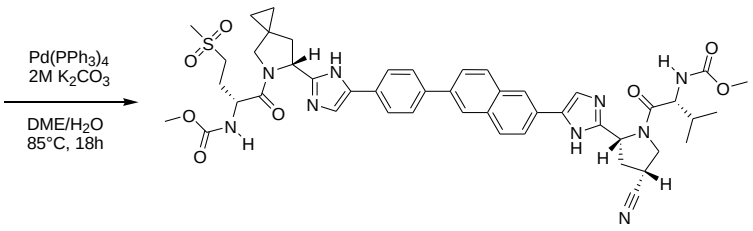
2-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

(1-{2-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



[1-(4-Cyano-2-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

(1-{6-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-3-methanesulfonyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



[1-(4-Cyano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(4-methanesulfonyl-2-methoxycarbonylamino-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

4-Ціанопіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(6-бромнафталін-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір:

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(6-бромнафталін-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру в Прикладі CL, із застосуванням піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру з N-трет-бутоксикарбоніл-цис-4-ціано-L-проліну метиловим ефіром (643 мг, 67 %)

2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-ціанопіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру: в Прикладі CL, з тією відмінністю, що реакцію проводили при 130 °С і а час реакції становив 75 хвилин. (396 мг, 64 %) МС (ESI) m/z 468,99 [M+H]$^+$.

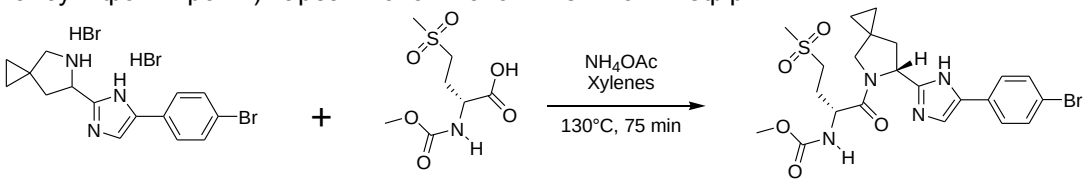
(1-{2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-триантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру і (1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-етоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-триантрен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру в Прикладі BS, із застосуванням N-метилморфоліну з п'ятьма еквівалентами діізопропілетиламіну (430 мг, 97 %) МС (ESI) m/z 525,94 $[M+H]^+$.

[1-(4-Ціано-2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 2-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру в Прикладі CL, замінивши N-трет-бутоксикарбонілпролін N-трет-бутоксикарбоніл-4-ціанопроліном. (407 мг, 87 %) МС (ESI) m/z 572,46 $[M+H]^+$.

(1-{6-[5-(4-Бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-3-метансульфонілпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:



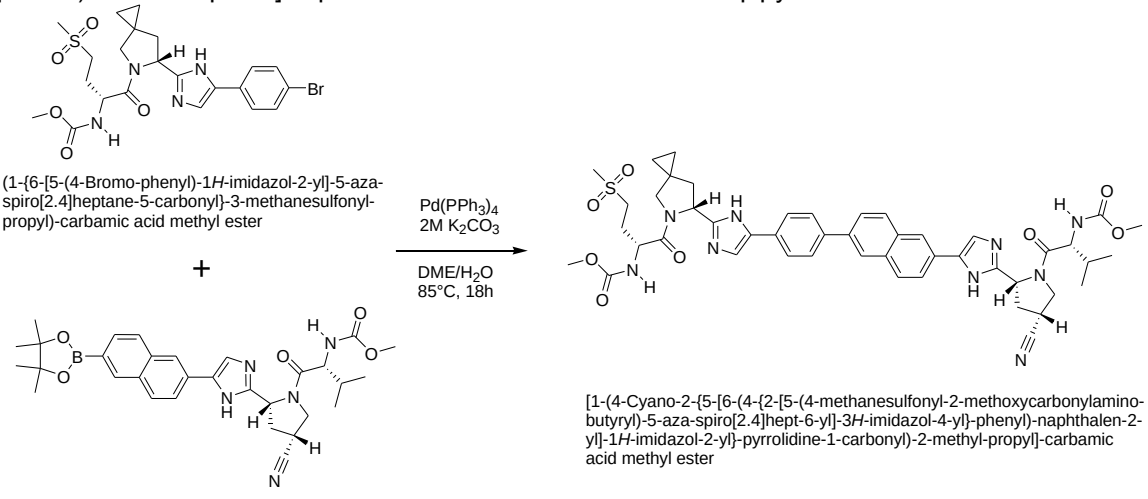
6-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane X2 hydrogen bromide salt

4-Methanesulfonyl-2-methoxycarbonylamino-butyric acid

(1-{6-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-3-methanesulfonyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (1-{2-[5-(4-бромнафталін-1-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру в Прикладі CK, із застосуванням N-метилморфоліну з п'ятьма еквівалентами діізопропілетиламіну.(99 %).

Приклад FA: [1-(4-ціано-2-{5-[6-(4-{2-[5-(4-метансульфоніл-2-метоксикарбоніламіно-бутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру



(1-{6-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-3-methanesulfonyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[1-(4-Cyano-2-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

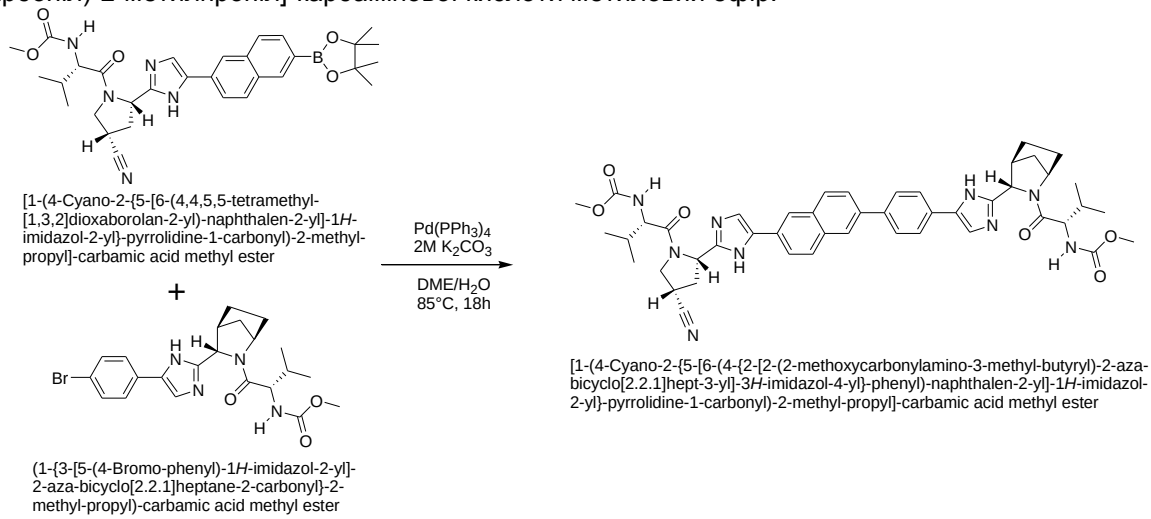
[1-(4-Cyano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(4-methanesulfonyl-2-methoxycarbonylamino-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-[2,2']бінафталініл-6-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру в Прикладі CL. (30 %):

^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,14 (s, 2Н), 8,09 (d, J=5,6 Гц, 1Н), 7,92 (d, J=,6 Гц, 2Н), 7,85-7,78 (m, 5Н), 7,46 (s, 1Н), 7,41 (s, 1Н), 5,33 (dd, J=5,6 Гц, 7,6 Гц, 1Н), 5,21 (t, J=8,4 Гц, 1Н), 4,63-4,58 (m, 2Н), 4,17-4,13 (m, 1Н), 4,05 (t, J=10,4 Гц, 1Н), 3,83 (s, 2Н), 3,65 (d, J=5,2 Гц, 6Н), 3,48-

3,42 (m, 3H), 3,21 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,14-1,92 (m, 4H), 0,98-0,87 (m, 7H), 0,79-0,59 (m, 4H). МС (ESI) m/z 904,58 $[M+H]^+$.

Приклад FB: [1-(4-ціано-2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:



[1-(4-Cyano-2-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

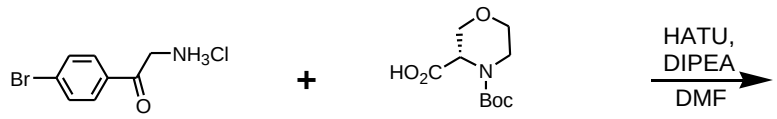
(1-{3-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[1-(4-Cyano-2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-[2,2']бінафталініл-6-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру в Прикладі CL. (35 %):

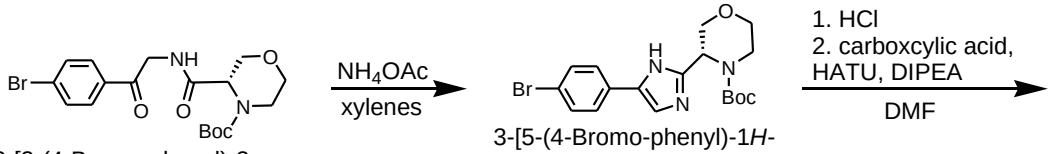
^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (dd, J=2 Гц, 8,4 Гц, 2H), 7,85-7,76 (m, 6H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,21 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,62-4,55 (m, 2H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,16 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,05 (t, J=10,4 Гц, 1H), 3,65 (d, J=5,6 Гц, 4H), 3,51 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,29 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,8 Гц, 2H), 0,971-0,86 (m, 8H). МС (ESI) m/z 840,64 $[M+H]^+$.

Приклад FC



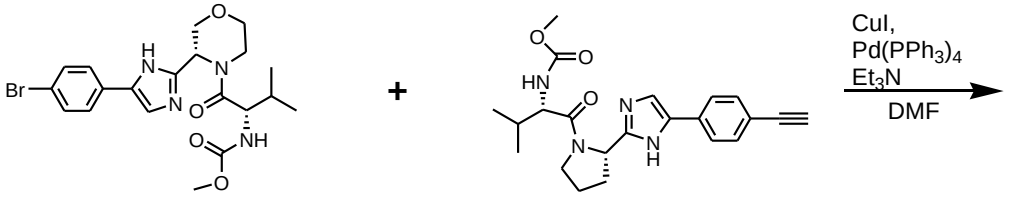
2-Amino-1-(4-bromo-phenyl)-ethanone hydrochloride

Morpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-*tert*-butyl ester



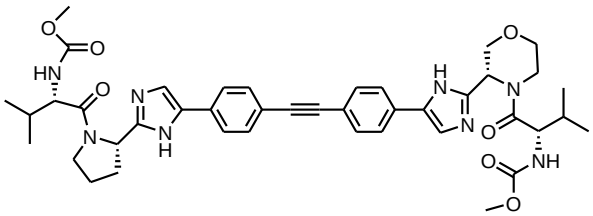
3-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester

3-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester



(1-{3-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-morpholine-4-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Ethynyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-morpholin-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

3-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад AE), із застосуванням морфолін-3,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефіру замість 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру.

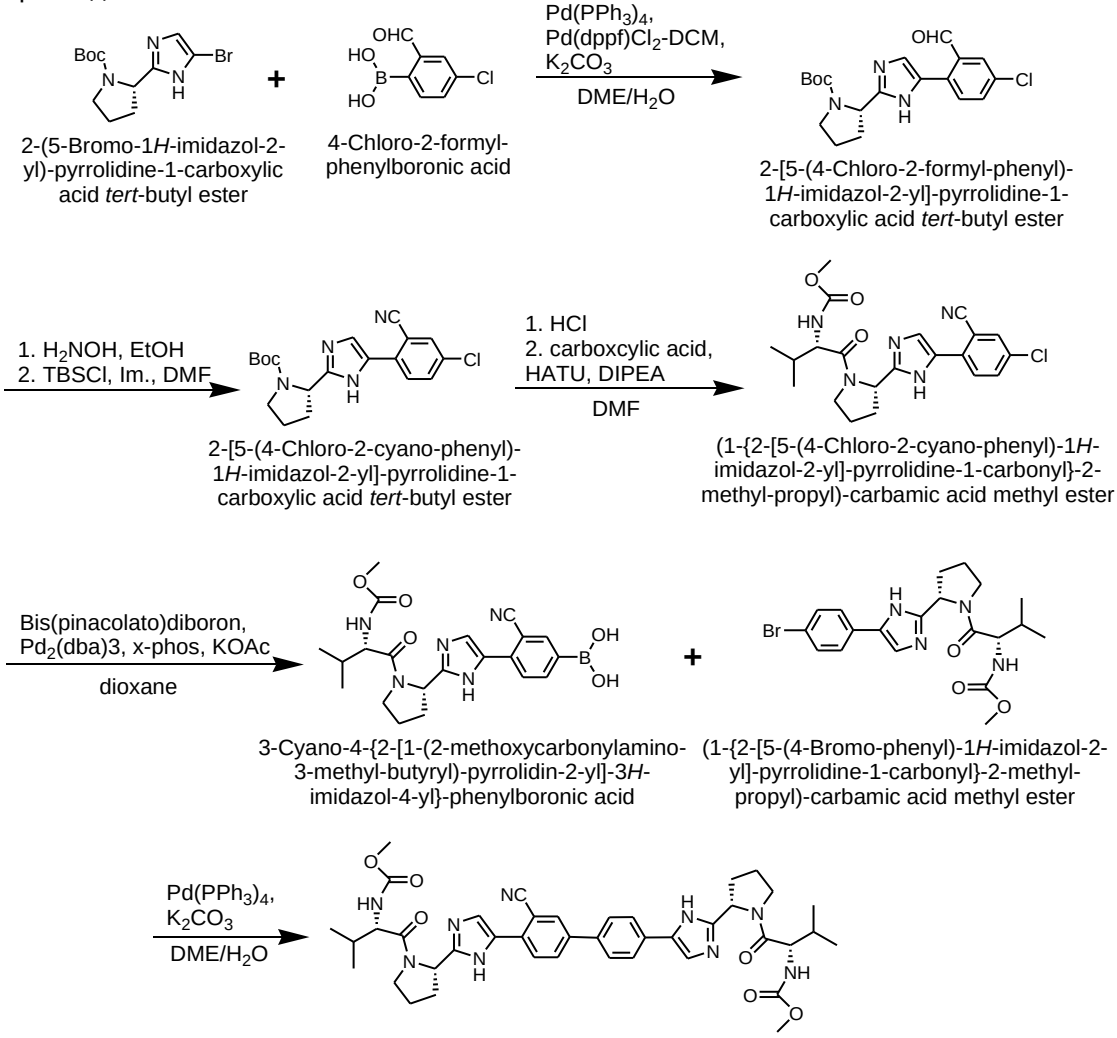
3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад AS), із застосуванням 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру замість 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

(1-{3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-морфолін-4-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування {1-[2-(4'-бромбіфеніл-4-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад CY), із застосуванням 3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру замість 2-(4'-бромбіфеніл-4-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-морфолін-3-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-ілетиніл}-фенілетиніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-

карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад CT), із застосуванням (1-{3-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-морфолін-4-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість (1-{2-[5-(4-бромфенілетиніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру. ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 4H), 7,32-7,27 (m, 2H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,08-3,95 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 3H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,56 (d, J=7,6 Гц, 5H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,2-2,07 (m, 3H), 2,01-1,90 (m, 4H), 1,02-1,00 (d, J=6,4 Гц, 2H), 0,953-0,837 (m, 12H); МС (ESI) m/z 779 $[M+H]^+$.

Приклад FD



2-(5-Bromo-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4-Chloro-2-formyl-phenylboronic acid

2-[5-(4-Chloro-2-formyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[5-(4-Chloro-2-cyano-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

(1-{2-[5-(4-Chloro-2-cyano-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

3-Cyano-4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenylboronic acid

(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(3-Cyano-4'-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-[5-(4-Хлор-2-формілфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (2,00 г, 6,32 ммоль), 4-хлор-2-формілфенілборну кислоту (1,17 г, 6,32 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (365 мг, 0,316 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$-ДХМ (258 мг, 0,316 ммоль) K_2CO_3 (2 М, 6,3 мл, 12,6 ммоль) і DME (30 мл) змішували в круглодонній колбі. Перемішувану суспензію дегазували впродовж 10 хвилин барботували N_2, після чого нагрівали до 85 °C. Через 4 год. реакційну суміш вливали в насичений водний $NaHCO_3$. Водну фазу екстрагували 3 рази EtOAc і об'єднані органічні речовини сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (25 % - 75 % EtOAc/Гексан) з одержанням зазначеної в назві сполуки 2-[5-(4-хлор-2-формілфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,85 г, 78 %).

2-[5-(4-Хлор-2-ціанофеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-[5-(4-хлор-2-формілфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (985 мг, 2,62 ммоль) розчиняли в етанолі (20 мл) і додавали гідроксиламін (50 % мас. в H_2O, 642 мкл, 10,48 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі

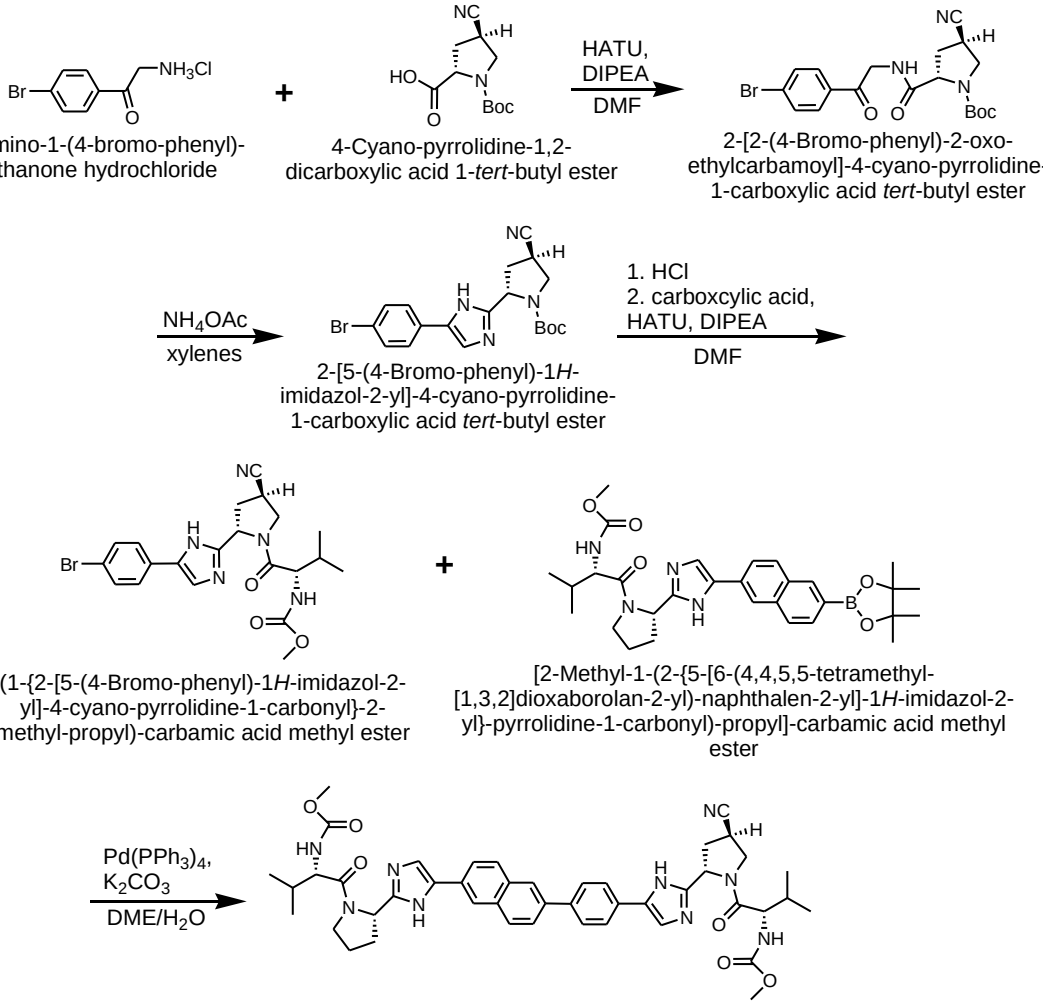
впродовж 15 годин, розчин концентрували. До сирого оксиму додавали TBSCl (474 мг, 3,14 ммоль), імідазол (357 мг, 5,24 ммоль) і ДМФА (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 120 ˚C впродовж 80 хвилин, після чого додавали ще TBSCl (237 мг, 1,58 ммоль) і імідазол (177 мг, 2,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж ще 17 годин при 120 ˚C, потім охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (25 % - 50 % EtOAc/Гексан) з одержанням зазначеної в назві сполуки 2-[5-(4-хлор-2-ціанофеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (500 мг, 51 %).

(1-{2-[5-(4-Хлор-2-ціанофеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування {1-[2-(4'-хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад CX), із застосуванням 2-[5-(4-хлор-2-ціанофеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру замість 2-(4'-хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

3-Ціано-4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-фенілборну кислоту: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 2-{5-[2'-ціано-4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-біфеніл-4-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад CZ) із застосуванням (1-{2-[5-(4-хлор-2-ціанофеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість 2-[5-(4'-хлор-2'-ціанобіфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

(1-{2-[5-(3-Ціано-4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад AZ), із застосуванням 3-ціано-4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-фенілборної кислоти замість [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру. ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 8,13-8,04 (m, 2H), 7,85-7,75 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,31 (dd, J=3,6 Гц, 8,4 Гц, 1H), 5,13-5,10 (m, 2H); МС (ESI) m/z 764 $[M+H]^+$.

Приклад FE



2-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-ціанопіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад AE), із застосуванням 4-ціанопіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру замість 2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру.

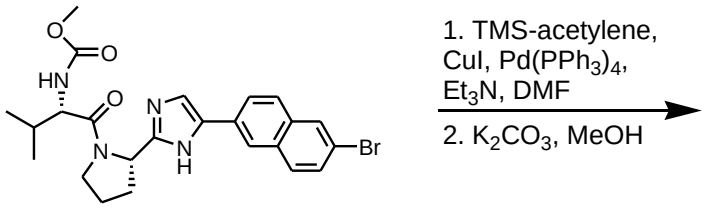
2-[5-(4-Бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 3-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад AS), 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-ціано-іролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру замість 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-2-аза-іцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

(1-{2-[5-(4-Бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування {1-[2-(4'-хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад CX), із застосуванням 2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру замість 2-(4'-хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

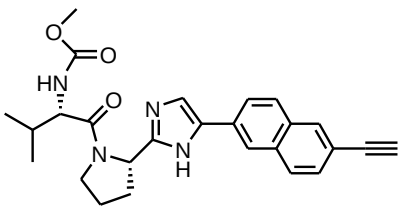
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-Ціано-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад AZ), із

застосуванням (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-ціанопіролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру. ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,92-7,77 (m, 6H), 7,62 (m, 2H), 7,44 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,0, 1H), 5,24 (t, J=5,2 Гц, 1H), 5,12 (d, J=4,0, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 4,09-4,0 (m, 4H), 3,89-3,83 (m, 4H), 3,56 (d, J=5,6 Гц, 6H), 2,17 (brs, 2H), 2,06-1,90 (m, 4H), 0,95-0,84 (m, 14H); МС (ESI) m/z 814 $[M+H]^+$.

Приклад FF

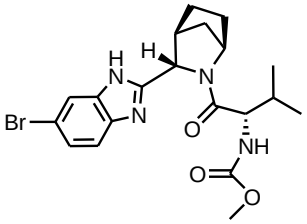


(1-{2-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

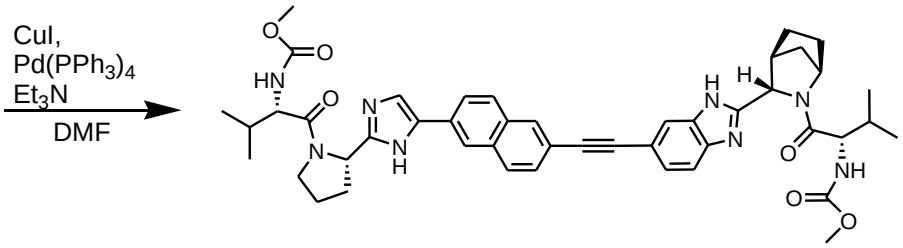


(1-{2-[5-(6-Ethynyl-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

+



{1-[3-(6-Bromo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



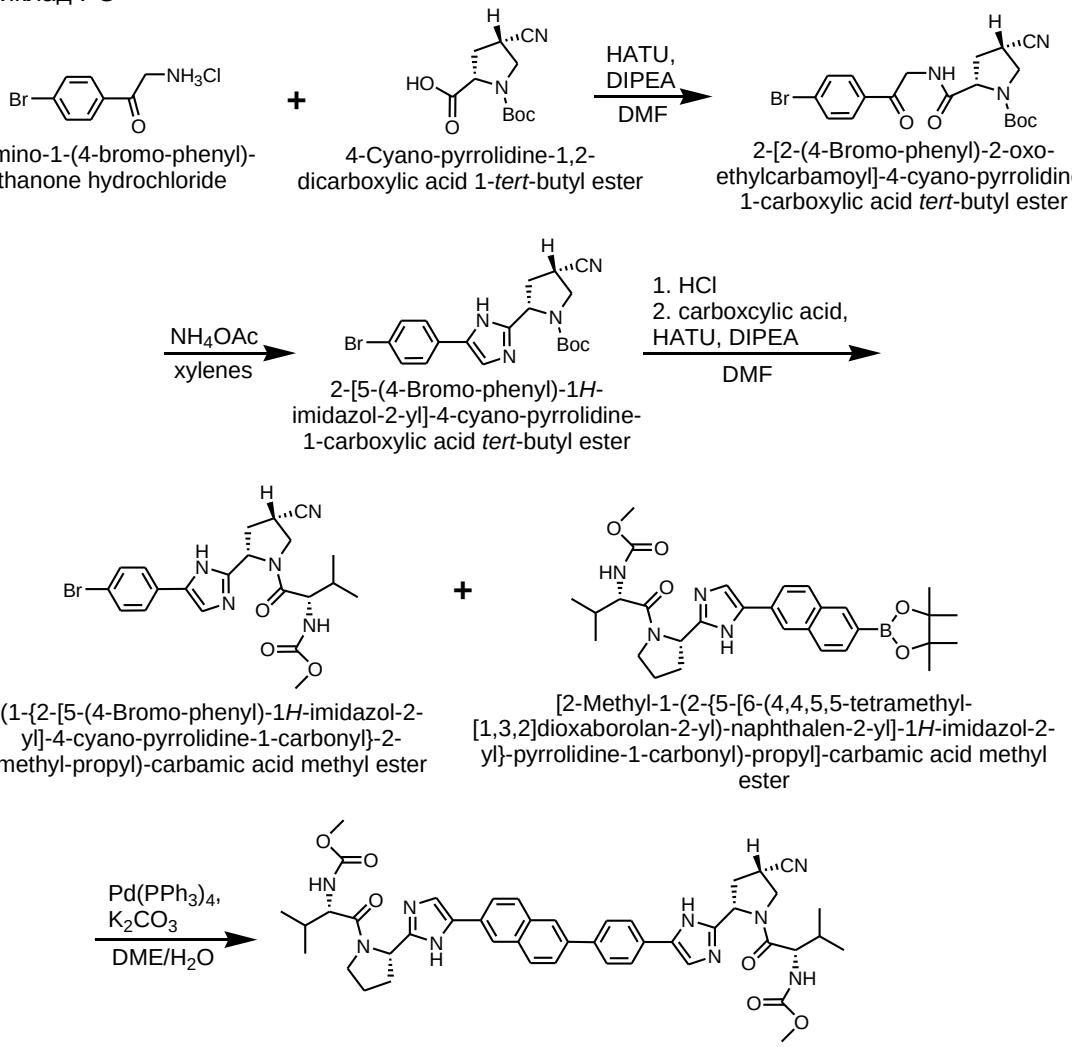
(1-{2-[5-(6-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-ylethynyl}-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(6-Етинілнафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (1-{2-[5-(4-етинілфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру з (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад AY), із застосуванням (1-{2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість (1-{2-[5-(4-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру.

(1-{2-[5-(6-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3H-бензімідазол-5-ілетиніл}-нафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-ілетиніл}-фенілетиніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад CT), із застосуванням {1-[3-(6-бром-1H-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру замість (1-{2-[5-(4-бромфенілетиніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-

карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру і (1-{2-[5-(6-етинілнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість {1-[2-(5-етиніл-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру. ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) δ: 8,19-8,11 (m, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,86-7,71 (m, 3H), 7,57-7,39 (m, 3H), 7,02-6,99 (m, 1H); МС (ESI) m/z 813 $[M+H]^+$.

Приклад FG



2-Amino-1-(4-bromo-phenyl)-ethanone hydrochloride

4-Cyano-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester

2-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[2-Methyl-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-Cyano-1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

2-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-ціано-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад AE), із застосуванням 4-ціано-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру замість 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру.

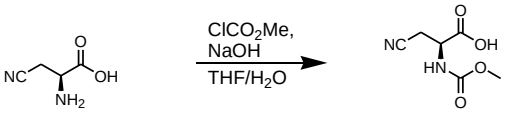
2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-ціанопіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад AS), із застосуванням 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-ціанопіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру замість 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

(1-{2-[5-(4-Бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-ціанопіролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування {1-[2-(4'-хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад CX), із застосуванням 2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбонової кислоти

трет-бутилового ефіру замість 2-(4'-хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

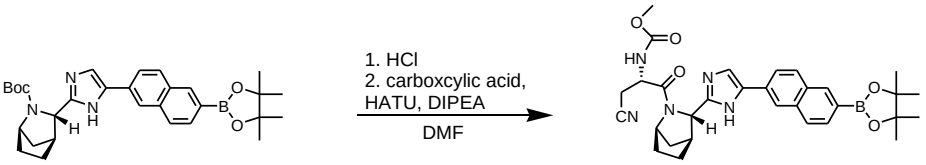
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-Ціано-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад AZ), із застосуванням (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру. ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) δ: 8,12-8,03 (m, 2H), 7,89-7,74 (m, 6H), 7,48-7,36 (m, 2H), 5,20 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,28-3,88 (m, 6H), 3,66 (s, 6H), 2,86 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 3H), 2,11-1,97 (m, 3H), 1,00-0,88 (m, 12H); МС (ESI) m/z 814 $[M+H]^+$.

Приклад FH



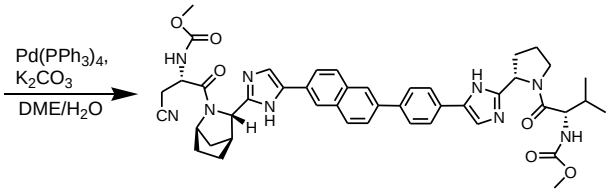
2-Amino-3-cyano-propionic acid

3-Cyano-2-methoxycarbonylamino-propionic acid



3-{5-[6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

[2-Cyano-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-ethyl]-carbamic acid methyl ester



[1-(2-{5-[4-(6-{2-[2-(3-Cyano-2-methoxycarbonylamino-propionyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

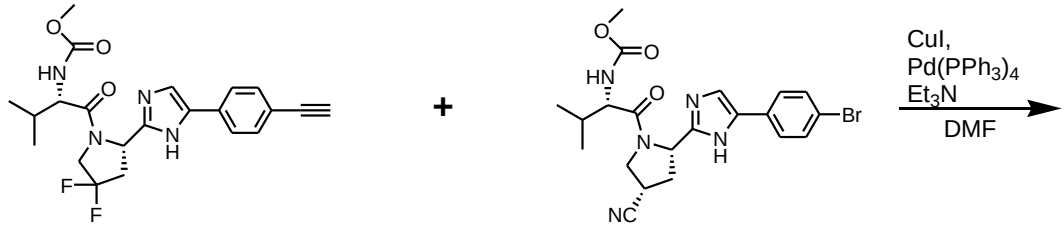
3-Ціано-2-метоксикарбоніламінопропіонова кислота: метилхлорформіат (0,81 мл, 10,51 ммоль) додавали по краплях до перемішуваної суспензії 2-аміно-3-ціанопропіонової кислоти (1,00 г, 8,76 ммоль) і NaOH (5 N в H_2O, 4,2 мл, 21,0 ммоль) в ТГФ (20 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 7 год. реакційну суміш вливали в 10 % HCl і водну фазу екстрагували 3 рази діетиловим ефіром. Об'єднані органічні речовини сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з одержанням 3-ціано-2-метоксикарбоніламінопропіонової кислоти (295 мг, 20 %).

[2-Ціано-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-етил]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування {1-[2-(4'-хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (приклад CX), із застосуванням 3-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру замість 2-(4'-хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і 3-ціано-2-метоксикарбоніламінопропіонова кислота замість 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти.

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[2-(3-Ціано-2-метоксикарбоніламінопропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3H-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-

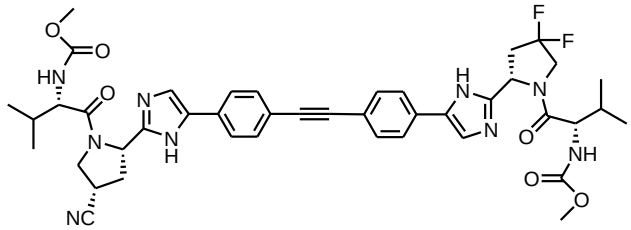
метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад AZ), із застосуванням [2-ціано-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-етил]-карбамінової кислоти метилового ефіру замість [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру. ^{1}Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц) δ: 8,24-8,18 (m, 2Н), 7,99-7,79 (m, 6Н), 7,63-7,54 (m, 2Н), 5,09 (m, 1Н), 4,84 (m, 1Н), 4,53 (s, 1Н), 4,41 (s, 1Н), 4,07 (m, 1Н), 3,82 (m, 2Н), 3,62 (s, 3Н), 3,54 (s, 3Н), 2,92-2,87 (m, 1Н), 2,79-2,75 (m, 1Н), 2,72-2,67 (m, 1Н), 2,16-1,42 (m, 9Н), 0,91-0,87 (m, 12Н); МС (ESI) m/z 812 $[M+H]^+$.

Приклад FI



(1-{2-[5-(4-Ethynyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4,4-difluoro-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

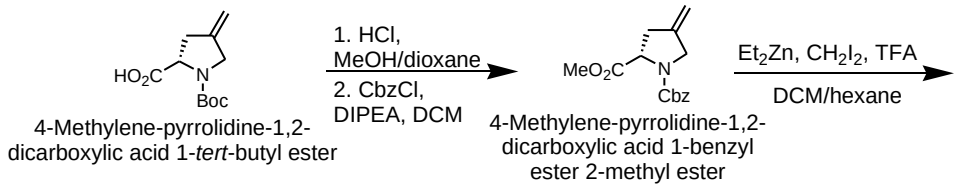
(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



[1-(4-Cyano-2-{5-[4-(4-{2-[4,4-difluoro-1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

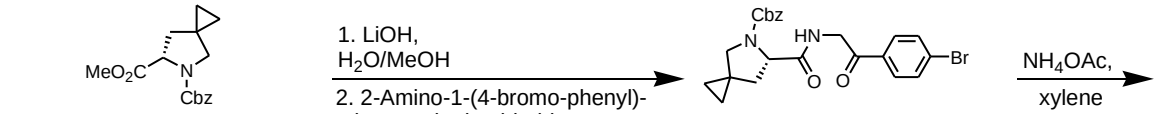
[1-(4-Ціано-2-{5-[4-(4-{2-[4,4-дифтор-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-дифтор-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад AB1) із застосуванням (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (400 мг, 0,89 ммоль), і (1-{2-[5-(4-етиніл-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4,4-дифтор-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість (1-{2-[5-(4-етинілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру. ^{1}Н ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) δ: 7,71-7,61 (m, 4Н) 7,46-7,34 (m, 4Н), 5,30 (m, 1Н), 5,14 (m, 1Н), 4,55-4,45 (m, 2Н), 4,20-3,94 (m, 5Н), 3,61 (s, 6Н), 3,47-3,40 (m, 2Н), 2,84-2,76 (m, 3Н), 2,52 (m, 1Н), 1,96-1,91 (m, 2Н), 0,96-0,83 (m, 12Н); МС (ESI) m/z 824 $[M+H]^+$.

Приклад FJ



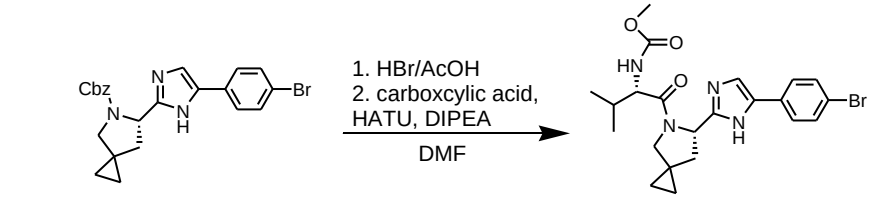
4-Methylene-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester

4-Methylene-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 2-methyl ester



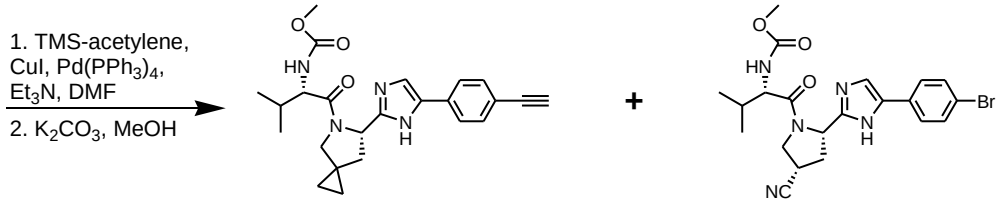
5-Aza-spiro[2.4]heptane-5,6-dicarboxylic acid 5-benzyl ester

6-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester



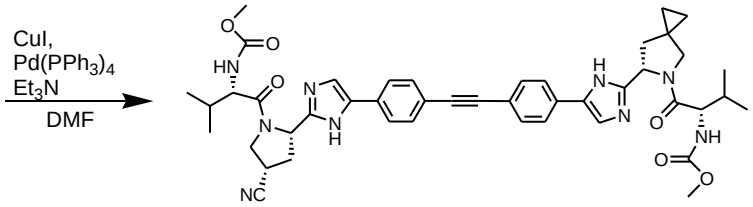
6-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester

(1-{6-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



(1-{6-[5-(4-Ethynyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



[1-(4-Cyano-2-{5-[4-(4-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenylethynyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

4-Метиленпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-бензиловий ефір 2-метиловий ефір: 4-метилен-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (12,00 г, 52,80 ммоль) розчиняли в MeOH (200 мл) і обробляли 4,0 М HCl/діоксан (50 мл). Після перемішування впродовж 3,5 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Сирий залишок розчиняли в ДХМ (200 мл) і обробляли DIPEA (22 мл, 127 ммоль) і BnOCOCl (9,64 мл, 63,4 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години при кімнатній температурі реакційну суміш вливали в H_2O. Водний шар екстрагували 3 рази в ДХМ. Об'єднані органічні речовини сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Залишок очищали метиленпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-бензилового ефіру 2-метилового ефіру (8,20 г, 56 %).

5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-бензиловий ефір: Діетилцинк (1,0 М в гексані (118 мл, 118 ммоль) додавали в 3-горлу круглодонну колбу з магнітною мішалкою, ДХМ (120 мл) і обладнану лійкою для додавання і адаптером для впуску аргону. Розчин охолоджували до 0 ˚С, після чого по краплях за допомогою лійки для додавання додавали ТФА (9,5 мл, 118 ммоль) в ДХМ (40 мл) впродовж 22 хвилин після цього повільно впродовж 20 хвилин додавали CH_2I_2. Після цього за допомогою канюлі додавали 4-Метилен-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-бензилового ефіру 2-метилового ефіру (8,10 г, 29,4 ммоль) в ДХМ (30

мл), а потім сполоскували ДХМ (10 мл). Через 10 хвилин реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували 110 годин. Реакційну суміш нейтралізували додаванням 100 мл насиченого водного NH_4Cl. Весь вміст посудини вливали в насичений водний $NaHCO_3$ і водну фазу екстрагували 3 рази EtOAc. Об'єднані органічні речовини сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в ТГФ (100 мл), після чого послідовно додавали ацетон (33 мл) H_2O (33 мл) і N-метилморфолін-N-оксид (3,45 г, 29,41 ммоль) і осміютетроскид (4 мас. % в H_2O, 5 мл, 0,818 ммоль). Реакційну суміш перемішували 7 годин при кімнатній температурі, потім нейтралізували 100 мл насиченого водного $Na_2S_2O_3$. Весь вміст посудини вливали в H_2O і водний шар екстрагували 3 рази ДХМ. Об'єднані органічні речовини сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (10-25 % EtOAc/гексан) з одержанням 5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-бензилового ефіру (5,54 г, 65 %).

6-[2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензиловий ефір: 5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-бензилового ефіру (361 мг, 1,25 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл) і додавали LiOH (1 М в H_2O, 5 мл, 5 ммоль). Після перемішування впродовж 15 годин при кімнатній температурі реакційну суміш вливали в 10 % HCl і водну фазу екстрагували 3 рази ДХМ. Об'єднані органічні речовини сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Залишок обробляли 2-аміно-1-(4-бромфеніл)-етанону гідрохлоридом (344 мг, 1,38 ммоль), HATU (525 мг, 1,38 ммоль) і ДМФА (14 мл). Суспензію перемішували при 0 ˚С впродовж 21 хвилин, після чого по краплі додавали DIPEA (0,72 мл, 4,1 ммоль). Відразу після цього реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, 40 хвилин, потому суміш розбавляли EtOAc. Органічний шар промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (30-50 % EtOAc/гексан) з одержанням 6-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру (589 мг, 100 %).

6-[5-(4-Бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 3-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад AS), із застосуванням 6-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру замість 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

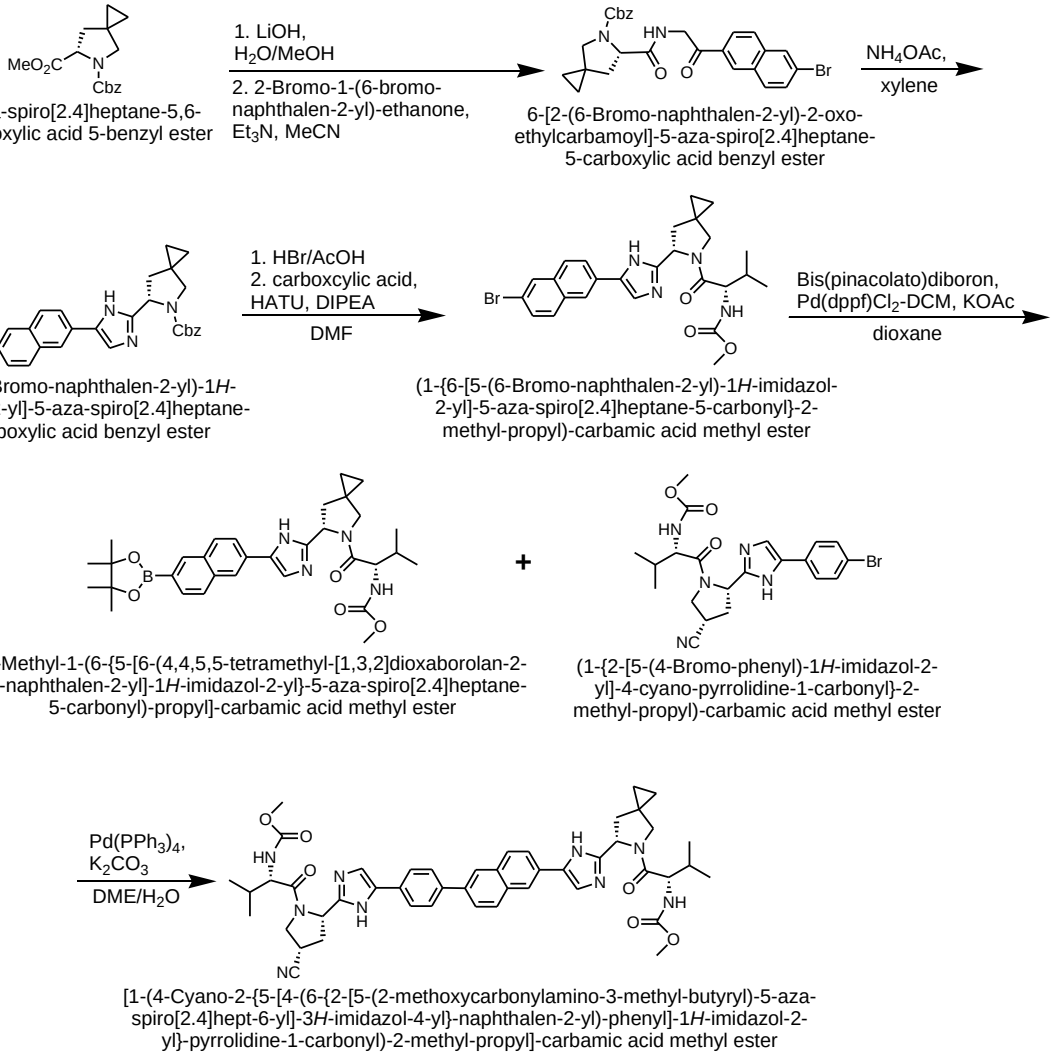
(1-{6-[5-(4-Бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 6-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру (478 мг, 1,04 ммоль) обробляли ДХМ (5 мл), потім HBr (33 мас. % в AcOH, 5 мл). Суміш перемішували впродовж 160 хвилин при кімнатній температурі, концентрували при зниженому тиску, потім двічі упарювали з толуолом щоб видалити надлишок AcOH. Сирий залишок обробляли 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляною кислотою (274 мг, 1,56 ммоль), HATU (435 мг, 1,14 ммоль) і ДМФА (10 мл). Перемішувану суміш охолоджували до 0 ˚С і додавали DIPEA (0,91 мл, 5,2 ммоль), після чого нагрівали до кімнатної температури. Через 1 год. реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували і сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (75-100 % EtOAc/гексан) з одержанням (1-{6-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (297 мг, 60 %).

(1-{6-[5-(4-етинілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (1-{2-[5-(4-етинілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру з (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад AY), із застосуванням (1-{6-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру.

[1-(4-ціано-2-{5-[4-(4-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-дифтор-1-(2-

метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-фенілетиніл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад АВ1), із застосуванням (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (400 мг, 0,89 ммоль), і (1-{6-[5-(4-етинілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість (1-{2-[5-(4-етинілфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4,4-дифтолідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру. ^{1}Н ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) δ: 7,78-7,66 (m, 4Н), 7,52-7,37 (m, 4Н), 5,29 (m, 1Н), 5,17 (m, 1Н), 4,59 (m, 1Н), 4,17-4,09 (m, 3Н), 4,01 (m, 1Н), 3,93-3,80 (m, 2Н), 3,65 (s, 6Н), 3,50-3,42 (m, 2Н), 2,88-2,81 (m, 1Н), 2,66-2,52 (m, 2Н), 2,36-2,31 (m, 1Н), 2,18-2,13 (m, 1Н), 2,05-1,94 (m, 3Н), 1,01-0,87 (m, 12Н), 0,82-0,63 (m, 4Н); МС (ESI) m/z 814 $[M+H]^+$.

Приклад FK



5-Aza-spiro[2.4]heptane-5,6-dicarboxylic acid 5-benzyl ester

6-[2-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester

6-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester

(1-{6-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[2-Methyl-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[1-(4-Cyano-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

6-[2-(6-бром-нафталін-2-іл)-2-оксоетилкарбамоїл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензиловий ефір: 5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-бензилового ефіру (2,217 г, 7,66 ммоль) розчиняли в MeOH (30 мл) і додавали LiOH (1 М в H_2O, 15 мл, 15 ммоль). Після перемішування впродовж 15 годин при кімнатній температурі реакційну суміш вливали в 10 % HCl і водну фазу екстрагували ДХМ 3 рази. Об'єднані органічні речовини сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Залишок обробляли MeCN (40 мл), Et_3N (1,2 мл, 8,4 ммоль) і 2-бром-1-(6-бромнафталін-2-іл)-етаноном і перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 20 годин, після чого фільтрували через целіт і концентрували. Отримане масло розчиняли в мінімальній кількості ДХМ і додавали EtOAc (30 мл), після чого продукт випадав в осад. Суміш охолоджували до 0 °С, потім тверду речовину відфільтровували і промивали EtOAc з одержанням чистого продукту (4,00 г, 100 %).

6-[5-(6-Бром-нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який

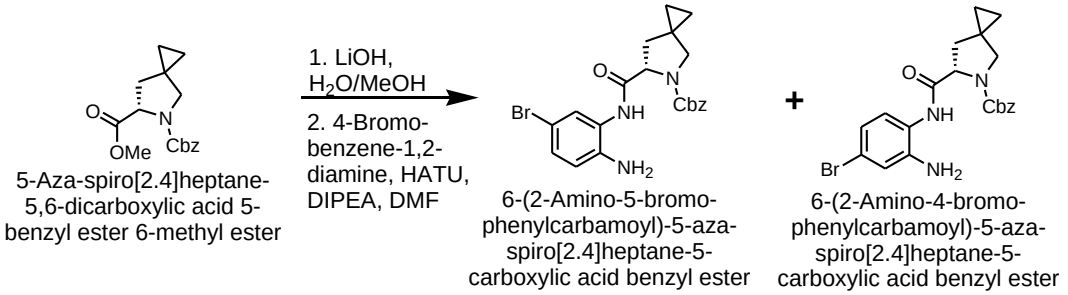
застосовували для приготування 3-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад AS), із застосуванням 6-[2-(6-бромнафталін-2-іл)-2-оксоетилкарбамоїл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру замість 3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

(1-{6-[5-(6-Бром-нафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (1-{6-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, із застосуванням 6-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру замість 6-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру, відповідно до прикладу FJ.

[2-Метил-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування метил-1-{2-[4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-біфеніл-4-ілкарбамоїл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад CY), із застосуванням (1-{6-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість {1-[2-(4'-бромбіфеніл-4-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру.

[1-(4-Ціано-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3H-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад AZ), із застосуванням (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру і [2-метил-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру замість [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц) δ: 8,20-8,10 (m, 2H), 7,90-7,68 (m, 6H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,04-3,69 (m, 6H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,30 (s, 6H), 2,71 (m, 1H), 2,40-1,90 (m, 5H), 0,90-0,79 (m, 12H), 0,70-0,54 (m, 4H); МС (ESI) m/z 841 $[M+H]^+$.

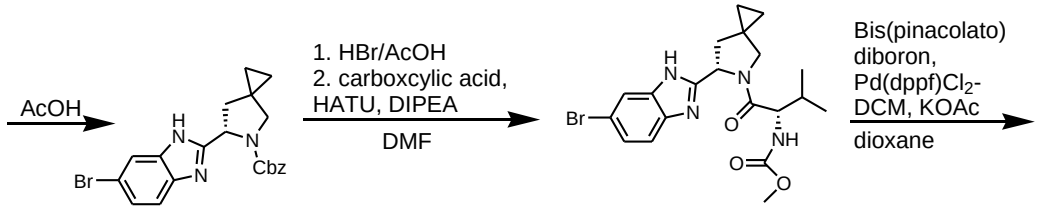
Приклад DL



5-Aza-spiro[2.4]heptane-5,6-dicarboxylic acid 5-benzyl ester 6-methyl ester

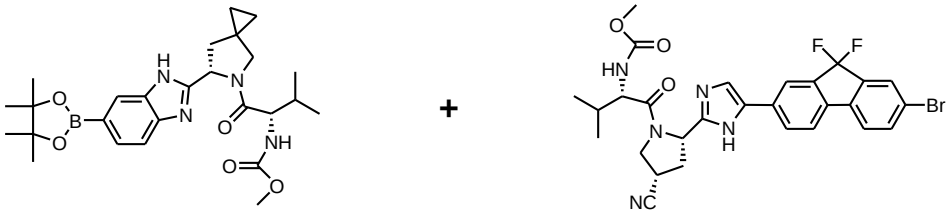
6-(2-Amino-5-bromo-phenylcarbamoyl)-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester

6-(2-Amino-4-bromo-phenylcarbamoyl)-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester



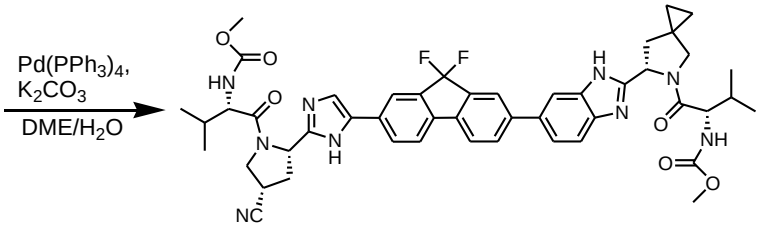
6-(6-Bromo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester

{1-[6-(6-Bromo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



(2-Methyl-1-{6-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(7-Bromo-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



(1-{4-Cyano-2-[5-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

6-(2-Аміно-5-бромфенілкарбамоїл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензиловий ефір і 6-(2-аміно-4-бром-фенілкарбамоїл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензиловий ефір: 5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-бензилового ефіру 6 метилового ефіру (987 мг, 3,41 ммоль) розчиняли в EtOH (10 мл) і додавали LiOH (1 М в H_2O, 5 мл, 5 ммоль). Після перемішування впродовж 2 годин при 50 ˚С реакційну суміш вливали в 10 % HCl і екстрагували водну фазу 3 рази з ДХМ. Об'єднані органічні речовини сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Залишок обробляли 4-бромбензол-1,2-діаміном (1,60 г, 8,53 ммоль), HATU (1,43 г, 3,75 ммоль) і ДМФА (17 мл), потім охолоджували до 0 ˚С. DIPEA (0,712 мл, 4,09 ммоль) додавали, після чого реакційній суміші дозволяли повільно нагрітися до кімнатної температури впродовж ночі. Потім реакційну суміш розбавляли EtOAc і органічний шар промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий матеріал очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням суміші 6-(2-аміно-5-бромфенілкарбамоїл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру і 6-(2-аміно-4-бромфенілкарбамоїл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру (1,47 г, 97 %).

6-(6-Бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензиловий ефір: суміш 6-(2-аміно-5-бромфенілкарбамоїл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру і 6-(2-аміно-4-бромфенілкарбамоїл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової

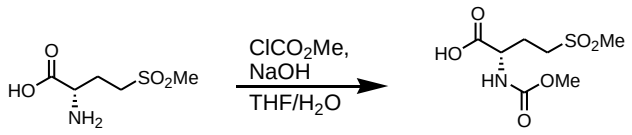
кислоти бензилового ефіру (1,446 г, 3,25 ммоль) розчиняли в AcOH (20 мл) і перемішували реакційну суміш при 40 °C впродовж 18 годин, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали насиченим водним $NaHCO_3$. Водний шар екстрагували 2x EtOAc і об'єднані органічні речовини сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з одержанням 6-(6-бром-1H-бензімідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру (1,385 г, 100 %).

{1-[6-(6-Бром-1H-бензімідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: 6-(6-бром-1H-бензімідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру (301 мг, 0,706 ммоль) розчиняли в ДХМ (10 мл) і додавали HBr (33 мас. % в AcOH, 5 мл). Через 2 год. реакційну суміш концентрували і поміщали у високий вакуум. Залишок упарювали разом з PhMe, MeOH, потім знову з PhMe і MeOH і поміщали у високий вакуум. Залишок обробляли 2-Метоксикарбоніламіно-3-метилмасляною кислотою (130 мг, 0,741 ммоль, HATU (282 мг, 0,741 ммоль) і ДМФА (7 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, потім додавали DIPEA (0,615 мл, 3,53 ммоль), після чого нагрівали до кімнатної температури. Через 30 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc і органічну фазу промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (50-80 % EtOAc/гексан) з одержанням {1-[6-(6-бром-1H-бензімідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (238 мг, 75 %).

(2-Метил-1-{6-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування метил-1-{2-[4'-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-біфеніл-4-ілкарбамоїл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад CY), із застосуванням {1-[6-(6-бром-1H-бензімідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру замість {1-[2-(4'-бромбіфеніл-4-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру.

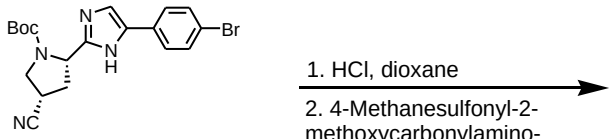
(1-{4-Ціано-2-[5-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3H-бензімідазол-5-іл}-9H-флуорен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (приклад AZ), із застосуванням (1-{2-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9H-флуорен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-ціанопіролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру і (2-метил-1-{6-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц) δ: 8,07-7,55 (m, 9H), 7,34 (m, 2H), 5,31 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,08-3,87 (m, 6H), 3,63-3,54 (m, 9H), 3,41-3,28 (m, 4H), 2,73 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,15-2,13 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 0,93-0,83 (m, 12H), 0,74-0,57 (m, 4H); МС (ESI) m/z 889 $[M+H]^+$.

Приклад FM



2-Amino-4-methanesulfonyl-butyric acid

4-Methanesulfonyl-2-methoxycarbonylamino-butyric acid

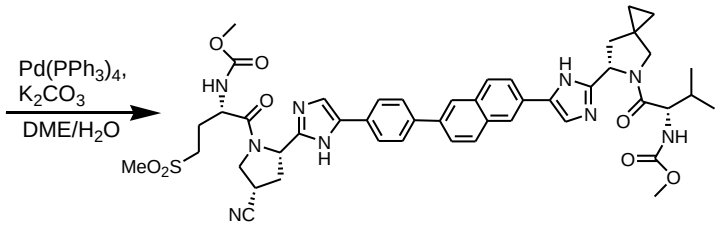


2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carbonyl}-3-methanesulfonyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

+

[2-Methyl-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester



[1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-Cyano-1-(4-methanesulfonyl-2-methoxycarbonylamino-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

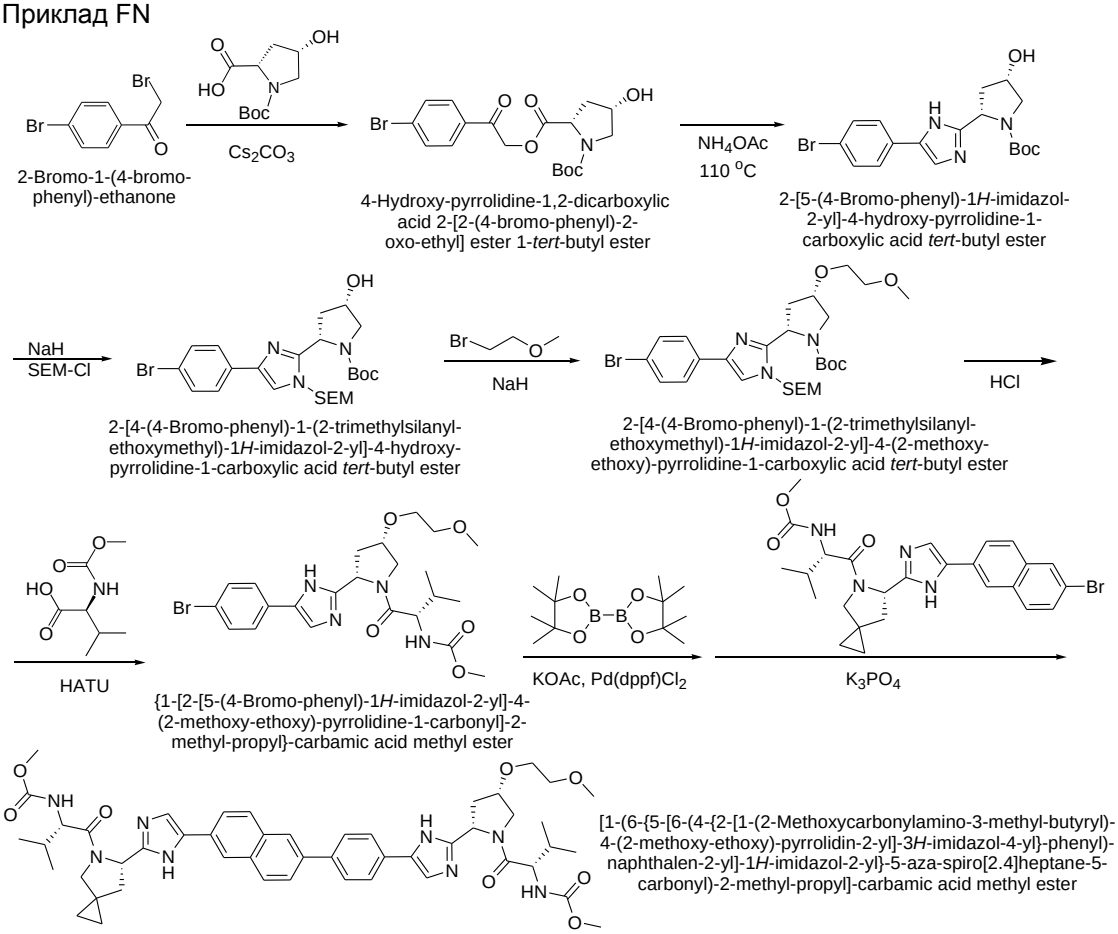
4-Метансульфоніл-2-метоксикарбоніламіномасляна кислота: Метилхлорформіат (2,6 мл, 33 ммоль) додавали по краплях до перемішуваної суспензії 2-аміно-4-метансульфонілмасляну кислоти (5,03 г, 27,8 ммоль) і NaOH (5 N в H_2O, 13,3 мл, 66,6 ммоль) в ТГФ (50 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 9 год., додавали додаткову кількість метилхлороформіату (5,2 мл, 66,6 ммоль) і NaOH (5 N в H_2O, 30 мл, 150 ммоль). Через ще 14 год. реакційну суміш вливали в H_2O. Водну фазу промивали ДХМ 2х, потім підкислювали до pH 1 із застосуванням 10 % HCl. Підкислену водну фазу екстрагували 3 рази EtOAc. Об'єднані органічні речовини сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з одержанням 4-метансульфоніл-2-метоксикарбоніламіномасляну кислоту (970 мг, 15 %).

(1-{2-[5-(4-Бром-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбоніл}-3-метансульфоніл-пропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування {1-[2-(4'-хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (приклад CX), із застосуванням 2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру замість 2-(4'-хлорбіфеніл-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і 4-метансульфоніл-2-метоксикарбоніламіномасляної кислоти замість 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти.

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-Ціано-1-(4-метансульфоніл-2-метоксикарбоніламінобутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад AZ), із застосуванням (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-ціанопіролідин-1-

карбоніл}-3-метансульфонілпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру замість (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру і [2-метил-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру замість [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру. ^{1}Н ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) δ: 8,09-8,07 (m, 2H), 7,92-7,22 (m, 8H), 7,42-7,38 (m, 2H), 5,33 (t, J=7,5 Гц, 1H), 5,21 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,95 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,83 (d, J=10,2 Гц, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,55-3,49 (m, 3H), 3,19-3,15 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,89-2,03 (m, 10 H), 1,03-0,64 (m, 14H); МС (ESI) m/z 904 $[M+H]^+$.

Приклад FN



4-Гідроксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір: 4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (5,0 г) розчиняли в метанолі (87 мл), і додавали Cs_2CO_3 (3,5 г) у воді (56 мл). Суміш перемішували впродовж 10 хвилин і упарювали у вакуумі. Отриману тверду речовину розчиняли в ДМФА (100 мл) і додавали 2-бром-1-(4-бромфеніл)-етанон (6,0 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 3 годин і упарювали у вакуумі. Отриману сиру тверду речовину застосовували на наступному етапі.

2-[5-(4-Бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-Гідроксипіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Сирий 4-Гідроксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (10,8 г) і ацетат амонію (13,3 г) суспендували в толуолі (80 мл). Реакційну суміш перемішували при 110 °С впродовж 80 хвилин і упарювали при зниженому тиску і отриманий залишок розбавляли етилацетатом (200 мл). Промивали органічну фазу насиченим бікарбонатом натрію (1 × 150 мл) і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника отримане масло очищали хроматографією на силікагелі, із застосуванням як елюенту 50-90 % етилацетат і гексани. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-Гідроксипіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (2,3 г, 32 % за 2 етапи) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

2-[4-(4-Бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-4-гідроксипіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-

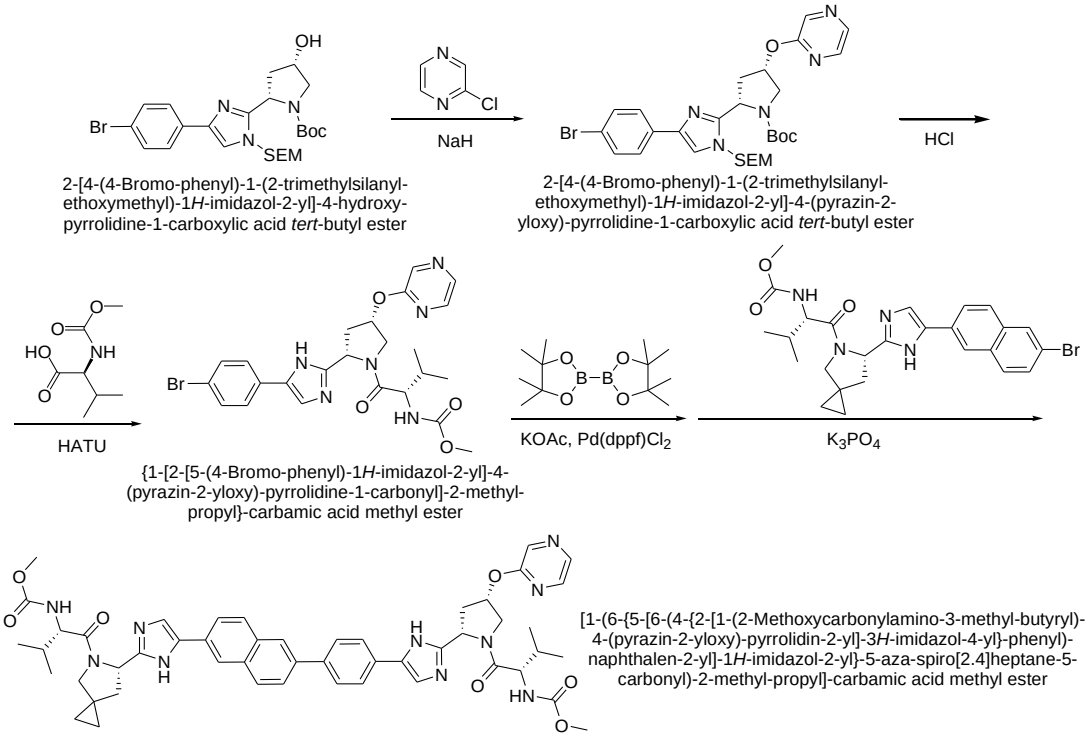
гідроксипіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (500 мг) розчиняли в ДМФА (8 мл) і додавали NaH (54 мг). Суміш перемішували впродовж 10 хвилин і повільно додавали SEM-Cl, потім перемішували впродовж 2 годин. Суміш нейтралізували 3 мл насиченого NH_4Cl і адсорбували в етилацетаті (100 мл). Промивали органічну фазу насиченим бікарбонатом натрію (1 × 100 мл) і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника отримане масло очищали хроматографією на силікагелі, із застосуванням як елюенту 20-50 % етилацетат і гексани. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 2-[4-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-4-Гідроксипіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (648 мг, 98 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

2-[4-(4-Бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксиетокси)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-[4-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-4-гідроксипіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (222 мг) розчиняли в ДМФА (4 мл) і додавали NaH (25 мг). Суміш перемішували впродовж 20 хвилин і повільно додавали 1-бром-2-метоксіетан, потім помішували впродовж 2,5 годин. Суміш нейтралізували 3 мл насиченого NH_4Cl і адсорбували в етилацетаті (50 мл). Промивали органічну фазу насиченим бікарбонатом натрію (1 × 50 мл) і сушили над сульфатом натрію. Потім розчинник видаляли, отримане масло очищали хроматографією на силікагелі із застосуванням як елюенту 20-60 % етилацетат і гексани. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 2-[4-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксіетокси)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (209 мг, 85 %) у вигляді прозорого масла.

{1-[2[5-(4-Бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксиетокси)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 2-[4-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксіетокси)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (209 мг) в ДХМ (3 мл) додавали 4N HCl в діоксані (2,6 мл). Суспензію перемішували впродовж 16 годин, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До сирого аміну в ДМФА (3 мл) додавали N-метилморфолін (193 мкл). Потім весь матеріал розчиняли, додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (123 мг) і HATU (267 мг). Після перемішування впродовж 30 хвилин реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (10-60 % MeCN-H_2O; 0,1 % мурашина кислота як модифікатор) з одержанням цільового продукту (169 мг, 92 %).

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-(2-метоксиетокси)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Суміш {1-[2[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксіетокси)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (169 мг), біс(пінаколато)дибор (107 мг), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладію (II) (24 мг) і ацетату калію (95 мг) в 1,6 мл діоксану нагрівали до 90 °C впродовж 1,5 годин. (1-{6-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4] гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (170 мг) в 1 мл діоксану і 2М трикалію фосфату (565 мкл) додавали і перемішували при 90 °C впродовж ночі. Суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (10-60 % MeCN-H_2O; 0,1 % мурашина кислота як модифікатор) з одержанням цільового продукту (119 мг, 41 %). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц) δ: 8,20-8,10 (m, 2H), 7,90-7,68 (m, 6H), 7,60-7,55 (m. 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,04-3,69 (m, 6H), 3,80-3,38 (m, 5H), 3,30 (m, 9H), 2,71 (m, 1H), 2,40-1,90 (m, 5H), 0,90-0,79 (m, 12H), 0,70-0,54 (m, 4H); МС (ESI) m/z 889,5 $[M+H]^+$.

Приклад FO



2-[4-(4-Bromo-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[4-(4-Bromo-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(pyrazin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

{1-[2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(pyrazin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

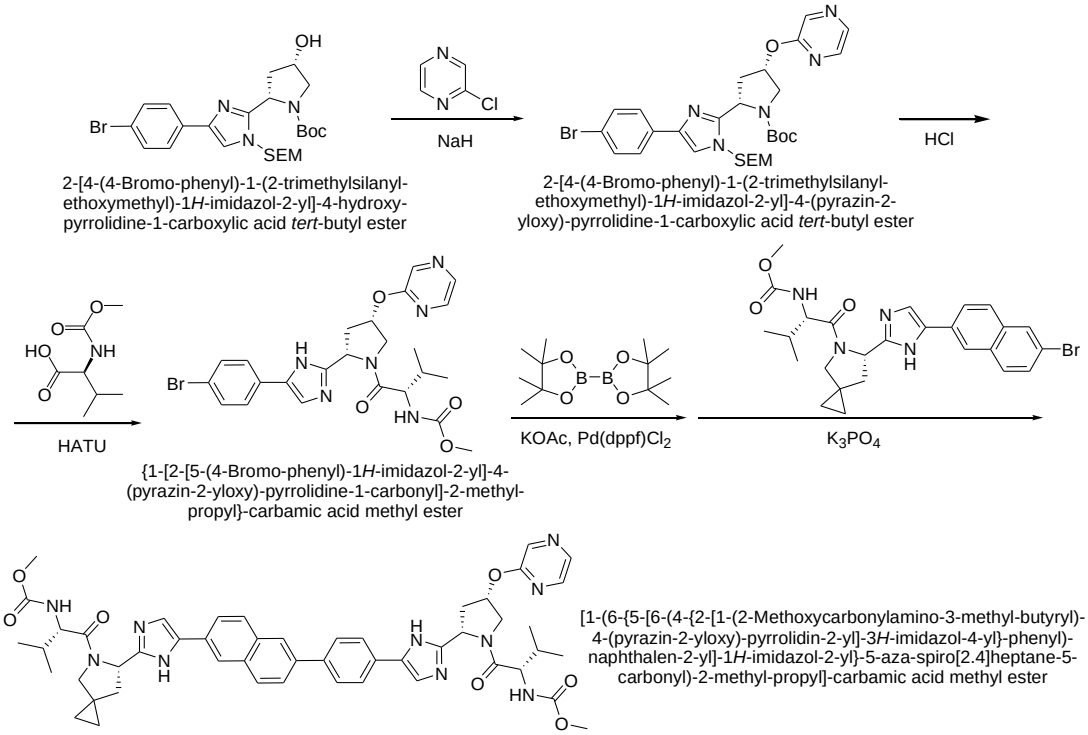
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-4-(pyrazin-2-yloxy)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

2-[4-(4-Бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(піразин-2-ілокси)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 2-[4-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксіетокси)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад 1), із застосуванням 2-хлорпіразину (50 мкл) замість 1-бром-2-метоксіетану (94 мг, 40 %).

{1-[2[5-(Бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(піразин-2-ілокси)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування {1-[2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксіетокси)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад 1), із застосуванням 2-[4-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(піразин-2-ілокси)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (94 мг) замість 2-[4-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксіетокси)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (88 мг, 99 %).

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-(піразин-2-ілокси)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:

Приклад FO



2-[4-(4-Bromo-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[4-(4-Bromo-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(pyrazin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

{1-[2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(pyrazin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-4-(pyrazin-2-yloxy)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

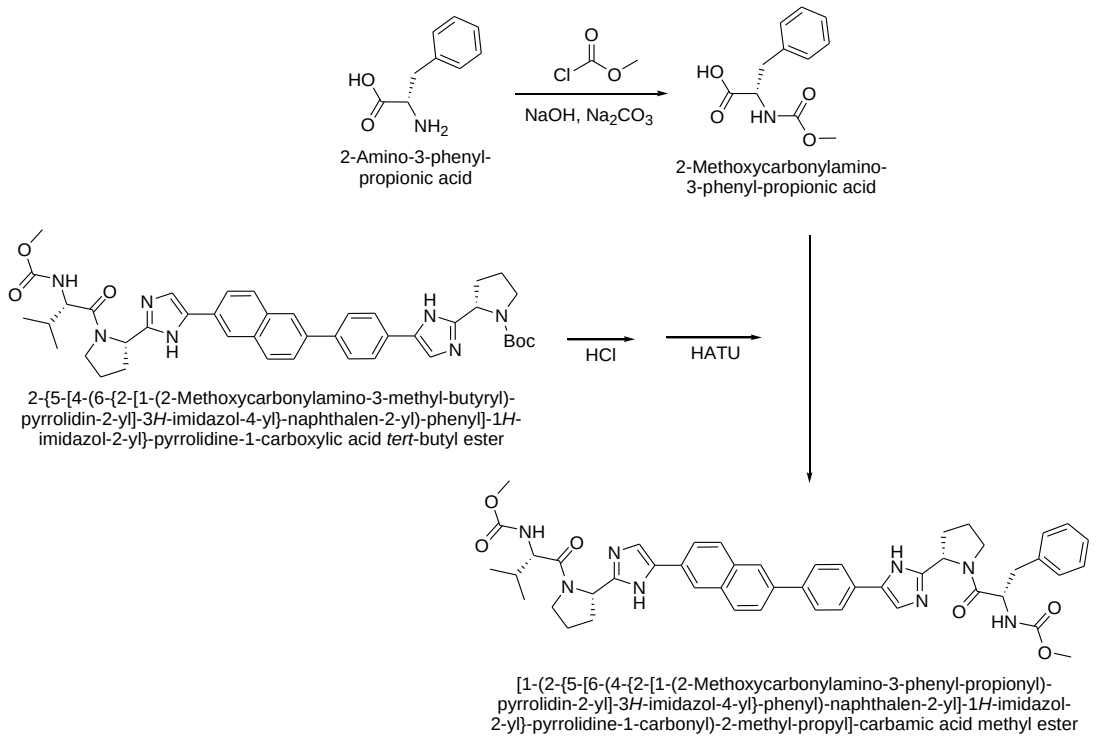
2-[4-(4-Бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(піразин-2-ілокси)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 2-[4-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксіетокси)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад 1), із застосуванням 2-хлорпіразину (50 мкл) замість 1-бром-2-метоксіетану (94 мг, 40 %).

{1-[2[5-(4-Бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(піразин-2-ілокси)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування {1-[2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксіетокси)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад 1), із застосуванням 2-[4-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(піразин-2-ілокси)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (94 мг) замість 2-[4-(4-бромфеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксіетокси)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (88 мг, 99 %).

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-(піразин-2-ілокси)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:

зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування [1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-(2-метоксіетокси)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад 1), із застосуванням {1-[2[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(піразин-2-ілокси)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (88 мг) замість {1-[2[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(2-метоксіетокси)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (38 мг, 26 %). ^{1}Н ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) δ: 8,20-8,10 (m, 3H), 7,90-7,68 (m, 8H), 7,60-7,55 (m. 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,04-3,69 (m, 6H), 3,80-3,38 (m, 1H), 3,30 (m, 6H), 2,71 (m, 1H), 2,40-1,90 (m, 5H), 0,90-0,79 (m, 12H), 0,70-0,54 (m, 4H); МС (ESI) m/z 910,5 $[M+H]^+$.

Приклад FP

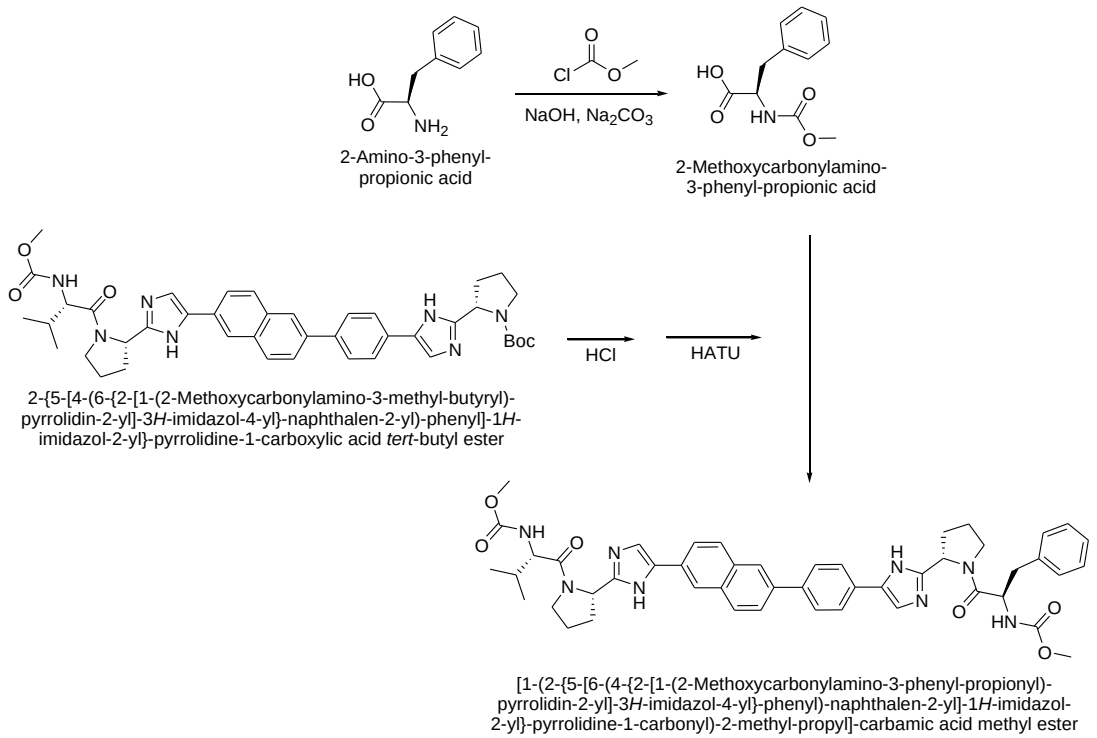


2-Метоксикарбоніламіно-3-фенілпропіонова кислота: 2-аміно-3-фенілпропіонову кислоту (1,65 г) розчиняли в 1 N NaOH (10 мл) і додавали Na_2CO_3 (530 мг). Суміш охолоджували до 0 °C і повільно додавали метилхлорформіат, потім перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Суміш промивали ДХМ і підкислювали 3 мл 2H HCl, а потім розбавляли в ефірі (200 мл). Органічну фазу сушили на сульфаті натрію. Видаляли розчинник з одержанням 2-метоксикарбоніламіно-3-фенілпропіонової кислоти (1,95 г, 87 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-фенілпропіоніл)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:

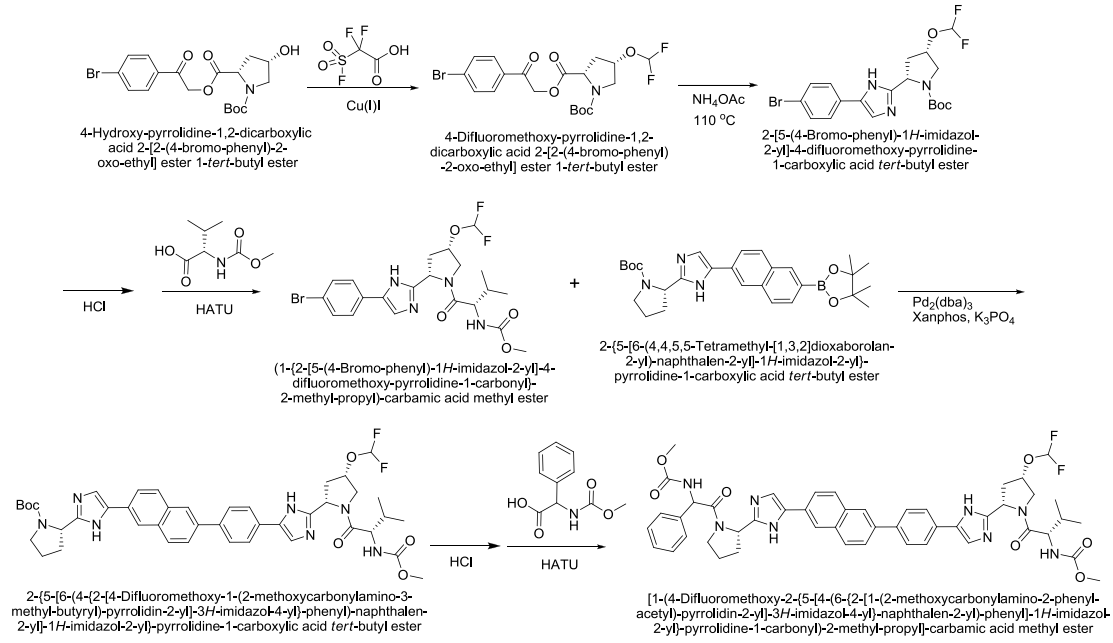
до 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (40 мг) в метанолі (0,5 мл) додавали 4N HCl в діоксані (0,5 мл). Суміш перемішували впродовж 1,5 годин, потім концентрували з одержанням сирого аміну в формі гідрохлориду. До цього неочищеного аміну в ДМФА (2 мл) додавали N-метилморфолін (30 мкл). Після повного розчинення матеріалу додавали 2-метокси карбоніламіно-3-фенілпропіонову кислоту (24 мг) і HATU (42 мг). Після перемішування впродовж 30 хвилин реакційну суміш очищали препаративною ВЕРХ(10-60 % MeCN-H_2O; 0,1 % мурашина кислота як модифікатор) з одержанням зазначеного в назві продукту (34 мг, 37 %). ^{1}H ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) δ: 8,22-8,03 (m, 4H), 7,89-7,74 (m, 8H), 7,54-7,05 (m, 5H), 5,20 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,48(m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,15-3,88 (m, 4H), 3,69-3,51 (m, 8H), 3,45-3,15 (m, 4H) 3,10 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,45-2,04 (m, 7H), 1,00-0,88 (m, 6H); МС (ESI) m/z 837,4 $[M+H]^+$.

Приклад FQ



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-фенілпропіоніл)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-фенілпропіоніл)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад 3), (33 мг, 36 %). ^{1}Н ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) δ: 8,22-8,03 (m, 4H), 7,89-7,74 (m, 9H), 7,54-7,05 (m, 4H), 5,20 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,48(m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,15-3,88 (m, 4H), 3,69-3,51 (m, 8H), 3,45-3,15 (m, 4H) 3,10 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,45-1,97 (m, 5H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,00-0,88 (m, 6H); МС (ESI) m/z 837,4 $[M+H]^+$.

Приклад FR



4-Дифторметоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір: до 4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (500 мг) і Cu(I)I (45 мг) в MeCN (8 мл) при 45 °С по краплях додавали 242 мкл дифторфторсульфонілоцтової кислоти в 2 мл MeCN впродовж 60 хвилин реакційну суміш перемішували при 45 °С впродовж 60 хвилин, упарювали

при зниженому тиску і отриманий залишок розбавляли етилацетатом (100 мл). Органічну фазу промивали розчином хлориду натрію (1×100 мл) і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника отримане масло піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10-50 % етилацетату і гексанів. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 4-дифтораметоксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (339 мг, 61 %) у вигляді прозорого масла.

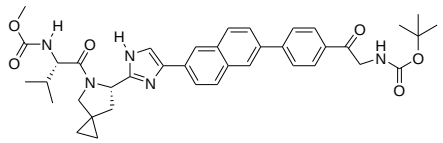
2-[5-(4-Бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл-4-дифтораметокси-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-гідроксипіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад 1), із застосуванням 4-дифтораметокси-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (305 мг) замість 4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (244 мг, 83 %).

(1-{2-[5-(4-Бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл-4-дифтораметоксипіролідин-1-карбоніл}-2-метоксипропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл-4-дифтораметоксипіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (244 мг) в ДХМ (4 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (1,3 мл). Суміш перемішували впродовж 1 години, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До цього сирого аміну в ДМФА (2,7 мл) додавали N-метилморфолін (234 мкл). Після повного розчинення матеріалу додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (103 мг) і HATU (263 мг). Після перемішування впродовж 60 хвилин реакційну суміш упарювали при зниженому тиску, і отриманий залишок розбавляли етилацетатом (100 мл). Промивали органічну фазу насиченим бікарбонатом натрію (1 × 100 мл) і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника отримане масло піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 80-100 % етилацетат і гексани. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл-4-дифтораметоксипіролідин-1-карбоніл}-2-метоксипропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (166 мг, 61 %) у вигляді прозорого масла.

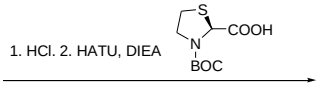
2-{5-[6-(4-{2-[4-Дифтораметокси-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл-4-дифтораметокси-піролідин-1-карбоніл}-2-метоксипропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (166 мг) і 2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (237 мг) в DME (1,6 мл) додавали $Pd_2(dba)_3$ (15 мг), Xanphos (19 мг) і 2M K_3PO_4 (483 мкл). Після перемішування впродовж ночі при 80 °C, суміш фільтрували і упарювали при зниженому тиску, і отриманий залишок піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10-15 % MeOH і ДХМ. Об'єднували фракції, що містили продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням зазначеного в назві продукту (30 мг, 12 %) у вигляді прозорої плівки.

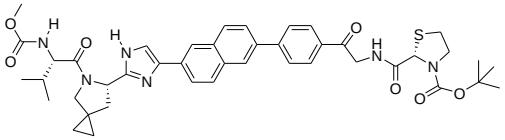
[1-(4-Дифтораметокси-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл-4-дифтораметоксипіролідин-1-карбоніл}-2-метоксипропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад 5), із застосуванням метоксикарбоніламіно-феніл-оцтової кислоти (30 мг) замість 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (22 мг, 58 %). ^{1}H ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) δ: 8,20-8,05 (m, 3H), 7,95-7,72 (m, 5H), 7,56-7,35 (m. 8H), 7,15 (m, 1H), 6,71-6,35 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,30-5,20 (m, 3H), 5,05-4,90 (m, 3H), 4,36 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,12-3,82 (m, 2H), 3,65 (m, 6H), 3,50 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,35-1,90 (m, 2H), 0,98-0,85 (m, 6H); MC (ESI) m/z 889,3 $[M+H]^+$.

Приклад FS

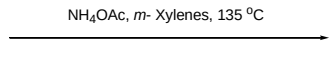


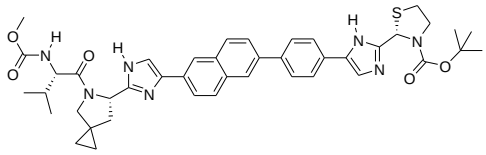
{1-[6-(4-{6-[4-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-acetyl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



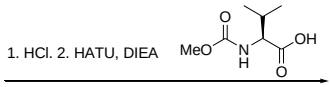


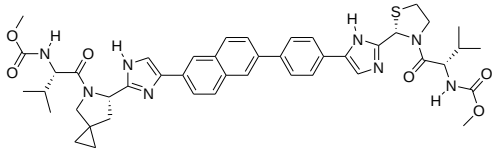
2-{2-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-thiazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester





2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-thiazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester





[1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-thiazolidine-3-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

2-{2-[4-(6-{2-[5-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-2-оксоетилкарбамоїл}-тіазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:

{1-[6-(4-{6-[4-(2-трет-бутоксикарбоніламіноацетил)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (395,0 мг, 0,581 ммоль) розчиняли в ДХМ (4 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 4 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 60 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (2,0 мл) і додавали DIEA (110,8 мг, 0,860 ммоль). Додавали розчин N-Boc (S) тіазолідин-2-карбонової кислоти(100,0 мг, 0,430 ммоль), HATU (163,0 мг, 0,430 ммоль) і DIEA (55,4 мг, 0,430 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 20 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали розчином хлориду натрію, розчином гідроксиду натрію (1М), розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і видалення розчинників у вакуумі давали неочищений матеріал (350 мг), який застосовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{43}H_{50}N_6O_7S$: 794,9 (M^+); експеримент: 795,8 ($M+H^+$).

2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-тіазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:

2-{2-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-2-оксоетилкарбамоїл}-тіазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (350 мг, 0,44 ммоль) розчиняли в m-ксилолах (3,0 мл) і нагрівали при 135 °С. Додавали твердий ацетат амонію (400 мг, 9,07 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 135 °С. Через 45 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі. Неочищений продукт реакції розділяли між хлороформом і водою. Органічний шар збирали і сушили над сульфатом натрію. Фільтрування і упарювання розчинників давали сирий продукт. Сирий матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc/гексани) з одержанням продукту (151,3 мг, 0,195 ммоль).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{43}H_{49}N_7O_5S$: 775,9 (M^+); експеримент: 776,8 ($M+H^+$).

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-тіазолідин-3-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:

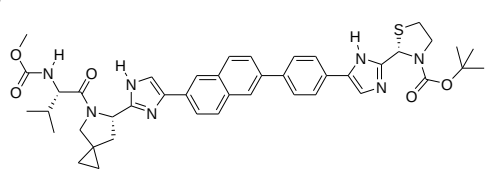
2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-тіазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (49,9 мг, 0,064 ммоль) розчиняли в ДХМ (0,33 мл), додавали HCl в діоксані

(4M, 0,33 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 45 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,5 мл) і додавали DIEA (24,6 мг, 0,191 ммоль). Додавали розчин 2- (L) метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (11,2 мг, 0,064 ммоль), HATU (24,1 мг, 0,064 ммоль) і DIEA (8,2 мг, 0,064 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 18 годин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал, який очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням продукту (8,5 мг) у вигляді солі ТФА.

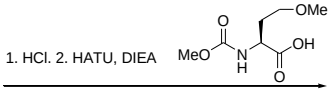
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{45}H_{52}N_8O_6S$: 833,0 (M^+); експеримент: 833,7 ($M+H^+$).

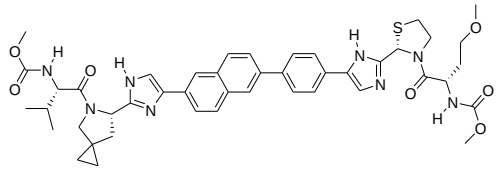
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,35-7,88 (m, 14H), 7,36-7,33 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 5,28 (dd, J=7,2 Гц, 1H), 4,24 (m, 1H) 4,16 (m, 1H), 4,03-3,74 (m, 6H), 3,55 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 0,90-0,76 (m, 12H) 0,65 (m, 4H) ppm.

Приклад FT



2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-thiazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester





[1-(6-{4-[6-(4-{2-[3-(4-Methoxy-2-methoxycarbonylamino-butyryl)-thiazolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

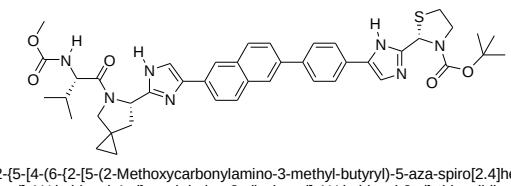
[1-(6-{4-[6-(4-{2-[3-(4-Метокси-2-метоксикарбоніламінобутирил)-тіазолідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:

2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-тіазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (49,9 мг, 0,064 ммоль) розчиняли в ДХМ (0,33 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 0,33 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 45 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,5 мл) і додавали DIEA (24,6 мг, 0,191 ммоль). Додавали розчин (L) 4-метокси-2-метоксикарбоніламіномасляну кислоту (12,1 мг, 0,064 ммоль), HATU (24,1 мг, 0,064 ммоль) і DIEA (8,2 мг, 0,064 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 3 години всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням продукту (21,3 мг) у вигляді солі ТФА.

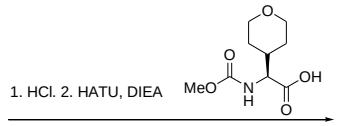
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{45}H_{52}N_8O_7S$: 849,0 (M^+); експеримент: 849,7 ($M+H^+$).

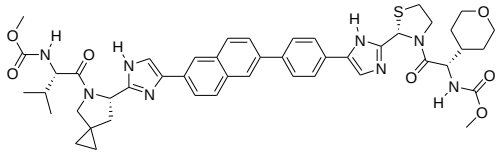
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,37 (m, 2H), 8,20-8,14 (m, 2H), 8,06-7,88 (m, 10H), 7,36-7,33 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 5,30 (dd, J=7,2 Гц, 1H), 4,45 (m, 1H) 4,06 (m, 1H), 4,06-3,69 (m, 6H), 3,55 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,25 (m, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 0,90-0,76 (m, 6H) 0,65 (m, 4H) ppm.

Приклад FU



2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-thiazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester





{1-[6-(4-{6-[4-(2-{3-[2-Methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-acetyl]-thiazolidin-2-yl}-3*H*-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

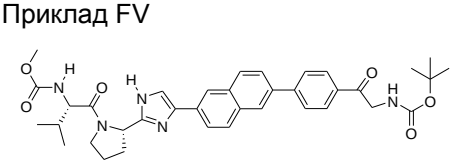
{1-[6-(4-{6-[4-(2-{3-[2-Метоксикарбоніламіно-2-(тетрагідропіран-4-іл)-ацетил]-тіазолідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір:

2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-тіазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (49,9 мг, 0,064 ммоль) розчиняли в ДХМ (0,33 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 0,33 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 45 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,5 мл) і додавали DIEA (24,6 мг, 0,191 ммоль). Додавали розчин 2- (L) метоксикарбоніламіно-(тетрагідро-піран-4-іл)-оцтової кислоти (13,8 мг, 0,064 ммоль), HATU (24,1 мг, 0,064 ммоль) і DIEA (8,2 мг, 0,064 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 18 годин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням продукту (6,2 мг) у вигляді солі ТФА.

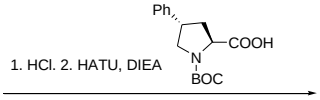
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{52}N_8O_7S$: 875,0 (M^+); експеримент: 875,7 ($M+H^+$).

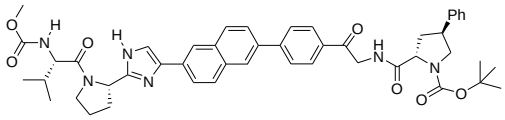
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: ^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,31-7,89 (m, 14H), 7,36-7,33 (m, 2H), 6,34 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,30 (m, 1H) 4,03 (m, 1H), 4,06-3,69 (m, 6H), 3,57 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,28-2,95 (m, 4H), 2,26 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 4H), 0,85-0,73 (m, 6H) 0,65 (m, 4H) ppm.

Приклад FV

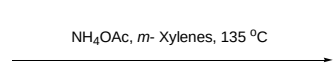


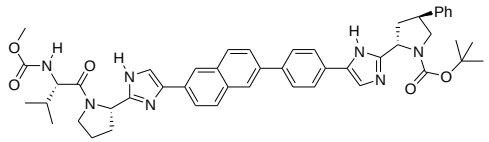
{1-[2-(4-{6-[4-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-acetyl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



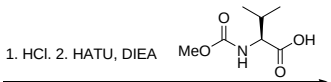


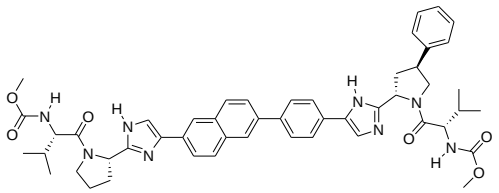
2-{2-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-4-phenyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester





2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-phenyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester





[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-phenyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

2-{2-[4-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-2-оксоетилкарбамоїл}-4-фенілпіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:

{1-[2-(4-{6-[4-(2-трет-бутоксикарбоніламіноацетил)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (61,0 мг, 0,095 ммоль) розчиняли в ДХМ (1 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 1 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 90 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (1,0 мл) і додавали DIEA (23,7 мг, 0,183 ммоль). Додавали розчин 4-фенілпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (17,8 мг, 0,061 ммоль), HATU (23,3 мг, 0,061 ммоль) і DIEA (7,9 мг, 0,061 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 20 хвилин, реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали розчином хлориду натрію, насиченим розчином бікарбонату натрію, розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і видалення розчинників у вакуумі давали неочищений матеріал (88 мг), який застосовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{48}H_{54}N_6O_7$: 826,9 (M^+); експеримент: 827,7 ($M+H^+$).

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-4-феніл-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:

2-{2-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-2-оксоетилкарбамоїл}-4-фенілпіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (88 мг) розчиняли в m-ксилолах (1,0 мл) і нагрівали при 135 °С. Додавали твердий ацетат амонію (100 мг, 1,2 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 135 °С. Через 180 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і видаляли леткі речовини у вакуумі. Неочищений продукт реакції розділяли моміж хлороформом і водою. Органічний шар збирали і сушили над сульфатом натрію. Фільтрування і упарювання розчинників давали сирий продукт. Сирий матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc /гексани) з одержанням продукту (51,0 мг, 0,195 ммоль).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{48}H_{53}N_7O_5$: 807,9 (M^+); експеримент: 808,4 ($M+H^+$).

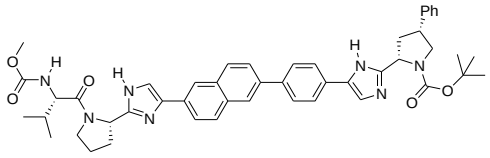
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-4-фенілпіролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-4-фенілпіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (51,0 мг, 0,063 ммоль) розчиняли в ДХМ (1,0 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 1,0 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 30 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,5 мл) і додавали DIEA (24,3 мг, 0,190 ммоль). Додавали розчин 2- (L) метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (11,1 мг, 0,063 ммоль), HATU (24,0 мг, 0,063 ммоль) і DIEA (8,1 мг, 0,063 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 60 хвилин. неочищену реакційну суміш нейтралізували водним розчином соляної кислоти (0,1 мл, 2 М) і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням продукту (12,1 мг) у вигляді солі ТФА.

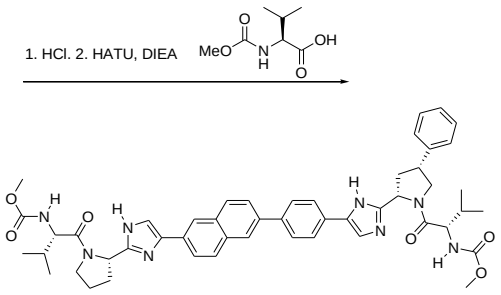
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{50}H_{56}N_8O_6$: 865,0 (M^+); експеримент: 865,4 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,31-8,30 (d, J=3 Гц, 2H), 8,08 (d, J=6,6 Гц, 2h), 7,98-7,86 (m, 10H), 7,34-7,21 (m, 7H), 5,28 (dd, J=6,0 / 2,7 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=6,0 / 5,7 Гц, 1H), 4,26 (m, 1H) 4,11 (m, 1H), 4,06 (m, 1H) 3,85-3,73 (m, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 7H), 0,89-0,72 (m, 12H) ppm.

Приклад FW



2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-phenyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-phenyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-4-феніл-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:

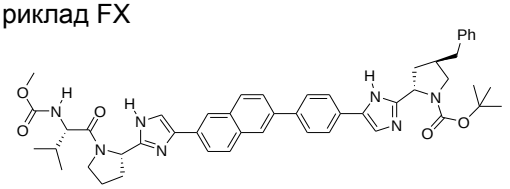
2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-4-фенілпіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (88 мг, 0,107 ммоль) розчиняли в ДХМ (1,0 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 1,0 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 40 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,4 мл) і додавали DIEA (40,8 мг, 0,321 ммоль). Додавали розчин 2- (L) метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (18,7 мг, 0,107 ммоль), HATU (40,6 мг, 0,107 ммоль) і DIEA (13,6 мг, 0,107 ммоль) в ДМФА (0,4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 20 хвилин. неочищену реакційну суміш нейтралізували водним розчином соляної кислоти (0,1 мл, 2 М) і очищали за допомогою ОФ-

ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням продукту (38,7 мг) у вигляді солі ТФА.

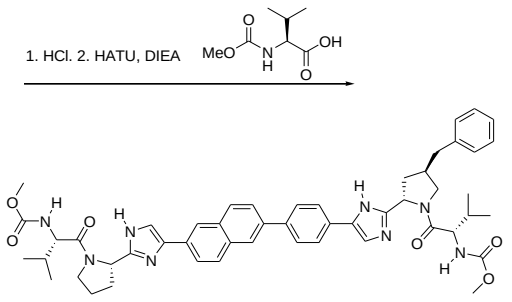
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{50}H_{56}N_8O_6$: 865,0 (M^+); експеримент: 865,4 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,37-8,35 (m, 2H), 8,16-7,91 (m, 12H), 7,47-7,28 (m, 7H), 5,24 (dd, J=7,8 / 5,4 Гц, 1H), 5,16 (dd, J=4,8 / 4,8 Гц, 1H), 4,44 (dd, J 6,3 / 6,3 Гц, 1H) 4,16-4,09 (m, 2H) 3,85-3,80 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,30-1,96 (m, 8H), 0,90-0,75 (m, 12H) ppm.

Приклад FX



4-Benzyl-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



[1-(4-Benzyl-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

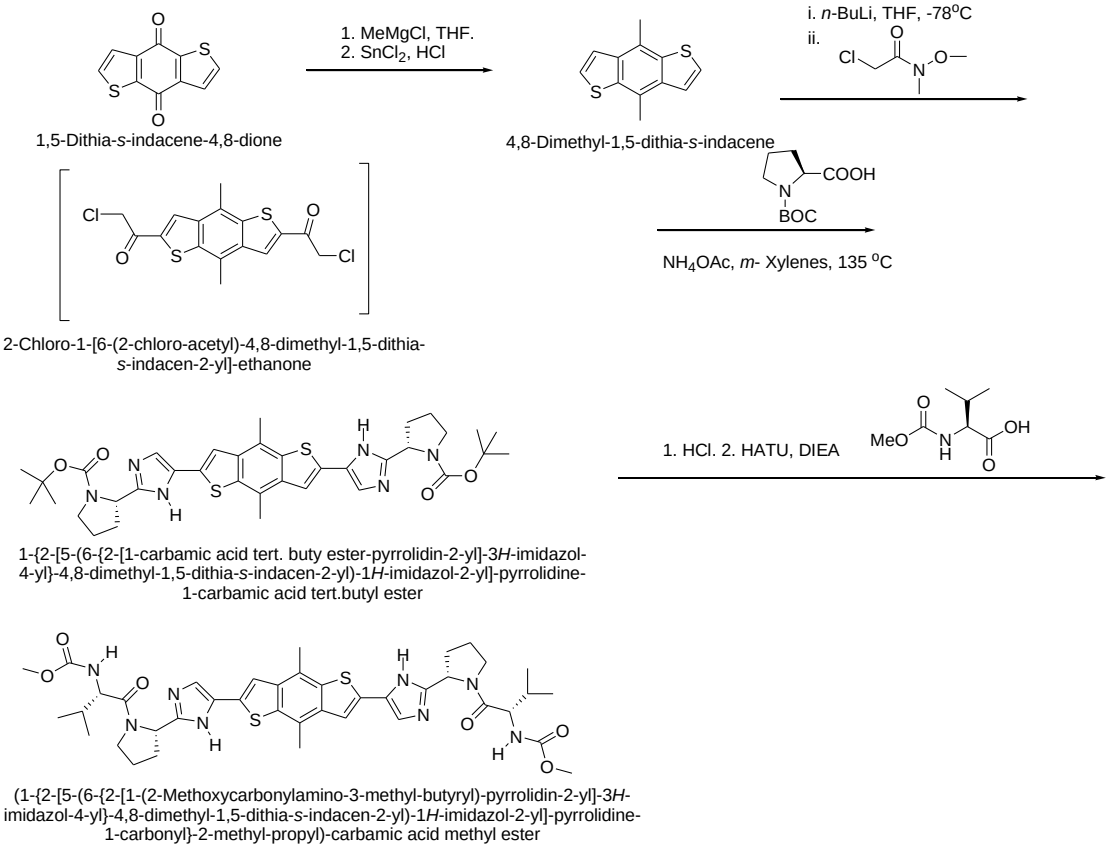
[1-(4-Бензил-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:

4-бензил-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (58,0 мг, 0,071 ммоль) розчиняли в ДХМ (1,0 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 1,0 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 30 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,5 мл) і додавали DIEA (27,3 мг, 0,211 ммоль). Додавали розчин 2- (L) метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (12,3 мг, 0,071 ммоль), HATU (26,8 мг, 0,071 ммоль) і DIEA (9,1 мг, 0,071 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 30 хвилин неочищену реакційну суміш нейтралізували водним розчином соляної кислоти (0,1 мл, 2 М) і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням продукту (25,1 мг) у вигляді солі ТФА.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{51}H_{57}N_8O_6$: 878,0 (M^+); експеримент: 879,6 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,36 (s, 2H), 8,16-7,89 (m, 12H), 7,38-7,19 (m, 7H), 5,29 (dd, J=5,7 3,9 Гц, 1H), 5,16 (dd, J=5,1/5,1 Гц, 1H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 7H), 0,91-0,77 (m, 12H) ppm.

Приклад FY



1,5-Dithia-*s*-indacene-4,8-dione

4,8-Dimethyl-1,5-dithia-*s*-indacene

2-Chloro-1-[6-(2-chloro-acetyl)-4,8-dimethyl-1,5-dithia-*s*-indacen-2-yl]-ethanone

1-{2-[5-(6-{2-[1-carbamic acid tert. buty ester-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-4,8-dimethyl-1,5-dithia-*s*-indacen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbamic acid tert.butyl ester

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-4,8-dimethyl-1,5-dithia-*s*-indacen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

4,8-Диметил-1,5-дитіа-s-індацен:

1,5-дитіа-s-індацен-4,8-діон (2,0 г, 9,17 ммоль) додавали в розчин метилмагнійхлориду (60 ммоль) в ТГФ (80 мл) [Org. Lett., 2008, 10:4421-4424]. Реакційну суміш нагрівали при 55° С (масляна баня). Через 14 год. обережно додавали розчин хлориду олова(II) (10 г) в водний розчин HCl (2М, 50 мл) і продовжували нагрівання впродовж ще 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і видаляли ТГФ у вакуумі. Неочищену суміш розділяли між хлороформом і розчином хлориду натрію. Отриману густу суспензію фільтрували і тверду речовину викидали. Органічний шар сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і видалення розчинників у вакуумі давали неочищений матеріал, який очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc /гексани) з одержанням продукту (355,0 мг, 1,63 ммоль).

^{1}H-ЯМР: 300 МГц, ($CDCl_3$) δ: 7,49 (d, J=4,2 Гц, 2H), 7,46 (d, J=4,2 Гц, 2H), 2,81 (s, 6H) ppm.

2-хлор-1-[6-(2-хлорацетил)-4,8-диметил-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл]-етанон:

4,8-диметил-1,5-дитіа-s-індацен (61,0 мг, 0,095 ммоль) розчиняли в ТГФ (9 мл) і охолоджували до -78° С. Розчин n-BuLi (1,6 М гексани, 0,946 мл) додавали і продовжували перемішування при -78° С впродовж 90 хвилин до одержаної суспензії додавали розчин N-метил, N-метокси-2-хлорацетату (209 мг, 1,51 ммоль) в ТГФ (1 мл). Перемішування при -78° С продовжували впродовж 45 хвилин реакційну суміш нейтралізували розчином хлориду амонію і метанолом і нагрівали до кімнатної температури. Світло-жовту тверду речовину збирали і застосовували на наступному етапі без додаткового очищення.

1-{2-[5-(6-{2-[1-Карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-4,8-диметил-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

2-хлор-1-[6-(2-хлорацетил)-4,8-диметил-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл]-етанон (неочищений розчин, отриманий на попередньому етапі)) об'єднували з (L)-N-Boc пролінкарбонової кислотою (324 мг, 1,51 ммоль), карбонатом калію (304 мг, 2,2 ммоль), йодидом натрію (21,6 мг) і нагрівали в ацетоні (10 мл) при -78° С. Через 120 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Реакційну суміш розбавляли хлороформом і промивали розчином хлориду натрію, насиченим розчином бікарбонату натрію, розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і видалення розчинників у вакуумі забезпечувало неочищений матеріал (580 мг, 0,797 ммоль), який застосовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Сирий продукт попереднього етапу (580,1 мг, 0,797 моль) розчиняли в m-ксилолах (7,0 мл) і нагрівали при 140 °С. Додавали твердий ацетат амонію (500 мг, 6,41 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 140 °С. Через 240 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної

температури і видаляли леткі речовини у вакуумі. Неочищений продукт реакції розділяли між хлороформом і водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар збирали, промивали розчином хлориду натрію і сушили над сульфатом натрію. Фільтрування і упарювання розчинників давали сирий продукт (303,0 мг, 0,440 ммоль).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{36}H_{44}N_6O_4S_2$: 688,9 (M^+); експеримент: 688,3 ($M+H^+$).

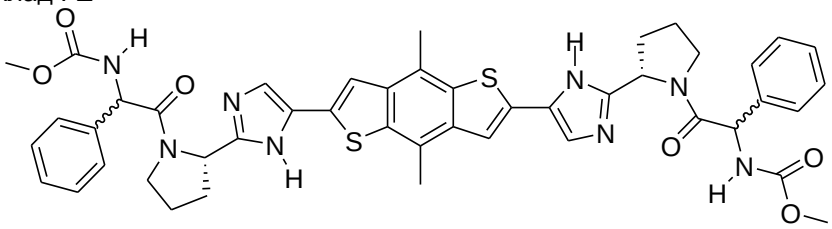
(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-4,8-диметил-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

1-{2-[5-(6-{2-[1-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-4,8-диметил-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (51,0 мг, 0,073 ммоль) розчиняли в ДХМ (0,67 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 0,67 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 45 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,8 мл) і додавали DIEA (37,6 мг, 0,292 ммоль). Додавали розчин 2- (L) метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (25,5 мг, 0,146 ммоль), HATU (55,5 мг, 0,146 ммоль) і DIEA (18,8 мг, 0,146 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 30 хвилин реакційну суміш нейтралізували водним розчином соляної кислоти (0,2 мл, 2 М) і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням продукту (5,1 мг) у вигляді солі ТФА.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{40}H_{50}N_8O_6S_2$: 803,0 (M^+); експеримент: 803,2 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 7,88 (s, 4H), 7,30 (m, 2H), 5,10 (m, 2H), 4,12 (dd, J=8,1 / 8,1 Гц, 2H), 3,83 (m, 4H) 3,53 (s, 6H), 2,73 (s, 6H), 2,27 (m, 2H), 2,14-1,98 (m, 8H), 0,89-0,80 (m, 12H) ppm.

Приклад FZ



(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-4,8-dimethyl-1,5-dithia-*s*-indacen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-carbamic acid methyl ester

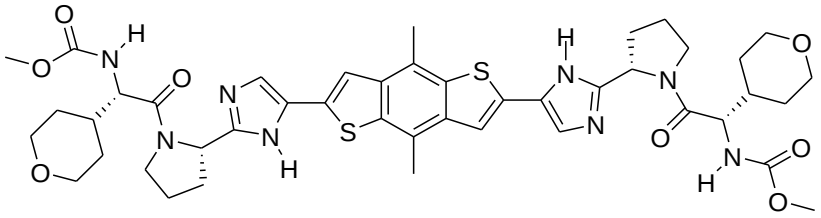
(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-4,8-диметил-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-2-оксо-1-фенілетил)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

1-{2-[5-(6-{2-[1-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-4,8-диметил-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (51,0 мг, 0,073 ммоль) розчиняли в ДХМ (0,67 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 0,67 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 45 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,8 мл) і додавали DIEA (37,6 мг, 0,292 ммоль). Додавали розчин 2- (D) метоксикарбоніламіно-2-фенілоцтової кислоти (30,5 мг, 0,146 ммоль), HATU (55,5 мг, 0,146 ммоль) і DIEA (18,8 мг, 0,146 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 30 хвилин реакційну суміш нейтралізували водним розчином соляної кислоти (0,2 мл, 2 М) і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням продукту (6,7 мг) у вигляді суміші ізомерів і в формі солі ТФА.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{40}H_{50}N_8O_6S_2$: 871,0 (M^+); експеримент: 871,7 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 7,95 – 7,66 (m, 6H), 7,40-7,34 (m, 8H), 7,06 (m, 2H), 5,51 (m, 2H), 5,13 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,54 і 3,52 (2x s, 6H), 3,16 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,1901,98 (m, 8H) ppm.

Приклад GA



(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-tetrahydropyranyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-4,8-dimethyl-1,5-dithia-*s*-indacen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-tetrahydropyranyl-ethyl)-carbamic acid methyl ester

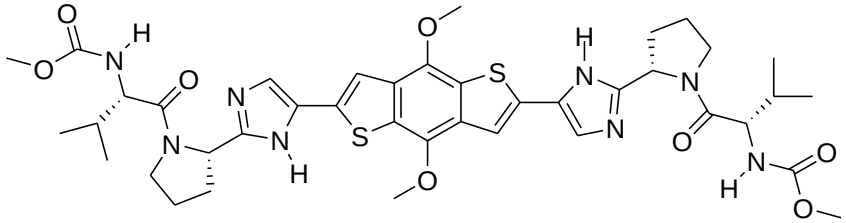
(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-2-тетрагідропіранілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-4,8-диметил-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-2-оксо-1-тетрагідропіраніл-етил)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

1-{2-[5-(6-{2-[1-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-4,8-диметил-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (51,0 мг, 0,073 ммоль) розчиняли в ДХМ (0,67 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 0,67 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 45 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,8 мл) і додавали DIEA (37,6 мг, 0,292 ммоль). Додавали розчин 2-(L) метоксикарбоніламіно-2-(4-тетрагідропіранил)-оцтової кислоти (31,6 мг, 0,146 ммоль), HATU (55,5 мг, 0,146 ммоль) і DIEA (18,8 мг, 0,146 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 20 хвилин реакційну суміш нейтралізували водним розчином соляної кислоти (0,2 мл, 2 М) і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням продукту (8,1 мг) у вигляді солі ТФА.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{54}N_8O_8S_2$: 887,0 (M^+); експеримент: 887,9 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 7,81 (s, 4H), 7,39 (m, 2H), 5,08 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,85 (m, 8H) 3,53 (s, 6H), 3,22 (m, 4H), 2,72 (s, 6H), 2,27 (m, 2H), 2,14-1,98 (m, 8H), 1,58-1,25 (m, 8H) ppm.

Приклад GB



(1-{2-[5-(4,8-Dimethoxy-6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-1,5-dithia-*s*-indacen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

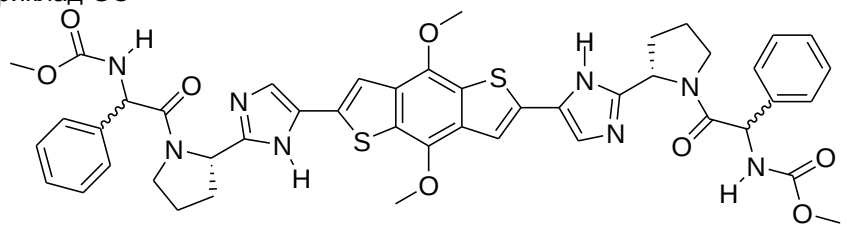
(1-{2-[5-(4,8-Диметокси-6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

1-{2-[5-(6-{2-[1-карбамінової кислоти трет-бутилового ефірпіролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-4,8-диметокси-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (49,3 мг, 0,070 ммоль) розчиняли в ДХМ (0,67 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 0,67 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 45 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,8 мл) і додавали DIEA (36,0 мг, 0,280 ммоль). Додавали розчин 2- (L) метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоти (24,5 мг, 0,140 ммоль), HATU (53,2 мг, 0,140 ммоль) і DIEA (18,0 мг, 0,140 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 45 хвилин. неочищену реакційну суміш нейтралізували водним розчином соляної кислоти (0,2 мл, 2 М) і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням продукту (5,1 мг) у вигляді солі ТФА. [Необхідний вихідний матеріал для модифікованої послідовності, описаний в Org. Lett., 2008, 10:4421-4424.]

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{40}H_{50}N_8O_8S_2$: 835,0 (M^+); експеримент: 835,2 ($M+H^+$).

^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 7,95 (s, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,09 (dd, J=4,8/4,8 Гц, 2H), 4,10-4,07 (m, 8H), 3,82 (m, 4H) 3,57 (s, 6H), 2,30 (m, 2H), 2,15-1,96 (m, 8H), 0,87-0,80 (m, 12H) ppm.

Приклад GC



(2-{2-[5-(4,8-Dimethoxy-6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-1,5-dithia-*s*-indacen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-carbamic acid methyl ester

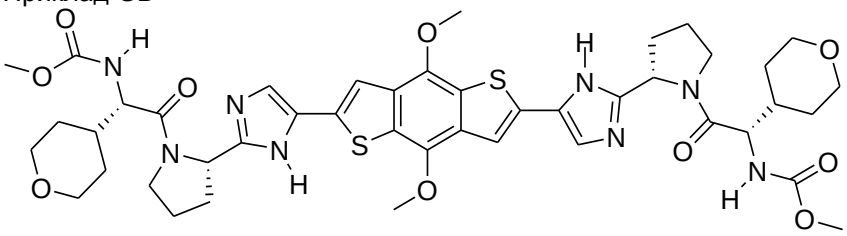
(2-{2-[5-(4,8-Диметокси-6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-1,5-дитіа-*s*-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-2-оксо-1-фенілетил)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

1-{2-[5-(6-{2-[1-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-4,8-диметокси-1,5-дитіа-*s*-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (49,3 мг, 0,070 ммоль) розчиняли в ДХМ (0,67 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 0,67 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 45 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,8 мл) і додавали DIEA (36,0 мг, 0,280 ммоль). Додавали розчин 2- (D) метоксикарбоніламіно-2-фенілоцтової кислоти (29,3 мг, 0,140 ммоль), HATU (53,2 мг, 0,140 ммоль) і DIEA (18,0 мг, 0,140 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 45 хвилин. неочищену реакційну суміш нейтралізували водним розчином соляної кислоти (0,2 мл, 2 М) і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням продукту (6,7 мг) у вигляді суміші ізомерів і в формі солі ТФА.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{40}H_{50}N_8O_6S_2$: 871,0 (M^+); експеримент: 871,7 ($M+H^+$).

^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,01-7,67 (m, 6H), 7,39-7,35 (m, 8H), 7,06 (m, 2H), 5,51 (m, 2H), 5,13 (m, 2H), 4,13 (s, 6H), 3,91 (m, 2H), 3,54 і 3,52 (2x s, 6H), 3,16 (m, 2H), 2,1-1,87 (m, 8H) ppm.

Приклад GD



(2-{2-[5-(4,8-Dimethoxy-6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-tetrahydropyranyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-1,5-dithia-*s*-indacen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-tetrahydropyranyl-ethyl)-carbamic acid methyl ester

(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-2-тетрагідропіранілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-4,8-диметил-1,5-дитіа-*s*-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-2-оксо-1-тетрагідропіраніл-етил)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

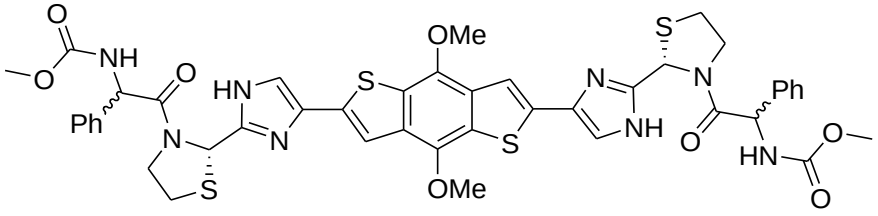
1-{2-[5-(6-{2-[1-карбамінової кислоти трет-бутилового ефірпіролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-4,8-диметокси-1,5-дитіа-*s*-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (49,3 мг, 0,070 ммоль) розчиняли в ДХМ (0,67 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 0,67 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 45 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,8 мл) і додавали DIEA (36,0 мг, 0,280 ммоль). Додавали розчин 2- (L) метоксикарбоніламіно-2-(4-тетрагідропіраніл)-оцтової кислоти(30,4 мг, 0,140 ммоль), HATU (53,2 мг, 0,140 ммоль) і DIEA (18,0 мг, 0,140 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 20 хвилин реакційну суміш нейтралізували водним розчином соляної кислоти (0,2 мл, 2 М) і очищали за

допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням продукту (8,1 мг) у вигляді солі ТФА.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{54}N_8O_8S_2$: 919,0 (M^+); експеримент: 919,6 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 7,86 (s, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,39 (m, 2H), 5,07 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,08 (s, 6H), 3,84 (m, 8H), 3,53 (s, 6H), 3,21 (m, 4H), 2,26 (m, 2H), 2,15-1,92 (m, 8H), 1,64-1,27 (m, 8H) ppm.

Приклад GE



(2-{2-[4-(4,8-Dimethoxy-6-{2-[3-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-acetyl)-thiazolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-1,5-dithia-s-indacen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-thiazolidin-3-yl}-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-carbamic acid methyl ester

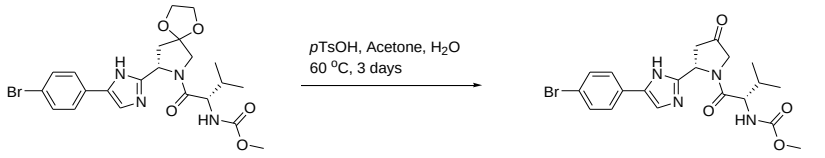
(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-4,8-диметил-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-2-оксо-1-фенілетил)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-4,8-диметил-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-2-оксо-1-феніл-етил)-карбамінової кислоти метилового ефіру готували слідуючи способу використаного для (2-{2-[5-(4,8-диметокси-6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-1,5-дитіа-s-індацен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-2-оксо-1-фенілетил)-карбамінової кислоти метилового ефіру із застосуванням L- тіазолідин-2,3-дикарбонової кислоти 3-трет-бутилового ефіру замість L-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутил ефіру.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{42}N_8O_8S_4$: 938,2 (M^+) експеримент: 939,1 ($M+H^+$)

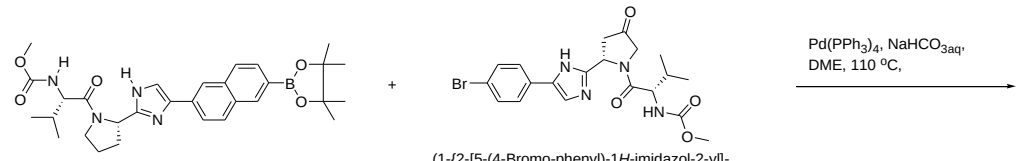
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 7,85-7,63 (m 2H), 7,46-7,29 (m10H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,31 (m, 2H), 5,60 (d, J=7,6 Гц, 2H), 4,24 (m 2H), 4,13 (s, 6H), 4,06-3,76 (m 2H), 3,54 (m, 6H), 3,28 (m, 2H), 3,15 (m, 2H).

Приклад GF



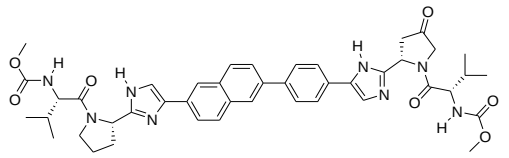
(1-{8-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1,4-dioxa-7-aza-spiro[4.4]nonane-7-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-oxo-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



[2-Methyl-1-(2-{4-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-oxo-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-oxo-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-оксопіролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

(1-{8-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-7-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (230,0 мг, 0,453 ммоль) розчиняли в ацетоні (10 мл) і додавали воду (0,2 мл) і p-TSOH ◦ H_2O (53 мг, 0,278 ммоль). Реакційну суміш

нагрівали при 60 °C впродовж 20 годин, після чого додавали ще p-TSOH ◦ H_2O (53 мг, 0,278 ммоль) і продовжували нагрівання при 60 °C. Через три дні всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал розбавляли в EtOAc, промивали водний розчин бікарбонату натрію і сушили над сульфатом натрію. Фільтрування і упарювання розчинників у вакуумі давали сирий продукт. Сирий матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc, що містив 10 %MeOH /гексани) з одержанням продукту (93,9 мг, 0,202 ммоль).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{20}H_{23}BrN_4O_4$: 463,3 (M^+); експеримент: 463,6 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 7,92 (m, 1H), 7,64 (m, 5H), 7,49 (d, J=6,5Гц, 1H), 5,56 (dd, J=7,5/3,6 Гц, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,91 (dd, J=6,3/6,3 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,20 (dd, J=14,4/7,8 Гц, 1H), 2,82 (br-d, J=14,4 Гц, 1H), 1,87 (m, 1H), 0,78 (d, J=5,1 Гц, 3H), 0,71 (d, J=4,8 Гц, 3H) ppm.

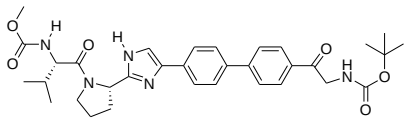
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-4-оксопіролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:

(1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-оксопіролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (46,0 мг, 0,1 ммоль), [2-метил-1-(2-{4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (54 мг, 0,1 ммоль) і Pd[PPh_3]$_4$ (11,5 мг, 0,01 ммоль) розчиняли в DME (2 мл) в атмосфері аргону. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (0,3 мл) і реакційну суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 120 °C впродовж 20 хвилин. Тверді речовини викидали, а леткі речовини видаляли у вакуумі. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням продукту (4,0 мг) у вигляді солі ТФА.

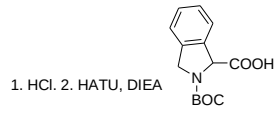
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{50}N_8O_7$: 802,9 (M^+); експеримент: 803,4 ($M+H^+$).

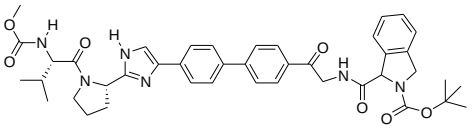
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,32 (m, 2H), 8,12-7,84 (m, 10H), 7,52 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,61 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,12 (dd, J=7,5 Гц, 1H), 3,94 (dd, J=8,4/8,4 Гц, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,54 (2x s, 6H), 3,26 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,13-1,90 (m, 6H), 0,86-0,74 (m, 12H) ppm.

Приклад GG

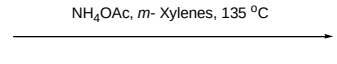


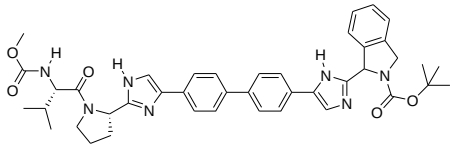
[1-(2-{4-[4'-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-acetyl)-biphenyl-4-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester



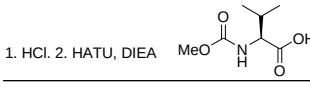


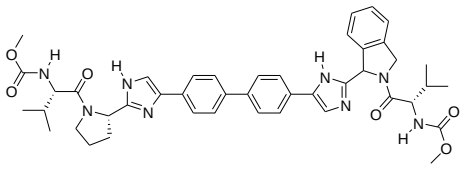
1-[2-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester





1-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester





(1-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1,3-dihydro-isoindole-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

1-[2-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-2-оксоетилкарбамоїл]-1,3-дигідроізоіндол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:

[1-(2-{4-[4'-(2-трет-бутоксикарбоніламіноацетил)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (107,0 мг, 0,177 ммоль) розчиняли в ДХМ (1 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 1 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 45 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал

застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,6 мл) і додавали DIEA (68,4 мг, 0,531 ммоль). Додавали розчин рацемічної 1,3-дигідроізоіндол-1,2-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового ефіру (46,6 мг, 0,177 ммоль), HATU (67,3 мг, 0,177 ммоль) і DIEA (22,8 мг, 0,177 ммоль) в ДМФА (0,4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 15 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали розчином хлориду натрію, насиченим розчином бікарбонату натрію, розчином хлориду натрію і сушили на сульфаті натрію. Фільтрування і видалення розчинників у вакуумі давали неочищений матеріал (147,8 мг), який застосовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{48}N_6O_7$: 748,8 (M^+); експеримент: 749,2 ($M+H^+$).

1-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-1,3-дигідроізоіндол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір:

1-[2-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-2-оксоетилкарбамоїл]-1,3-дигідроізоіндол-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (147,8 мг) розбавляли в m-ксилолах (2,0 мл) і нагрівали при 135 °С. Додавали твердий ацетат амонію (120 мг, 1,5 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 135 °С. Через 180 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі. Неочищений продукт реакції розділяли між EtOAc і водою. Органічний шар збирали і сушили над сульфатом натрію. Фільтрування і упарювання розчинників давало сирий продукт (142 мг).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{47}N_7O_5$: 729,8 (M^+); експеримент: 730,4 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 8,07 (m, 2Н), 7,90-7,85 (m, 8Н), 7,49-7,27 (m, 5Н), 6,31 (s, 1Н), 5,12 (dd, J=6,9 / 6,9 Гц, 1Н), 4,95-4,70 (m, 2Н), 4,11 (dd, J=7,5/7,5 Гц, 1Н), 3,83 (m, 2Н), 3,53 (s, 3Н), 2,41 (m, 1Н), 2,13-1,95 (m, 4Н), 1,45 і 1,22 (2 x s, 9Н), 0,88-0,78 (m, 6Н) ppm.

(1-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-1,3-дигідроізоіндол-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір:

1-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-1Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-1,3-дигідроізоіндол-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (71,0 мг, 0,086 ммоль) розчиняли в ДХМ (1,0 мл), додавали HCl в діоксані (4М, 0,5 мл) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі. Через 5 хвилин всі леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Сирий матеріал розчиняли в ДМФА (0,5 мл) і додавали DIEA (30,9 мг, 0,24 ммоль). Додавали розчин 2- (L) метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (14,0 мг, 0,080 ммоль), HATU (30,4 мг, 0,08 ммоль) і DIEA (10,3 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (0,4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 120 хвилин. неочищену реакційну суміш нейтралізували водним розчином соляної кислоти (0,1 мл, 2 М) і очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (елюент: вода/ MeCN вод./0,1 % ТФА) з одержанням двох діастереомерних продуктів (1,5 мг і 2,4 мг) у вигляді солей ТФА.

Сполуку А (елюється раніше під час ОФ-ВЕРХ)

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{50}N_8O_6$: 786,9 (M^+); експеримент: 787,4 ($M+H^+$).

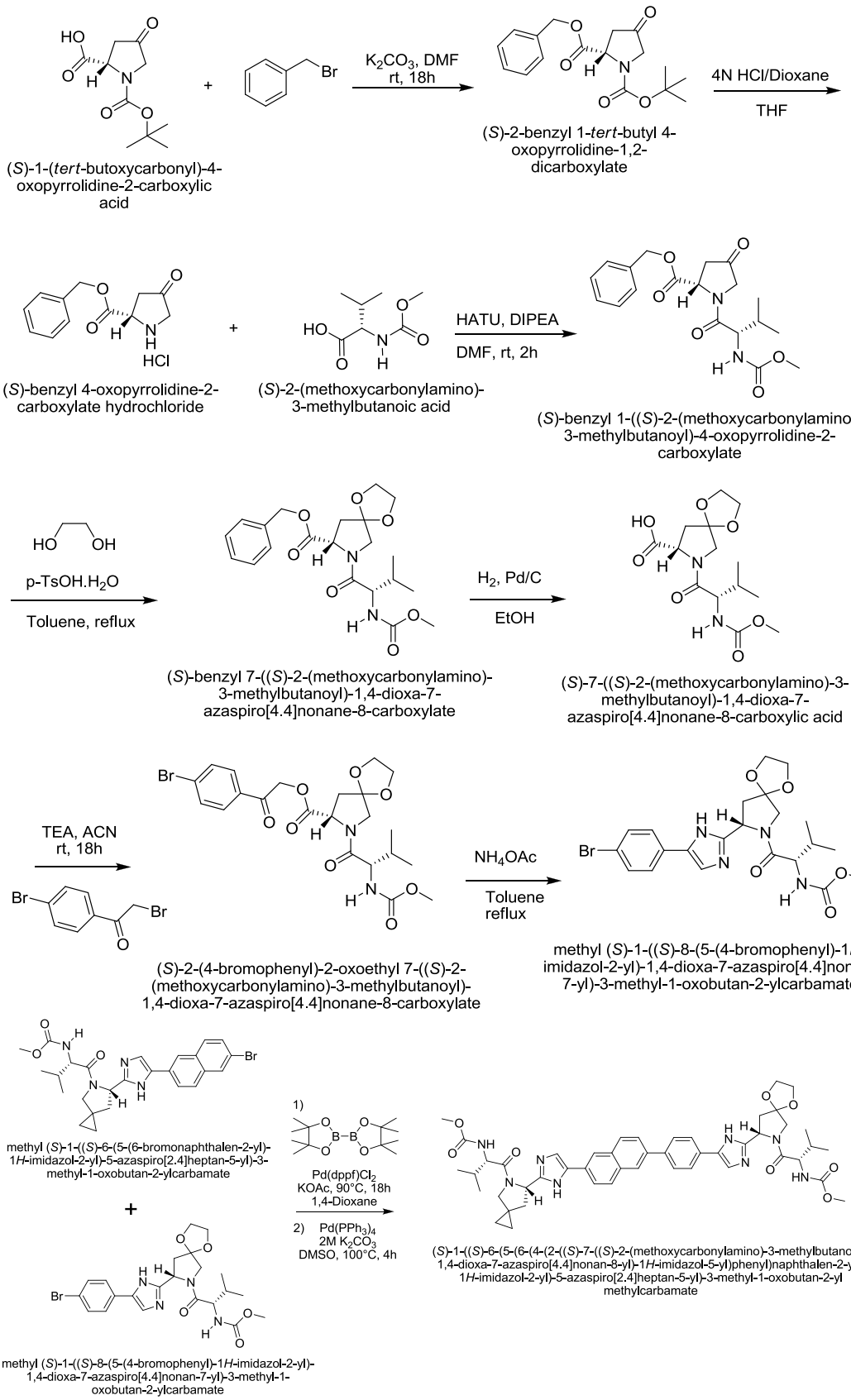
^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 7,90-7,75 (m, 10Н), 7,50-7,27 (m, 6Н), 6,42 (m, 1Н), 5,39-5,21 (m, 2Н), 5,09 (m, 1Н), 4,16-4,08 (m, 2Н), 3,81 (m, 2Н), 3,52 (s, 6Н), 2,41 (m, 1Н), 2,13-1,95 (m, 5Н), 0,91-0,79 (m, 12Н) ppm.

Сполуку В (елюється пізніше під час ОФ-ВЕРХ)

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{50}N_8O_6$: 786,9 (M^+); експеримент: 787,4 ($M+H^+$).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 7,80-7,58 (m, 10Н), 7,40-7,13 (m, 6Н), 6,29 (m, 1Н), 5,09-4,70 (m, 3Н), 4,06 (m, 1Н), 3,91 (m, 1Н), 3,65 (m, 2Н), 3,34 (s, 3Н), 3,33 (s, 3Н), 2,18 (m, 1Н), 1,98-1,82 (m, 5Н), 0,75-0,59 (m, 12Н) ppm.

Приклад GH



(S)-2-Бензил 1-трет-бутил 4-оксопіролідин-1,2-дикарбоксилат:

до перемішуваного розчину суміші (S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-оксопіролідин-2-карбонової кислоти (2,85 г, 12,43 ммоль) і карбонат калію (4,33 г, 24,87 ммоль) в безводному N, N-диметилформамід (60 мл) додавали бензилбромід (4,25 г, 24,87 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі.

Отриману неочищену суміш розбавляли етилацетатом і органічний шар промивали 10 % карбонатом натрію і розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили на сульфаті натрію і леткі речовини видаляли у вакуумі. Залишок очищали на колонці зі звичайними фазами з одержанням 2,82 г (71 %) цільового продукту.

(S)-Бензил 4-оксопіролідин-2-карбоксилат гідрохлорид

До перемішуваного розчину (S)-2-бензил 1-трет-бутил 4-оксопіролідин-1,2-дикарбоксилату (2,82 г, 8,8 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (44 мл) додавали 4N HCl в 1,4-діоксані (9,3 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували впродовж 18 годин при кімнатній температурі. Потім продукт тричі упарювали з толуолом на роторному випаровувачі, після чого сушили впродовж ночі в високому вакуумі і застосовували на наступному етапі. Кількісний вихід.

(S)-Бензил 1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-4-оксопіролідин-2-карбоксилат.

У відповідності з процедурою, використаною для приготування сполуки (S)-бензил 1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-4-оксопіролідин-2-карбоксилату, з тим виключенням, що (S)-бензил 4-оксопіролідин-2-карбоксилат і (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанову кислоту застосовували замість 2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і 3-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

(S)-Бензил 7-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-8-карбоксилат.

(S)-Бензил 1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-4-оксопіролідин-2-карбоксилат (2,45 г, 6,51 ммоль) в круглодонній колбі розчиняли в безводному толуолі (200 мл), додавали п-толуолсірчаної кислоти моногідрид (124 мг, 0,1 ммоль) і етиленгліколь (808 мг, 13,02 ммоль) і суміш нагрівали зі зворотнім холодильником впродовж 18 годин, видаляючи побічний продукт, що утворювався, – воду за допомогою пристрою Діна-Штарка. Неочищену суміш очищали, після чого розбавляли етилацетатом і промивали, відповідно, 10 % лимонною кислотою, насиченим хлоридом алюмінію, 10 % карбонатом натрію і на закінчення розчином хлориду натрію. Органічні шари об'єднували і сушили над сульфатом натрію і концентрували на роторному випаровувачі. Сирий залишок потім очищали шляхом хроматографії на колонці з нормальними фазами із застосуванням 5 % MeOH/ДХМ. (2,3 г, 84 %)

(S)-7-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-8-карбонова кислота

(S)-бензил 7-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-8-карбоксилат (2,3 г, 5,47 ммоль) розчиняли в етиловому спирті (55 мл) і в атмосфері аргону до нього додавали 10 % Pd/C в круглодонній колбі. Потім колбу закривали резиновою септою і видаляли повітря під вакуумом і заміщали H_2 з балона. Цей процес повторювали тричі і перемішували суміш в атмосфері H2 впродовж 18 годин. Отриману суміш потім пропускали через розділювальну пробку і концентрували на роторному випаровувачі з одержанням 1,76 г, 98 % цільового продукту.

(S)-2-(4-Бромфеніл)-2-оксоетил 7-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-8-карбоксилат

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (S)-2-(4-бромфеніл)-2-оксоетил 5-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-азаспіро[2,4]гептан-6-карбоксилату (2,07 г, 74 %).

Метил (S)-1-((S)-8-(5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-7-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамат.

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування метил (S)-1-((S)-6-(5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамату (1,64 г, 82,2 %)

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-8-іл)-1H-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл-карбамінової кислоти метиловий ефір:

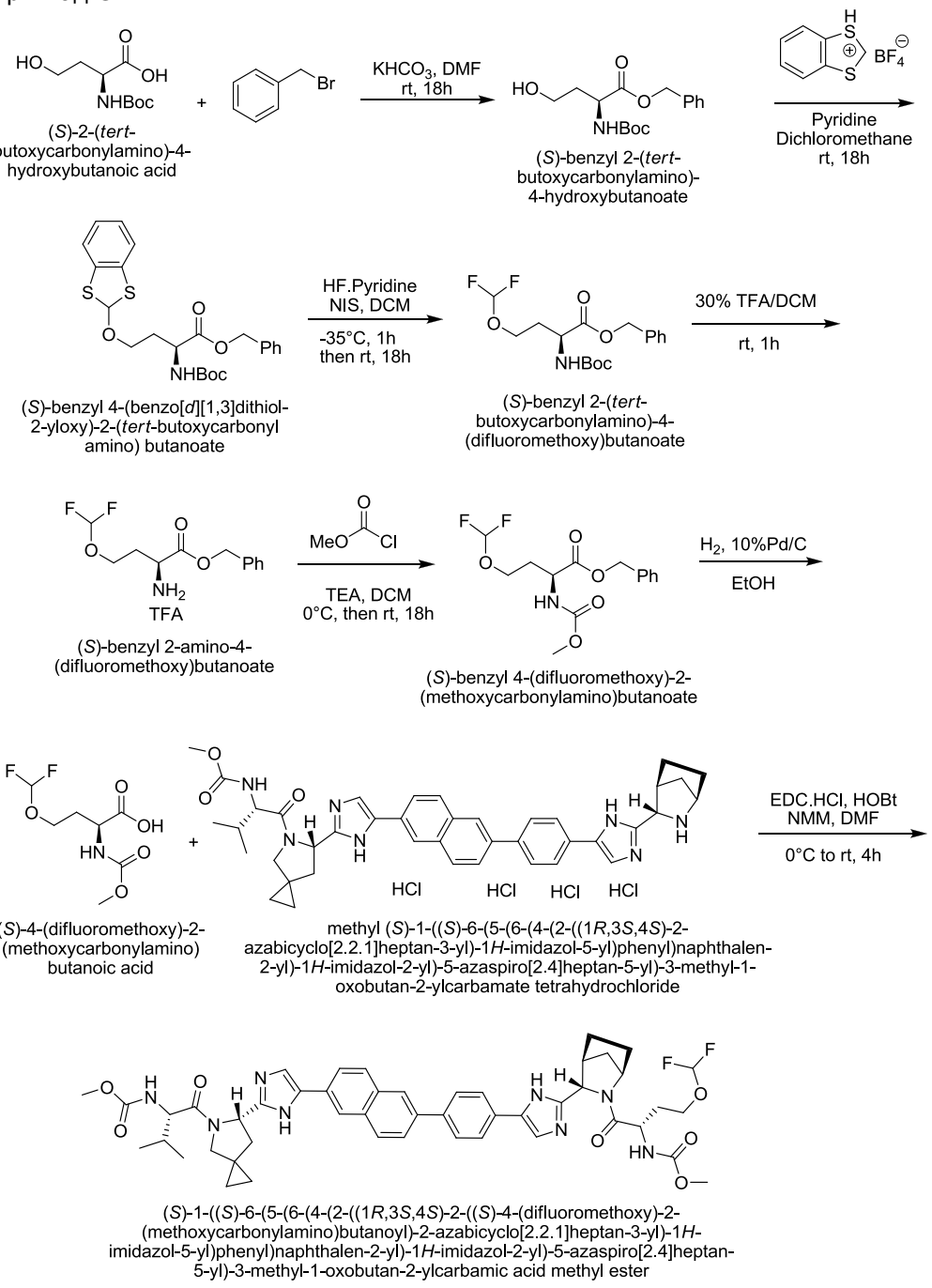
Метил (S)-1-((S)-8-(5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-7-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамат (200 мг, 0,39 ммоль), біс(пінаколато)дибор (130 мг, 0,51 ммоль), ацетат калію (116 мг, 1,18 ммоль), і $Pd(dppf)Cl_2$ (29 мг, 0,039 ммоль) наважували в скляній посудині високого тиску і додавали безводний 1,4-діоксан (2 мл). Через суміш барботували газоподібний азот впродовж приблизно 5 хвилин. Потім посудину закривали кришкою, закупорювали і нагрівали на масляній бані при 90 °C впродовж ночі при безперервному помішуванні.

Реакційну посудину охолоджували до кімнатної температури і додавали метил (S)-1-((S)-6-(5-(6-бромонафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-

ілкарбамат (215 мг, 0,41 ммоль), 2М K_2CO_3, і $Pd(PPh_3)_4$ (46 мг, 0,04 ммоль) разом з 2 мл ДМСО і через суміш пропускали газоподібний азот впродовж 5 хвилин посудину знову закривали кришкою, закупорювали і поміщали в масляну баню при 100 °С впродовж 4 годин.

Отриману неочищену суміш розбавляли етилацетатом і промивали, послідовно, розчином хлориду натрію, 10 % Na_2CO_3, 10 % лимонною кислотою, насиченим розчином NH_4Cl і розчином хлориду натрію. Органічний шар потім сушили над Na_2SO_4 і леткі речовини видаляли на роторному випаровувачі. Залишок спочатку очищали хроматографією зі звичайними фазами, а потім шляхом препаративної ВЕРХ. Вихід=205 мг (60 %). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ 8,18-7,97 (m, 1H), 7,83-7,6 (m, 8H), 7,82-7,22 (m, 3H), 5,47-5,34 (m, 4H),4,33-4,26 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 4H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 8H), 3,22 (brs, 1H), 2,96-2,94 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,99 (brs, 1H), 1,08-1,04 (m, 2H), 0,94-0,79 (m, 12H), 0,71 (m, 4H). МС (ESI) m/z 873,79 $[M+H]^+$.

Приклад GI



(*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-hydroxybutanoic acid

(*S*)-benzyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-hydroxybutanoate

(*S*)-benzyl 4-(benzo[*d*][1,3]dithiol-2-yloxy)-2-(*tert*-butoxycarbonyl amino) butanoate

(*S*)-benzyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(difluoromethoxy)butanoate

(*S*)-benzyl 2-amino-4-(difluoromethoxy)butanoate

(*S*)-benzyl 4-(difluoromethoxy)-2-(methoxycarbonylamino)butanoate

(*S*)-4-(difluoromethoxy)-2-(methoxycarbonylamino) butanoic acid

methyl (*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate tetrahydrochloride

(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-4-(difluoromethoxy)-2-(methoxycarbonylamino)butanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic acid methyl ester

(S)-Бензил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-гідроксибутаноат:

N-t-Boc-L-гомосерин (5,14 г, 23,45 ммоль) і бікарбонат калію (2,46 г, 24,6 ммоль) наважували в круглодонну колбу і додавали до нього безводний N, N-диметилформамід (100 мл) і

бензилбромід (4,2 г, 24,6 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Неочищену суміш потім розбавляли етилацетатом і промивали, послідовно, розчином хлориду натрію, насиченим $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію і сушили над Na_2SO_4. Органічний шар потім концентрували на роторному випаровувачі і очищали шляхом хроматографії на колонці з нормальними фазами. Вихід=7,27 г (100 %).

(S)-бензил 4-(бензо[d][1,3]дитіол-2-ілокси)-2-(трет-бутоксикарбоніл аміно) бутаноат:

(S)-Бензил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-гідроксибутаноат (5,76 г, 18,62 ммоль) і 1,3-бензодитіол-2-ілия тетрафторборат (4,69 г, 19,55 ммоль) розчиняли в дихлорметані (186 мл) і додавали піридин (4,42 г, 55,86 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували впродовж ночі. Після закінчення реакції суміш нейтралізували триетиламіном (11,5 г, 113,5 ммоль) і розбавляли дихлорметаном. Органічний шар потім промивали насиченим $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі. Залишок потім очищали на колонці зі звичайними фазами з одержанням прозорого масла. 7,6 г (88 %).

(S)-Бензил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(дифторметокси)бутаноат:

N-йодосукцинімід (783 мг, 3,48 ммоль) суспендували в безводному дихлорметані (10 мл) і при -35 °C повільно додавали HF піридин (70 % HF)(50 мкл, 1,91 ммоль) і перемішували суміш впродовж 5-10 хвилин. Потім при тій самій температурі по краплях додавали розчин (S)-бензил 4-(бензо[d][1,3]дитіол-2-ілокси)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно) бутаноату (400 мг, 0,87 ммоль) в дихлорметані (3 мл). Потім реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при - 35 °C і 1 години при кімнатній температурі.

До реакційній суміші додавали льодяною насичений $NaHCO_3$ і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим розчином тіосульфату натрію, промивали розчином хлориду натрію і сушили над сульфатом натрію. Леткі речовини видаляли у вакуумі і залишок очищали на колонці зі звичайними фазами. 161 мг (52 %).

(S)-бензил 2-аміно-4-(дифторметокси)бутаноат:

(S)-бензил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(дифторметокси)бутаноат (161 мг, 0,448 ммоль) перемішували в 30 % ТФА в дихлорметані (5 мл) впродовж 1 годин. Отриману суміш концентрували на роторному випаровувачі, знову розчиняли і концентрували толуолом три рази, отриманий в результаті залишок сушили в високому вакуумі. Цільовий продукт застосовували на наступному етапі без додаткової обробки.

(S)-бензил 4-(дифторметокси)-2-(метоксикарбоніламіно)бутаноат:

(S)-Бензил 2-аміно-4-(дифторметокси)бутаноат (116 мг, 0,448 ммоль) розчиняли в безводному дихлорметані (2,5 мл), охолоджували до 0 °C і послідовно додавали ТЕА (181 мг, 1,79 ммоль) і метилхлорформіат (51 мг, 0,538 ммоль). Суміш перемішували впродовж 30 хвилин, потім перемішували її при кімнатній температурі впродовж ночі. Отриману продуктвмісну суміш нейтралізували насиченим розчином $NaHCO_3$ і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим розчином NH_4Cl і розчином хлориду натрію і сушили над Na_2SO_4. Леткі речовини видаляли у вакуумі з одержанням 56 мг (40 %) цільового продукту в результаті очищення на колонці.

(S)-4-(Дифторметокси)-2-(метоксикарбоніламіно) бутанова кислота:

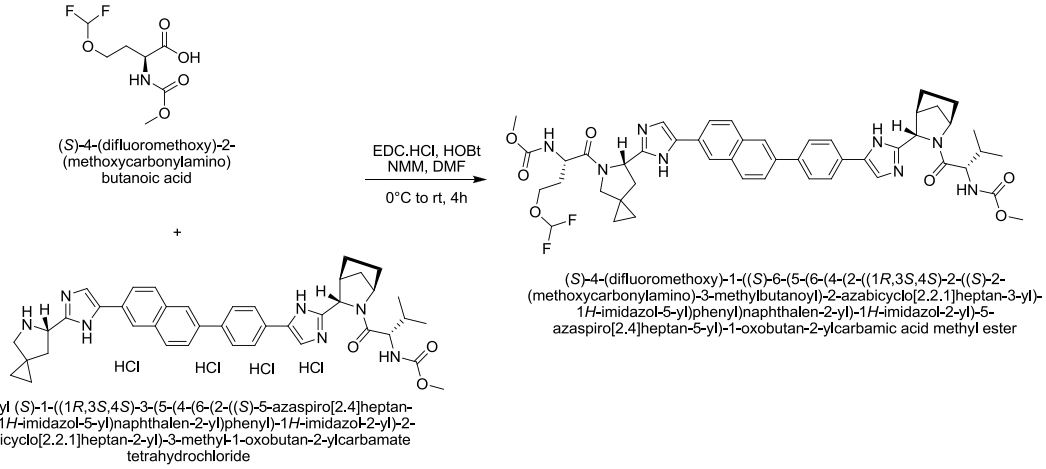
(S)-Бензил 4-(дифторметокси)-2-(метоксикарбоніламіно)бутаноат (56 мг, 0,176 ммоль) розчиняли в етиловому спирті (3,5 мл) і в атмосфері аргону до цієї суміші додавали 10 % Pd/C (19 мг). Колбу закупорювали резинової септою і заміняли повітряну атмосферу на H_2 з балону під вакуумом, після чого спускали H_2 (повторювали тричі). Суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Після закінчення реакції неочищену суміш пропускали через пробку Elite, концентрували на роторному випаровувачі і застосовували на наступному етапі без додаткової обробки. 40 мг (100 %).

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-4-(дифторметокси)-2-(метоксикарбоніламіно)бутаноїл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір:

Метил (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R, 3S, 4S)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамат тетрагідрохлорид (66 мг, 0,096 ммоль), (S)-4-(дифторметокси)-2-(метоксикарбоніламіно) бутанову кислоту (20 мг, 0,088 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (24 мг, і гідроксибензотриазол гідрат (HOBt)(17 мг, 0,125 ммоль) наважували в колбу і додавали безводний N, N-диметилформамід (1 мл). Суміш охолоджували в льодяній бані до 0 °C і в цю суміш через шприц додавали N-метилморфолін (NMM)(58 мг, 0,576 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі.

Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ. 37 мг, (43 %). ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, J=16 Гц, 1H), 7,86-7,66 (m, 10H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,58 (t, J=75,6 Гц, 1H), 5,32 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 6,66-6,25 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,98-3,78 (m, 4H), 3,63 (s, 6H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,70 (brs, 1H), 2,39-1,78 (m, 7H), 1,7-1,40 (m, 2H), 0,99-0,90 (m, 5H), 0,82-0,60 (m, 4H). МС (ESI) m/z 894,16 $[M+H]^+$.

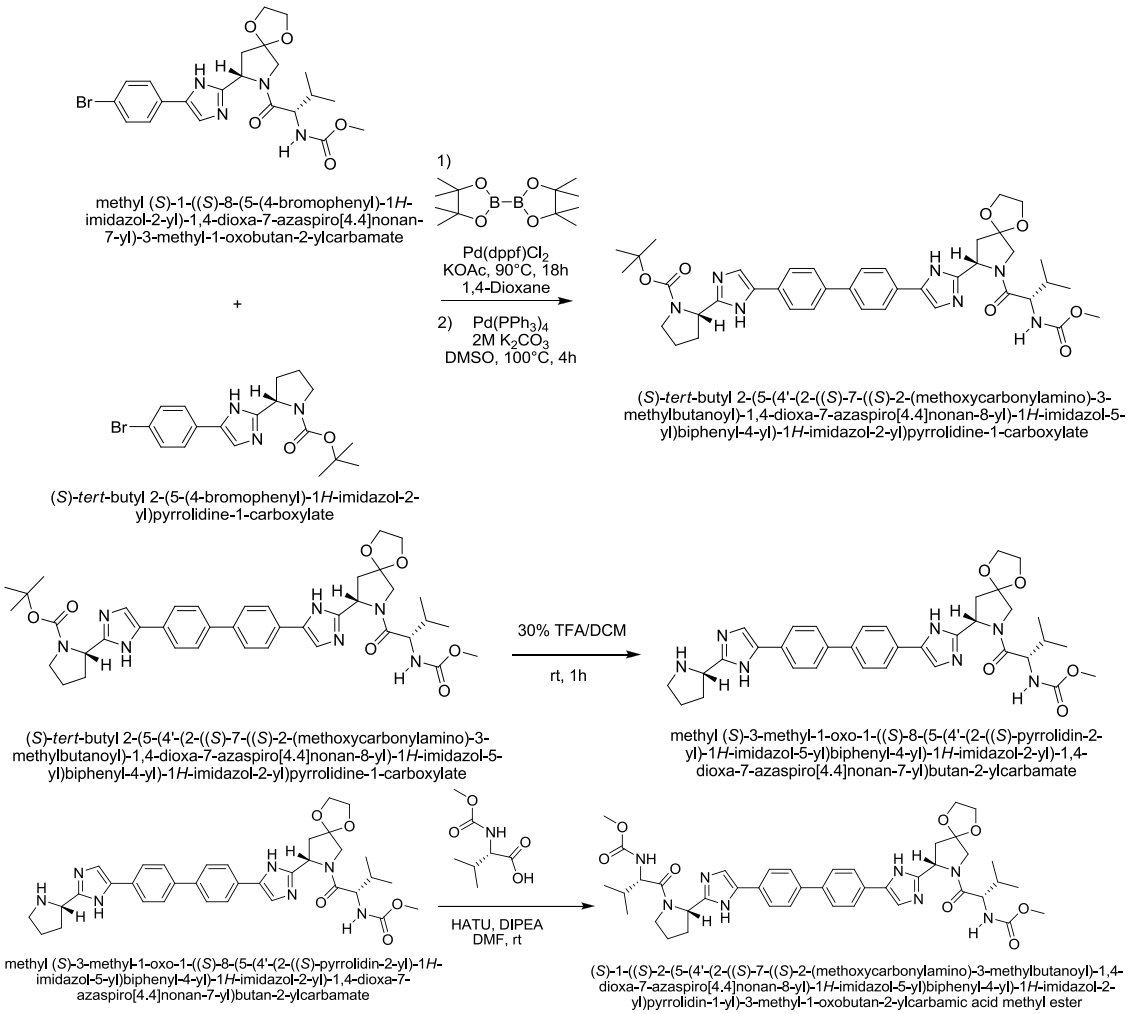
Приклад GJ



(S)-4-(Дифторметокси)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-4-(дифторметокси)-2-(метоксикарбоніламіно)бутаноїл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метилового ефіру. ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,80-7,71 (m, 6H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,56 (t, J=76 Гц, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,93 (brs, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 5H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 2H), 2,07-1,86 (m, 5H), 1,73-1,57 (m, 2H), 1,03-0,9 (m, 4H), 0,77-0,57 (m, 4H). МС (ESI) m/z 894,00 $[M+H]^+$.

Приклад GK



(S)-трет-бутил 2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-8-іл)-1Н-імідазол-5-іл)біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилат:

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-8-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл-карбамінової кислоти метилового ефіру, за виключенням того, що замість метил (S)-1-((S)-6-(5-(6-бромонафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамату і метил (S)-1-((S)-8-(5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-7-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамату застосовували метил (S)-1-((S)-8-(5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-7-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамат (600 мг, 1,182 ммоль) і (S)-трет-бутил 2-(5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилат (510 мг, 1,3 ммоль). Кількість всіх інших реагентів підбирали відповідним чином. 489 мг (56 %).

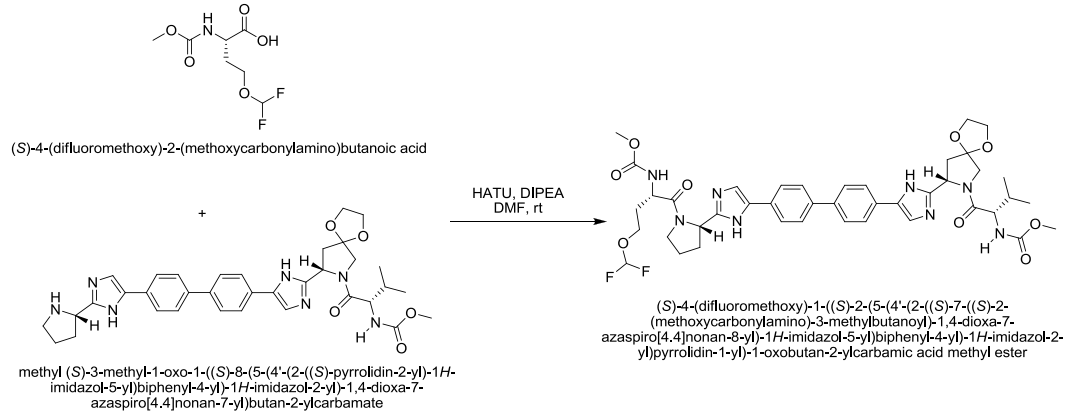
Метил (S)-3-метил-1-оксо-1-((S)-8-(5-(4'-(2-((S)-піролідин-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-7-іл)бутан-2-ілкарбамат:

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (S)-бензил 2-аміно-4-(дифторметокси)бутаноату, за виключенням того, що його перетворювали у вільну основу наступним чином: леткі речовини видаляли і залишок розбавляли в EtOAc і промивали водою з одержанням цільового продукту в водному шарі. Органічний шар знову промивали великою кількістю води, водні солі об'єднували і підлужнювали 50 % розчином NaOH до pH 9. Цільовий продукт потім піддавали оберненій екстракції в шарі EtOAc і водний шар тричі екстрагували із застосуванням EtOAc. Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 і концентрували на роторному випаровувачі з одержанням 290 мг (69 %) цільового продукту в формі вільної основи.

(S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-8-іл)-1Н-імідазол-5-іл)біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір:

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-6-метил-6,7-дигідро-5Н-дибензо[c, e]азепін-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру. ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 7,80 (d, J=8,0 Гц, 1Н), 7,74-7,70 (m, 4Н), 7,66-7,62 (m, 5Н), 7,36-7,31 (m, 2Н), 7,02 (t, J=7,6 Гц, 1Н), 5,24 (m, 2Н), 4,25 (d, J=7,2 Гц, 1Н), 4,17 (d, J=7,6 Гц, 1Н), 4,11-3,85 (m, 8Н), 3,66 (s, 5Н), 3,50-3,45 (m, 1Н), 2,56-2,44 (m, 2Н), 2,36-2,17 (m, 3Н), 2,09-1,99 (m, 3Н), 1,01-0,86 (m, 12Н). МС (ESI) m/z 797,84 $[M+H]^+$.

Приклад GL

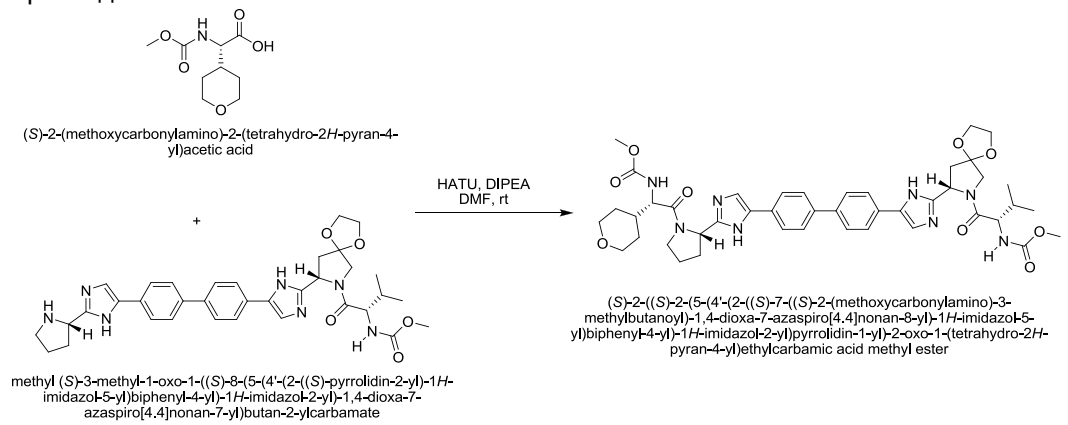


(S)-4-(дифторметокси)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-8-іл)-1Н-імідазол-5-іл)біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір:

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-6-метил-6,7-дигідро-5Н-дибензо[c, e]азепін-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру.

^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 7,69 (d, J=8,0 Гц, 1Н), 7,61-7,57 (m, 4Н), 7,56-7,52 (m, 5Н), 7,28-7,24 (m, 2Н), 6,46 (t, J=7,6 Гц, 1Н), 5,14 (m, 2Н), 4,62 (m, 1Н), 4,24(m, 11Н), 3,64 (s, 5Н), 2,54-2,43 (m, 2Н), 2,36-1,81 (m, 8Н), 099-0,84 (m, 6Н). МС (ESI) m/z 849,76 $[M+]^+$.

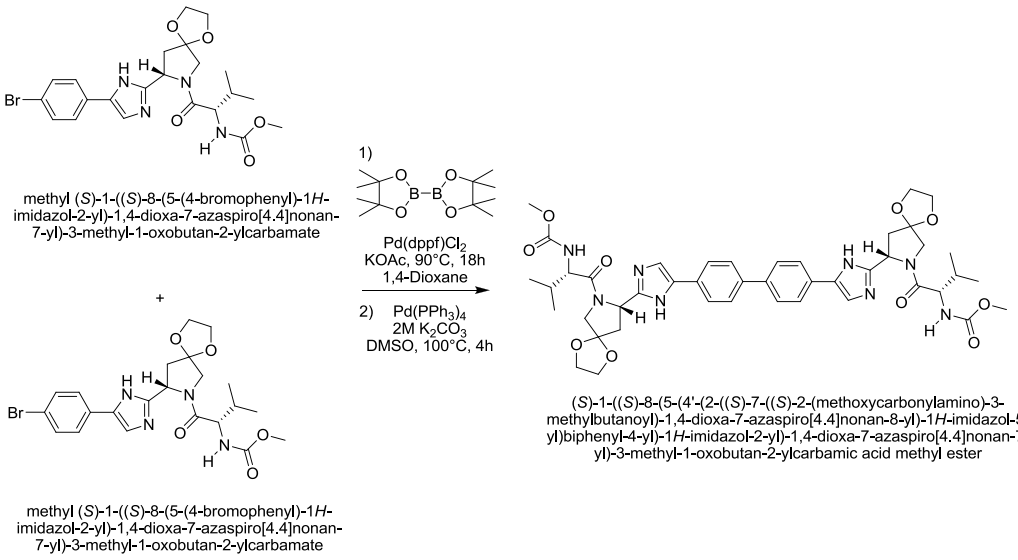
Приклад GM



(S)-2-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(Метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-8-іл)-1Н-імідазол-5-іл)біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-2-оксо-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл) етилкарбамінової кислоти метиловий ефір:

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-6-метил-6,7-дигідро-5Н-дибензо[c, e]азепін-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру. ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 7,68 (d, J=8,0 Гц, 1Н), 7,63-7,50 (m, 8Н), 7,25-7,19 (m, 2Н), 5,1-5,05 (m, 2Н), 4,22 (d, J=8,4 Гц, 1Н), 4,07 (d, J=7,2 Гц, 1Н), 4,01-3,80 (m, 10Н), 3,56 (s, 5Н), 3,36 (s, 1Н), 3,29-3,18 (m, 3Н), 2,46-2,34 (m, 2Н), 2,27-2,07 (m, 3Н), 1,99-1,87 (m, 4Н), 1,54-1,19 (m, 5Н), 0,85-0,76 (m, 6Н). МС (ESI) m/z 839,84 $[M+H]^+$.

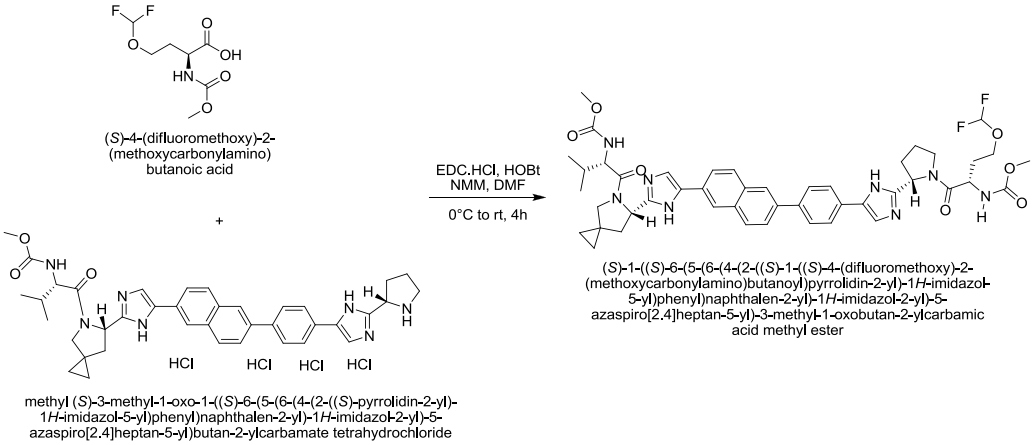
Приклад GN



(S)-1-((S)-8-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-8-іл)-1H-імідазол-5-іл)біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-7-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір:

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (S)-трет-бутил 2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-8-іл)-1H-імідазол-5-іл)біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилата. ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 7,78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,71-7,69 (m, 4H), 7,65-7,61 (m, 5H), 5,23 (t, =8,4 Гц, 2H), 4,17 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,10 (m, 14H), 3,65 (s, 5H), 3,46 (s, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,55-2,44 (m, 4H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,00 (d, J=6,8 Гц, 1H), 0,95-0,85 (m, 12H). МС (ESI) m/z 855,80 $[M+H]^+$.

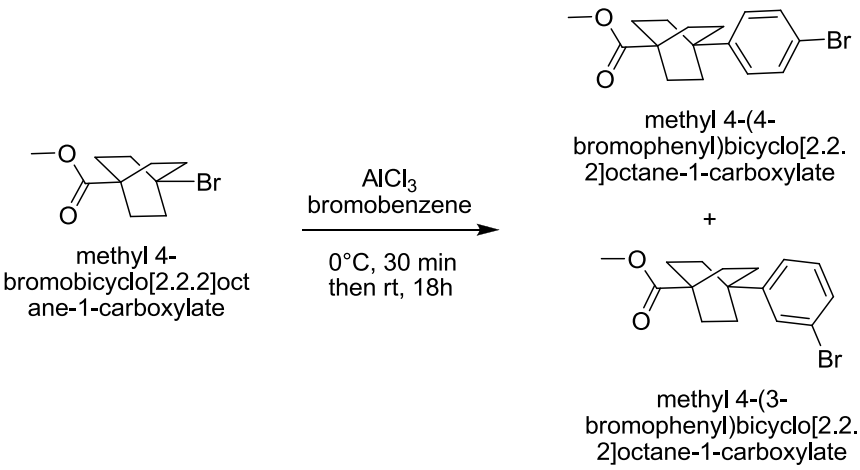
Приклад GO



(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-4-(Дифторметокси)-2-(метоксикарбоніламіно)бутаноїл)піролідин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір:

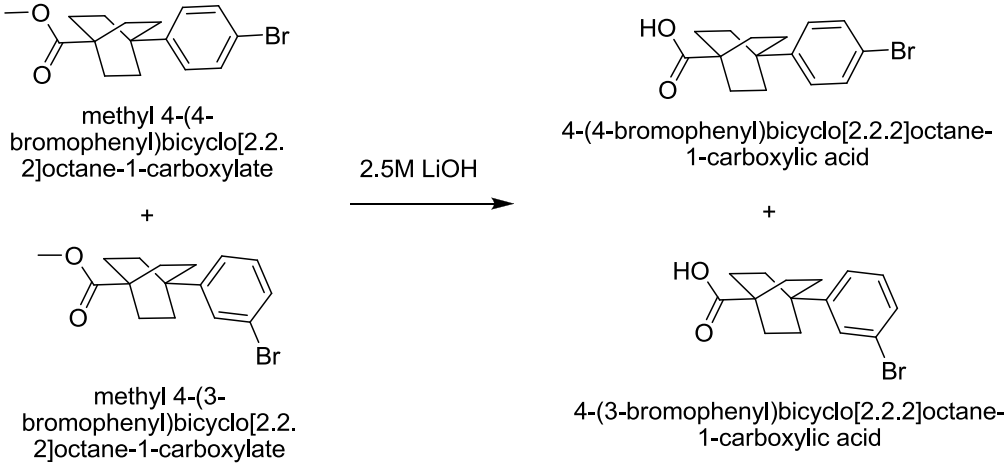
Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-4-(дифторметокси)-2-(метоксикарбоніламіно)бутаноїл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метилового ефіру. ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,00-7,98 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,78-7,55 (m, 8H), 7,37-7,20 (m, 2H), 6,49 (t, J=75,6 Гц, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 4H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,58 (s, 5H), 3,42-3,39 (m, 1H), 2,33-1,77 (m, 9H), 0,94-0,83 (m, 6H), 0,72-0,52 (m, 4H). МС (ESI) m/z 867,86 $[M+H]^+$.

Приклади GP і GQ



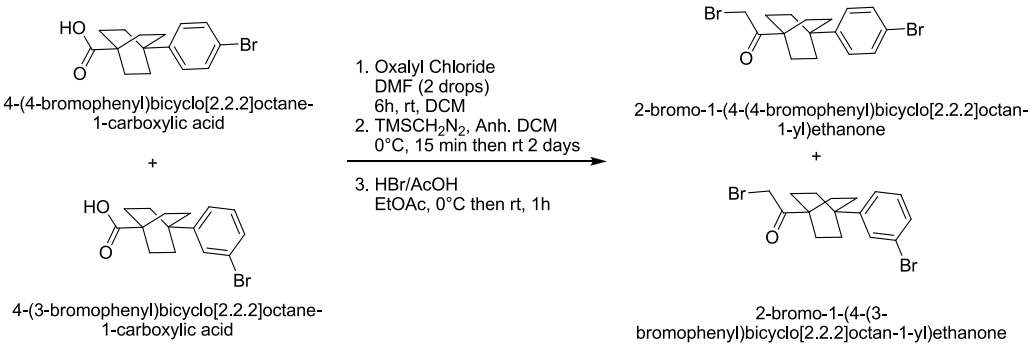
Суміш метил 4-(4-бромфеніл)біцикло[2,2,2]октан-1-карбоксилату і метил 4-(3-бромфеніл)біцикло[2,2,2]октан-1-карбоксилата:

Розчин метил 4-бромбіцикло[2,2,2]октан-1-карбоксилату (1 г, 4,05 ммоль) в безводному бромбензолі (6,75 мл) по краплях додавали в охолоджену до температури льодяної води суспензію алюмінійхлориду (2,16 г, 16,2 ммоль) в бромбензолі (3,25 мл) в атмосфері азоту. Отриману реакційну суміш залишали при перемішуванні в льодяній бані впродовж 30 хвилин, а потім при температурі навколишнього середовища впродовж ночі. Суміш обережно виливали на лід (100 г), додавали концентровану HCl (3,3 мл) і суміш екстрагували в ефірі (4×100 мл). Ефірні екстракти об'єднували, промивали розчином хлориду натрію (100 мл), розділяли і сушили над $MgSO_4$ з одержанням коричневого твердої речовини. Очищення шляхом хроматографії на силікагелі (5 % етилацетат/гексан) давала суміш пари- і метазаміщених похідних. (970 мг, 74 %). (Більш детальний опис процедури в J. Med. Chem., 2009, 52, 6, 1563).



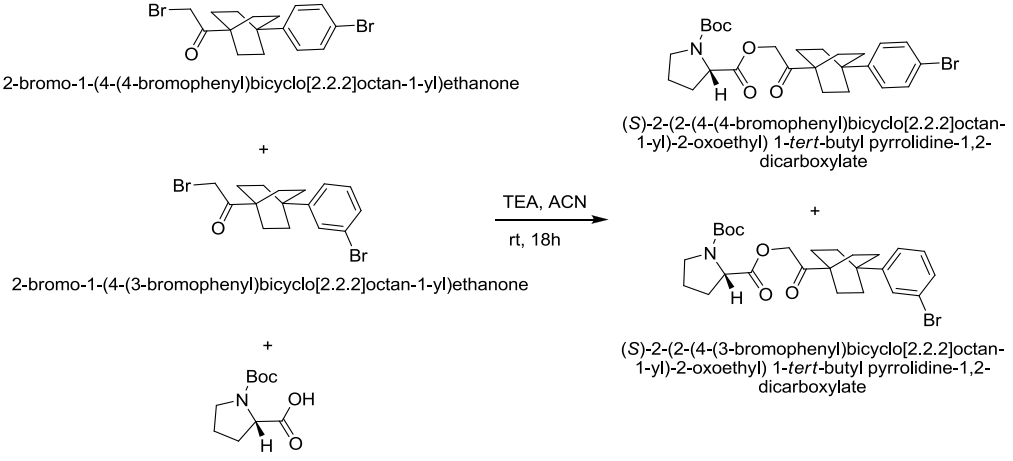
Суміш 4-(4-бромфеніл)біцикло[2,2,2]октан-1-карбонової кислоти і 4-(3-бромфеніл)біцикло[2,2,2]октан-1-карбонової кислоти:

Суміш зазначених в назві сполук готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (1-{3-ацетил-5-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-імідазолідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру. (638 мг, 94 %)



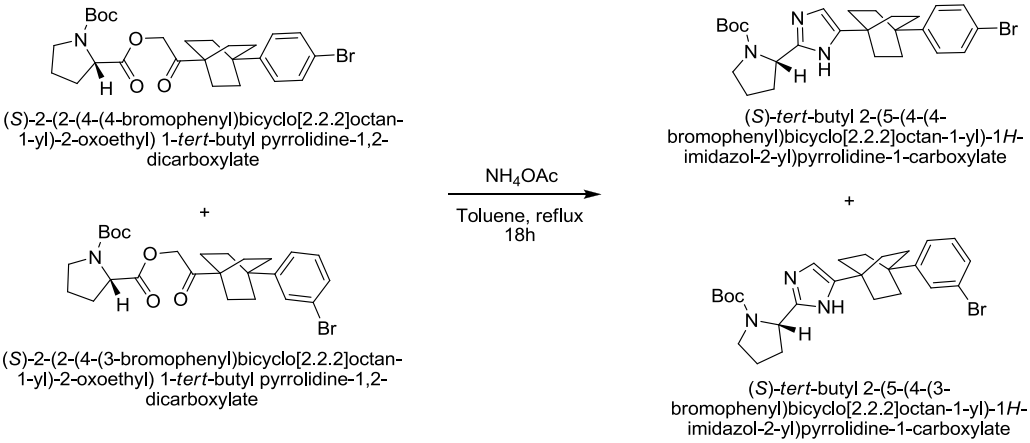
Суміш 2-бром-1-(4-(4-бромфеніл)біцикло[2,2,2]octan-1-іл)етанон і 2-бром-1-(4-(3-бромфеніл)біцикло[2,2,2]октан-1-іл)етанон:

Суміш зазначених в назві сполук готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 2-бром-1-{4-[3-(2-бромацетил)-фенокси]-феніл}-етанону (290 мг, 43 %)



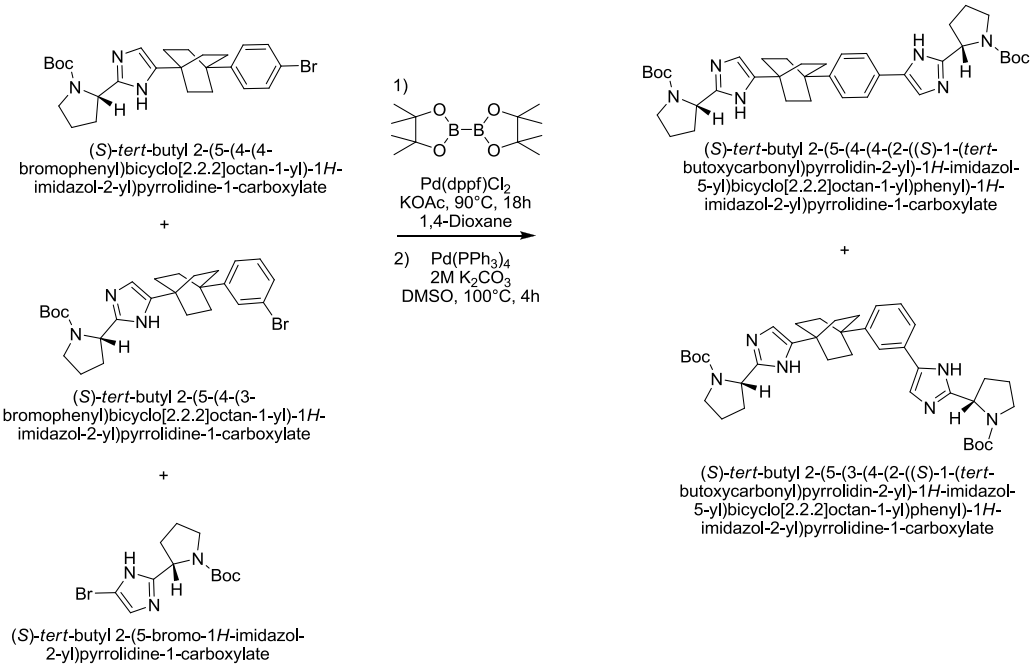
Суміш (S)-2-(2-(4-(4-бромфеніл)біцикло[2,2,2]октан-1-іл)-2-оксоетил) 1-трет-бутил піролідин-1,2-дикарбоксилату і (S)-2-(2-(4-(3-бромфеніл)біцикло[2,2,2]октан-1-іл)-2-оксоетил) 1-трет-бутил піролідин-1,2-дикарбоксилату:

Суміш зазначених в назві сполук готували відповідно до способу, який застосовували для приготування 2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 3-(2-{9-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-5,7-дигідродибензо[c, e]оксепін-3-іл}-2-оксоетил) ефіру 2-трет-бутилового ефіру. (365 мг, 94 %).



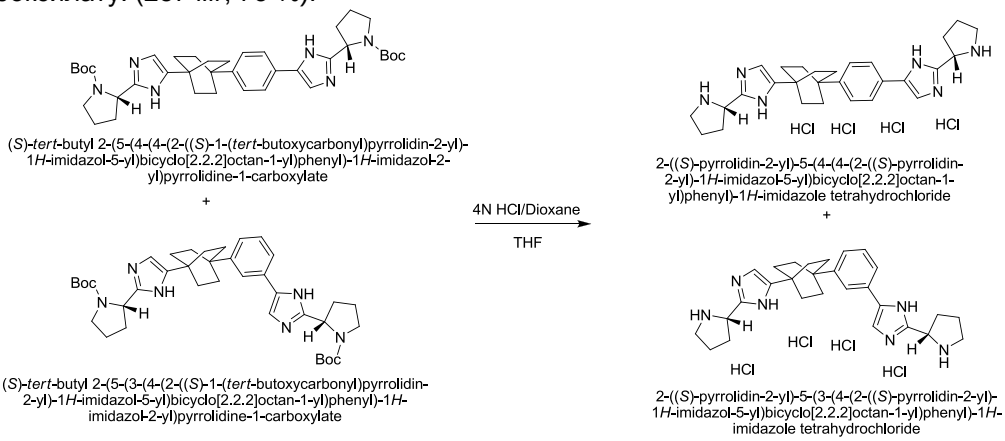
Суміш (S)-трет-бутил 2-(5-(4-(4-бромфеніл)біцикло[2,2,2]октан-1-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилату і (S)-трет-бутил 2-(5-(4-(3-бромфеніл)біцикло[2,2,2]октан-1-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилату:

Суміш зазначених в назві сполук готували відповідно до способу, який застосовували для приготування метил (S)-1-((S)-6-(5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамату. (298 мг, 85 %).



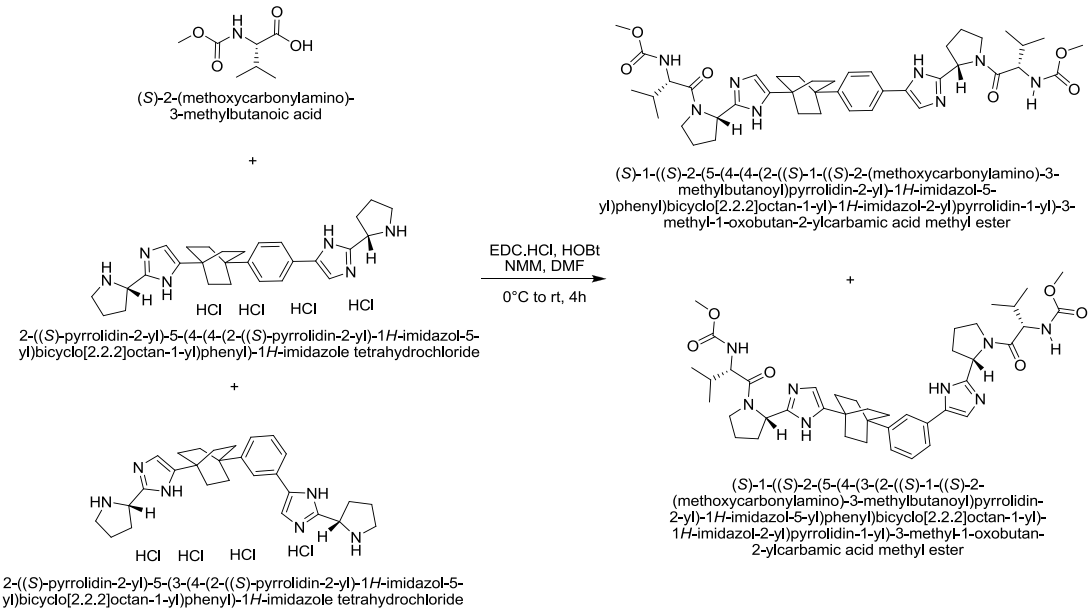
Суміш (S)-трет-бутил 2-(5-(4-(4-(2-((S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)біцикло[2,2,2]октан-1-іл)феніл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилату і (S)-трет-бутил 2-(5-(3-(4-(2-((S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)біцикло[2,2,2]октан-1-іл)феніл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилату

Суміш зазначених в назві сполук готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (S)-трет-бутил 2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нонан-8-іл)-1Н-імідазол-5-іл)біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилату. (287 мг, 73 %).



Суміш 2-((S)-піролідин-2-іл)-5-(4-(4-(2-((S)-піролідин-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)біцикло[2,2,2]октан-1-іл)феніл)-1Н-імідазол тетрагідрохлоридуи 2-((S)-піролідин-2-іл)-5-(3-(4-(2-((S)-піролідин-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)біцикло[2,2,2]октан-1-іл)феніл)-1Н-імідазол тетрагідрохлориду

Суміш зазначених в назві сполук готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (S)-бензил 4-оксопіролідин-2-карбоксилату гідрохлориду.



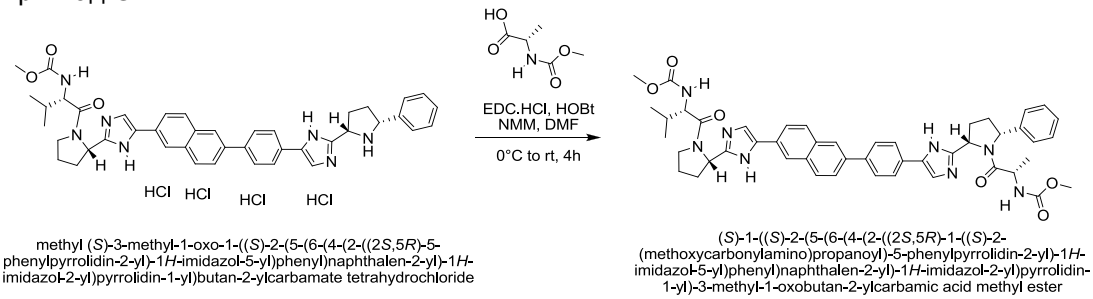
(S)-1-((S)-2-(5-(4-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідин-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)біцикло[2,2,2]октан-1-іл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір:

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-4-(дифторметокси)-2-(метоксикарбоніламіно)бутаноїл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метилового ефіру і відділяли від (S)-1-((S)-2-(5-(4-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідин-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)біцикло[2,2,2]октан-1-іл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метилового ефіру шляхом препаративної ВЕРХ. (41 мг, 23 %) ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 7,63 (d, J=8 Гц, 1Н), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 2Н), 7,42 (s, 1Н), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 2Н), 7,20 (s, 1Н), 7,01-6,95 (m, 1Н), 5,17-5,11 (m, 2Н), 4,24-4,19 (m, 2Н), 4,00-3,96 (m, 2Н), 3,88 – 3,81 (m, 2Н), 3,64 (s, 5Н), 3,54-3,48 (m, 1Н), 2,34-1,96 (m, 10Н), 1,91 (brs, 12Н), 1,01-0,88 (m, 12Н). МС (ESI) m/z 772,56 $[M+H]^+$.

(S)-1-((S)-2-(5-(4-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідин-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)біцикло[2,2,2]октан-1-іл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір:

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-4-(дифторметокси)-2-(метоксикарбоніламіно)бутаноїл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метилового ефіру, і відділяли від (S)-1-((S)-2-(5-(4-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідин-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)біцикло[2,2,2]октан-1-іл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метилового ефіру шляхом препаративної ВЕРХ. (54 мг, 30 %). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 7,66 (s, 1Н), 7,43 (d, J=8 Гц, 2Н), 7,28-7,21 (m, 3Н), 7,01-6,95 (m, 1Н), 5,17-5,11 (m, 2Н), 4,25-4,20 (m, 2Н), 3,99-3,94 (m, 2Н), 3,89-3,81 (m, 2Н), 3,64 (s, 5Н), 3,57-3,45 (m, 1Н), 2,34-1,88 (m, 22Н), 1,02-0,89 (m, 12Н). МС (ESI) m/z 772,96 $[M+H]^+$.

Приклад GR



methyl (S)-3-methyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S,5R)-5-phenylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate tetrahydrochloride

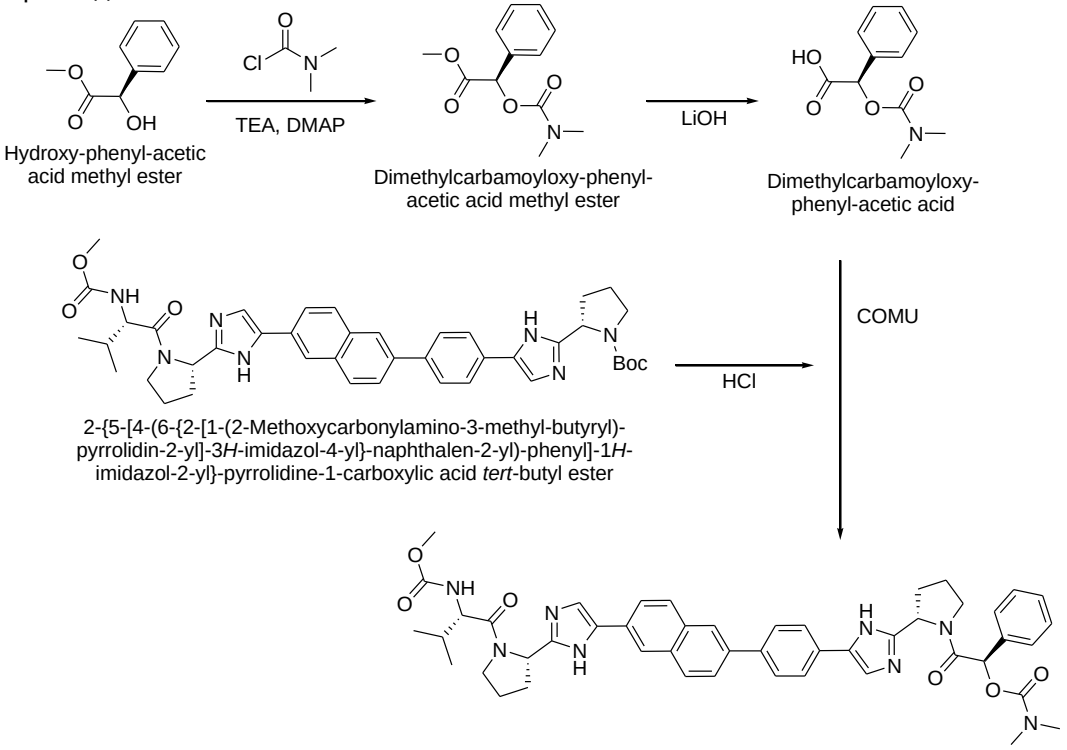
(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S,5R)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)propanoyl)-5-phenylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic acid methyl ester

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S, 5R)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)пропаноїл)-5-фенілпіролідин-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір

Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для приготування (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-4-(дифторметокси)-2-(метоксикарбоніламіно)бутаноїл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метилового ефіру.

^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,9-7,77 (m, 8H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,17-6,99 (m, 2H), 5,49-5,36 (m, 2H), 5,23 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,27-4,21 (m, 2H), 4,04-3,99 (m, 1HN, 3,93-3,87 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,66 (s, 4H), 2,68-2,48 (m, 2H), 2,39-2,20 (m, 4H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 1H), 1,04-0,96 (m, 4H), 0,93 (d, J=6,8 Гц, 2H), 0,70 (d, J=6,8 Гц, 2H). МС (ESI) m/z 837,92 $[M+H]^+$.

Приклад GS



Hydroxy-phenyl-acetic acid methyl ester

Dimethylcarbamoyloxy-phenyl-acetic acid methyl ester

Dimethylcarbamoyloxy-phenyl-acetic acid

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

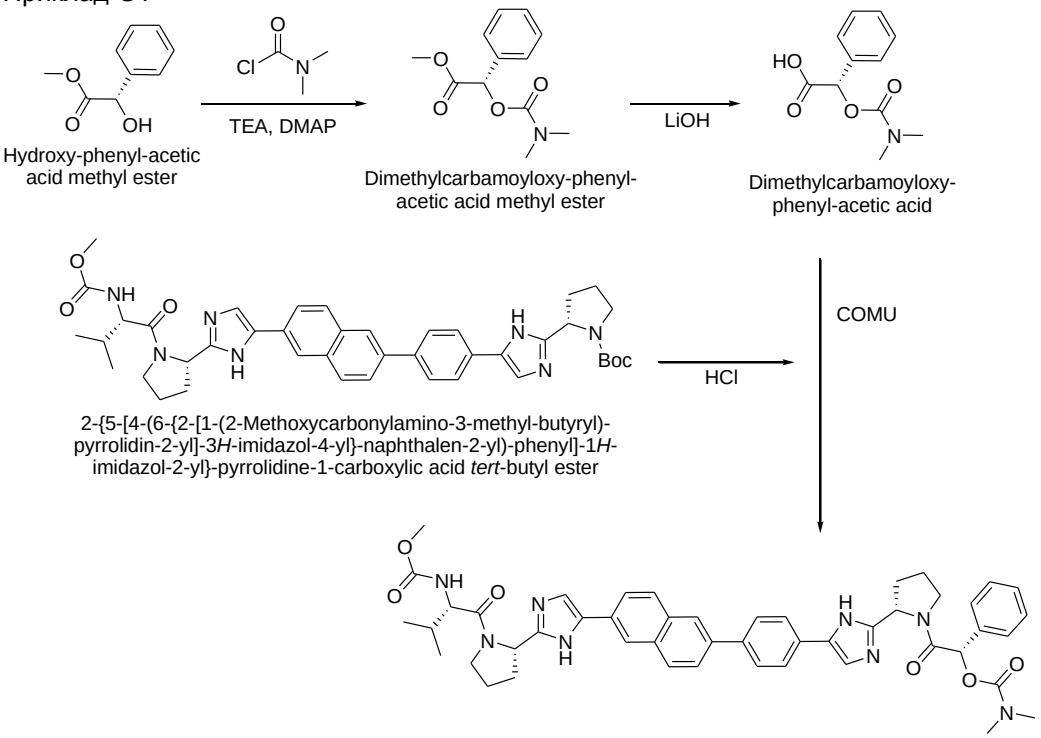
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Dimethylcarbamoyloxy-2-phenyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

Диметилкарбамоїлоксифенілоцтова кислота: До гідроксилфенілоцтової кислоти метилового ефіру (500 мг) в ТГФ (10 мл) додавали диметилкарбамоїлхлорид (304 мкл), TEA (503 мкл) і DMAP (37 мг). Після перемішування впродовж ночі при кімнатній температурі, суміш розбавляли в етилацетаті (150 мл). Органічну фазу промивали 1 N HCl (1 × 100 мл) і насиченим бікарбонатом натрію (1 × 100 мл) і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника отриману тверду речовину розчиняли в ТГФ (6 мл). До розчину додавали 2 М LiOH (3 мл). Після перемішування впродовж 90 хвилин при кімнатній температурі реакційну суміш підкислювали 2 N HCl (3,2 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (50 мл). Органічну фазу сушили на сульфаті натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням диметилкарбамоїлокси-фенілоцтової кислоти (561 мг, 83 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-диметилкарбамоїлокси-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (40 мг) в метанолі (0,5 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (0,5 мл). Суміш перемішували впродовж 2 годин, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До цього сирого аміну в ДМФА (1 мл) додавали DIEA (14 мкл). Після повного розчинення матеріалу додавали диметилкарбамоїлоксифенілоцтову кислоту (12 мг) і (1-ціано-2-етокси-2-оксоетилиденаміноокси)диметиламіноморфоліно-карбения гексафторфосфат (COMU, 23 мг). Після перемішування впродовж 30 хвилин реакційну суміш очищали препаративною ВЕРХ(10-

60 % MeCN-H_2O; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) з одержанням зазначеного в назві продукту (22 мг, 48 %). ^{1}H ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) δ: 8,22-8,05 (m, 2H), 7,92-7,69 (m, 9H), 7,56-7,44 (m, 6H), 6,08-5,92 (d, 1H), 5,27-5,20 (m, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,13-4,00 (m, 2H), 3,90-3,68 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,92-2,90 (m, 6H), 2,47-1,96 (m, 10H), 1,05-0,91 (m, 6H); МС (ESI) m/z 837,3 $[M+H]^+$.

Приклад GT



Hydroxy-phenyl-acetic acid methyl ester

Dimethylcarbamoyloxy-phenyl-acetic acid methyl ester

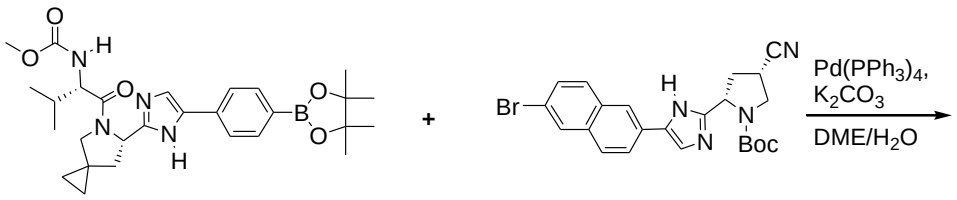
Dimethylcarbamoyloxy-phenyl-acetic acid

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Dimethylcarbamoyloxy-2-phenyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

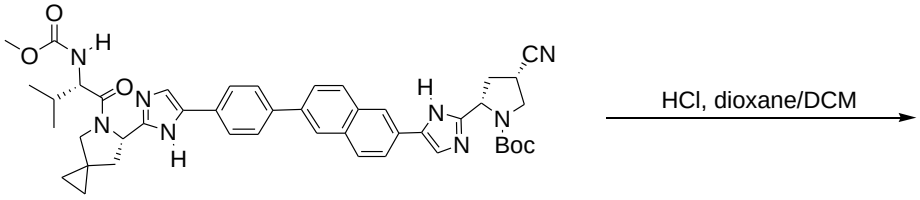
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-диметилкарбамоїлокси-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували відповідно до способу, який застосовували для [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-диметилкарбамоїлокси-2-феніл-ацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад 6), (20 мг, 43 %). ^{1}H ЯМР (MeOH-d4, 400 МГц) δ: 8,21-8,04 (m, 2H), 7,93-7,89 (m, 3H), 7,81-7,68 (m, 5H), 7,53-7,41 (m, 7H), 6,10-5,78 (d, 1H), 5,28-5,21 (m, 2H), 4,28-4,26 (m, 1H), 4,03-3,81 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,62-3,45 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 6H), 2,42-1,90 (m, 10H), 1,01-0,89 (m, 6H); МС (ESI) m/z 837,5 $[M+H]^+$.

Приклад GU

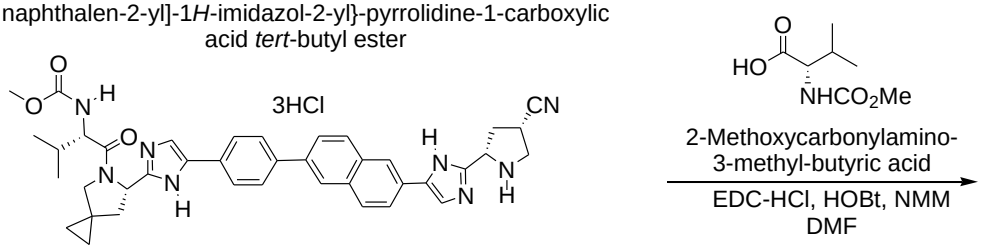


[2-Methyl-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

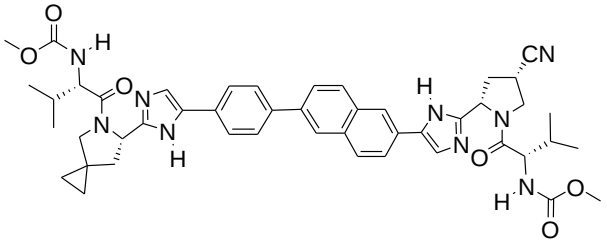
2-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



4-Cyano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-Cyano-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester-*tris*-hydrochloride



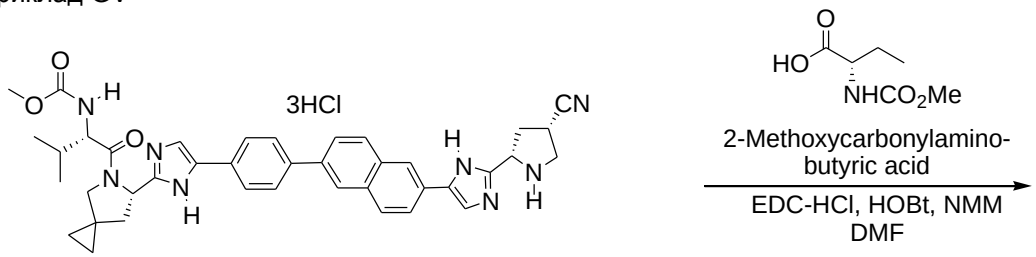
[1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-Cyano-1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

4-ціано-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: [2-метил-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (997 мг, 1,91 ммоль), 2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, $Pd(PPh_3)_4$ (184 мг, 0,159 ммоль) і K_2CO_3 (2 М в H_2O, 1,9 мл, 3,8 ммоль) змішували в 1,2-диметоксіетані (16 мл). Реакційну суміш дегазували барботованим N_2 впродовж 10 хвилин, потім нагрівали з дефлегмуванням впродовж 3,5 год. Після нагрівання реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і промивали H_2O і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, потім фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали із застосуванням хроматографічної колонки з силікагелім 0 %-100 % (10 % МеОН/ДХМ)/EtOAc з одержанням зазначеної в назві сполуки (641 мг, 51 %).

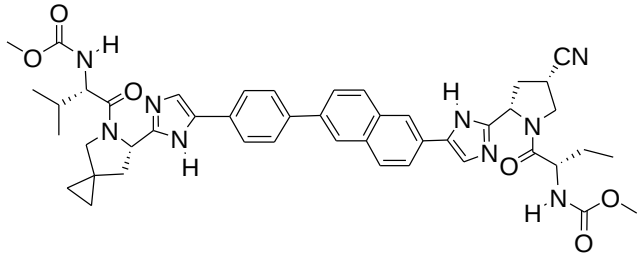
(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-ціанопіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефіртрисгідрохлорид: 4-ціано-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (639 мг, 0,816 ммоль) розчиняли в ДХМ (8 мл) і додавали 4,0 М HCl в діоксані (2 мл, 8 ммоль). Після перемішування впродовж 37 хвилин. Тверду речовину відфільтровували і сполоскували EtOAc, в результаті чого отримували зазначену в назві сполуку (597 мг, 92 %).

[1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-ціано-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-Метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (40 мг, 0,227 ммоль) EDC-HCl (44 мг, 0,227 ммоль) і HOBt (32 мг, 0,237 ммоль) змішували в ДМФА (2 мл) і перемішували впродовж 20 хвилин при кімнатній температурі. Додавали (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-ціанопіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру-трисгідрохлорид (150 мг, 0,189 мг). Реакційну суміш охолоджували до 0 ˚С і по краплях додавали NMM (0,104 мл, 0,947 ммоль). Через 1,5 год. реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 30 хвилин суміш розбавляли EtOAc і промивали $NaHCO_3$, а потім сумішшю 1:1 розчин хлориду натрію/5М NaOH. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, потім фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (18 мг, 11 %). МС (ESI) m/z 840 $[M+H]^+$.

Приклад GV



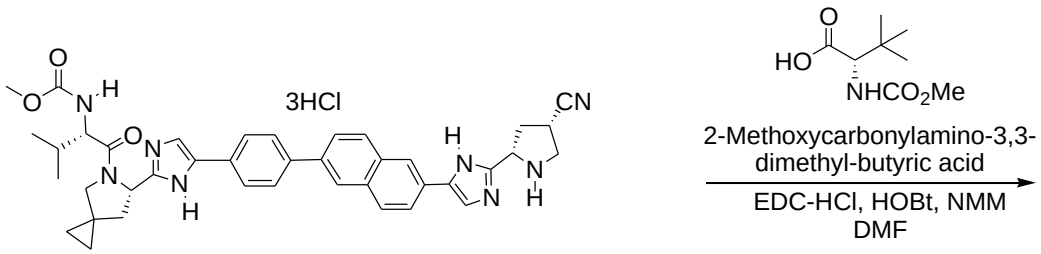
(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-Cyano-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester-*tris*-hydrochloride



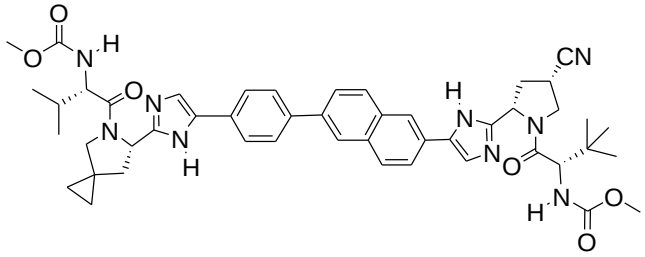
[1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-Cyano-1-(2-methoxycarbonylamino-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-ціано-1-(2-метоксикарбоніламіно-бутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-Метоксикарбоніламіно-масляну кислоту (37 мг, 0,227 ммоль) EDC-HCl (44 мг, 0,227 ммоль) і HOBt (32 мг, 0,237 ммоль) змішували в ДМФА (2 мл) і перемішували впродовж 20 хвилин при кімнатній температурі. Додавали (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-ціанопіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру трисгідрохлорид (150 мг, 0,189 мг). Реакційну суміш охолоджували до 0 ˚С і по краплях додавали NMM (0,104 мл, 0,947 ммоль). Через 1,5 годин. реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 30 хвилин суміш розбавляли EtOAc і промивали $NaHCO_3$, а потім сумішшю 1:1 розчин хлориду натрію/5М NaOH. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, потім фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (85 мг, 54 %). МС (ESI) m/z 826 $[M+H]^+$.

Приклад GW



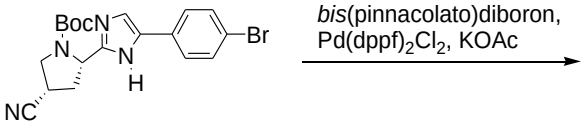
(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-Cyano-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester-*tris*-hydrochloride



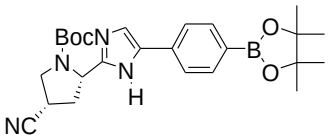
[1-(4-Cyano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2,2-dimethyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(4-ціано-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2,2-диметилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-Метоксикарбоніламіно-3,3-диметилмасляну кислоту (37 мг, 0,227 ммоль) EDC-HCl (44 мг, 0,227 ммоль) і HOBt (32 мг, 0,237 ммоль) змішували в ДМФА (2 мл) і перемішували впродовж 20 хвилин при кімнатній температурі. Додавали (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-ціано-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру трис-гідрохлорид (150 мг, 0,189 мг). Реакційну суміш охолоджували до 0 ˚С і NMM (0,104 мл, 0,947 ммоль) по краплях додавали. Через 1,5 год. реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 30 хвилин суміш розбавляли EtOAc і промивали $NaHCO_3$, а потім сумішшю 1:1 розчин хлориду натрію/5М NaOH. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, потім фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (77 мг, 48 %). МС (ESI) m/z 855 $[M+H]^+$.

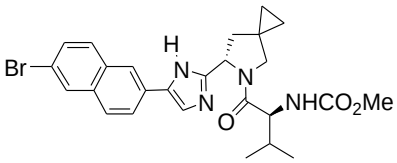
Приклад GX



2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

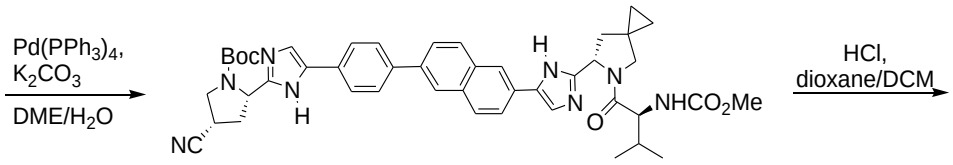


+

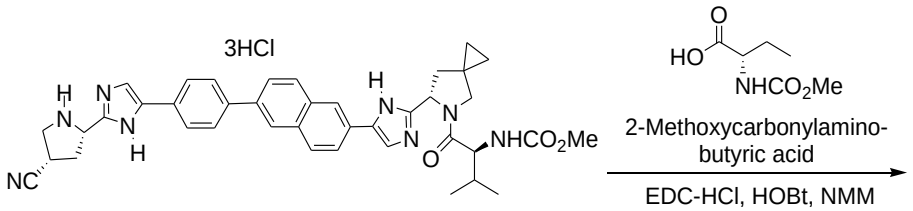


4-Cyano-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

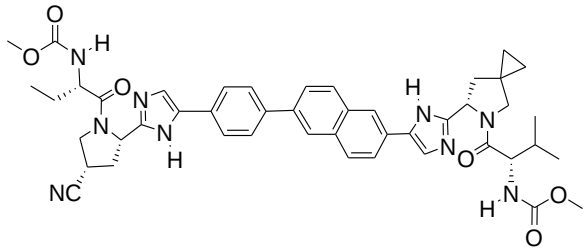
(1-{6-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



4-Cyano-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



(1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-Cyano-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-phenyl}-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester *tris*-hydrochloride



[1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-Cyano-1-(2-methoxycarbonylamino-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

4-ціано-2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-ціанопіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (2,895 г, 6,94 ммоль), біс(пінаколато)дибор (2,64 г, 10,41 ммоль), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (254 мг, 0,347 ммоль) і KOAc (2,04 г, 20,82 ммоль) змішували в діоксані і дегазували впродовж 12 хвилин барботованим N_2. Реакційну суміш потім перемішували при 90 °С впродовж 18 год., охолоджували до кімнатної температури і розбавляли EtOAc. Органічну суміш промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, після чого сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (50-100 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (1,56 г, 48 %).

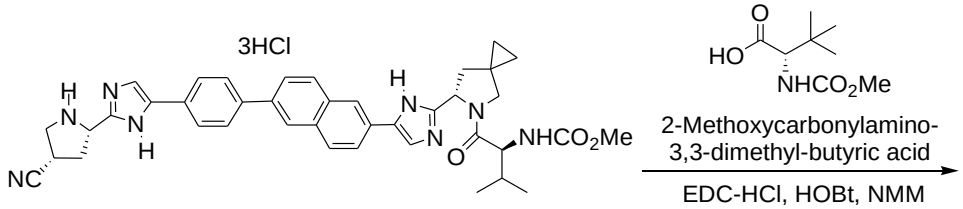
4-ціано-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 4-ціано-2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,990 г, 2,13 ммоль), (1-{6-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (1,007 г, 1,92 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (222 мг, 0,192 ммоль) і

K_2CO_3 (2,0 М в H_2O, 2,1 мл, 4,2 ммоль) змішували в 1,2-диметоксиметані. Суміш дегазували впродовж 10 хвилин барботованим N_2, потім нагрівали з дефлегмуванням впродовж 4 год., після чого охолоджували. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, після чого сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім 2 % MeOH/ДХМ, потім 4 % MeOH/ДХМ) з одержанням цільової сполуки (1,028 г, 68 %).

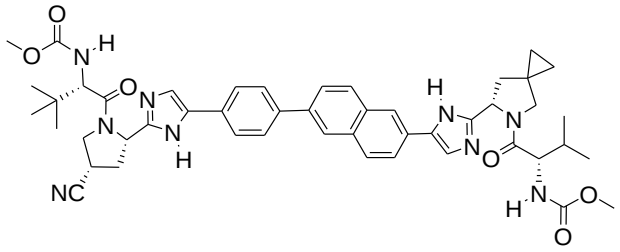
(1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-ціано-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру трис-гідрохлорид: розчин 4-ціано-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,000 г, 1,28 ммоль) в ДХМ (16 мл) обробляли HCl (4,0 М в діоксані, 3,2 мл, 12,8 ммоль). Через 2,5 год. тверду речовину відфільтровували і змивали EtOAc з одержанням цільової сполуки (1,004 г, 99 %).

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-ціано-1-(2-метоксикарбоніламінобутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-2-Метоксикарбоніламіномасляну кислоту (37 мг, 0,227 ммоль) EDC-HCl (44 мг, 0,227 ммоль) і HOBt (32 мг, 0,237 ммоль) змішували в ДМФА (2 мл) і перемішували впродовж 20 хвилин при кімнатній температурі. Додавали (1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-ціанопіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру трис-гідрохлорид (150 мг, 0,189 мг). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і NMM (0,104 мл, 0,947 ммоль) по краплях додавали. Через 1,5 год. реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 30 хвилин суміш розбавляли EtOAc і промивали $NaHCO_3$, потім розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, потім фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (78 мг, 49 %). МС (ESI) m/z 826 $[M+H]^+$.

Приклад GY



(1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-Cyano-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-phenyl}-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester *tris*-hydrochloride

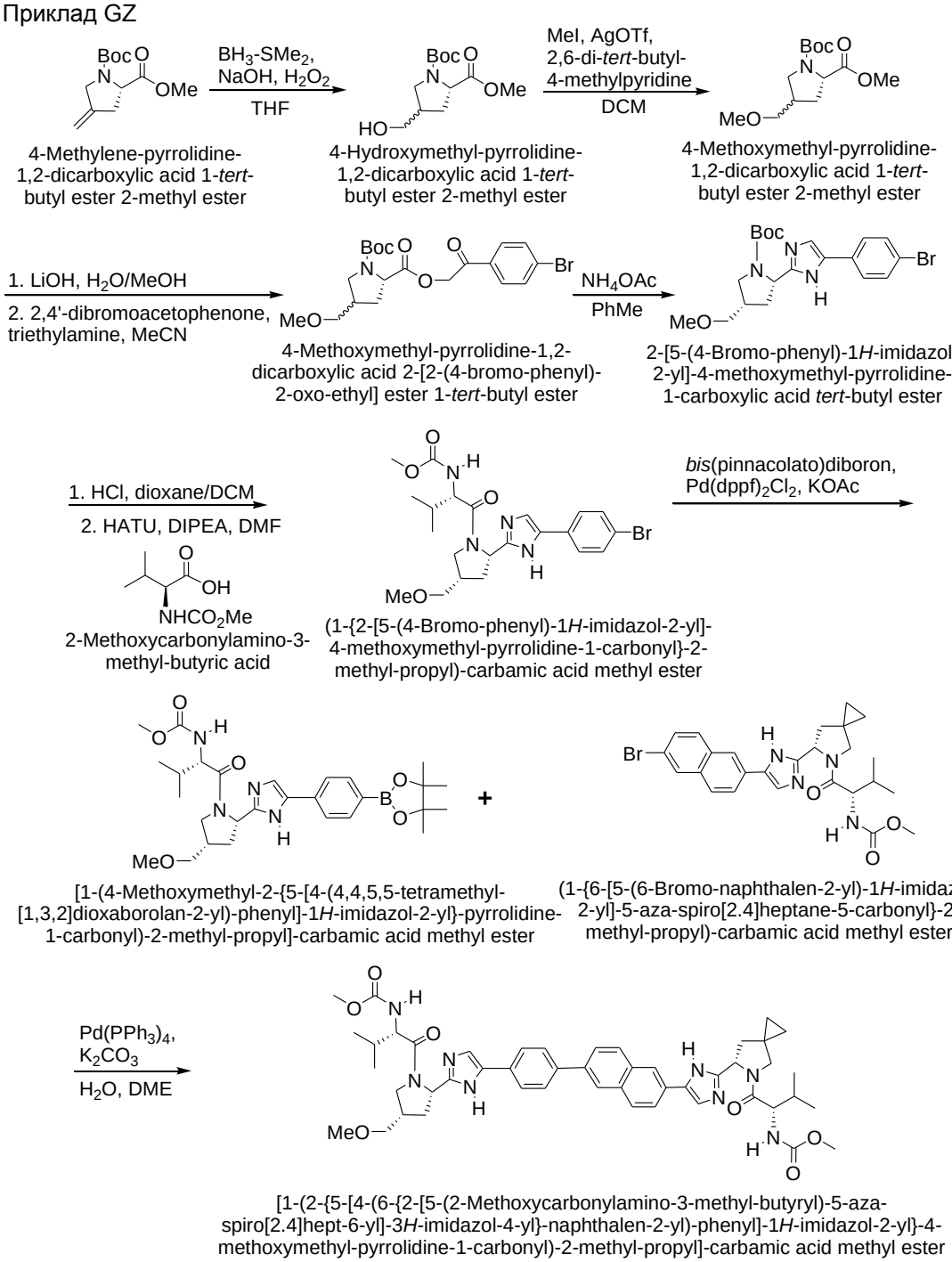


[1-(4-Cyano-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2,2-dimethyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(4-ціано-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2,2-диметилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-Метоксикарбоніламіно-3,3-диметилмасляну кислоту (43 мг, 0,227 ммоль) EDC-HCl (44 мг, 0,227 ммоль) і HOBt (32 мг, 0,237 ммоль) змішували в ДМФА (2 мл) і перемішували впродовж 20 хвилин при кімнатній температурі. Додавали (1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-ціано-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру трис-гідрохлорид (150 мг, 0,189 мг). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і по краплях додавали NMM (0,104 мл, 0,947 ммоль). Через 20 реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 30 хвилин суміш розбавляли EtOAc і промивали $NaHCO_3$, потім розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, потім

фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (73 мг, 45 %). МС (ESI) m/z 854 $[M+H]^+$.

Приклад GZ



4-Methylene-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester

4-Hydroxymethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester

4-Methoxymethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester

4-Methoxymethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(4-bromo-phenyl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester

2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[1-(4-Methoxymethyl-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

(1-{6-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

4-Гідроксиметилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутиловий ефір 2-метиловий ефір: 4-Метилен-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-метилового ефіру (4,48 г, 19,71 ммоль) розчиняли в ТГФ (100 мл) і перемішуваний розчин охолоджували до 0 ˚С. Додавали комплекс борандиметилсульфід (1,9 мл, 19,7 ммоль) і дозволяли реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури. Через 16 год. по краплях додавали воду до припинення виділення бульбашок. Перемішувану суміш потім охолоджували до 0 ˚С по краплях додавали водний NaOH (5М в H_2O, 5,3 мл, 26,6 ммоль), потім H_2O_2 (30 мас. % в H_2O, 6,0 мл, 58,5 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали до 50 ˚С. Через 30 хвилин, суміш розбавляли етиловим ефіром і промивали водою і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (25-75 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (2,08 г, 41 %).

4-Метоксиметилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутиловий ефір 2-метиловий ефір: 4-Гідроксиметил-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-метилового ефіру (861 мг, 3,32 ммоль) розчиняли в ДХМ (6,6 мл), потім додавали 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпіридин (1,023 г, 4,98 ммоль) і AgOTf (938 мг, 3,65 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 ˚С і додавали йодометан (0,25 мл, 3,98 ммоль). Через 4 хвилин реакційну суміш розбавляли ДХМ і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували з одержанням залишку, який розчиняли в діетиловому ефірі. Органічний розчин промивали 10 % HCl і розчином хлориду натрію, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (20-80 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (479 мг, 53 %).

4-Метоксиметилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір: 4-Метоксиметилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-метилового ефіру (461 мг, 1,68 ммоль) розчиняли в MeOH (17 мл) і додавали LiOH (1 M в H_2O, 8,5 мл, 8,5 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 5 год. MeOH видаляли при зниженому тиску. Водний розчин вливали в розділювальну лійку, розбавляли 1 M HCl (9 мл, 9 ммоль) і екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні фракції сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в MeCN (17 мл) і обробляли 2,4'-дибромоacetophenone (514 мг, 1,85 ммоль) і триетиламіном (0,258 мл, 1,85 ммоль). Після перемішування впродовж 2 год. Розчинник видаляли і тверду речовину суспендували в EtOAc. Органічний шар промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (15-35 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (746 мг, 97 %).

2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-Метоксиметилпіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 4-Метоксиметилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (746 мг, 1,63 ммоль) розчиняли в PhMe (16 мл) і обробляли NH_4OAc (2,52 г, 32,7 ммоль). Перемішувану суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 19 год., потім охолоджували до кімнатної температури і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (35-65 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (334 мг, 47 %).

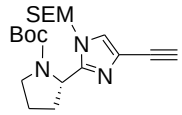
(1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-Метоксиметилпіролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-Метоксиметил-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (334 мг, 0,765 ммоль) розчиняли в ДХМ (4 мл) і обробляли HCl (4,0M в діоксані, 0,960 мл, 3,83 ммоль). Через 2,5 год. Розчин концентрували і залишок обробляли 2-Метоксикарбоніламіно-3-метилмасляною кислотою (146 мг, 0,832 ммоль) і HATU (316 мг, 0,832 ммоль). Тверді речовини суспендували в ДМФА (4 мл) і охолоджували реакційну суміш до 0 ˚С, після чого по краплях додавали триетиламін (0,67 мл, 3,83 ммоль). Через 30 хвилин суміш нагрівали до кімнатної температури. Через ще 1 год. її розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію., потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (80-100 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (369 мг, 98 %).

[1-(4-Метоксиметил-2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-Метоксиметилпіролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (348 мг, 0,705 ммоль), біс(пінаколато)дибор (269 мг, 1,06 ммоль), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (52 мг, 0,0705 ммоль) і KOAc (208 г, 2,12 ммоль) змішували в діоксані і дегазували впродовж 12 хвилин барботованим N_2. Реакційну суміш потім перемішували при 90 ˚С впродовж 18 годин, охолоджували до кімнатної температури і розбавляли EtOAc. Органічну суміш промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, після чого сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (80-100 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (297 мг, 78 %).

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3H-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-4-метоксиметилпіролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: [1-(4-Метоксиметил-2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (132 мг, 0,244 ммоль), (1-{6-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-

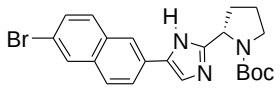
карбамінової кислоти метилового ефіру (154 мг, 0,293 ммоль) $Pd(PPh_3)_4$ (28 мг, 0,0244 ммоль) і K_2CO_3 (2M в H_2O, 0,488 мл, 0,976 ммоль) змішували в 1,2-диметоксіетані (5 мл). Суміш дегазували барботованим N_2 впродовж 12 хвилин, потім нагрівали до 85 ˚C впродовж 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли EtOAc, потім промивали водою і розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (118 мг, 56 %). МС (ESI) m/z 859 $[M+H]^+$.

Приклад НА

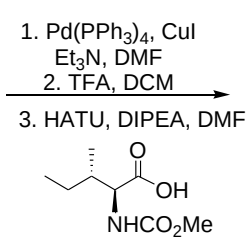


2-[4-Ethynyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

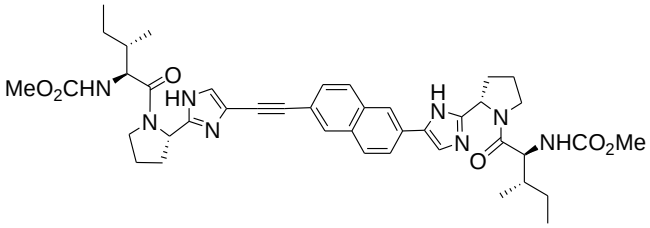
+



2-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



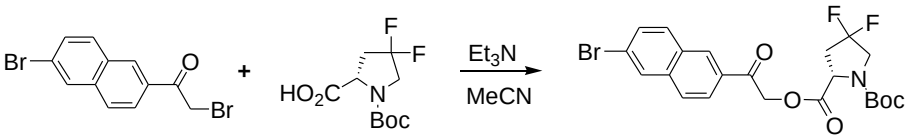
2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-pentanoic acid



(1-{2-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-pentanoyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-ylethynyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-butyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[4-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилпентаноїл)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-ілетиніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилбутил)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[4-етиніл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (192 мг, 0,490 ммоль), 2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (260 мг, 0,588 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (57 мг, 0,0490 ммоль), CuI (19 мг, 0,0980 ммоль) і Et_3N (0,683 мл, 4,90 ммоль) змішували в ДМФА (5 мл). Перемішувану реакційну суміш дегазували впродовж 10 хвилин, потім нагрівали до 80 ˚C впродовж 3 год., після чого її розбавляли EtOAc, промивали H_2O і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (45-75 % EtOAc/Hex) з одержанням нафтилалкінової сполуки (147 мг, 40 %). Цей продукт розчиняли в ДХМ (10 мл) і обробляли ТФА (5 мл). Після перемішування впродовж 20 год. суміш концентрували. Залишок перетворювали у вільну основу, потім обробляли 2-Метоксикарбоніламіно-3-метилпентаноєвої кислотою (52 мг, 0,276 ммоль), HATU (84 мг, 0,222 ммоль) і ДМФА (2 мл). Перемішувану суміш охолоджували до 0 ˚C і по краплях додавали DIPEA (0,160 мл, 0,923 ммоль). Реакційній суміші дозволяли дійти до кімнатної температури повільно. Через 30 годин, додавали 6 капель 5 М NaOH і перемішували суміш впродовж 20 хвилин, після чого розбавляли EtOAc і промивали 1М LiOH і розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (33 мг, 22 %). МС (ESI) m/z 765 $[M+H]^+$.

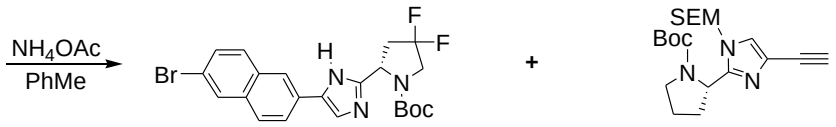
Приклад НВ



2-Bromo-1-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-ethanone

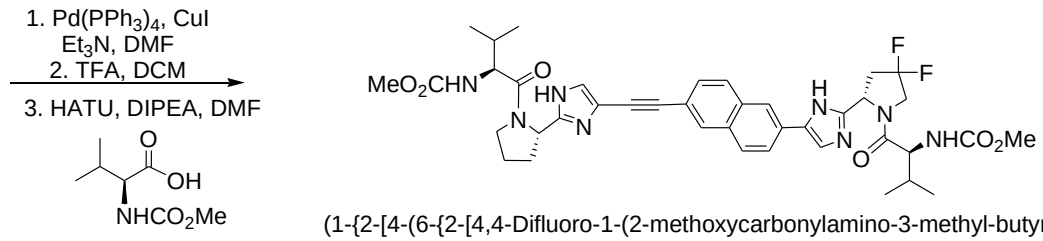
4,4-Difluoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester

4,4-Difluoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester



2-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4,4-difluoro-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[4-Ethynyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

(1-{2-[4-(6-{2-[4,4-Difluoro-1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-ylethynyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

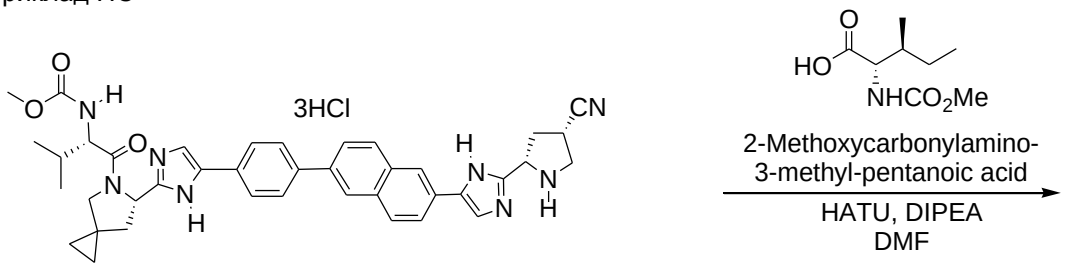
4,4-дифторпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(6-бромнафталін-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір: 2-бром-1-(6-бромнафталін-2-іл)-етанон (1 г, 3,07 ммоль) і 4,4-дифторпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (849 мг, 3,38 ммоль) суспендували в MeCN (15 мл) і обробляли Et_3N (0,45 мл, 3,22 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш концентрували. Отриманий залишок розчиняли в EtOAc і промивали водою, насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий матеріал очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (0 % - 20 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (1,27 г, 83 %).

2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4,4-дифторпіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 4,4-дифторпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(6-бромнафталін-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутилового ефіру (1,2 г, 2,41 ммоль) обробляли NH_4OAc (3,72 г, 96,4 ммоль) і PhMe (48 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при перемішуванні впродовж 18 год. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію. Фільтрування і концентрування давали неочищений залишок, який очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (20-60 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (803 мг, 70 %).

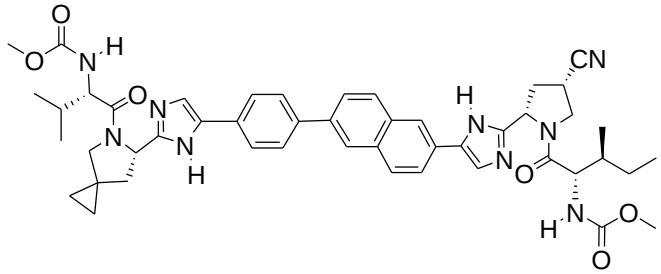
(1-{2-[4-(6-{2-[4,4-дифтор-1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-нафталін-2-ілетиніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[4-етиніл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (199 мг, 0,508 ммоль), 2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4,4-дифторпіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (364 мг, 0,762 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (118 мг, 0,102 ммоль), CuI (19 мг, 0,102 ммоль) і триетиламін (0,71 мл, 5,08 ммоль) суспендували в ДМФА (5 мл). Реакційну суміш дегазували барботованим N_2, потім нагрівали до 80 ˚С впродовж 4 год. Після цього суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і промивали водою, насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий матеріал очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (50 % - 100 % EtOAc/Hex) з одержанням нафтилалкіну (284 мг, 71 %). Порцію цього матеріалу (123 мг, 0,156 мг) розчиняли в EtOH (4 мл) і обробляли конц. HCl. Реакційну суміш перемішували при дефлегмуванні впродовж 18 год. Потім розчин концентрували. Отриманий залишок обробляли 2-Метоксикарбоніламіно-3-метилмасляною кислотою (60 мг, 0,343 ммоль) і HATU (130 мг, 0,343 ммоль), суспендували в ДМФА (3 мл) і охолоджували до 0 ˚С. по краплях додавали DIPEA

(0,272 мл, 1,56 ммоль). Після перемішування впродовж 4 год. Додавали NaOH (5M в H_2O, 0,300 мл, 1,5 ммоль). Цю суміш перемішували впродовж 3 год., після чого розбавляли EtOAc і промивали 1 M LiOH (2x), потім розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок потім очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (53 мг, 44 %). МС (ESI) m/z 773 $[M+H]^+$.

Приклад HC



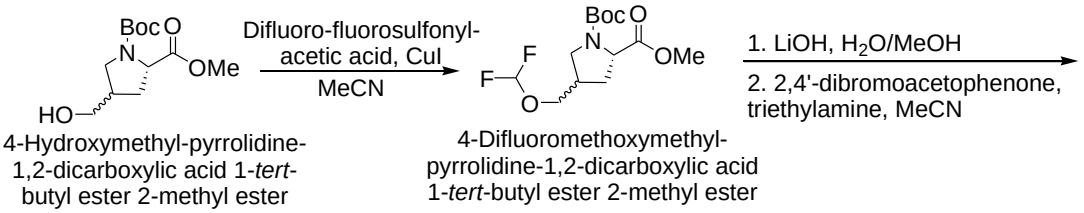
(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-Cyano-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester-*tris*-hydrochloride



[1-(4-Cyano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-butyl]-carbamic acid methyl ester

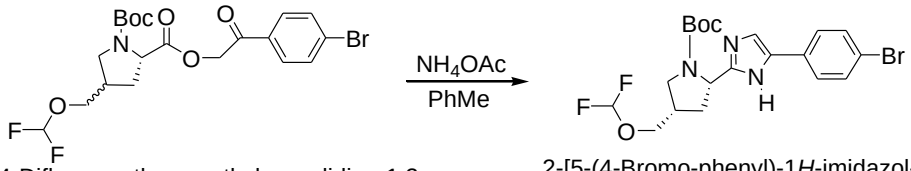
[1-(4-ціано-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метил-бутил]-карбамінової кислоти метиловий ефір: (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-ціано-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру трис-гідрохлорид (148 мг, 0,187 ммоль), 2-2-Метоксикарбоніламіно-3-метилпентаноєву кислоту (42 мг, 0,224 ммоль) і HATU (78 мг, 0,206 ммоль) змішували в ДМФА (2 мл) і охолоджували до 0 °С. DIPEA (0,163 мл, 0,935 ммоль) по краплях додавали. Реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури повільно. Через 12 год. її розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним $NaHCO_3$, потім розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (80 мг, 50 %). МС (ESI) m/z 854 $[M+H]^+$.

Приклад HD



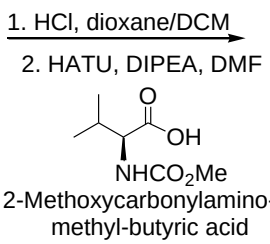
4-Hydroxymethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester

4-Difluoromethoxymethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester

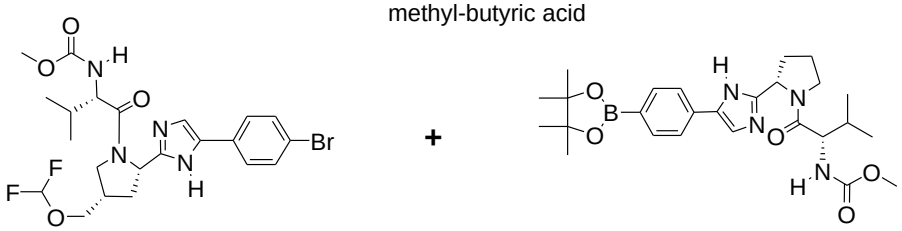


4-Difluoromethoxymethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[2-(4-bromo-phenyl)-2-oxo-ethyl] ester 1-*tert*-butyl ester

2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-difluoromethoxymethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

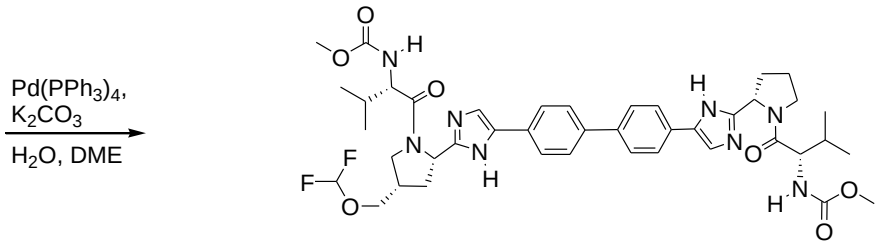


2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-difluoromethoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[2-Methyl-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester



(1-{4-Difluoromethoxymethyl-2-[5-(4'-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

4-дифторметоксиметилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутиловий ефір 2-метиловий ефір: 4-Гідроксиметилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-метиловий ефір (584 мг, 2,25 ммоль) та CuI (86 мг, 0,45 ммоль) суспендували у MeCN (10 мл). Реакційну суміш нагрівали до 45 ˚C і по краплях додавали дифторфторсульфонілоцтову кислоту (0,465 мл, 4,5 ммоль) впродовж 30 хвилин продовжували перемішування протягом ще 3 годин, після чого реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розбавляли в EtOAc і промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, потім сушили на $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (від 19 % до 40 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (394 мг, 57 %).

4-дифторметоксиметлпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір: 4-дифторметоксиметилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-метиловий ефір (398 мг, 1,29 ммоль) розчиняли в MeOH (8 мл) і додавали LiOH (1 M в H_2O, 2 мл, 2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 5 год. MeOH видаляли при зниженому тиску. Водний розчин вливали в розділювальну

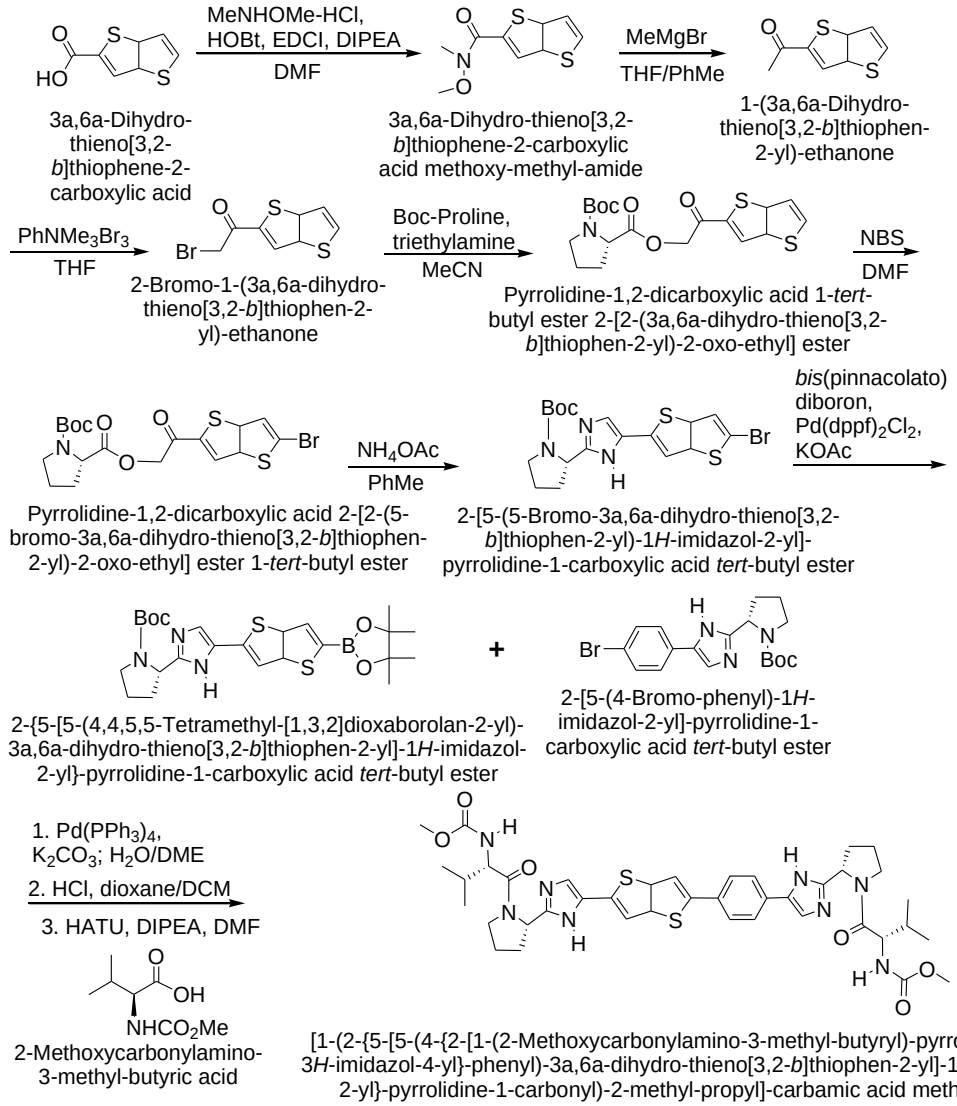
лійку, розбавляли 1 М HCl (2 мл, 2 ммоль) і екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні фракції сушили на $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли у MeCN (4 мл) і обробляли 2,4'-дибромоацетофеноном (200 мг, 0,719 ммоль) і триетиламіном (0,100 мл, 0,719 ммоль). Після перемішування впродовж 15 год. Розчинник видаляли. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (10 % до 35 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (303 мг, 94 %).

2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-ил]-4-дифторметоксиметил-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 4-дифторметоксиметилпіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір (303 мг, 0,615 ммоль) розчиняли в PhMe (12 мл) і обробляли NH_4OAc (948 мг, 12,3 ммоль). Перемішувану суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 23 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, потім сушили на $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (25 % до 50 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (130 мг, 45 %).

(1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-дифторметоксиметилпіролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-ил]-4-дифторметоксиметилпіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір розчиняли в ДХМ (4 мл) і обробляли HCl (4,0М в діоксані, 1 мл, 4 ммоль). Через 2,5 год. розчин концентрували і залишок обробляли 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислотою (55 мг, 0,315 ммоль) і HATU (120 мг, 0,315 ммоль). Тверді речовини суспендували в ДМФА (3 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 ˚C, після чого по краплях додавали триетиламін (0,25 мл, 1,43 ммоль). Через 30 хвилин суміш нагрівали до кімнатної температури. Через ще 1 годину її розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, потім її сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (60 % до 100 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (92 мг, 61 %).

(1-{4-дифторметоксиметил-2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-дифторметоксиметилпіролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (42 мг, 0,174 ммоль), [2-метил-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір (95 мг, 0,191 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (20 мг, 0,0174 ммоль) і K_2CO_3 (2М в H_2O, 0,191 мл, 0,383 ммоль) змішували в 1,2-диметоксиетані (2 мл). Суміш дегазували барботованим N_2 впродовж 12 хвилин, потім нагрівали до 85 ˚C впродовж 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли EtOAc, потім промивали водою та розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (42 мг, 30 %). МС (ESI) m/z 819 $[M+H]^+$.

Приклад НЕ



3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-карбонової кислоти метоксиметиламід: 3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-карбонову кислоту (2 г, 10,86 ммоль), MeNHOMe-HCl (1,06 г, 10,86 ммоль), HOBt (1,47 г, 10,86 ммоль) і DIPEA (5,9 мл, 33,67 ммоль) змішували в ДМФА (40 мл). До перемішуваної суміші додавали EDCI (2,72 г, 14,12 ммоль). Через 5 год. додавали EtOAc (100 мл) і органічні фази промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, потім сушили на $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (20 % до 45 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (1,98 г, 80 %).

1-(3a, 6a-дигідро-тієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-етанон: 3a, 6a-дигідро-тієно[3,2-b]тіофен-2-карбонової кислоти метокси-метил-амід (1,955 г, 8,60 ммоль) розчиняли в ТГФ. Перемішуваний розчин охолоджували до 0 ˚C, після чого додавали метилмагнію бромід (1,4 М в PhMe, 8,6 мл, 12,04 ммоль). Реакційній суміші позволяли поступово нагрітися до кімнатної температури, потім її нейтралізували шляхом додавання 10 % HCl. Водну фазу екстрагували діетиловим ефіром. Органічну фазу промивали розчином хлориду натрію, потім сушили на $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з одержанням цільової сполуки (1,98 г, 80 %).

2-бром-1-(3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-етанон: 1-(3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-етанон (453 мг, 2,48 ммоль) розчиняли в ТГФ (12 мл) і додавали фенілтриметиламонію трибромід (932 мг, 2,48 ммоль). Після перемішування впродовж 1 год. суспензію фільтрували через CELITE. Фільтрат розбавляли діетиловим ефіром, потім промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з одержанням цільової сполуки, яку використовували далі без очищення.

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутиловий ефір 2-[2-(3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-2-оксоетиловий] ефір: Неочищений 2-бром-1-(3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-етанон (2,48 ммоль за умови повного перетворення з вихідного матеріалу) обробляли Boc-проліном і MeCN (25 мл). Додавали триетиламін і розчин перемішували при кімнатній

температурі впродовж 1 години, потім концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (14 % до 35 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (595 мг, 61 %).

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(5-бром-3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір: Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-[2-(3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-2-оксоетиловий] ефір (595 мг, 1,5 ммоль) розчиняли в ДМФА (7,5 мл) і обробляли N-бромсукцинімідом (295 мг, 1,65 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 днів при кімнатній температурі, після чого розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (20 % до 50 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (469 мг, 66 %).

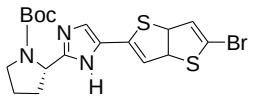
2-[5-(5-бром-3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-[2-(5-бром-3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-2-оксоетилового] ефіру 1-трет-бутиловий ефір (480 мг, 1,01 ммоль) обробляли PhMe (10 мл) і ацетатом амонію (1,56 г, 20,24 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при перемішуванні впродовж 16 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc і органічну фазу промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію. Після сушіння над $MgSO_4$, її фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (25 % до 60 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (378 мг, 82 %).

2-{5-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3a, 6a-дигідро-тієно[3,2-b]тіофен-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: 2-[5-(5-бром-3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

(273 мг, 0,598 ммоль), біс(пінаколато)дибор (0,228 мг, 0,897 ммоль), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (44 мг, 0,0598 ммоль) і KOAc (176 мг, 1,79 ммоль) змішували в діоксані і дегазували впродовж 12 хвилин барботованим N_2. Реакційну суміш потім перемішували при 85 °C впродовж 2,5 годин, охолоджували до кімнатної температури і розбавляли EtOAc. Органічну суміш промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, після чого сушили на $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (25 % до 60 % EtOAc/Hex) з одержанням цільової сполуки (0,159 г, 53 %). Продукт містив у вигляді домішки еквімолярну кількість побічного продукту, який, видно, являв собою протеодебромінований вихідний матеріал.

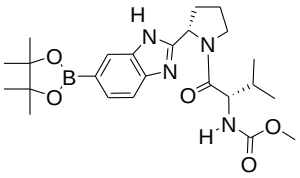
[1-(2-{5-[5-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-{5-[5-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-3a, 6a-дигідро-тієно[3,2-b]тіофен-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (159 мг, 0,317 ммоль), 2-[5-(4-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (124 мг, 0,317 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (37 мг, 0,0317 ммоль) і K_2CO_3 (2 М в H_2O, 0,32 мл, 0,64 ммоль) змішували в 1,2-диметоксіетані (3 мл) і дегазували барботованим N_2 впродовж 10 хвилин перемішувану реакційну суміш нагрівали до 85 °C впродовж 3,5 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, після чого сушили на $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім 5 % MeOH/ДХМ) з одержанням продукту сполучення по Судзукі (89 мг, 41 %). Цей матеріал розчиняли в ДХМ (4 мл) і обробляли HCl (4 М в діоксані, 1 мл, 4 ммоль). Після перемішування впродовж 73 хвил. реакційну суміш розбавляли EtOAc і тверду речовину відфільтровували і сполоскували EtOAc. Цю тверду речовину сушили, потім об'єднували з 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляною кислотою (37 мг, 0,212 ммоль), HATU (81 мг, 0,212 ммоль) та ДМФА (2 мл). Перемішувану реакційну суміш охолоджували до 0 °C та по краплях додавали DIPEA (0,17 мл, 0,96 ммоль). Через 15 хвил., її нагрівали до кімнатної температури. 17 год. потому реакційну суміш розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним $NaHCO_3$ та розчином хлориду натрію, після чого сушили на $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (23 мг, 22 %). МС (ESI) m/z 801 $[M+H]^+$.

Приклад HF



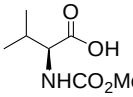
2-[5-(5-Bromo-3a,6a-dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

+

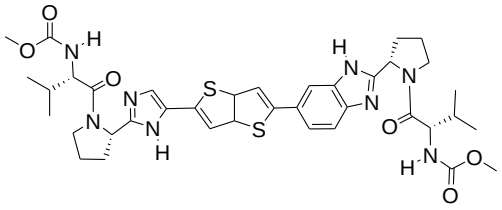


(2-Methyl-1-{2-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-propyl)-carbamic acid methyl ester

1. $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3; H_2O/DME
2. HCl, dioxane/DCM
3. HATU, DIPEA, DMF



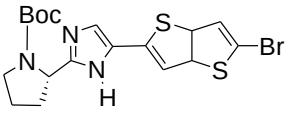
2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-3a,6a-dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

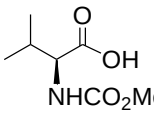
(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-бензімідазол-5-іл}-3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[5-(5-бром-3a, 6a-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (100 мг, 0,219 ммоль), (2-метил-1-{2-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-пропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (117 мг, 0,283 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (51 мг, 0,0438 ммоль) і K_2CO_3 (2 M в H_2O, 0,33 мл, 0,66 ммоль) змішували в 1,2-диметоксіетані (4 мл) і дегазували барботованим N_2 впродовж 10 хвилин. Перемішувану реакційну суміш нагрівали до 85 ˚C впродовж 3,5 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, після чого сушили на $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc) з одержанням продукту сполучення по Судзукі (71 мг, 49 %). Цей матеріал розчиняли в ДХМ (4 мл) і обробляли HCl (4 M в діоксані, 1 мл, 4 ммоль). Після перемішування впродовж 97 хвил., реакційну суміш концентрували. Цю тверду речовину сушили, потім об'єднували з 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляною кислотою (39 мг, 0,225 ммоль), HATU (86 мг, 0,225 ммоль) і ДМФА (4 мл). Перемішувану реакційну суміш охолоджували до 0 ˚C і по краплях додавали DIPEA (0,18 мл, 1,07 ммоль). Через 30 хвил., її нагрівали до кімнатної температури. Через 12 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію, після чого сушили на $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (32 мг, 39 %). МС (ESI) m/z 775 $[M+H]^+$.

Приклад HG

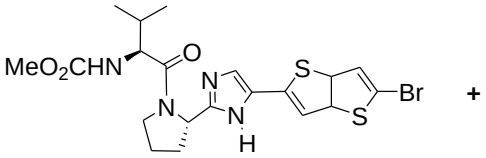


2-[5-(5-Bromo-3a,6a-dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1. HCl, dioxane/DCM
2. HATU, DIPEA, DMF

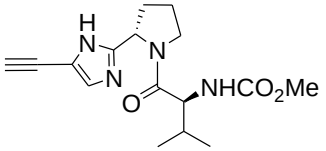


2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



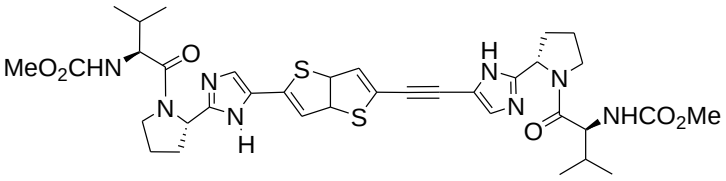
(1-{2-[5-(5-Bromo-3a,6a-dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

+



{1-[2-(5-Ethynyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

Pd(PPh$_3$)$_4$, CuI, triethylamine
DMF

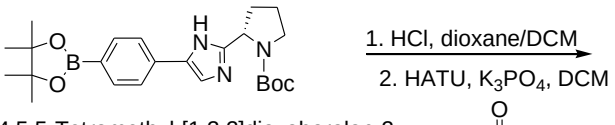


(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-ylethynyl}-3a,6a-dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(5-Бром-3а, 6а-дигідєно[3,2-b]тіофен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-[5-(5-бром-3а, 6а-дигідро-тієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (250 мг, 0,548 ммоль) розчиняли в ДХМ (4 мл) і обробляли HCl (4 М в діоксані, 1 мл, 4 ммоль). Після перемішування впродовж 1,5 год. реакційну суміш концентрували. Тверду речовину сушили, потім об'єднували з 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляною кислотою (106 мг, 0,603 ммоль), HATU (229 мг, 0,603 ммоль) і ДМФА (6 мл). Перемішувану реакційну суміш охолоджували до 0 ˚С і по краплях додавали DIPEA (0,48 мл, 2,74 ммоль). Через 50 хвил., її нагрівали до кімнатної температури. Через 12 хвил. реакційну суміш розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним $NaHCO_3$ та розчином хлориду натрію, після чого сушили на $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням цільової сполуки (252 мг, 90 %).

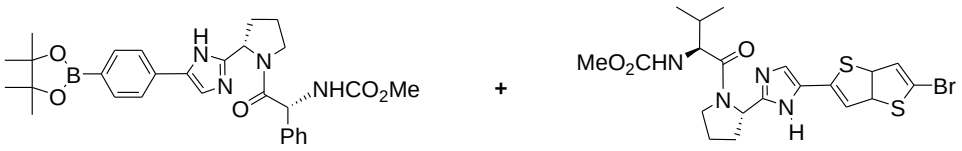
(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-ілетиніл}-3а, 6а-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: (1-{2-[5-(5-бром-3а, 6а-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (140 мг, 0,440 ммоль), {1-[2-(5-етиніл-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір (130 мг, 0,254 ммоль), Pd(PPh$_3$)$_4$ (29 мг, 0,0254 ммоль), CuI (10 мг, 0,0508 ммоль) та триетиламін (0,354 ммоль, 2,54 ммоль) змішували в ДМФА (2,5 мл) і дегазували N_2 впродовж 17 хвил. Реакційну суміш нагрівали до 85 ˚С впродовж 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним $NaHCO_3$ (2х) і розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (34 мг, 18 %). МС (ESI) m/z 749 $[M+H]^+$.

Приклад НН



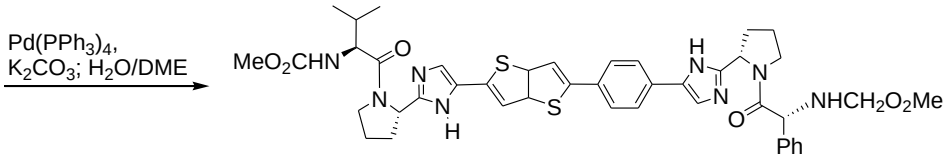
2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Methoxycarbonylamino-phenyl-acetic acid



[2-Oxo-1-phenyl-2-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(5-Bromo-3a,6a-dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

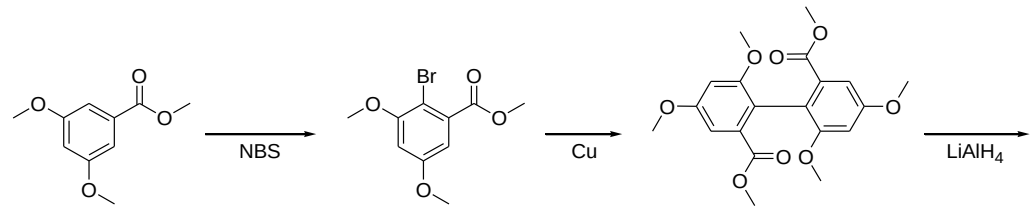


{2-Methyl-1-[2-(5-{5-[4-(2-{1-[2-(methylperoxymethyl-amino)-2-phenyl-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3*H*-imidazol-4-yl)-phenyl]-3a,6a-dihydro-thieno[3,2-*b*]thiophen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-propyl}-carbamic acid methyl ester

[2-Оксо-1-феніл-2-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-іл)-етил]-карбамінової кислоти метиловий ефір: 2-{5-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (530 мг, 1,21 ммоль) розчиняли в ДХМ (4 мл) і обробляли HCl (4М в діоксані, 1 мл, 4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 19 годин, потім тверду речовину відфільтровували і сполоскували ДХМ. Після ретельного сушіння (461 мг, 92 %), порцію цієї твердої речовини (200 мг, 0,485 ммоль) об'єднували з метоксикарбоніламіно-феніл-оцтовою кислотою (122 мг, 0,582 ммоль) і додавали HATU (221 мг, 0,582 ммоль), суспендований в ДХМ (5 мл) і K_3PO_4 (309 мг, 1,455 ммоль). Після перемішування впродовж 24 год. реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали 1М LiOH і розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (від 75 % до 100 % EtOAc) з одержанням цільової сполуки (204 мг, 79 %).

{2-Метил-1-[2-(5-{5-[4-(2-{1-[2-(метилпероксиметиламіно)-2-фенілацетил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-3а, 6а-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-пропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: [2-оксо-1-феніл-2-(2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-іл)-етил]-карбамінової кислоти метиловий ефір (204 мг, 0,385 ммоль), (1-{2-[5-(5-бром-3а, 6а-дигідротієно[3,2-b]тіофен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (137 мг, 0,268 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (31 мг, 0,0268 ммоль) та K_2CO_3 (2М в H_2O, 0,4 мл, 0,8 ммоль) змішували в 1,2-диметоксіетані (2,7 мл). Після дегазування барботованим N_2 впродовж реакційну суміш нагрівали до 85 °С впродовж 19 год. Після цього суміш охолоджували і розбавляли MeOH. Суспензію фільтрували на тіоловому SPE картриджі, щоб видалити паладій, потім концентрували. Сирий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (103 мг, 46 %). МС (ESI) m/z 835 $[M+H]^+$

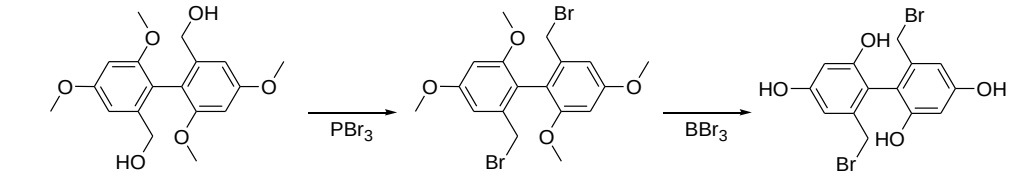
Приклад HI



3,5-Dimethoxy-benzoic acid methyl ester

2-Bromo-3,5-dimethoxy-benzoic acid methyl ester

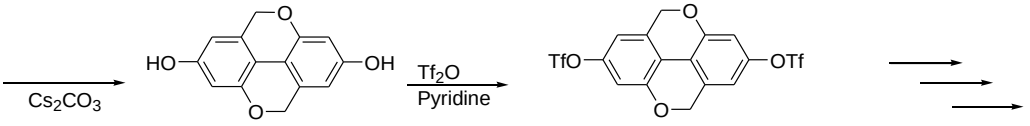
4,6,4',6'-Tetramethoxy-biphenyl-2, 2'-dicarboxylic acid dimethyl ester



(6'-Hydroxymethyl-4,6,2',4'-tetra methoxy-biphenyl-2-yl)-methanol

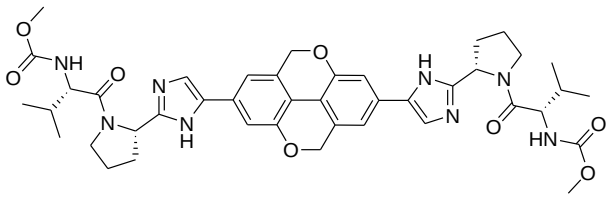
6,6'-Bis-bromomethyl-2,4, 2',4'-tetramethoxy-biphenyl

6,6'-Bis-bromomethyl-biphenyl-2,4,2',4'-tetraol



5,10-Dihydro-chromeno [5,4,3-*cde*]chromene-2,7-diol

Trifluoro-methanesulfonic acid 7-trifluoro methanesulfonyloxy-5,10-dihydro-chromeno[5,4,3-*cde*]chromen-2-yl ester



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-5,10-dihydro-chromeno[5,4,3-*cde*]chromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-Бром-3,5-диметоксибензойної кислоти метиловий ефір: 3,5-диметоксибензойної кислоти метиловий ефір (4,0 г) розчиняли в MeCN (28 мл) і додавали NBS (4,4 г) при 0 °C. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 годин, додавали насичений Na_2SO_3 (15 мл). Суміш упарювали у вакуумі і екстрагували ефіром (1х, 500 мл). Після видалення розчиннику неочищений матеріал піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10-40 % етилацетат і гексани. Об'єднували фракції, що містять продукт, та видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 2-бром-3,5-диметоксибензойної кислоти метилового ефіру (5,2 г, 93 %) у вигляді прозорого масла.

4,6,4",6'-Тетраметоксибіфеніл-2,2'-дикарбонової кислоти диметиловий ефір: 2-бром-3,5-диметоксибензойної кислоти метиловий ефір (5,2 г) розчиняли в ДМФА (16 мл), і додавали порошкову Cu (2,4 г). Після перемішування при 150 °C впродовж 3 днів суміш фільтрували та упарювали у вакуумі. Сирий матеріал піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюенту 30-60 % етилацетат та гексани. Об'єднували фракції, що містять продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 4,6,4",6'-тетраметокси-біфеніл-2,2'-дикарбонової кислоти диметилового ефіру (2,5 г, 68 %) у вигляді прозорого масла.

(6'-Гідроксиметил-4,6,2",4'-тетраметоксибіфеніл-2-іл)-метанол: 4,6,4",6'-тетраметоксибіфеніл-2,2'-дикарбонової кислоти диметиловий ефір (2,5 г) розчиняли в ТГФ (96 мл) і додавали 1М $LiAlH_4$ в ТГФ (9,6 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі суміш нейтралізували водою та додавали 2N HCl (24 мл). Суміш упарювали у вакуумі і розділяли із застосуванням ДХМ (300 мл) та води (200 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і кристалізували із застосуванням ДХМ з одержанням (6'-гідроксиметил-4,6,2",4'-тетраметоксибіфеніл-2-іл)-метанолу (1,7 г, 77 %) у вигляді блідо-блакитних трикутних кристалів.

6,6'-Бісбромметил-2,4,2",4'-тетраметоксибіфеніл: (6'-гідроксиметил-4,6,2",4'-тетраметоксибіфеніл-2-іл)-метанол (779 мг) розчиняли в ДХМ (5,8 мл) і повільно додавали PBr_3 (527 мкл) при 0 °C. Після перемішування при 0 °C впродовж 30 хвилин і при кімнатній температурі впродовж 1 години додавали H_2O (40 мл). Суміш екстрагували ефіром (1х, 50 мл). Після видалення розчиннику неочищений матеріал піддавали хроматографії на силікагелі,

використовуючи як елюент 10-40 % етилацетат і гексани. Об'єднували фракції, що містять продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 6,6'-біс-бромметил-2,4,2",4'-тетраметоксибіфенілу (700 мг, 65 %) у вигляді густого масла.

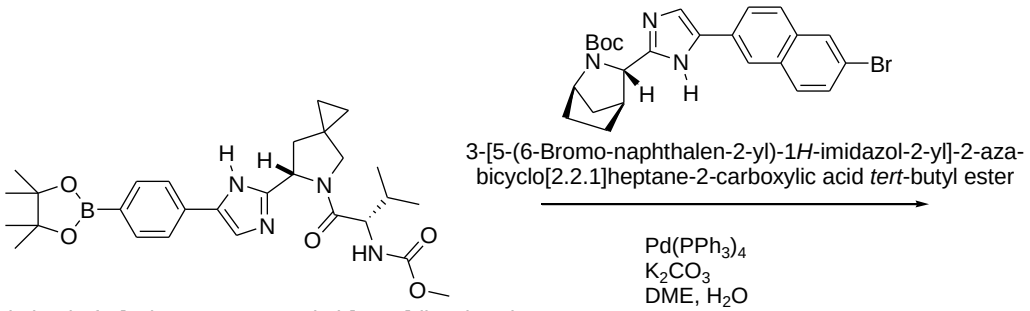
6,6'-Бісбромметибіфеніл-2,4,2",4'-тетраол: 6,6'-бісбромметил-2,4,2",4'-тетраметокси-біфеніл (685 мг) розчиняли в ДХМ (3,0 мл), та 1М BBr_3 в ДХМ (16,4 мл) повільно додавали. Після перемішування впродовж 2 днів суміш виливали на лід і концентрували. Сирий матеріал використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

5-10-дигідрохромено[5,4,3-cde]хромен-2,7-діол: Неочищений 6,6'-бісбромметилбіфеніл-2,4,2",4'-тетраол розчиняли в ДМФА (30 мл) і додавали Cs_2CO_3 (1,9 г). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години, суміш розділяли між 1 N HCl (100 мл) і етилацетатом (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3X, 100 мл). Після видалення розчиннику неочищений матеріал піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10-15 % метанол і ДХМ. Об'єднували фракції, що містять продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 5-10-дигідрохромено[5,4,3-cde]хромен-2,7-діолу (301 мг, 84 %) у вигляді білої твердої речовини.

Трифторметансульфонової кислоти 7-трифторметансульфонілокси-5,10-дигідрохромено[5,4,3-cde]хромен-2-іловий ефір: 5-10-дигідрохромено[5,4,3-cde]хромен-2,7-діол (290 мг) розчиняли в ДХМ (12 мл), і Tf_2O (1,2 мл) і додавали піридин (969 мкл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, суміш розділяли між 2 N HCl (50 мл) і ДХМ (50 мл) і промивали 2 N HCl (2 × 50 мл) і насиченим бікарбонатом натрію (1 × 50 мл). Після видалення розчиннику отримане масло піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 0-30 % етилацетат і гексани. Об'єднували фракції, що містять продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням трифторметансульфонової кислоти 7-трифторметансульфонілокси-5,10-дигідрохромено[5,4,3-cde]хромен-2-ілового ефіру (472 мг, 78 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

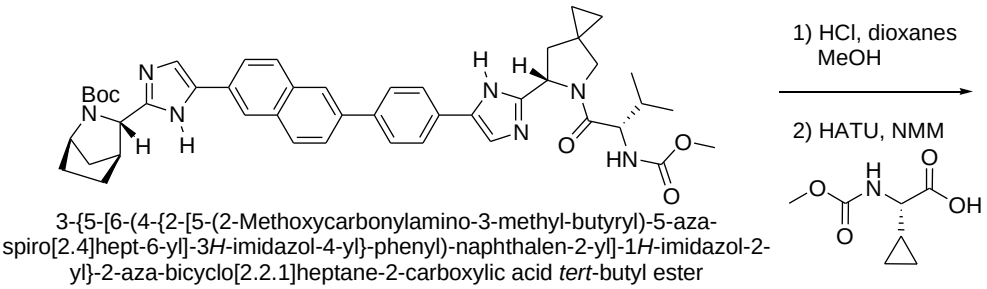
(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-5,10-дигідрохромено[5,4,3-cde]хромен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували згідно зі способом, який застосовували для приготування (1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-6-H-дибензо[c, h]хромен-8-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, із застосуванням трифторметансульфонової кислоти 7-трифторметансульфонілокси-5,10-дигідрохромено[5,4,3-cde]хромен-2-ілового ефіру замість трифторметансульфонової кислоти 2-трифторметансульфонілокси-6-H-дибензо[c, h]хромен-8-ілового ефіру.

Приклад HJ

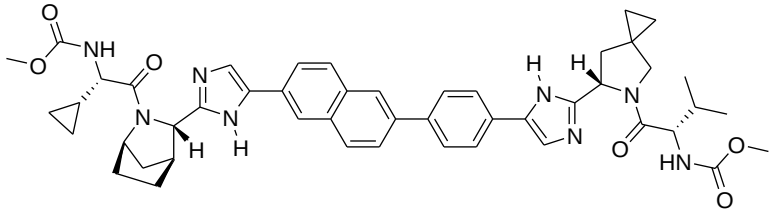


3-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

[2-Methyl-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester



3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester



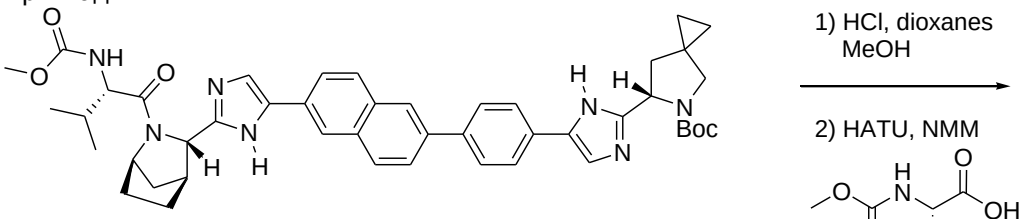
[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Cyclopropyl-2-methoxycarbonylamino-acetyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. До розчину [2-метил-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,95 г, 1,82 ммоль) і 3-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,96 г, 1,82 ммоль, 1 еквів.) в ДМЕ (20 мл) додавали K_2CO_3 (водний розчин, 2 М, 3,6 мл, 7,2 ммоль, 4 еквів.) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,11 г, 0,09 ммоль, 0,05 еквів.). Суспензію дегазували аргоном впродовж 5 хвилин і нагрівали до 80 °С впродовж 12 годин. Отриману реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Водний шар піддавали зворотній EtOAc та об'єднані органічні шари сушили на Na_2SO_4 і концентрували. Неочищене масло очищали шляхом колонкової хроматографії (SiO_2, 50→100 % EtOAc в гексанах) з одержанням 3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,53 г, 37 %) у вигляді жовтої порошку. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{53}N_7O_5$: 783,4 (M^+); Експ.: 784,3 ($M+H^+$).

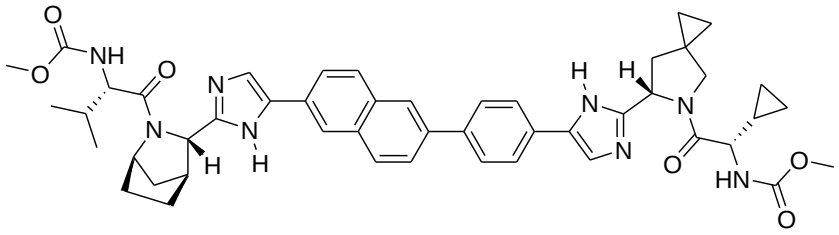
[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Циклопропіл-2-метоксикарбоніламіно-ацетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір. До суспензії 3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,05 г, 0,06 ммоль) в МеОН (0,1 мл) додавали HCl в діоксанах (4 М, 0,6 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години і концентрували до сухого стану. Потім додавали циклопропілметоксикарбоніламінооцтову кислоту (0,02 г, 0,09 ммоль, 1,5 еквів.) і CH_2Cl_2 (0,6 мл), а потім HATU (0,03 г, 0,08 ммоль, 1,25 еквів.) і NMM (0,05 мл, 0,45 ммоль, 5 еквів.). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш концентрували і очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 15→40 %

MeCN в H_2O (0,1 % мурашина кислота)) та ліофілізували з одержанням [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-циклопропіл-2-метоксикарбоніламіноацетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,03 г, 49 %) у вигляді білого порошку. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{48}H_{54}N_8O_6$: 838,4 (M^+); Експ.: 839,9 ($M+H^+$). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: (Суміш ротомерів) 8,22 (s, 2H), 7,81-7,96 (m, 10H), 7,63 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 5,18 (t, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,96 (t, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,51 (s, 6H), 3,12 (t, 1H), 2,48 (s, 1H), 1,93-2,29 (m, 6H), 1,58-1,77 (m, 5H), 0,85 (d, 3H), 0,80 (d, 3H), 0,58 (m, 4H), 0,34 (m, 1H), 0,26 (m, 1H), 0,03 (m, 1H), -0,12 (m, 1H).

Приклад HK



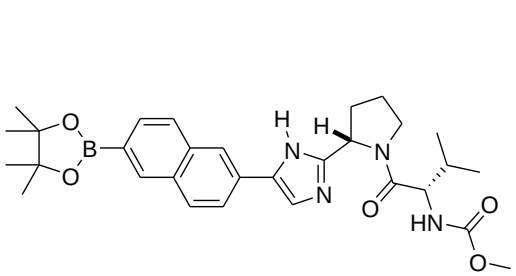
6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid *tert*-butyl ester



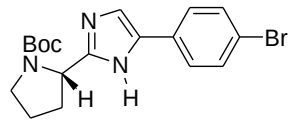
[1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Cyclopropyl-2-methoxycarbonylamino-acetyl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Циклопропіл-2-метоксикарбоніламіноацетил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір. Цю сполуку готували у відповідності з процедурою для [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-циклопропіл-2-метоксикарбоніламіноацетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру із застосуванням 6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,05 г, 0,06 ммоль) з одержанням [1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-циклопропіл-2-метоксикарбоніламіно-ацетил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,02 г, 46 %) у вигляді білого порошку. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{48}H_{54}N_8O_6$: 838,4 (M^+); Експ.: 839,9 ($M+H^+$). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: (Суміш ротомерів) 8,18 (s, 2H), 7,80-7,91 (m, 10H), 7,58 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,13 (t, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,51 (s, 6H), 3,28 (m, 1H), 2,48 (s, 1H), 1,94-2,04 (m, 2H), 1,71-1,83 (m, 5H), 1,42-1,49 (m, 4H), 0,97 (d, 3H), 0,87 (d, 3H), 0,52-0,68 (m, 4H), 0,33 (m, 1H), 0,23 (m, 1H), 0,03 (m, 1H), -0,12 (m, 1H).

Приклад HL

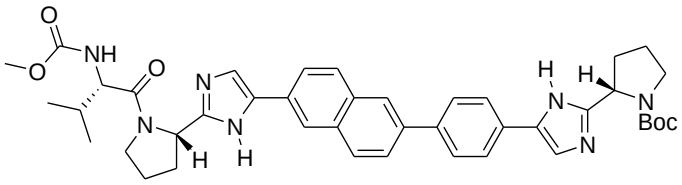


[2-Methyl-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester



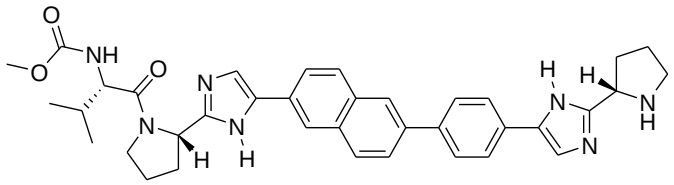
2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Pd_2dba_3, Xantphos



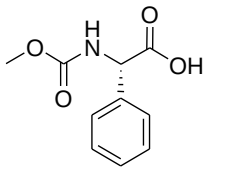
HCl, dioxanes
MeOH

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



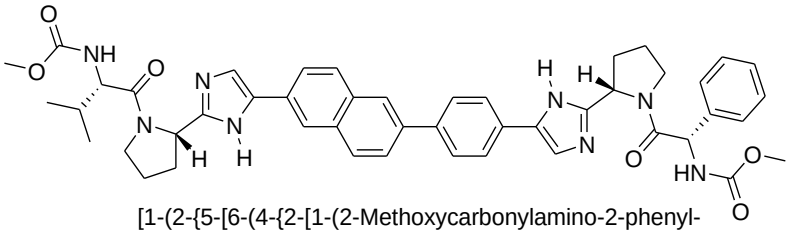
•3HCl

HATU, K_3PO_4



{2-Methyl-1-[2-(5-{6-[4-(2-pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-propyl}-carbamic acid methyl ester

Methoxycarbonylamino-phenyl-acetic acid



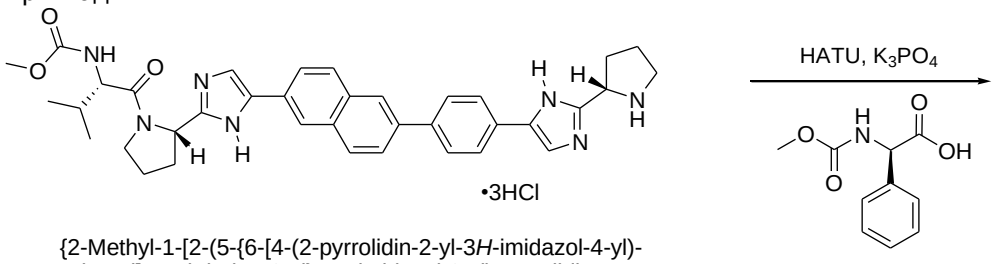
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. До розчину 2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,00 г, 2,5 ммоль) і [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (1,97 г, 3,6 ммоль, 1,5 еквів.) в ДМЕ (12,5 мл) додавали K_3PO_4 (водний, 2 М, 3,9 мл, 7,8 ммоль, 3 еквів.), Pd_2dba_3 (0,12 г, 0,13 ммоль, 0,05 еквів.) та Xantphos (0,15 г, 0,26 ммоль, 0,1 еквів.). Суспензію дегазували аргоном впродовж 5 хвилин і нагрівали до 80 °С впродовж 18 годин. Отриману реакційну суміш розбавляли EtOAc/MeOH (10:1) і фільтрували через CELITE. Розчин промивали водою та розчином хлориду натрію. Водний шар піддавали зворотній екстракції EtOAc і об'єднані органічні шари сушили на Na_2SO_4 і концентрували. Неочищене масло очищали шляхом колонкової хроматографії (SiO_2, 50→100 % EtOAc в гексанах) з одержанням 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,93 г, 49 %) у вигляді жовтого порошку. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{49}N_7O_5$: 731,4 (M^+); Експ.: 732,9 ($M+H^+$).

{2-Метил-1-[2-(5-{6-[4-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-пропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір. До суспензії 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,1 г, 0,14 ммоль) в MeOH (0,15 мл) додавали HCl в діоксанах (4 М, 0,7 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години і розбавляли Et_2O. Отриманий осад фільтрували і сушили з одержанням {2-метил-1-[2-(5-{6-[4-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-пропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді триссолі соляної кислоти (0,09 г, 87 %) у вигляді білого порошку. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{37}H_{41}N_7O_3$: 631,3 (M^+); Експ.: 632,7 ($M+H^+$).

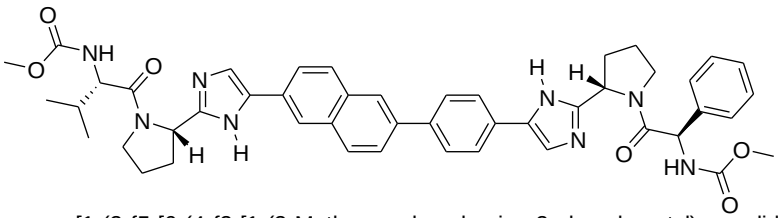
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-Метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір. До суспензії {2-метил-1-[2-(5-{6-[4-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-пропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,045 г, 0,06 ммоль) і (S)-метоксикарбоніламіно-фенілоцтової кислоти (0,02 г, 0,09 ммоль, 1,5 еквів.) в CH_2Cl_2 (0,6 мл) додавали HATU (0,03 г, 0,08, 1,25 еквів.) і K_3PO_4 (0,05 г, 0,22 ммоль, 3 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин і розбавляли CH_2Cl_2. Солі фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищене масло очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 15→40 % MeCN в H_2O (0,1 % мурашиної кислоти)) і ліофілізували з одержанням [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,03 г, 65 %) у вигляді білого порошку. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{50}N_8O_6$: 822,4 (M^+); Експ.: 823,5 ($M+H^+$). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: (Суміш ротомерів) 7,64-8,03 (m, 9H), 7,20-7,40 (m, 6H), 7,17 (s, 2H), 6,14 (m, 1H), 5,53 (dd, 2H), 5,25-5,33 (m, 2H), 4,33 (t, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,94-2,23 (m, 6H), 0,87-0,90 (m, 6H).

Приклад HM



{2-Methyl-1-[2-(5-{6-[4-(2-pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-propyl}-carbamic acid methyl ester

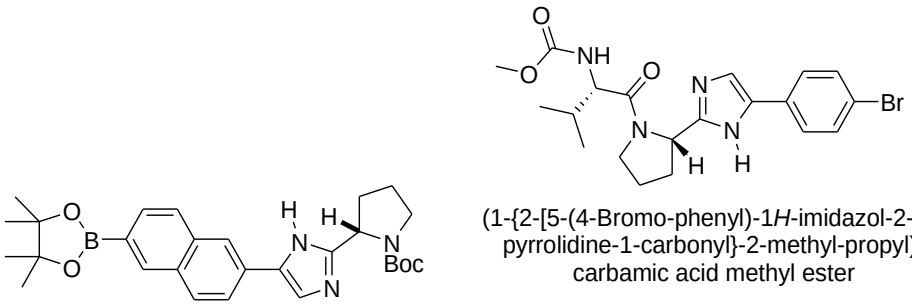
Methoxycarbonylamino-phenyl-acetic acid



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2R)-(2-Метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір. Цю сполуку готували у відповідності з процедурою для [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру із застосуванням (R)-метоксикарбоніламінофенілоцтової кислоти (0,02 г, 0,09 ммоль, 1,5 еквів.) з одержанням [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2R)-(2-метоксикарбоніламіно-2-фенетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,03 г, 65 %) у вигляді білого порошку. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{50}N_8O_6$: 822,4 (M^+); Експ.: 823,8 ($M+H^+$). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: (Суміш ротомерів) 7,62-8,02 (m, 9H), 7,36-7,43 (m, 6H), 7,22 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,29-5,53 (m, 4H), 4,35 (t, 1H), 3,73-3,87 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,22 (q, 2H), 2,82-2,96 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,90-2,11 (m, 4H), 0,87-0,93 (m, 6H).

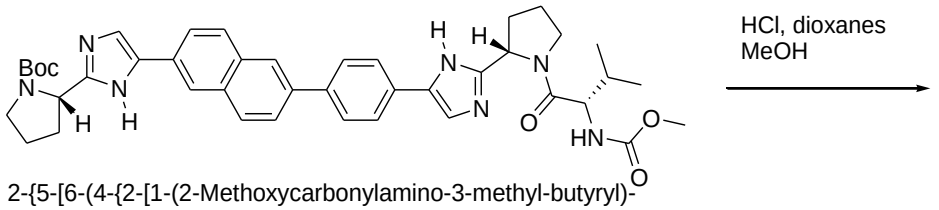
Приклад HN



2-{5-[6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

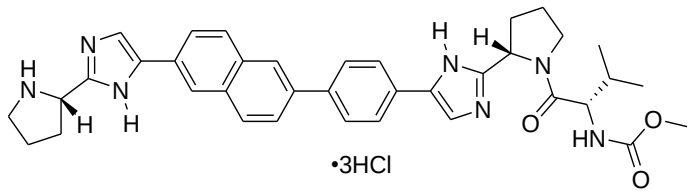
(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

Pd_2dba_3, Xantphos



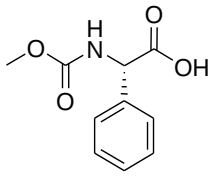
HCl, dioxanes
MeOH

2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

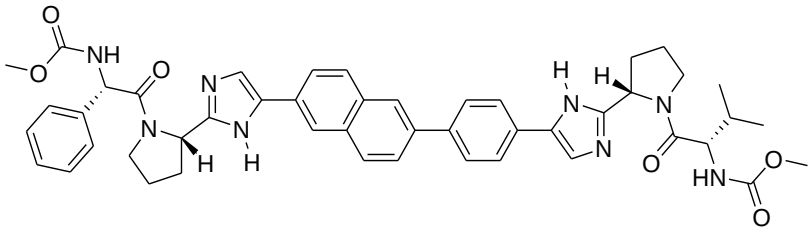


•3HCl

HATU, K_3PO_4



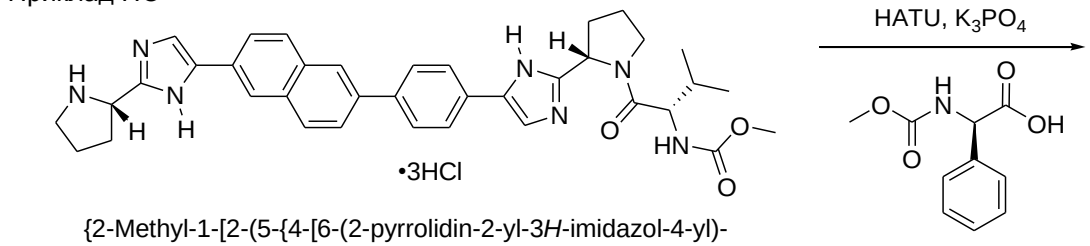
{2-Methyl-1-[2-(5-{4-[6-(2-pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-propyl}-carbamic acid methyl ester



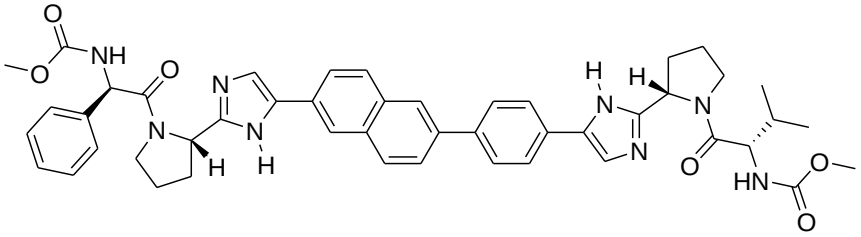
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2S)-(2-Метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір. Цю сполуку готували у відповідності з процедурою для [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру із застосуванням (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (1,0 г, 2,2 ммоль) та 2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,6 г, 3,4 ммоль, 1,5 еквів.) з одержанням [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,03 г, 54 %) у вигляді білого порошку. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{50}N_8O_6$: 822,4 (M^+); Експ.: 823,9 ($M+H^+$). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: (Суміш ротомерів) 7,52-7,93 (m, 9H), 7,27-7,42 (m, 6H), 7,16 (s, 2H), 6,08 (m, 1H), 5,48-5,56 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,35 (t, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,04-2,23 (m, 6H), 0,86-0,97 (m, 6H).

Приклад HO



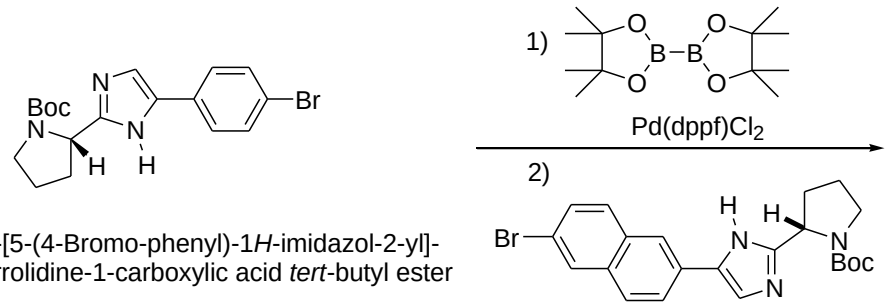
{2-Methyl-1-[2-(5-{4-[6-(2-pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-propyl}-carbamic acid methyl ester



[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

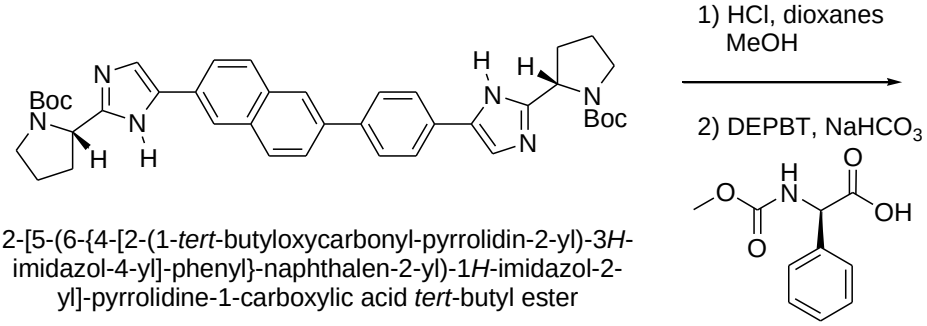
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2R)-(2-Метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір. Цю сполуку готували у відповідності з процедурою для [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2S)-(2-метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру із застосуванням (R)-метоксикарбоніламінофенілоцтової кислоти (0,02 г, 0,09 ммоль, 1,5 еквів.) з одержанням [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,03 г, 58 %) у вигляді білого порошку. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{50}N_8O_6$: 822,4 (M $^+$); Експ.: 823,8 (M+H$^+$). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: (Суміш ротомерів) 7,62-7,87 (m, 9H), 7,29-7,43 (m, 6H), 7,18 (s, 2H), 6,09 (m, 1H), 5,46 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,33 (t, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,83-2,93 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,92-2,23 (m, 6H), 0,86-0,97 (m, 6H).

Приклад HP

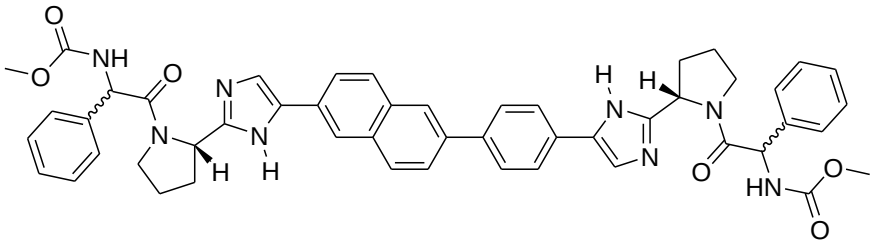


2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-[5-(6-{4-[2-(1-*tert*-butyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-phenyl}-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



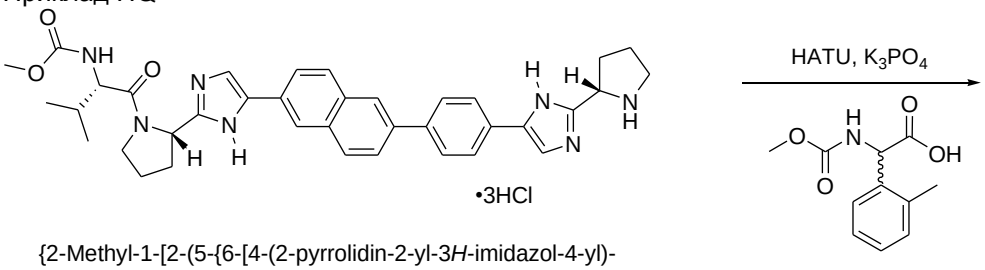
[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyl-ethyl]-carbamic acid methyl ester

2-[5-(6-{4-[2-(1-Трет-бутилоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. До розчину 2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,39 г, 1,0 ммоль) і біс(пінаколато)диборану (0,31 г, 1,2 ммоль, 1,2 еквів.) в діоксані (5 мл) додавали KOAc (0,30 г, 3,0 ммоль, 3 еквів.) і $Pd(dppf)Cl_2$ (0,04 г, 0,05 ммоль, 0,05 еквів.). Суспензію дегазували аргоном впродовж 5 хвилин і нагрівали до 85 °С впродовж 2,5 годин. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури і додавали 2-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,45 г, 1,0 ммоль, 1 еквів.) і K_3PO_4 (водний розчин, 2 М, 1,75 мл, 3,5 ммоль, 3,5 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 85 °С впродовж 6 годин. Суспензію фільтрували через целіт і концентрували. Сирий продукт очищали шляхом колонкової хроматографії (SiO_2, 50→100 % EtOAc в гексанах (2 % MeOH)) та препаративної ВЕРХ (Gemini, 15→40 % MeCN в H_2O (0,1 % мурашина кислота)) з одержанням 2-[5-(6-{4-[2-(1-трет-бутилоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,07 г, 10 %) у вигляді білого порошку. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{40}H_{46}N_6O_4$: 674,4 (M^+); Експ.: 675,6 ($M+H^+$).

[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-іл)-2-оксо-1-фенілетил]-карбамінової кислоти метиловий ефір. До суспензії 2-[5-(6-{4-[2-(1-трет-бутилоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-феніл}-нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (0,07 г, 0,09 ммоль) в MeOH (0,1 мл) додавали HCl в діоксанах (4 М, 1,5 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин і підлужують за допомогою NaOH (2 N). Сирий продукт екстрагували CH_2Cl_2. Органічні екстракти об'єднували,

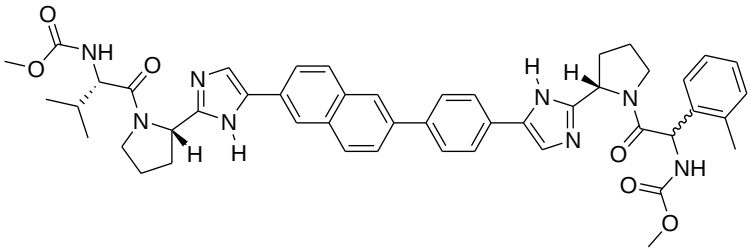
сушили на Na_2SO_4 і концентрували. Додавали (R)-метоксикарбоніламінофенілоцтову кислоту (0,08 г, 0,4 ммоль, 4,4 еквів.) і ДМФА (1,0 мл), а потім DEPBT (0,12 г, 0,4, 4 еквів.) і $NaHCO_3$ (0,04 г, 0,43 ммоль, 4 еквів.). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 7 днів. Реакційну суміш очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 15→40 % MeCN в H_2O (0,1 % мурашина кислота)) і ліофілізували з одержанням [2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-іл)-2-оксо-1-фенілетил]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,04 г, 49 %) у вигляді білого порошку. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{50}H_{48}N_8O_6$: 856,4 (M $^+$); Експ.: 858,1 (M+H$^+$). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: (Суміш ротомерів) 10,32-10,45 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72-7,98 (m, 8H), 7,19-7,50 (m, 12H), 6,07 (m, 2H), 5,28-5,55 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,92 (m, 2H).

Приклад HQ



{2-Methyl-1-[2-(5-{6-[4-(2-pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-propyl}-carbamic acid methyl ester

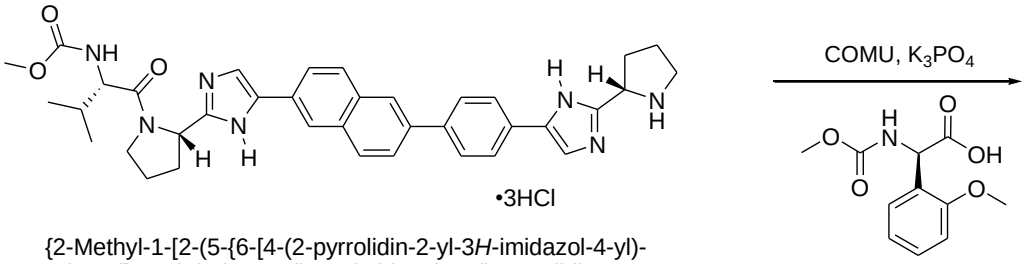
Methoxycarbonylamino-*o*-tolyl-acetic acid



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-*o*-tolyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

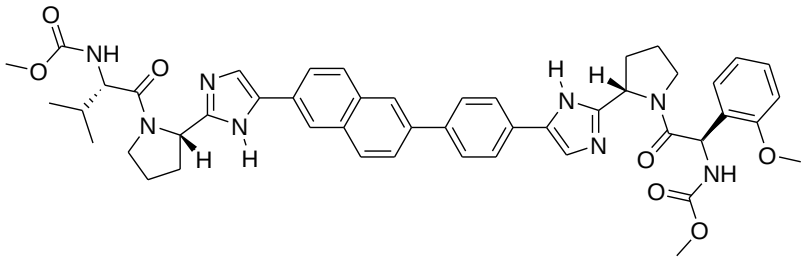
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-2-о-толілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір. Цю сполуку готували у відповідності з процедурою для [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру із застосуванням метоксикарбоніламіно-о-толілоцтової кислоти (0,03 г, 0,12 ммоль, 1,75 еквів.) з одержанням [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-2-о-толілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,03 г, 50 %) у вигляді білого порошку. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{48}H_{52}N_8O_6$: 836,4 (M $^+$); Експ.: 837,4 (M+H$^+$). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: (Суміш діастереоізомерів) 7,61-8,00 (m, 16H), 7,18-7,41 (m, 12H), 7,10 (s, 2H), 5,28-5,63 (m, 10H), 4,36 (t, 2H), 3,72-3,86 (m, 4H), 3,68 (s, 6H), 3,66 (s, 6H), 2,79-3,07 (m, 8H), 2,50 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 1,86-2,28 (m, 8H), 0,88-0,94 (m, 12H).

Приклад HR



{2-Methyl-1-[2-(5-{6-[4-(2-pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-propyl}-carbamic acid methyl ester

Methoxycarbonylamino-(2-methoxy-phenyl)-acetic acid

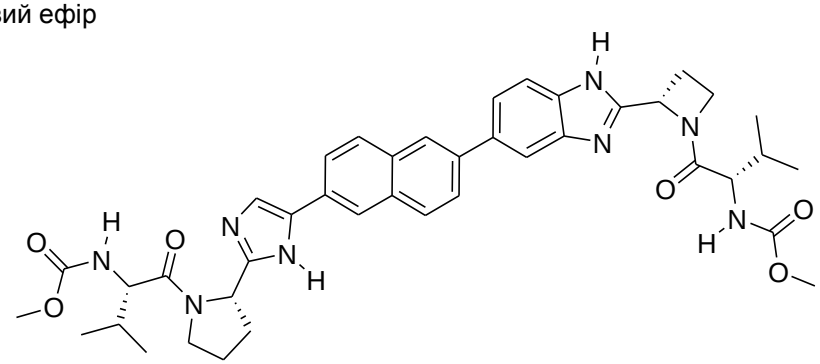


{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-Methoxycarbonylamino-2-(2-methoxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3*H*-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-Метоксикарбоніламіно-2-(2-метоксифеніл)-ацетил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір. До розчину {2-метил-1-[2-(5-{6-[4-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-пропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,04 г, 0,05 ммоль) і (S)-метоксикарбоніламіно-(2-метоксифеніл)-оцтової кислоти (0,02 г, 0,08 ммоль, 1,5 еквів.) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) додавали K_3PO_4 (0,03 г, 0,15 ммоль, 3 еквів.). Суспензію охолоджували до 0 °С і COMU (0,03 г, 0,06 ммоль, 1,25 еквів.) і перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 1 години. Суспензію розбавляли CH_2Cl_2 і фільтрували. Фільтрат концентрували і сирий продукт очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 15→40 % MeCN в H_2O (0,1 % мурашина кислота)) і ліофілізували з одержанням {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-метоксикарбоніламіно-2-(2-метоксифеніл)-ацетил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,02 г, 50 %) у вигляді білого порошку. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{48}H_{52}N_8O_7$: 852,4 (M^+); Експ.: 853,6 ($M+H^+$). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (ацетон-d_6) δ: (Суміш ротомерів) 10,96-11,01 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73-7,89 (m, 7H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,33 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,91 (d, 1H), 5,21-5,26 (m, 3H), 4,29 (t, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78-3,93 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,30 (q, 2H), 2,59-2,65 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,90-2,21 (m, 6H), 0,85-0,93 (m, 6H).

Приклад HS

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-азетидин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір



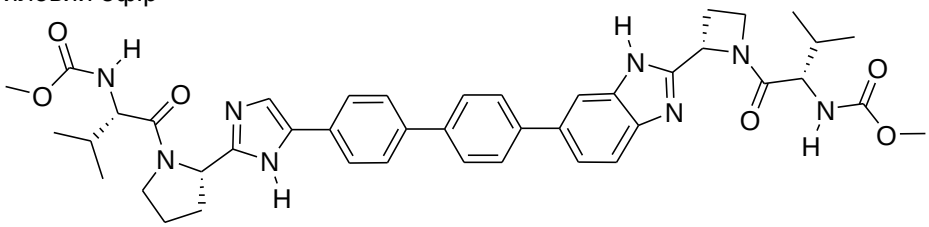
(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-azetidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-азетидин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти

метиловий ефір готували, додержуючись способу YYY, із застосуванням азетидин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру замість піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру. $C_{41}H_{48}N_8O_6$ розрах. 748,4 експ. $[M+1]^+$ 749,4; час утр.=1,59 хвилин. ^1H (ДМСО-d_6): δ=8,31 (d, J=6,4 Гц, 2H), 8,16 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,42 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,49 (t, J=6,8 Гц, 1H), 5,15 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,12 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,78 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 0,83 (m, 6H).

Приклад HT

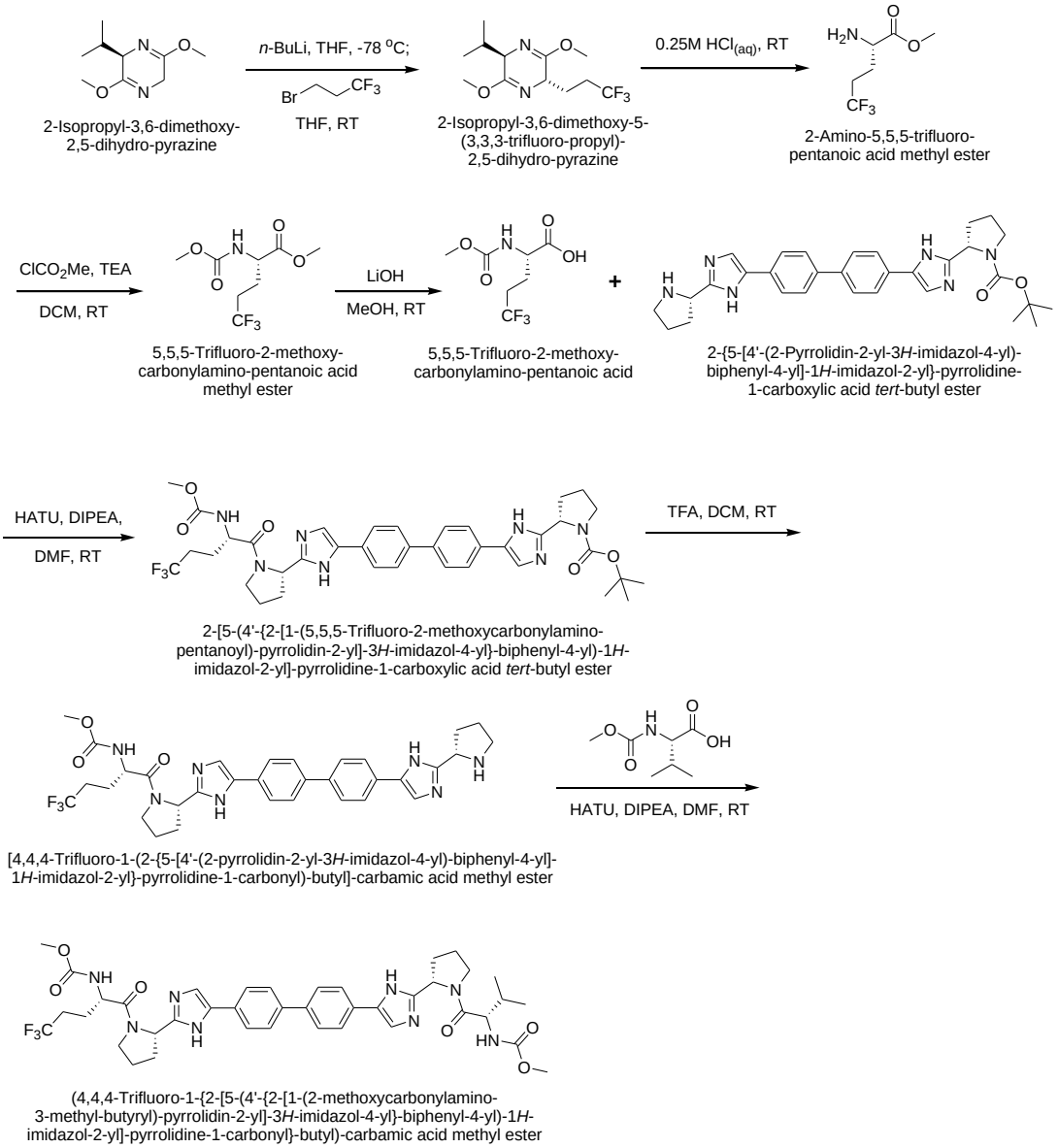
(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-азетидин-2-іл]-3H-бензімідазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір



(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-azetidin-2-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-азетидин-2-іл]-3H-бензімідазол-5-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір готували, додержуючись способу YYY, із застосуванням азетидин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру замість піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру. $C_{43}H_{50}N_8O_6$: розрах. 774,4 експ. $[M+1]^+$ 775,8; час утрим.=1,66 хвилин. ^1H (ДМСО-d_6): δ=8,11 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,86 (m, 5H), 7,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,47 (t, J=6,4 Гц, 1H), 5,12 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,11 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 0,83 (m, 6H).

Приклад HU



2-Ізопропіл-3,6-диметокси-5-(3,3,3-трифторпропіл)-2,5-дигідропіразин: до перемішуваного розчину 2-ізопропіл-3,6-диметокси-2,5-дигідропіразину (1 мл, 5,58 ммоль) в ТГФ (13,5 мл) в атмосфері аргону при -78° С додавали розчин n-бутиллітію (2,5 М, 2,3 мл, 5,75 ммоль). Розчин перемішували при -78° С впродовж 30 хвилин і повільно додавали розчин 1-йодо-3,3,3-трифторпронану (925 мкл, 5,87 ммоль) в ТГФ (11,5 мл). Отриманий розчин перемішували при -78° С впродовж 5 годин, нагрівали до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали послідовно насиченим водним розчином NH_4Cl, водою та розчином хлориду натрію. Органічний шар потім сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії з одержанням 2-ізопропіл-3,6-диметокси-5-(3,3,3-трифторпропіл)-2,5-дигідропіразину (915 мг, 59 %). ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: 4,04-3,99 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,71 (d, J=6,8 Гц, 3H) ppm.

5,5,5-Трифтор-2-метоксикарбоніламінопентаноєвої кислоти метиловий ефір: розчин 2-ізопропіл-3,6-диметокси-5-(3,3,3-трифторпропіл)-2,5-дигідропіразину (725 мг, 2,59 ммоль) в 0,25N HCl перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Водний розчин промивали один раз етилацетатом. Змив в етилацетаті викидали, а водний шар підкисляли до pH~10 насиченим водним $NaHCO_3$. Водний шар екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивали розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$) і концентрували з одержанням неочищеного (2S)-аміно-5,5,5-трифторпентаноєвої кислоти метилового ефіру з домішкою D-валін метилового ефіру. Сирий матеріал розчиняли в дихлорметані (20 мл) і охолоджували до 0° С. До розчину послідовно додавали триетиламін (1,75 мл, 12,6 ммоль) і метилхлорформіат (480 мкл, 6,2 ммоль). Через 1 годину реакційну суміш концентрували і

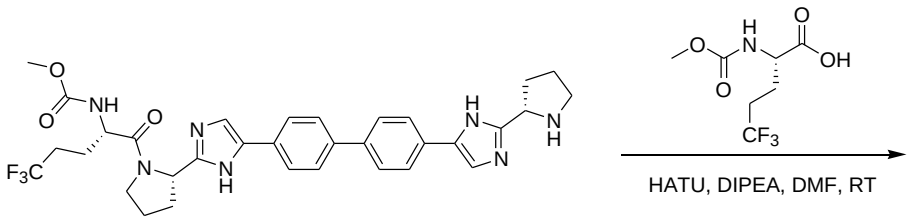
очищали шляхом флешхроматографії з одержанням 5,5,5-трифтор-2-метоксикарбоніламінопентаноєвої кислоти метилового ефіру (465 мг, 74 %). ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: 5,27 (br, 1 H), 4,42 (br, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,29-2,09 (m, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H) ppm.

2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-Трифтор-2-метоксикарбоніламінопентаноїл)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До розчину 5,5,5-трифтор-2-метоксикарбоніламінопентаноєвої кислоти метилового ефіру (194 мг, 0,80 ммоль) в метанолі (3 мл) додавали водний розчин LiOH (1M, 2 мл, 2 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин, потім промивали етилацетатом. Змив в етилацетаті викидали і водний шар підкисляли концентрованою HCl. Підкислений водний шар екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивали розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$), і концентрували з одержанням чистої 5,5,5-трифтор-2-метоксикарбоніламінопентаноєвої кислоти. До розчину пентаноєвої кислоти в диметилформаміді (2 мл) додавали HATU (300 мг, 0,79 ммоль). Після перемішування впродовж 5 хвилин в реакційну суміш додавали розчин 2-{5-[4'-(2-піролідин-2-іл-3H-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (412 мг, 0,79 ммоль) в диметилформаміді (1,9 мл), і відразу за ним діізопропілетиламін (275 мкл, 1,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі, після чого розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії з одержанням 2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-трифтор-2-метоксикарбоніламінопентаноїл)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (340 мг, 59 %). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{38}H_{44}F_3N_7O_5$: 735,34; експ. $[M+1]^+$: 736,05.

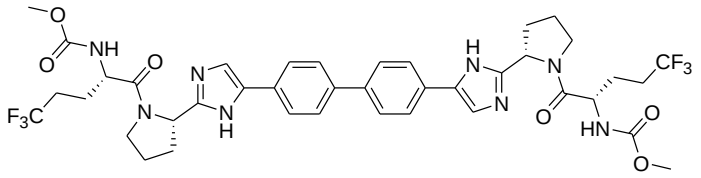
[4,4,4-Трифтор-1-(2-{5-[4'-(2-піролідин-2-іл-3H-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-бутил]-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-трифтор-2-метоксикарбоніламінопентаноїл)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (340 мг, 0,46 ммоль) в дихлорметані (5 мл) додавали ТФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин і потім ретельно концентрували. Отриманий залишок розчиняли в дихлорметані і промивали тричі насиченим водним $NaHCO_3$. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), і концентрували з одержанням сирого вільного піролідину (270 мг, 92 %), який був достатньо чистим для того, щоб використовувати його без додаткового очищення. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{33}H_{36}F_3N_7O_3$: 635,28; експ. $[M+1]^+$: 636,17

(4,4,4-Трифтор-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-бутил)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину сирого [4,4,4-трифтор-1-(2-{5-[4'-(2-піролідин-2-іл-3H-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-бутил]-карбамінової кислоти метилового ефіру (125 мг, 0,20 ммоль) в диметилформаміді (0,6 мл) додавали розчин 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (38 мг, 0,22 ммоль) і HATU (82 мг, 0,22 ммоль) в диметилформаміді (0,6 мл). потім додавали діізопропілетиламін (70 мкл, 0,40 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Розчин концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 15 до 50 % ACN/H_2O+0,1 % HCO_2H) з одержанням (4,4,4-трифтор-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-бутил)-карбамінової кислоти метилового ефіру (73 мг, 47 %). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{40}H_{47}F_3N_8O_6$: 792,85; експ. $[M+1]^+$: 794,33. ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ: 7,82-7,70 (m, 4H), 7,68-7,63 (m, 4H), 7,32-7,31 (m, 2H), 5,20-5,16 (m, 2H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,38-1,96 (m, 12H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,01-0,89 (m, 6H) ppm.

Приклад HV

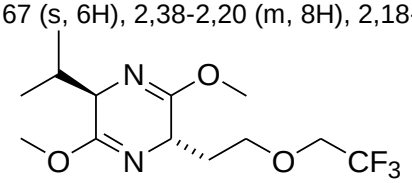


[4,4,4-Trifluoro-1-(2-{5-[4'-(2-pyrrolidin-2-yl-3H-imidazol-4-yl)-biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-butyl]-carbamic acid methyl ester



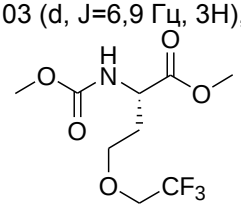
(4,4,4-Trifluoro-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-trifluoro-2-methoxycarbonylamino-pentanoyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-butyl)-carbamic acid methyl ester

(4,4,4-Трифтор-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-трифтор-2-метоксикарбоніламіно-пентаноїл)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-бутил)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину сирого [4,4,4-трифтор-1-(2-{5-[4'-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-бутил]-карбамінової кислоти метилового ефіру (115 мг, 0,18 ммоль) в диметилформаміді (0,5 мл) додавали розчин 5,5,5-трифтор-2-метоксикарбоніламіно-пентаноєвої кислоти (44 мг, 0,19 ммоль) і HATU (72 мг, 0,19 ммоль) в диметилформаміді (0,5 мл). Потім додавали діізопропілетиламін (65 мкл, 0,37 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Розчин концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 15 до 50 % ACN/H_2O+0,1 % HCO_2H) з одержанням (4,4,4-трифтор-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-трифтор-2-метоксикарбоніламінопентаноїл)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-бутил)-карбамінової кислоти метилового ефіру (35 мг, 23 %). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{40}H_{44}F_6N_8O_6$: 846,82; експ. $[M+1]^+$: 847,34. ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ: 7,81-7,72 (m, 4H), 7,67-7,64 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 2H), 5,20-5,16 (m, 2H), 4,55-4,51 (m, 2H), 3,91-3,86 (m, 4H), 3,67 (s, 6H), 2,38-2,20 (m, 8H), 2,18-1,79 (m, 8H) ppm.



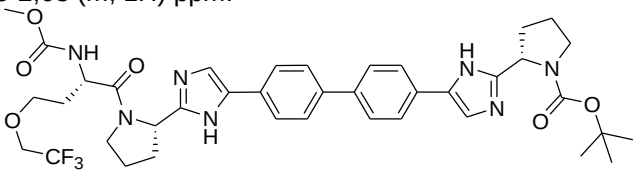
2-Isopropyl-3,6-dimethoxy-5-[2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-ethyl]-2,5-dihydro-pyrazine

2-Ізопропіл-3,6-диметокси-5-[2-(2,2,2-трифторетокси)-етил]-2,5-дигідропіразин: Цю сполуку отримували з 65 % виходом слідуючи тій же процедурі, яку використовували для 2-ізопропіл-3,6-диметокси-5-(3,3,3-трифторпропіл)-2,5-дигідропіразину, із застосуванням 1-йодо-3,3,3-трифторпропану з 2-(2-брометокси)-1,1,1-трифторетаном. ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: 4,11-4,05 (m, 1H), 3,95 (t, J=3,5 Гц, 1H), 3,86-3,75 (m, 3H), 3,74-3,66 (m, 7H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,70 (d, J=6,8 Гц, 3H) ppm.



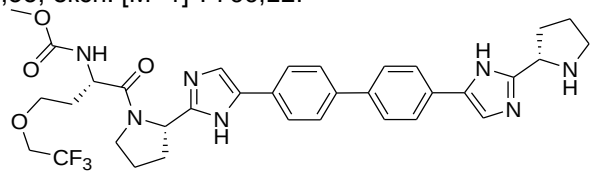
2-Methoxycarbonylamino-4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-butyric acid methyl ester

2-Метоксикарбоніламіно-4-(2,2,2-трифторетокси)-масляної кислоти метиловий ефір: Цю сполуку отримували у відповідності з процедурою, описаною для 5,5,5-трифтор-2-метоксикарбоніламінопентаноєвої кислоти метилового ефіру, із застосуванням 2-ізопропіл-3,6-диметокси-5-[2-(2,2,2-трифторетокси)-етил]-2,5-дигідропіразину як вихідного матеріалу. ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: 5,51-5,43 (br, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 3,83-3,63 (m, 10H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H) ppm.



2-{5-[4'-(2-{1-[2-Methoxycarbonylamino-4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-butyryl]-pyrrolidin-2-yl}-3*H*-imidazol-4-yl)-biphenyl-4-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

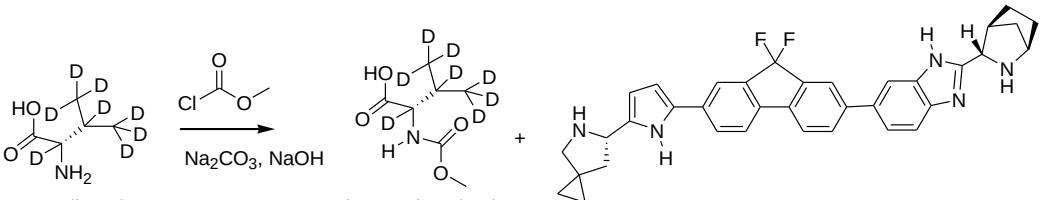
2-{5-[4'-(2-{1-[2-Метоксикарбоніламіно-4-(2,2,2-трифторетокси)-бутирил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Цю сполуку отримували з 74 % виходом, додержуючись тієї ж процедури, яку використовували для 2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-трифтор-2-метоксикарбоніламінопентаноїл)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, із застосуванням 2-метоксикарбоніламіно-4-(2,2,2-трифтор-етокси)-масляної кислоти метилового ефіру як вихідного матеріалу. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{39}H_{46}F_3N_7O_6$: 765,35; експ. $[M+1]^+$: 766,12.



[1-(2-{5-[4'-(2-Pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl)-biphenyl-4-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-3-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4'-(2-Піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-3-(2,2,2-трифторетокси)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: цю сполуку отримували у відповідності з процедурою, описаною для [4,4,4-трифтор-1-(2-{5-[4'-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-бутил]-карбамінової кислоти метилового ефіру, із застосуванням 2-{5-[4'-(2-{1-[2-метоксикарбоніламіно-4-(2,2,2-трифторетокси)-бутирил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру як вихідного матеріалу. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{34}H_{38}F_3N_7O_4$: 665,29; експ. $[M+1]^+$: 666,20.

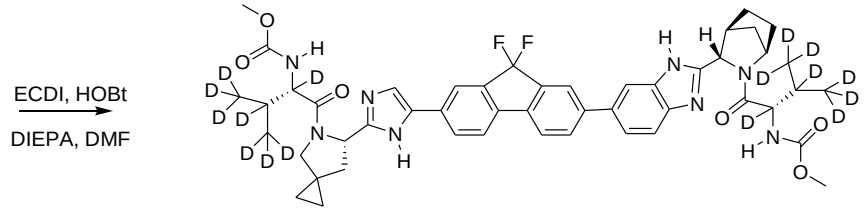
Приклад HW



L-Valine, d8

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid, d8

2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl)-6-{7-[5-(5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl)-1*H*-pyrrol-2-yl]-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl}-1*H*-benzoimidazole



(1-{3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl, d8)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester,d8

До розчину L-валіну, d8 (Cambridge Isotope Laboratories, 0,4949 г) в 1N гідроксиді натрію (3,95 мл) додавали карбонат натрію (0,419 г). Розчин охолоджували до 0 °C і по краплях додавали метилхлорформіат (0,289 мл) впродовж 30 хвилин та реакційну суміш перемішували впродовж 3 год. при 0 °C. Реакційну суміш промивали етиловим ефіром (3 × 15 мл) і водний шар підкисляли до pH=1 концентрованою HCl. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3 × 15 мл), органічні шари сушили ($MgSO_4$) і концентрували з одержанням 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти, d8 у вигляді білої твердої речовини (0,5681 г).

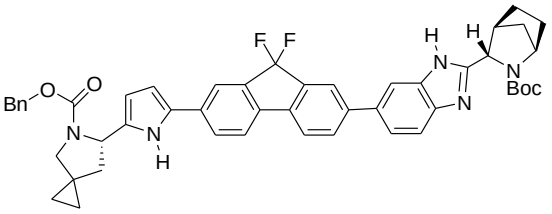
РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_7H_5D_8NO_4$: 184,2 ($M+H^+$); Експ.: 184,0 ($M+H^+$).

Розчин гідроксибензотриазолу (0,242 г), 1-(3-диметиламінпропіл)-3-етилкарбодіімід-HCl (0,328 г) та 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти, d8 (0,315 г) в ДМФА (5,0 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і додавали розчин 2-(2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-6-{7-[5-(5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-1Н-пірол-2-іл]-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл}-1Н-бензоімідазолу в ДМФА (2,0 мл), а потім по краплях додавали діізопропілетиламін впродовж 15 хвилин реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури впродовж ночі, розбавляли етилацетатом і промивали розчином хлориду натрію, сумішшю розчину хлориду натрію /насиченого розчину бікарбонатом натрію (1:1) і водні шари піддавали зворотній екстракції етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 0-5 % метанол/етилацетат), потім очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 2 від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Фракції, що містять продукт, об'єднували і обробляли насиченим розчином бікарбонату натрію при 0 °C впродовж 1 години. Продукт екстрагували етилацетатом (2х), об'єднаний органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і ліофілізували з ACN/H_2O з одержанням (1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил, d8)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, d8, у вигляді білого порошку (0,3947).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 12,13 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,1-7,1 (m, 12H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,2-5,1 (m, 1 H), 4,60 (d, J=4,5 Гц, 1 годин, 4,48 (s, 1H), 3,8-3,6 (m, 2H), 3,48 (s, 6H), 2,60 (s, 1H), 2,40-2,01 (m, 10H), 0,64-0,52 (m, 4 H).

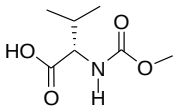
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{49}H_{38}D_{16}F_2N_8O_6$: 906,1 ($M+H^+$); Експ.: 905,6 ($M+H^+$).

Приклад НХ



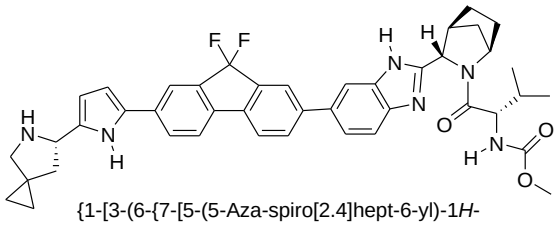
3-(6-{7-[5-(5-Benzyloxycarbonyl-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl)-1*H*-pyrrol-2-yl]-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1. HCl, dioxane
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF



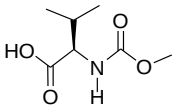
2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

3. Pd/C, H_2, wet iPA



{1-[3-(6-{7-[5-(5-Aza-spiro[2.4]hept-6-yl)-1*H*-pyrrol-2-yl]-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

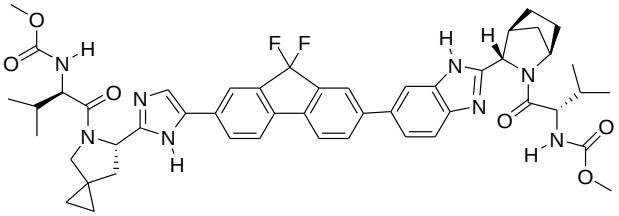
1. Pd/C, H_2, wet iPA
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF



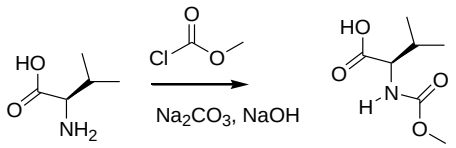
2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

ECDI, HOBt

DIEPA, DMF



(1-{3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



D-Valine

Na_2CO_3, NaOH

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

До розчину 3-(6-{7-[5-(5-бензилоксикарбоніл-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-1Н-пірол-2-іл]-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,0 г), в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0 °С додавали 4 N HCl в діоксані (2,0 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 5 хвилин, потім нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування впродовж 1,5 год. реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі з одержанням брудно-білого порошку (0,8826 г). Порошок суспендували в етилацетаті та насиченому розчині бікарбонату натрію та перемішували впродовж 1 год. Водний шар екстрагували етилацетатом (2х), сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Порцію залишку використовували на наступному етапі.

Розчин гідроксибензотриазолу (40 мг), 1-(3-диметиламінпропіл)-3-етилкарбодіімід-HCl (57 мг) і 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (54 мг) в ДМФА (0,5 мл) і CH_2Cl_2 (0,5 мл) перемішували при 0 °С впродовж 1 год. Цей розчин додавали у розчину описаного вище аміну (150 мг) в ДМФА (0,5 мл) та CH_2Cl_2 (0,5 мл) при -20 °С і перемішували при цій температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали розчином хлориду натрію, сумішшю розчин хлориду натрію/насичений розчин бікарбонату натрію (1:1) і водні шари піддавали зворотній екстракції етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флеш-хроматографії (силікагель, 0-5 % метанол/етилацетат)

з одержанням 6-[5-(9,9-дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-пірол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру у вигляді жовтої плівки (127 мг).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{50}H_{49}F_2N_7O_5$: 865,96 (M+H$^+$); Експ.: 866,3 (M+H$^+$).

Суміш 6-[5-(9,9-дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-пірол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру (127 мг) і 10 % паладію на вугіллі (вологого, 29 мг) в етанолі (4 мл) перемішували в атмосфері водню впродовж 18 годин. Додавали ще 10 % паладію на вугіллі (вологого, 50 мг) і продовжували реакцію впродовж 30 год. Реакційну суміш фільтрували через пластинку з целіту, концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 5 до 20 % метанол/дихлорметан) з одержанням {1-[3-(6-{7-[5-(5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-1Н-пірол-2-іл]-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-

До розчину 3-(6-{7-[5-(5-бензилоксикарбоніл-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-1Н-пірол-2-іл]-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,0 г), в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0 °С додавали 4 N HCl в діоксані (2,0 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 5 хвилин, потім нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування впродовж 1,5 год. реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі з одержанням брудно-білого порошку (0,8826 г). Порошок суспендували в етилацетаті та насиченому розчині бікарбонату натрію та перемішували впродовж 1 год. Водний шар екстрагували етилацетатом (2х), сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Порцію залишку використовували на наступному етапі.

Розчин гідроксибензотриазолу (40 мг), 1-(3-диметиламінпропіл)-3-етилкарбодіімід-HCl (57 мг) і 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (54 мг) в ДМФА (0,5 мл) і CH_2Cl_2 (0,5 мл) перемішували при 0 °С впродовж 1 год. Цей розчин додавали у розчину описаного вище аміну (150 мг) в ДМФА (0,5 мл) та CH_2Cl_2 (0,5 мл) при -20 °С і перемішували при цій температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали розчином хлориду натрію, сумішшю розчин хлориду натрію/насичений розчин бікарбонату натрію (1:1) і водні шари піддавали зворотній екстракції етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, 0-5 % метанол/етилацетат) з одержанням 6-[5-(9,9-дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-пірол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру у вигляді жовтої плівки (127 мг).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{50}H_{49}F_2N_7O_5$: 865,96 (M+H$^+$); Експ.: 866,3 (M+H$^+$).

Суміш 6-[5-(9,9-дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-пірол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру (127 мг) і 10 % паладію на вугіллі (вологого, 29 мг) в етанолі (4 мл) перемішували в атмосфері водню впродовж 18 годин. Додавали ще 10 % паладію на вугіллі (вологого, 50 мг) і продовжували реакцію впродовж 30 год. Реакційну суміш фільтрували через пластинку з целіту, концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 5 до 20 % метанол/дихлорметан) з одержанням {1-[3-(6-{7-[5-(5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-1Н-пірол-2-іл]-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді блідо-жовтої плівки (21 мг).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{43}F_2N_7O_3$: 732,8 (M+H$^+$); Експ.: 732,4 (M+H$^+$).

Розчин гідроксибензотриазолу (5,4 мг), 1-(3-диметиламінпропіл)-3-етилкарбодіімід-HCl (7,7 мг) і 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (7,0 мг) в ДМФА (0,2 мл) та CH_2Cl_2 (0,2 мл) перемішували при 0 °С впродовж 1 години. Цей розчин додавали до розчину {1-[3-(6-{7-[5-(5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-1Н-пірол-2-іл]-9,9-дифтор-9Н-флуорен-2-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (21 мг) в ДМФА (0,4 мл) і CH_2Cl_2 (0,4 мл) при -25 °С і перемішували при цій температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали розчином хлориду натрію, сумішшю розчин хлориду натрію/насичений розчин бікарбонату натрію (1:1) та водні шари піддавали зворотній екстракції етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 2 від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Фракції, що містять продукт, об'єднували, розбавляли етилацетатом та обробляли насиченим розчином бікарбонату натрію впродовж 1 години. Продукт екстрагували етилацетатом (2х), об'єднаний органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і ліофілізували з ACN/H_2O з одержанням (1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флуорен-

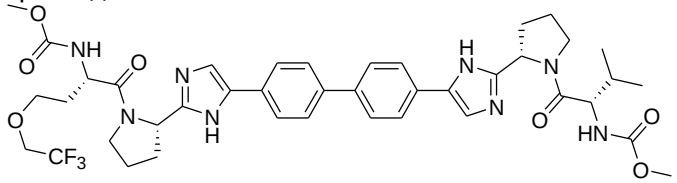
2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру у вигляді білого порошку (11,8 мг)

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 12,18 (s, 1H), 12,05 (s 0,5H), 11,48 (s, 0,5H), 8,1-7,1 (m, 10H), 5,75 (d, J=4,5 Гц, 0,5H), 5,190 (d, J=4,5 Гц, 0,5H), 4,63 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,12-4,0 (m, 2H), 3,8-3,2 (m, 9H), 2,65 (s, 1H), 2,40-2,01 (m, 27H).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$: 890,0 (M+H$^+$); Експ.: 889,4 (M+H$^+$).

До розчину d-валіну, (5,0 г) в 1N гідроксиді натрію (42,7 мл) додавали карбонат натрію (4,53 г). Розчин охолоджували до 0 °С і по краплях додавали метилхлорформіат (0,289 мл) впродовж 2 год. і реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при 0 °С. Білу реакційну суміш розбавляли достатньою кількістю H_2O, щоб утворювався безбарвний розчин і промивали етиловим ефіром (3 × 30 мл). Водний шар підкисляли до pH=2 концентрованою HCl з одержанням білого осаду, який збирали шляхом фільтрації, промивали H_2O та сушили у високому вакуумі з одержанням 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти у вигляді білої кристалічної речовини (4,668 г). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_7H_{13}NO_4$: 176,2 (M+H$^+$); Експ.: 175,9 (M+H$^+$).

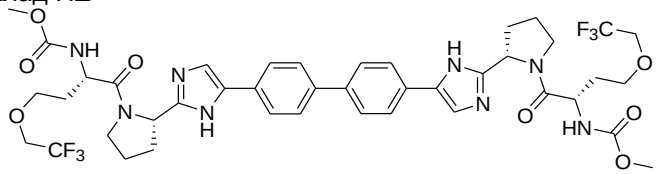
Приклад HY



[1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-Methoxycarbonylamino-4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-butyryl]-pyrrolidin-2-yl}-3*H*-imidazol-4-yl)-biphenyl-4-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-Метоксикарбоніламіно-4-(2,2,2-трифторетокси)-бутирил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цю сполуку отримували з 45 % виходом, додержуючисьтієї ж процедури, яку використовували для (4,4,4-трифтор-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-бутил)-карбамінової кислоти метилового ефіру, із застосуванням [1-(2-{5-[4'-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-3-(2,2,2-трифторетокси)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру як вихідного матеріалу. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{41}H_{49}F_3N_8O_7$: 822,87; експ. [M+1]$^+$: 823,45. ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ: 7,82-7,72 (m, 4H), 7,69-7,65 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 2H), 5,22-5,16 (m, 2H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 4,04-3,84 (m, 6H), 3,72-3,48 (m, 8H), 2,39-1,98 (m, 10H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,01-0,89 (m, 6H) ppm.

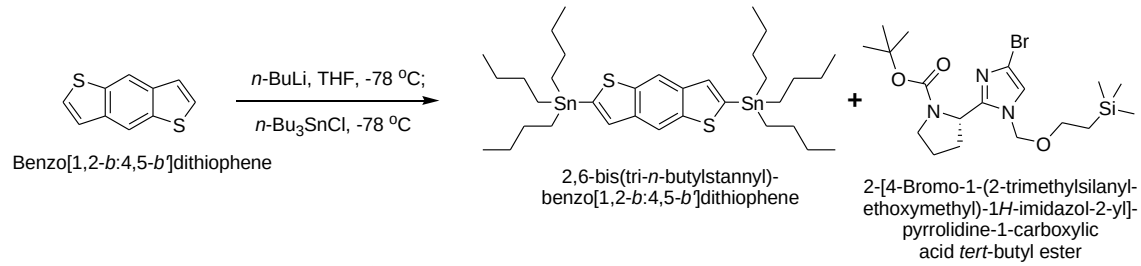
Приклад HZ

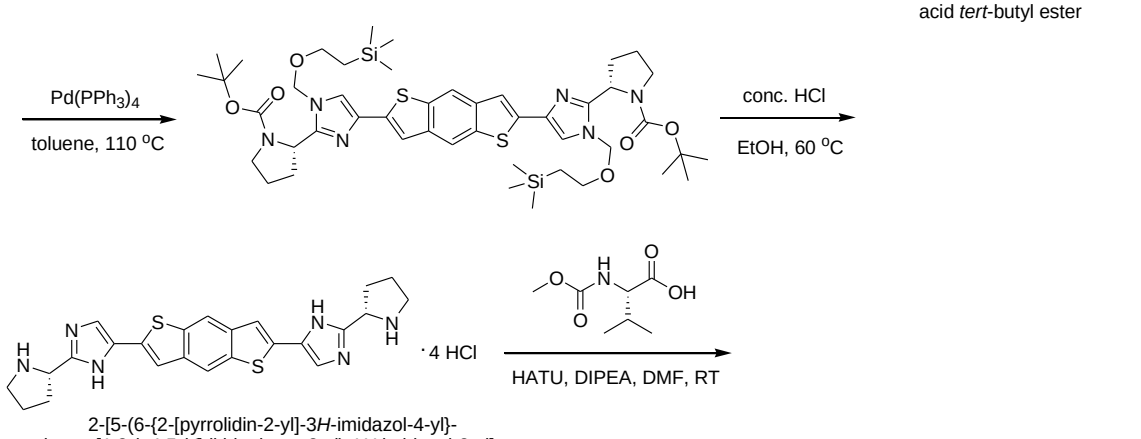


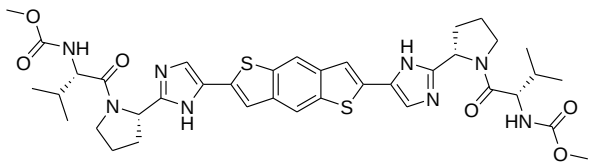
[1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-Methoxycarbonylamino-4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-butyryl]-pyrrolidin-2-yl}-3*H*-imidazol-4-yl)-biphenyl-4-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-3-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-Метоксикарбоніламіно-4-(2,2,2-трифторетокси)-бутирил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-3-(2,2,2-трифторетокси)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цю сполуку отримували з 27 % виходом, слідуючи тій же процедурі, яку використовували для (4,4,4-трифтор-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-трифтор-2-метоксикарбоніламінопентаноїл)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-бутил)-карбамінової кислоти метилового ефіру, із застосуванням [1-(2-{5-[4'-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-3-(2,2,2-трифторетокси)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру як вихідного матеріалу. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{48}F_6N_8O_8$: 906,87; експ. [M+1]$^+$: 907,45. ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ: 7,73-7,65 (m, 4H), 7,62-7,59 (m, 4H), 7,38-7,35 (m, 2H), 5,14-5,10 (m, 2H), 4,55-4,51 (m, 2H), 3,86-3,77 (m, 8H), 3,63-3,43 (m, 10H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,22-1,87 (m, 8H), 1,86-1,68 (m, 2H) ppm.

Приклад IA







2,6-Біс(три-н-бутилетаніл)-бензо[1,2-b:4,5-b']дитіофен:

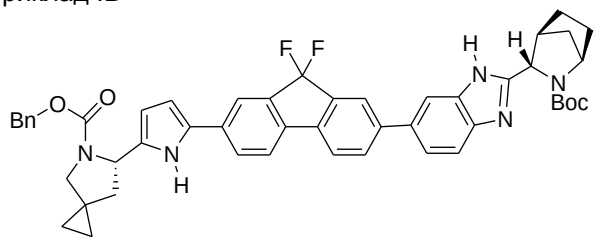
До перемішуваного розчину бензо[1,2-b:4,5-b']дитіофену (820 мг, 4,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) в атмосфері аргону при -78 °С додавали розчин н-бутиллітій (2,5 М, 3,44 мл, 8,6 ммоль). Розчин перемішували при -78 °С впродовж 30 хвилин, потім нагрівали до -20 °С впродовж 30 хвилин додавали три-n-бутил-олова хлорид (2,34 мл, 8,6 ммоль) і перемішували реакційну суміш при -20 °С впродовж 30 хвилин, потім дозволяли нагрітися до кімнатної температури. Через 16 годин, додавали гексани і реакційну суміш послідовно промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (100 % гексани). 2,6-біс(три-н-бутилетаніл)-бензо[1,2-b:4,5-b']дитіофен (1,4 г, 42 %) виділяли разом в продуктом, забрудненим моностанільованим бензодитіофеном. ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: 8,27 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 1,65-1,57 (m, 12H), 1,41-1,32 (m, 12H), 1,26-1,11 (m, 12H), 0,91 (t, J=7,3 Гц, 18H) ppm.

Повністю захищений 2-[5-(6-{2-[піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-бензо[1,2-b:4,5-b']дитіофен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин: $Pd(PPh_3)_4$ (61 мг, 0,053 ммоль) додавали в дегазований розчин 2,6-біс(три-н-бутилетаніл)-бензо[1,2-b:4,5-b']дитіофену (202 мг, 0,26 ммоль) та 2-[4-бром-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (260 мг, 0,58 ммоль) в толуолі (4 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником впродовж 24 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через целіт та затримуючу паладій колонку (Stratospheres^{TM} PL-Guanidine MP SPE+, Part #: PL3514-CM89). Тверді речовини двічі сполоскували толуолом. Фільтрат концентрували і сирий продукт очищали шляхом флешхроматографії з одержанням повністю захищеного цільового продукту (100 мг, 41 %). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{68}N_6O_6S_2Si_2$: 920,42; експ. $[M+1]^+$: 921,45.

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-бензо[1,2-b:4,5-b']дитіофен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: розчин повністю захищеного 2-[5-(6-{2-[піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-бензо[1,2-b:4,5-b']дитіофен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідину (100 мг, 0,11

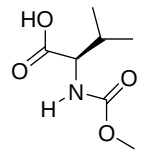
ммоль), в етанолі (4 мл) додавали концентровану HCl (1 мл) нагрівали до 60 °C впродовж 16 годин. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчиняли в ДХМ (10 мл). Цей розчин концентрували з одержанням неочищеного 2-[5-(6-{2-[піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-бензо[1,2-b:4,5-b']дитіофен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідину тетрагідрохлориду. До цього матеріалу додавали розчин 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (38 мг, 0,22 ммоль) і HATU (83 мг, 0,22 ммоль) в ДМФА (1,5 мл). До отриманого розчину додавали діізопропілетиламін (190 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування впродовж 2 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрували і очищали двічі препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, 10 до 45 % ACN/H_2O+0,1 % HCO_2H). Фракції, що містять продукт, пропускають через freebasing колонку (STRATOSPHERES^{TM} PL-HCO_3MP SPE, Part #: PL3540-C603) і ліофілізували з одержанням (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-бензо[1,2-b:4,5-b']дитіофен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (29 мг, 34 %). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{38}H_{46}N_8O_6S_2$: 774,95; експ. $[M+1]^+$: 775,96. ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ: 8,16-8,11 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 5,18-5,15 (m, 2H), 4,24 (d, J=7,4 Гц, 2H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,91-3,86 (m, 2H), 3,66 (br s, 6H), 2,38-2,17 (m, 6H), 2,11-1,98 (m, 4H), 1,00-0,89 (m, 12H) ppm.

Приклад IB

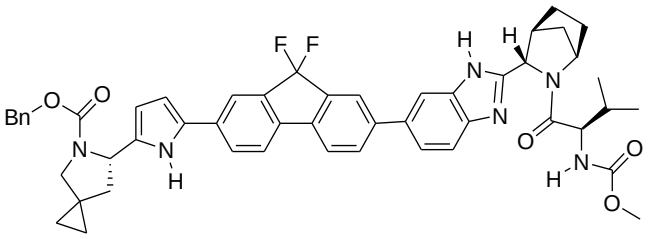


3-(6-{7-[5-(5-Benzyloxycarbonyl-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl)-1*H*-pyrrol-2-yl]-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1. HCl, dioxane
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF

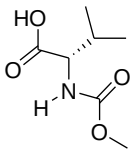


2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



6-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-pyrrol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester

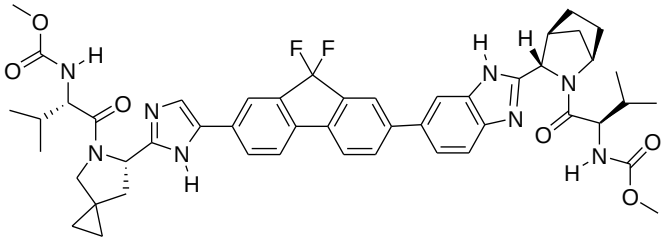
1. Pd/C, H_2, wet iPA
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

ECDI, HOBt

DIEPA, DMF



(1-{3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

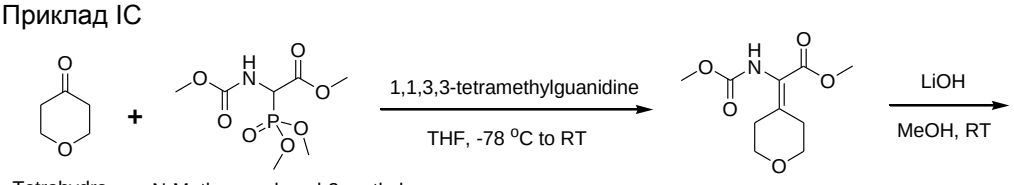
(1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3H-імідазол-4-іл}-9H-флуорен-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-

карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір готували аналогічно Прикладу B з одержанням зазначеної в назві сполуки у вигляді білого порошку (88,9 мг).

^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 12,56 (d, J=13,5Гц, 0,5H), 12,04 (d, J=17,1Гц, 0,5H), 11,84 (s, 1H), 8,1-7,1 (m, 12H), 5,3-5,1 (m, 1H), 4,8-4,5 (m, 1H), 4,1-3,7 (m, 4H), 3,6-3,2 (m, 20H), 2,8-1,1 (m, 12H), 0,9-0,4 (m, 16H).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$: 890,0 (M+H$^+$); Експ.: 889,4 (M+H$^+$).

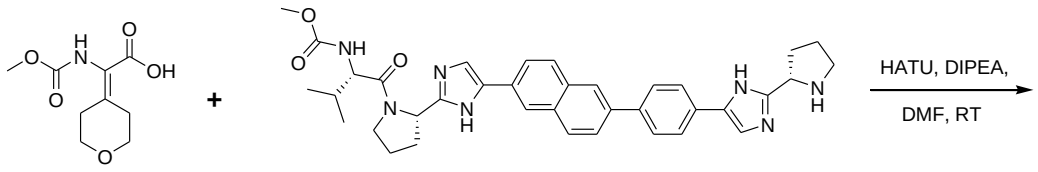
Приклад IC



Tetrahydro-pyran-4-one

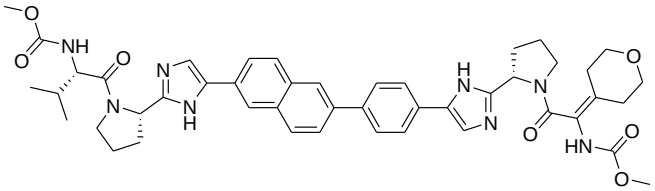
N-Methoxycarbonyl-2-methyl-(dimethylphosphono) glycinate

Methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-ylidene)-acetic acid methyl ester



Methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-ylidene)-acetic acid

{2-Methyl-1-[2-(5-{6-[4-(2-pyrrolidin-2-yl-3*H*-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-propyl}-carbamic acid methyl ester trihydrochloride



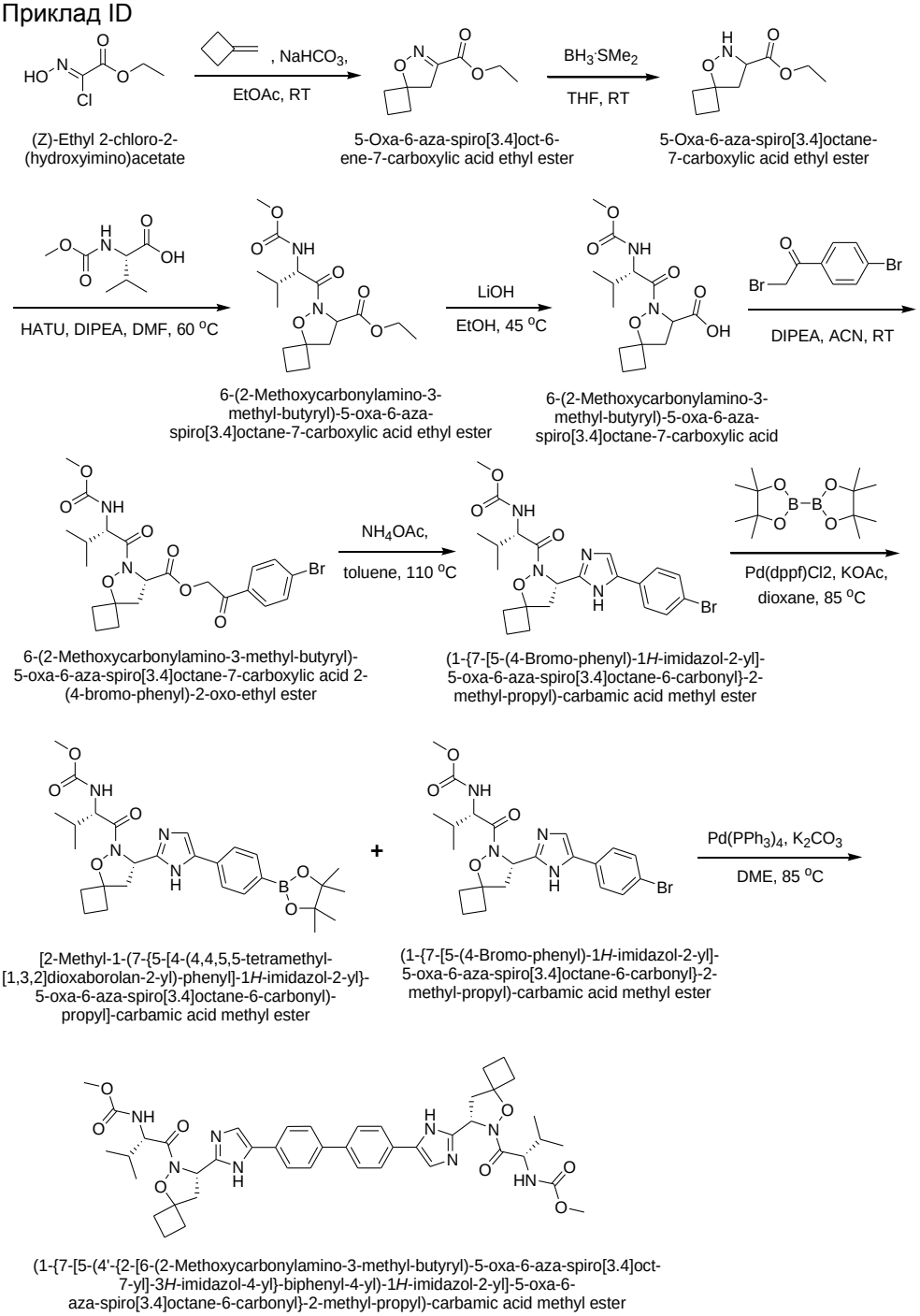
{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-Methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-ylidene)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3*H*-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

Метоксикарбоніламіно-(тетрагідропіран-4-іліден)-оцтової кислоти метиловий ефір: Розчин N-метоксикарбоніл-2-метил-(диметилфосфоно)гліцинату (1,45 г, 5,68 ммоль) в тетрагідрофурані (22 мл) охолоджували до -78 °C. Додавали 1,1,3,3-тетраметилгуанідин (0,680 мл, 5,42 ммоль) і отриманий розчин перемішували при -78 °C впродовж 30 хвилин додавали тетрагідропіран-4-он (0,500 мл, 5,42 ммоль) і перемішували реакційну суміш при -78 °C впродовж 1 години. Льодяну баню видаляли і реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури впродовж ночі. Зранку суміш розбавляли етилацетатом. Органічні речовини промивали 1N водним розчином HCl і розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням метоксикарбоніламіно-(тетрагідропіран-4-іліден)-оцтової кислоти метилового ефіру. ^{1}H-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: 5,94 (br s, 1H), 3,80-3,74 (m, 7H), 3,71 (s, 3H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 2H) ppm.

{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-Метоксикарбоніламіно-2-(тетрагідропіран-4-іліден)-ацетил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину метоксикарбоніламіно-(тетрагідропіран-4-іліден)-оцтової кислоти метилового ефіру (141 мг, 0,62 ммоль) в метанолі (1,8 мл) додавали водний розчин LiOH (1M, 1,8 мл, 1,8 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, потім промивали етилацетатом. Змив в етилацетаті викидали та водний шар підкисляли концентрували HCl. Підкислений водний шар екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивали розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$) і концентрували з одержанням метоксикарбоніламіно-(тетрагідропіран-4-іліден)-оцтової кислоти. До розчину метоксикарбоніламіно-(тетрагідропіран-4-іліден)-оцтової кислоти (23 мг, 0,11 ммоль) в диметилформаміді (0,6 мл) додавали HATU (41 мг, 0,11 ммоль). Після перемішування впродовж 5 хвилин в реакційну суміш розчин {2-метил-1-[2-(5-{6-[4-(2-піролідин-2-іл-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-пропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру тригідрохлориду (50 мг, 0,068 ммоль) в диметилформаміді (0,6 мл), і відразу після цього-діізопропілетиламін (85 мкл, 0,49 ммоль).

Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі, після чого розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали послідовно насиченим водним розчином $NaHCO_3$, водою та розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 15 до 50 % ACN/H_2O+0,1 % HCO_2H) з одержанням {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-метоксикарбоніламіно-2-(тетрагідропіран-4-іліден)-ацетил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (28 мг, 50 %). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{52}N_8O_7$: 828,95; експ. $[M+1]^+$: 830,32. ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ: 8,24-8,07 (m, 3H), 7,96-7,76 (m, 7H), 7,45-7,34 (m, 2H), 5,28-5,18 (m, 2H), 4,27-4,23 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,84-3,41 (m, 12H), 2,48-1,98 (m, 13H), 1,02-0,90 (m, 6H) ppm.

Приклад ID



(Z)-Ethyl 2-chloro-2-(hydroxyimino)acetate

5-Oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-ene-7-carboxylic acid ethyl ester

5-Oxa-6-aza-spiro[3.4]octane-7-carboxylic acid ethyl ester

6-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-oxa-6-aza-spiro[3.4]octane-7-carboxylic acid ethyl ester

6-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-oxa-6-aza-spiro[3.4]octane-7-carboxylic acid

6-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-oxa-6-aza-spiro[3.4]octane-7-carboxylic acid 2-(4-bromo-phenyl)-2-oxo-ethyl ester

(1-{7-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-oxa-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

[2-Methyl-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-oxa-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

(1-{7-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-oxa-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{7-[5-(4'-{2-[6-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-7-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-oxa-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

5-Окса-6-азаспіро[3,4]окт-6-ен-7-карбонової кислоти етиловий ефір: До розчину метиленциклобутану (2 мл, 21,6 ммоль) в етилацетаті (125 мл) додавали (Z)-етил 2-хлор-2-(гідроксііміно)ацетат (6,55 г, 43,2 ммоль) і твердий бікарбонат натрію (16,3 г, 194 ммоль). Посудину з реакційною сумішшю закривали і перемішували при кімнатній температурі впродовж 6 годин. Додавали ще (Z)-етил 2-хлор-2-(гідроксііміно)ацетат (4 г, 26,4 ммоль) і бікарбонат

натрію (8 г, 95,2 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж ще 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали послідовно водою і розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$) і концентрували з одержанням сирого 5-окса-6-азаспіро[3,4]окт-6-ен-7-карбонової кислоти етилового ефіру з домішкою (Z)-етил 2-хлор-2-(гідроксиіміно)ацетату і близьких сполук.

5-Окса-6-азаспіро[3,4]октан-7-карбонової кислоти етил ефір: До розчину сирого 5-окса-6-азаспіро[3,4]окт-6-ен-7-карбонової кислоти етилового ефіру (7,5 г, <40,9 ммоль) в тетрагідрофурані (270 мл) при 0 °С повільно додавали розчин комплексу борандиметилсульфід (10 М в ТГФ, 16,4 мл, 164 ммоль). Реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури впродовж ночі, потім знову охолоджували до 0 °С і нейтралізували шляхом обережного додавання води. Суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$), і концентрували з одержанням великої кількості білих твердих речовин. Ці тверді речовини тричі ретельно розтирали з дихлорметаном (150 мл). Об'єднані змиви в дихлорметані концентрували і отримане масло очищали шляхом флешхроматографії з одержанням 5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-7-карбонової кислоти етилового ефіру (1,08 г, 29 % за 2 етапи). ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: 8,01-7,95 (br, 1H), 4,39-4,28 (m, 2H), 4,18-4,10 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,62-2,49 (m, 2H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,13-1,95 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H) ppm.

6-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-7-карбонової кислоти етиловий ефір: До розчину 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (1,11 г, 6,33 ммоль) і HATU (2,41 г, 6,34 ммоль) в диметилформаміді (13 мл) додавали розчин 5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-7-карбонової кислоти етилового ефіру (980 мг, 5,3 ммоль) в диметилформаміді (13 мл). До одержаної реакційній суміш додавали діізопропілетиламін (1,85 мл, 10,6 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 60 °С впродовж 16 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$) та концентрували. Отриманий залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з одержанням 6-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-7-карбонової кислоти етилового ефіру (1,31 г, 72 %). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{16}H_{26}N_2O_6$: 342,18; експ. $[M+1]^+$: 342,90.

6-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-7-карбонова кислота: До розчину 6-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-7-карбонової кислоти етилового ефіру (1,31 г, 3,83 ммоль) в етанолі (10 мл) додавали розчин гідроксиду літію (1М у воді, 7,6 мл, 7,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин реакційну суміш частково концентрували та отриманий водний розчин промивали етилацетатом. Шар в етилацетаті викидали, а водний шар підкисляли концентрованою HCl. Підкислений водний шар екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$) і концентрували з одержанням сирої 6-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-7-карбонової кислоти, яку використовували без подальшого очищення.

6-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-7-карбонової кислоти 2-(4-бромфеніл)-2-оксоетиловий ефір: До розчину 6-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-7-карбонової кислоти (~3,83 ммоль) і 2,4'-дибромацетофенону (1,1 г, 3,96 ммоль) в ацетонітрилі (19 мл) додавали діізопропілетиламін (1,32 мл, 7,59 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, а потім розбавляли етилацетатом. Органічні речовини промивали водою та розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Отриманий сирий залишок очищали шляхом флешхроматографії, що дозволило ефективно розділити два діастереомери 6-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-7-карбонової кислоти 2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилового ефіру (330 мг (R) – діастереомеру, 360 мг (S) – діастереомеру, 35 % загальний вихід за 2 етапи). ^{1}Н-ЯМР для цільового (S) – діастереомеру: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: 7,74-7,71 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 2H), 5,47 (d, J=16,4 Гц, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 5,20 (d, J=16,4 Гц, 1H), 4,92 (dd, J^1=7,1 Гц, J^2=9,0 Гц, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (dd, J^1=9,0 Гц, J^2=12,6 Гц, 1H), 2,60 (dd, J^1=7,0 Гц, J^2=12,6 Гц, 1H), 2,52-2,12 (m, 5H), 2,07-1,86 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,89 (d, J=7,1 Гц, 3H) ppm.

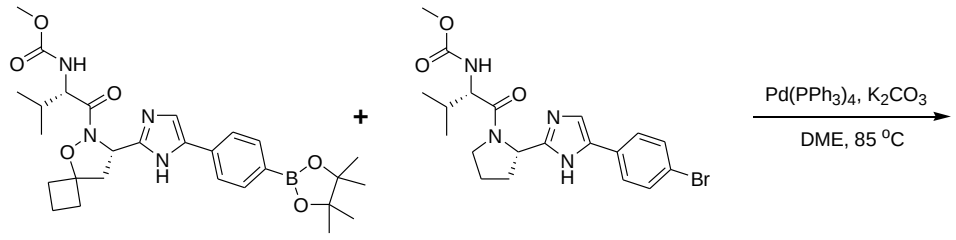
(1-{7-[5-(4-Бром-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 6-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-7-карбонової кислоти 2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилового ефіру (150 мг, 0,29 ммоль) в толуолі (3 мл) додавали ацетат амонію (230 мг, 3,0 ммоль). Реакційну суміш інтенсивно дефлегмували впродовж 3 годин, охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Органічні речовини промивали водою і

розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням (1-{7-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (95 мг, 66 %). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{22}H_{27}BrN_4O_4$: 490,12/492,12; експ. $[M+1]^+$: 490,99/492,99. ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ: 7,60-7,55 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 5,38-5,29 (m, 2H), 4,76-4,70 (br, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,36-3,29 (m, 1H), 2,84 (dd, J^1=8,2 Гц, J^2=12,5 Гц, 1H), 2,51-2,32 (m, 3H), 2,13-2,03 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 1H), 0,97 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,84 (d, J=6,8 Гц, 3H), ppm.

[2-Метил-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Дегазовану суміш (1-{7-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (85 мг, 0,17 ммоль), біс(пінаколато)дибору (66 мг, 0,26 ммоль), ацетату калію (51 мг, 0,52 ммоль) та дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (II) (13 мг, 0,018 ммоль) в 1,4-діоксані (1,7 мл) нагрівали до 85 °С впродовж 75 хвилин після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували через затримуючу паладій колонку (STRATOSPHERES^{TM} PL-Гуанідин MP SPE+, Part #: PL3514-CM89) і тверді речовини змивали етилацетатом. Фільтрат промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$), і концентрували. Сирий залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з одержанням [2-метил-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (81 мг, 87 %). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{28}H_{39}BN_4O_6$: 538,30; експ. $[M+1]^+$: 539,12.

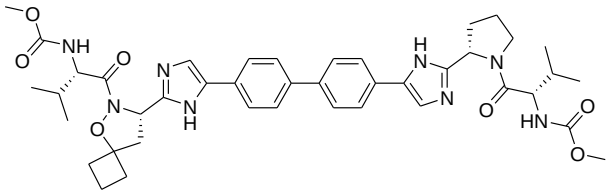
(1-{7-[5-(4'-{2-[6-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-окса-6-азаспіро[3,4]окт-7-ил]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину [2-метил-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (81 мг, 0,15 ммоль), (1-{7-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (60 мг, 0,12 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (14 мг, 0,012 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (2,0 мл) додавали розчин карбонат калію (2М у воді, 0,250 мл, 0,50 ммоль). Отриману суміш дегазували впродовж хвилин потоком аргону, потім нагрівали до 85 °С впродовж 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через затримуючу паладій колонку (STRATOSPHERES^{TM} PL-Гуанідин MP SPE+, Part #: PL3514-CM89) і тверді речовини сполоскували метанолом. Фільтрат концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, від 15 до 51 % ACN/H_2O+0,1 % HCO_2H) з одержанням (1-{7-[5-(4'-{2-[6-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-окса-6-азаспіро[3,4]окт-7-ил]-3H-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1H-імідазол-2-іл]-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (26 мг, 26 %). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{44}H_{54}N_8O_8$: 822,41; експ. $[M+1]^+$: 823,43. ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ: 7,78-7,75 (m, 4H), 7,68-7,65 (m, 4H), 7,38 (s, 2H), 6,94-6,89 (br, 2H), 5,47-5,42 (m, 2H), 4,74-4,68 (br, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 0,98 (d, J=6,8 Гц, 6H), 0,88 (d, J=6,7 Гц, 6H) ppm.

Приклад IE



[2-Methyl-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-oxa-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

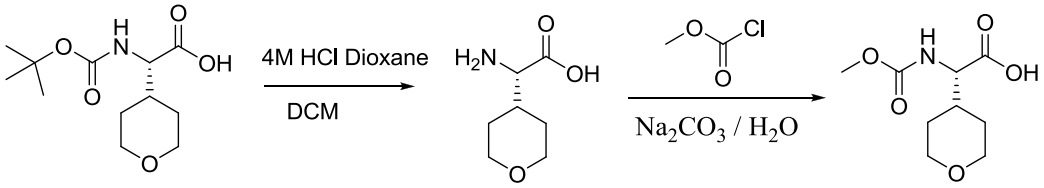


(1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-oxa-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину [2-метил-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (81 мг, 0,15 ммоль), (1-{2-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (81 мг, 0,18 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (18 мг, 0,015 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (3,0 мл) додавали розчин карбонат калію (2М у воді, 0,300 мл, 0,60 ммоль). Отриману суміш дегазували впродовж хвилин потоком аргону, потім нагрівали до 85 °С впродовж 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували через затримуючу паладій колонку (STRATOSPHERES™ PL-Гуанідин MP SPE+, Part #: PL3514-CM89) і тверді речовини сполоскували метанолом. Фільтрат концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (0 %-5 % метанол/дихлорметан). Отриманий залишок знову очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ (Gemini, від 15 до 50 % ACN/H_2O+0,1 % HCO_2H) з одержанням (1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-біфеніл-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-окса-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (35 мг, 30 %). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{42}H_{52}N_8O_7$: 780,40; експ. $[M+1]^+$: 781,29. ^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ: 7,82-7,72 (m, 4H), 7,69-7,65 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 5,47-5,42 (m, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,226-4,21 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,71-3,48 (m, 7H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,61-1,90 (m, 10H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,00-0,86 (m, 12H) ppm.

Приклад IF

(S)-2-(Метоксикарбоніламіно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)оцтова кислота (3)

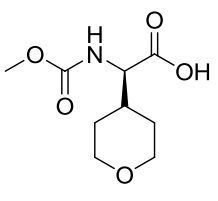


1 **2** **3**

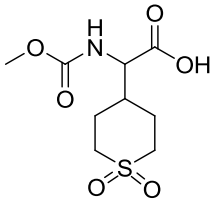
До (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл) оцтової кислоти 1 (1,5 г, 5,8 ммоль) в дихлорметані (5 мл) додавали 4М HCl в діоксані (5 мл) та реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі у вакуумі отримували 2.

До (S)-2-аміно-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл) оцтової кислоти 2 (780 мг; 5 ммоль) у воді (25 мл) додавали карбонат натрію (1,06г; 10 ммоль) і отриману суміш охолоджували до 0 ˚С., потім по краплях додавали метилхлорформіат (0,53 мл; 5,5 ммоль) впродовж 5 хвилин реакційну суміш залишали для перемішування впродовж 18 годин і при цьому дозволяли бані відтаяти до

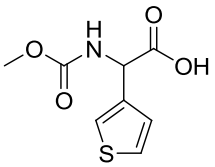
кімнатної температури. Реакційну суміш потім розділяли між 1N HCl і етилацетатом. Органічний шар видаляли, а потім водний шар екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали розчином хлориду натрію, сушили на сульфаті магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 3 у вигляді безбарвного залишку. МС (ESI) m/z: 218 $[M+H]^+$.



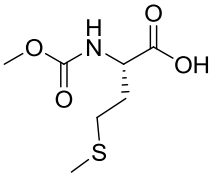
4



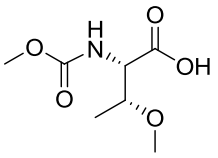
5



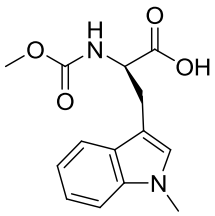
6



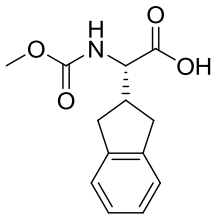
7



8



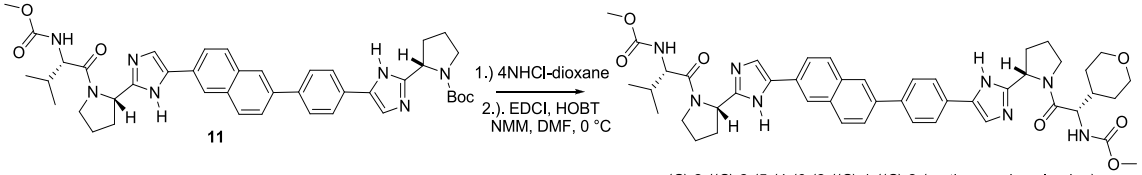
9



10

Сполуки 4-10 готували згідно зі способом, який застосовували для приготування ((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)оцтової кислоти (3)

(S)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-піролідин-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)нафталін-2-іл)феніл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-2-оксо-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етилкарбамінової кислоти метиловий ефір:



11

(*S*)-2-((*S*)-2-(5-(4-(6-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)ethylcarbamic acid methyl ester

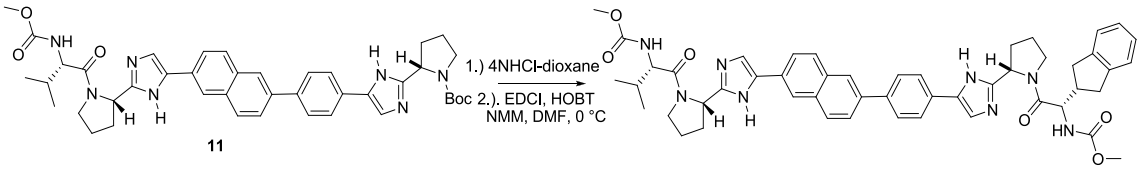
До сполуки 11 (50 мг, 0,068 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4М HCl в діоксані (0,8 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 3 (20 мг, 0,09 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (18 мг, 0,09 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (13 мг, 0,09 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °С і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (20 мкл, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (36 мг, 65 %).

^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,03 (s, 1Н), 7,99 (s, 1Н), 7,79-7,66 (m, 10Н), 7,33 (s, 1Н), 7,24 (s, 1Н), 7,05-6,91 (m, 1Н), 5,22-5,09(m, 1Н), 4,23-4,15 (m, 1Н), 3,98-3,78 (m, 4Н), 3,57 (s, 6Н), 3,38-3,31 (m, 8Н), 2,65 (m, 1Н), 2,30-2,09 (m, 5Н), 2,02-1,95 (m, 2Н), 1,56-1,29 (m, 5Н), 0,92-0,82 (m, 6Н). МС (ESI) m/z 832 $[M+H]^+$.

Приклад IG

(S)-1-(2,3-Дигідро-1Н-інден-2-іл)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніл-аміно)-3-метилбутаноїл)піролідин-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)нафталін-2-іл)феніл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-2-оксоетилкарбамінової кислоти метиловий ефір



(*S*)-1-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-2-((*S*)-2-(5-(4-(6-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethylcarbamic acid methyl ester

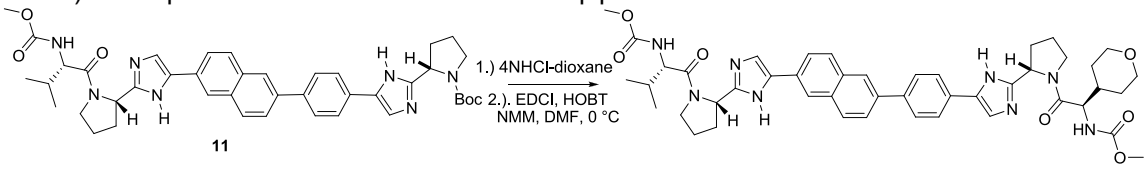
До сполуки 11 (50 мг, 0,068 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4M HCl в діоксані (0,8 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °C, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl (32 мг) в ДМФА (0,7 мл) додавали сполуку 10 (16 мг, 0,063 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (12 мг, 0,063 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (9 мг, 0,063 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °C і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (20 мкл, 0,12 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (23 мг, 62 %).

MS (ESI) m/z 864 $[M+H]^+$.

Приклад IH

(R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(Метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-піролідин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)нафталін-2-іл)феніл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-2-оксо-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етилкарбамінової кислоти метиловий ефір



(*R*)-2-((*S*)-2-(5-(4-(6-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)ethylcarbamic acid methyl ester

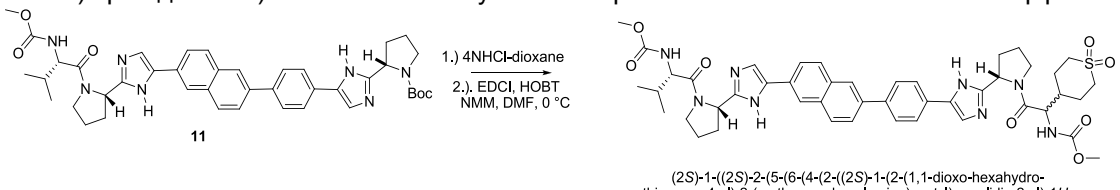
До сполуки 11 (50 мг, 0,068 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4M HCl в діоксані (0,8 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °C, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl (33 мг) в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 4 (15 мг, 0,068 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (13 мг, 0,068 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (11 мг, 0,068 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °C і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (14 мкл, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (25 мг, 67 %).

MS (ESI) m/z 832 $[M+H]^+$.

Приклад II

(2S)-1-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-(2-(1,1-діоксогексагідротіопіран-4-іл)-2-(метоксикарбоніламіно)ацетил)піролідин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір



(2*S*)-1-((2*S*)-2-(5-(6-(4-(2-((2*S*)-1-(2-(1,1-dioxo-hexahydro-thiopyran-4-yl)-2-(methoxycarbonylamino)acetyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic acid methyl ester

До сполуки 11 (50 мг, 0,068 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4M HCl в діоксані (0,8 мл) та реакційну суміш охолоджували до 0 °C, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

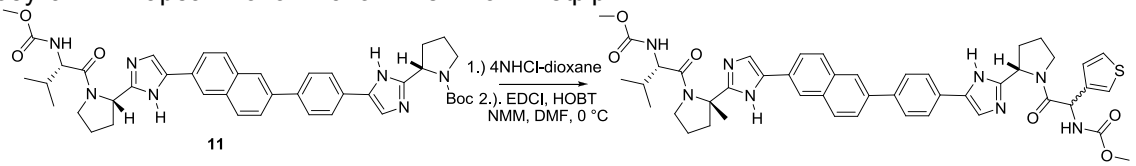
До цих солей HCl (33 мг) в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 5 (18 мг, 0,068 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (13 мг, 0,068 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (11 мг, 0,068 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °C і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (14 мкл, 0,13

ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (16 мг, 40 %).

MS (ESI) m/z 880 $[M+H]^+$.

Приклад IJ

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-(2-(Метоксикарбоніламіно)-2-(тіофен-3-іл)ацетил)-піролідин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)-2-метил-піролідин-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір



11

(*S*)-1-((*S*)-2-(5-(6-(4-(2-((*S*)-1-(2-(methoxycarbonylamino)-2-(thiophen-3-yl)acetyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-2-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic acid methyl ester

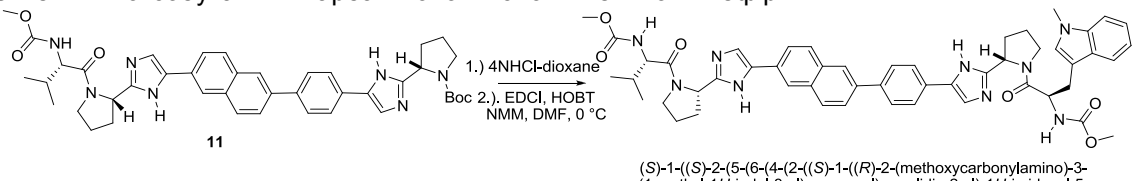
До сполуки 11 (50 мг, 0,068 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4M HCl в діоксані (0,8 мл) та реакційну суміш охолоджували до 0 °C, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl (33 мг) в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 6 (15 мг, 0,068 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (13 мг, 0,068 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (11 мг, 0,068 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °C і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (14 мкл, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (22 мг, 60 %).

MS (ESI) m/z 830 $[M+H]^+$.

Приклад IK

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-(1-метил-1H-індол-3-іл)пропаноїл)піролідин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір



11

(*S*)-1-((*S*)-2-(5-(6-(4-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)propanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic acid methyl ester

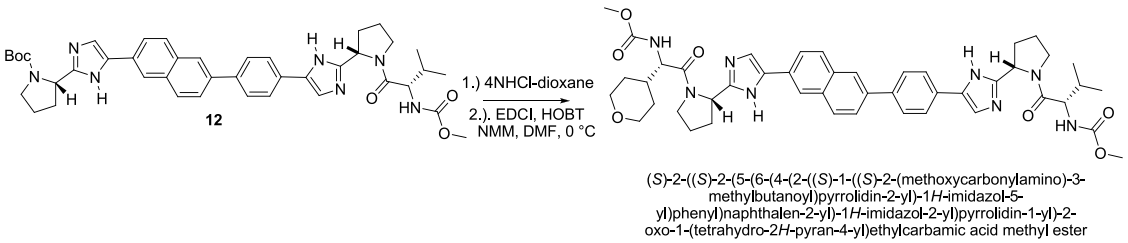
До сполуки 11 (50 мг, 0,068 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4M HCl в діоксані (0,8 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °C, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl (20 мг) в ДМФА (0,5 мл) додавали сполуку 9 (11 мг, 0,039 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (8 мг, 0,039 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (6 мг, 0,039 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °C і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (8,3 мкл, 0,075 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (10 мг, 42 %).

MS (ESI) m/z 891 $[M+H]^+$.

Приклад IL

(S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(Метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-піролідин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-2-оксо-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етилкарбамінової кислоти метиловий ефір



(*S*)-2-((*S*)-2-(5-(6-(4-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)ethylcarbamic acid methyl ester

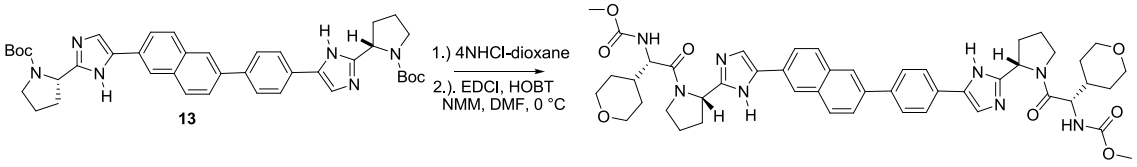
До сполуки 12 (50 мг, 0,068 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4М HCl в діоксані (0,8 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl (43 мг) в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 3 (20 мг, 0,09 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (18 мг, 0,09 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (13 мг, 0,09 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °С і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (20 мкл, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (32 мг, 465 %).

MS (ESI) m/z 832 $[M+H]^+$.

Приклад IM

(S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(Метоксикарбоніламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ацетил)піролідин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-2-оксо-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етилкарбамінової кислоти метиловий ефір



(*S*)-2-((*S*)-2-(5-(6-(4-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)acetyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)ethylcarbamic acid methyl ester

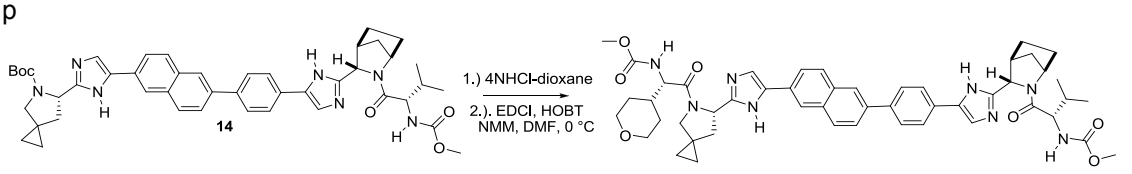
До сполуки 13 (50 мг, 0,074 ммоль) в дихлорметані (0,9 мл) додавали 4М HCl в діоксані (0,9 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 3 (41 мг, 0,19 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (36 мг, 0,19 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (26 мг, 0,19 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °С і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (25мкл, 0,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (32 мг, 50 %).

MS (ESI) m/z 874 $[M+H]^+$.

Приклад IN

(S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-2-оксо-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етилкарбамінової кислоти метиловий ефір



(*S*)-2-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)ethylcarbamic acid methyl ester

До сполуки 14 (50 мг, 0,064 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4М HCl в діоксані (0,8 мл) та реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

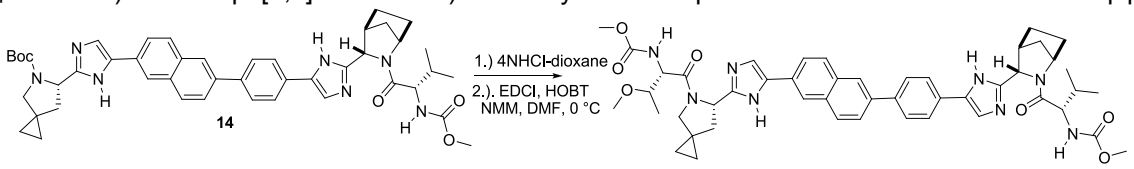
До цих солей HCl в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 3 (20 мг, 0,09 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (18 мг, 0,09 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (13 мг, 0,09 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні

до 0 °С і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (18 мкл, 0,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (30 мг, 54 %).

MS (ESI) m/z 884 $[M+H]^+$.

Приклад IO

(2S, 3R)-3-метокси-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір



(2*S*,3*R*)-3-methoxy-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic acid methyl ester

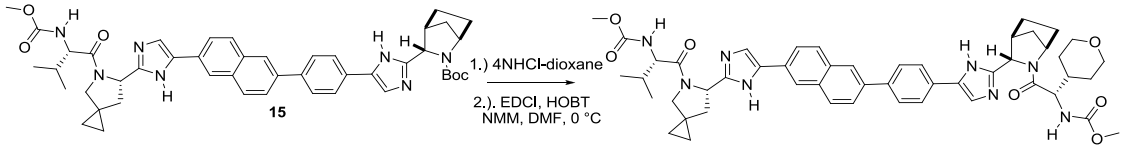
До сполуки 14 (50 мг, 0,064 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4М HCl в діоксані (0,8 мл) та реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 8 (17 мг, 0,09 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (18 мг, 0,09 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (13 мг, 0,09 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °С і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (18 мкл, 0,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (30 мг, 54 %).

MS (ESI) m/z 858 $[M+H]^+$.

Приклад IP

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-2-(Метоксикарбоніламіно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)ацетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір



(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)acetyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic acid methyl ester

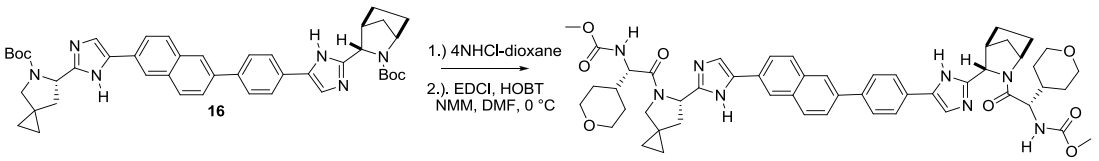
До сполуки 15 (50 мг, 0,064 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4М HCl в діоксані (0,8 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 3 (20 мг, 0,09 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (18 мг, 0,09 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (13 мг, 0,09 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °С і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (20 мкл, 0,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (25 мг, 45 %).

MS (ESI) m/z 884 $[M+H]^+$.

Приклад IQ

(S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-2-(Метоксикарбоніламіно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)ацетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-2-оксо-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-етилкарбамінової кислоти метиловий ефір



(*S*)-2-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)acetyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)ethylcarbamic acid methyl ester

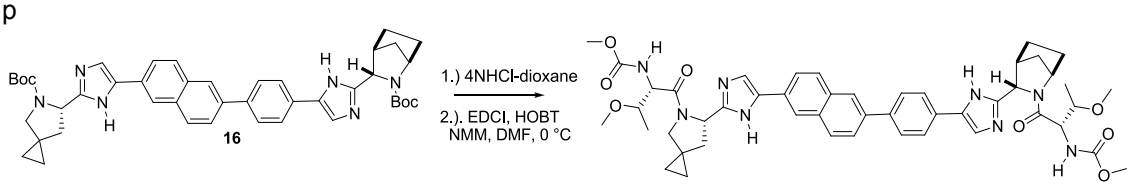
До сполуки 16 (50 мг, 0,069 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4М HCl в діоксані (0,8 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 3 (41 мг, 0,19 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (36 мг, 0,19 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (26 мг, 0,19 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °С і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (25 мкл, 0,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (28 мг, 44 %).

MS (ESI) m/z 926 $[M+H]^+$.

Приклад IR

(2S, 3R)-3-Метокси-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((2S, 3R)-3-метокси-2-(метоксикарбоніламіно)бутаноїл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-іл)-1Н-імідазол-5-іл)феніл)-нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір



(2*S*,3*R*)-3-methoxy-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((2*S*,3*R*)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic acid methyl ester

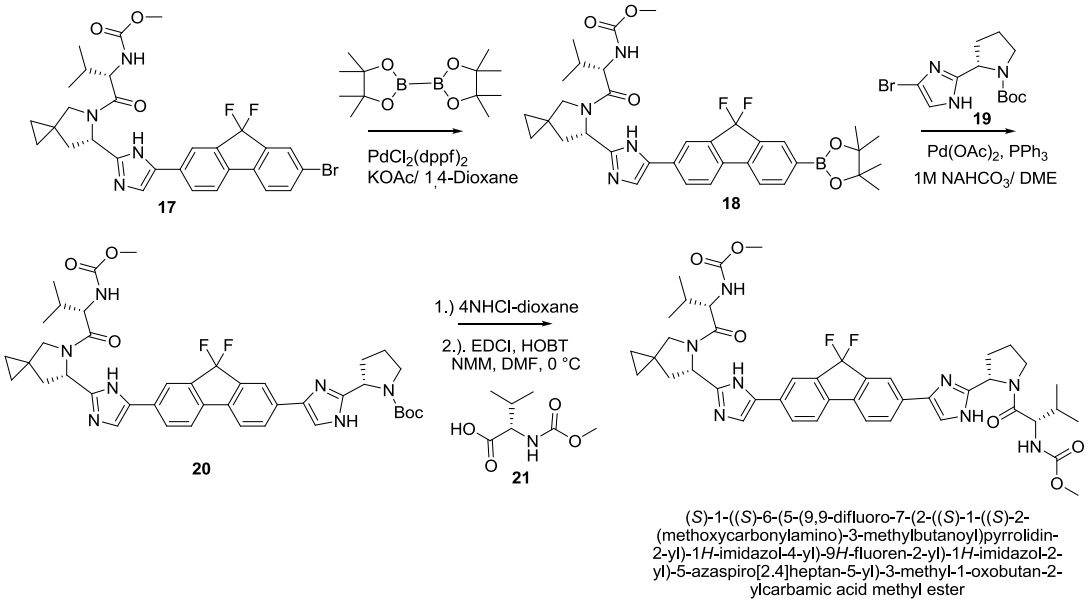
До сполуки 16 (50 мг, 0,069 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4М HCl в діоксані (0,8 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 8(38 мг, 0,2 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (38 мг, 0,2 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (27 мг, 0,2 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °С і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (55 мкл, 0,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (29 мг, 40 %).

MS (ESI) m/z 874 $[M+H]^+$.

Приклад IS

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-Дифтор-7-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-піролідин-2-іл)-1Н-імідазол-4-іл)-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір



Сполуку 17 (1,2 г, 2 ммоль), біс(пінаколато)дибор (1 г, 4 ммоль), ацетат калію (510 мг, 5,2 ммоль) і $Pd(dppf)Cl_2$ (82 мг, 0,1 ммоль) наважували в скляну посудину високого тиску і додавали безводний 1,4-діоксан (10 мл). Через суміш пропускали газоподібний азот впродовж приблизно 5 хвилин. Потім посудину закривали кришкою і запечатували і нагрівали в масляній бані при 90 °С впродовж ночі при безперервному помішуванні. Реакційну посудину охолоджували до кімнатної температури і всі леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і отримане масло піддавали хроматографії на силікагелі із застосуванням як елюенту етилацетату і гексану при градієнті 0-50 % на колонці ISCO (12 г, силікагель). Об'єднували фракції, що містять продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням сполуки (18) (968 мг, 75 %).

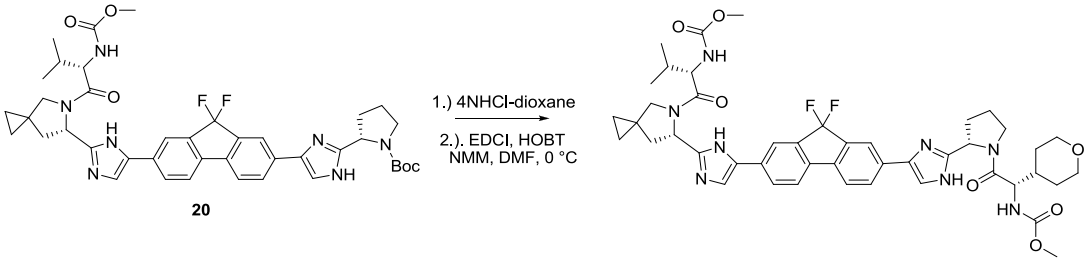
До сполуки 18 (950 мг, 1,47 ммоль) додавали сполуку 19 (488 мг, 1,54 ммоль, .), $Pd(OAc)_2$ (23 мг, 0,1 ммоль) і PPh_3 (42 мг, 0,16 ммоль), ДМЕ (16 мл), а потім 6 мл 1М водного розчину $NaHCO_3$. Реакційну суміш продували аргоном і нагрівали до 90 °С впродовж 3 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Додавали EtOAc і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (2X) і насиченим водним розчином NaCl (1X). Органічний шар концентрували Після сушіння сульфатом натрію і піддавали хроматографії на силікагелі із застосуванням як елюенту етилацетату і гексану при градієнті 40 – 100 % на колонці ISCO (12 г силікагель). Об'єднували фракції, що містять продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням продукту 20 (1 г, 90 %). МС (ESI) m/z 757 $[M+H]^+$.

До сполуки 20 (50 мг, 0,066 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4М HCl в діоксані (0,8 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 21 (16 мг, 0,09 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (18 мг, 0,09 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (13 мг, 0,09 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній бані до 0 °С) і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (20 мкл, 0,18 ммоль. Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (33 мг, 62 %). МС (ESI) m/z 814 $[M+H]^+$.

Приклад IT

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-Дифтор-7-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ацетил)піролідин-2-іл)-1H-імідазол-4-іл)-9H-флуорен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір



20

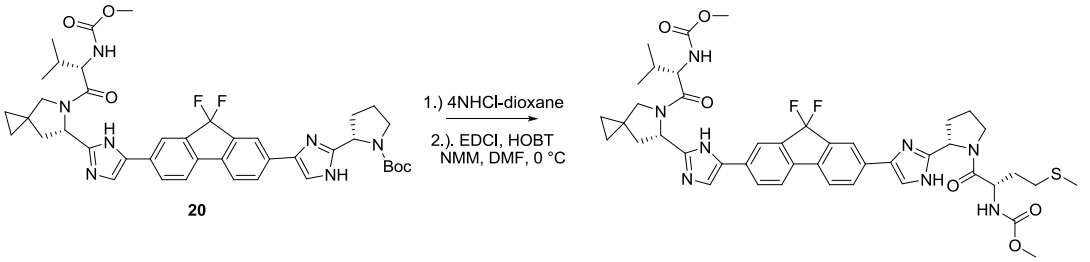
(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(9,9-difluoro-7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)acetyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-4-yl)-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic acid methyl ester

До сполуки 20 (50 мг, 0,066 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4M HCl в діоксані (0,8 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °C, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 3 (20 мг, 0,09 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (18 мг, 0,09 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (13 мг, 0,09 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній бані до 0 °C і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (20 мкл, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (30 мг, 54 %). МС (ESI) m/z 856 $[M+H]^+$.

Приклад IU

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-дифтор-7-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-4-(метилтіо)-бутаноїл)піролідин-2-іл)-1H-імідазол-4-іл)-9H-флуорен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір



20

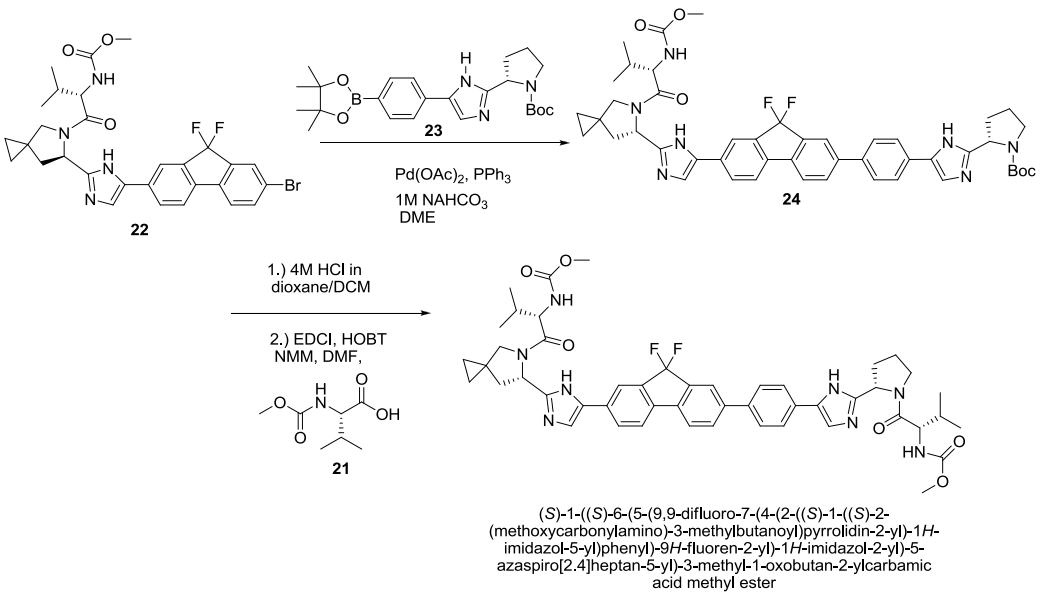
(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(9,9-difluoro-7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-4-(methylthio)butanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-4-yl)-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic acid methyl ester

До сполуки 20 (50 мг, 0,066 ммоль) в дихлорметані (0,8 мл) додавали 4M HCl в діоксані (0,8 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °C, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl в ДМФА (0,8 мл) додавали сполуку 7 (19 мг, 0,09 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (18 мг, 0,09 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (13 мг, 0,09 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °C і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (20 мкл, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (30 мг, 55 %). МС (ESI) m/z 846 $[M+H]^+$.

Приклад IV

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-Дифтор-7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метил-бутаноїл)піролідин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)феніл)-9H-флуорен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-азаспіро[2,4]гептан-5-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамінової кислоти метиловий ефір

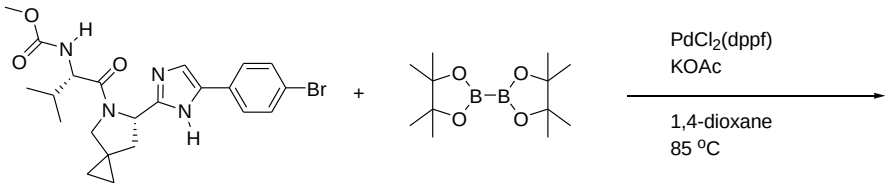


До сполуки 22 (320 мг, 0,53 ммоль), сполуки 23 (282 мг, 0,64 ммоль, .), Pd(OAc)2 (8,4 мг, 0,04 ммоль) і PPh_3 (16 мг, 0,06 ммоль) додавали ДМЕ (5,5 мл), а потім 2,2 мл 1М водний розчин $NaHCO_3$. Реакційну суміш продували аргоном і нагрівали до 90 °С впродовж 3 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Додавали EtOAc і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$(2X) і насиченим водним розчином NaCl (1X). Органічний шар концентрували після сушіння сульфатом натрію і піддавали хроматографії на силікагелі із застосуванням як елюенту етилацетату і гексану при градієнті 40-100 % на колонці ISCO (12 г силікагель). Об'єднували фракції, що містять продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням продукту 24 (266 мг, 60 %). МС (ESI) m/z 833 $[M+H]^+$.

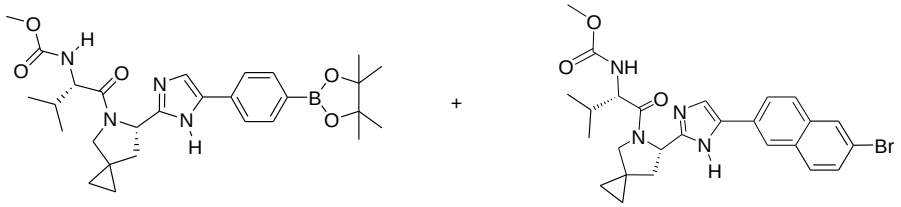
До сполуки 24 (120 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметані (1,5 мл) додавали 4М HCl в діоксані (1,5 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім перемішували впродовж 2 годин. Після концентрування у вакуумі отримували солі HCl.

До цих солей HCl в ДМФА (1,5 мл) додавали сполуку 21 (35 мг, 0,2 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (38 мг, 0,2 ммоль) і гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt), (27 мг, 0,2 ммоль). Суміш охолоджували в льодяній ванні до 0 °С і за допомогою шприца додавали в суміш N-метилморфолін (NMM) (50 мкл, 0,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш потім безпосередньо очищали шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (65 мг, 56 %). МС (ESI) m/z 890 $[M+H]^+$.

Приклад IW

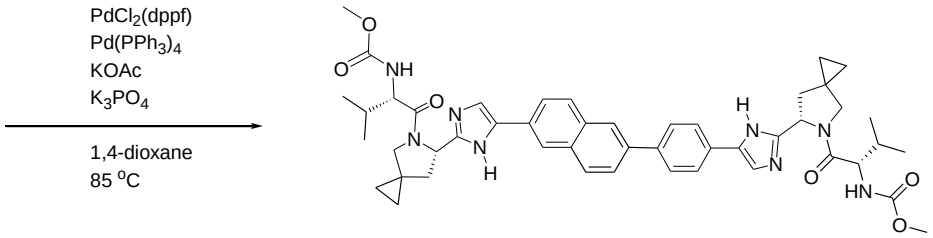


(1-{6-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



[2-Methyl-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

(1-{6-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



[1-(6-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

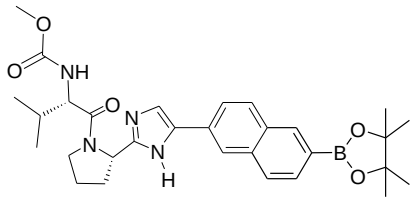
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір:

(1-{6-[5-(4-бром-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (0,10 г, 0,24 ммоль), біс(пінаколато)дибор (0,073 г, 0,29 ммоль), паладію дихлорид (dppf) (0,018 г, 0,024 ммоль) та ацетат калію (0,071 г, 0,72 ммоль) суспендували у 1,4-діоксані (1,2 мл) і дегазували аргоном впродовж 30 хвилин. Цю суспензію нагрівали при 85 °С впродовж 2 годин. Суміш охолоджували, додавали (1-{6-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір (0,182 г, 0,346 ммоль) і водний розчин фосфату калію (2М, 0,84 мл, 0,84 ммоль). Суміш повертали у тепло на 16 годин, після чого паладію додавали (тетракіс)трифенілфосфін (0,014 г, 0,012 ммоль). Реакційну суміш нагрівали впродовж ще 4 годин. Після закінчення реакції неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі і фільтрували через картридж, затримував Pd (Polymer Labs, PL-Гуанідин MP SPE). Отриману суспензію розбавляли в ДМФА і очищали обернено-фазової ВЕРХ (15-40 % ацетонітрил:вода; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) і ліофілізували з одержанням [1-(6-{5-[6-(4-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,048 г, 24 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33-7,34 (m, 12Н), 5,65-5,20 (m, 3Н), 4,30 (s, 2Н), 4,03-3,87 (m, 1Н), 3,74 (d, 9Н), 3,53 (s, 1Н), 2,97 (s, 1Н), 2,34-1,88 (m, 5Н), 1,26 (s, 1Н), 1,10 (m, 3Н), 0,91 (m, 12Н), 0,71 (s, 6Н).

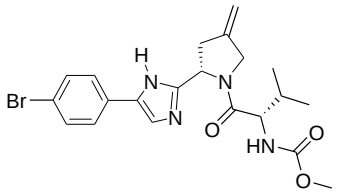
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{48}H_{56}N_8O_6$: 840,43 (M^+); Експ.: 841,9 ($M+H^+$).

Приклад IX

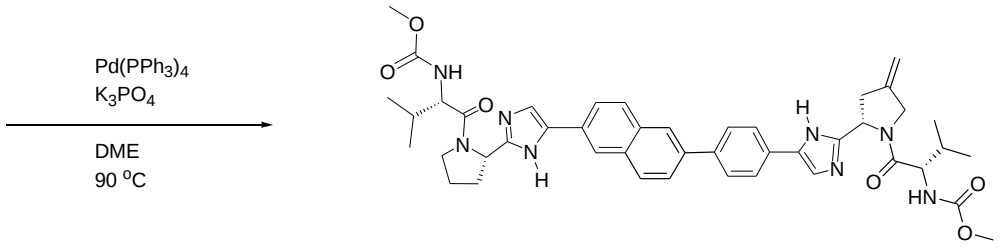


[2-Methyl-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

+



(1-{2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-methylene-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-4-methylene-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

(1-{2-[5-(4-Бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-метилен-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування (1-{2-[5-(4-бром-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру, із застосуванням 4-метилен-піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру.

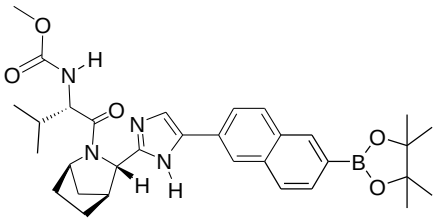
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{21}H_{25}BrN_4O_3$: 460,11 (M^+); Експ.: 463,61 ($M+H^+$).

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-метиленпіролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру, із застосуванням [2-метил-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,177 г, 0,324 ммоль) і (1-{2-[5-(4-бром-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-метиленпіролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,100 г, 0,216 ммоль). Фосфат калію (водний розчин, 0,32 мл, 0,648 ммоль) використовували замість карбонату калію і реакцію здійснювали в атмосфері аргону. Неочищену реакційну суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ (10-45 % ацетонітрил:вода; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) і ліофілізували з одержанням [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-метиленпіролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,009 г, 5 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12-7,96 (m, 1Н), 7,93-7,79 (m, 5Н), 7,77-7,67 (m, 5Н), 6,32 (s, 1Н), 5,73-5,54 (m, 1Н), 5,50-5,22 (m, 6Н), 4,49-4,28 (m, 3Н), 3,96-3,82 (m, 2Н), 3,72 (s, 9Н), 3,06-2,86 (m, 2Н), 2,50-2,34 (m, 1Н), 2,31 – 2,21 (m, 1Н), 2,18-2,09 (m, 2Н), 2,05-1,95 (m, 3Н), 1,90 (s, 4Н), 1,26 (s, 3Н), 1,13-1,04 (m, 3Н).

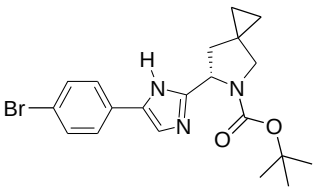
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{45}H_{52}N_8O_6$: 800,4 (M^+); Експ.: 801,90 ($M+H^+$).

Приклад IY

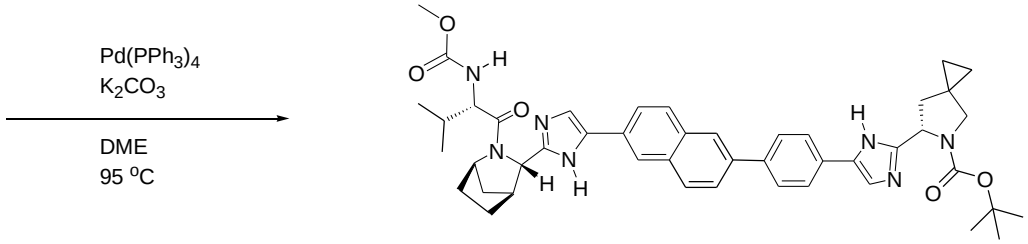


[2-Methyl-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

+



6-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid *tert*-butyl ester

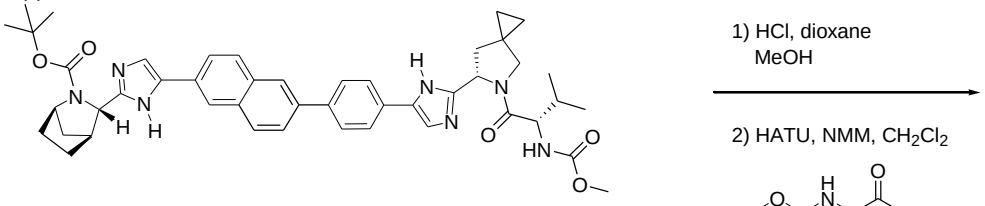


6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid *tert*-butyl ester

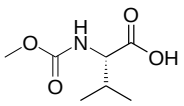
6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад EZ), із застосуванням [2-метил-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (2,25 ммоль), 6-[5-(4-бромфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (2,39 ммоль) і карбонату калію (2М, 4,3 мл, 8,55 ммоль). Реакцію здійснювали в атмосфері аргону. Неочищену реакційну суміш розбавляли в етилацетаті, промивали водою і очищали шляхом хроматографії зі звичайними фазами на силікагелі (50-100 % гексани:етилацетат +10 % метанолу). 6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (1,05 г, 60 %) отримували у вигляді темно-коричневої твердої речовини.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{53}N_7O_5$: 783,41 (M^+); Експ.: 784,35 ($M+H^+$).

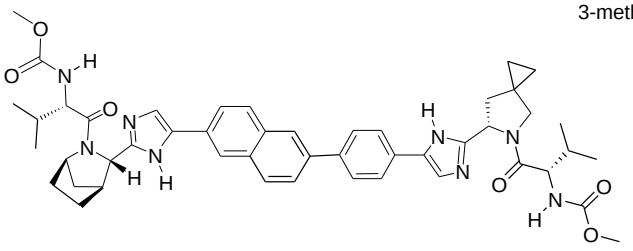
Приклад IZ



3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



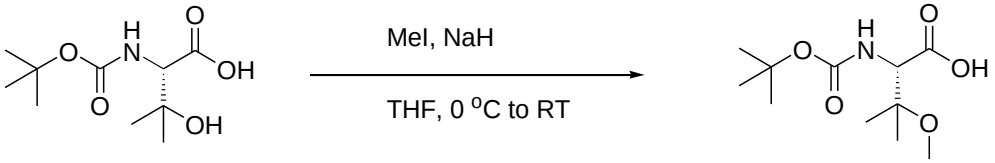
[1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-циклопропіл-2-метоксикарбоніламіноацетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру, із застосуванням 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти з одержанням [1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,070 г, 65 %) у вигляді білого порошку.

^{1}Н-ЯМР: 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 11,75 (s, 1Н), 11,72 (s, 1Н), 8,24 (s, 1Н), 8,15 (d, 1Н), 7,93-7,74 (m, 8Н), 7,63 (s, 1Н), 7,54 (s, 1Н), 7,30 (d, 1Н), 7,16 (d, 1Н), 5,22 (t, 1Н), 4,52-4,50 (m, 2Н), 4,16 (t, 1Н), 4,00 (t, 1Н), 3,81 (d, 1Н), 3,75 (d, 1Н), 3,72 (s, 3Н), 3,31 (s, 3Н), 2,55 (m, 1Н), 2,32-1,41 (m, 10Н), 1,01-0,57 (m, 16Н).

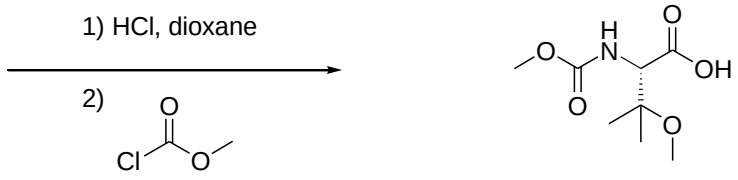
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{48}H_{56}N_8O_6$: 840,43 (M^+); Експ.: 841,99 ($M+H^+$).

Приклад JA



2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-hydroxy-3-methyl-butyric acid

2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-methoxy-3-methyl-butyric acid



3-Methoxy-2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-метокси-3-метилмасляна кислота:

2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-гідрокси-3-метилмасляну кислоту (1,0 г, 4,29 ммоль) розчиняли в ТГФ (14 мл) і охолоджували до 0 °С в бані лід/розчин хлориду натрію. Додавали MeI (2,13 мл, 34,3 ммоль) при 0 °С. Повільно додавали твердий NaH (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 0,514 г, 12,87 ммоль) при 0 °С. Після закінчення додавання розчин виймали з льодяної бані і дозволяли нагрітися до кімнатної температури і перемішували. Через 18 годин неочищену реакційну суміш розбавляли в етилацетаті і повільно при перемішуванні додавали воду. Нейтралізовану суміш концентрували у вакуумі і розділяли між діетиловим ефіром і водою. Шар в ефірі двічі екстрагували бікарбонатом натрію. Об'єднані шари з бікарбонатом підкислювали водним розчином лимонної кислоти до pH 3 і тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані шари в етилацетаті промивали водою, тіосульфатом натрію, водою, сушили сульфатом натрію і концентрували з одержанням 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метокси-3-метилмасляної кислоти (0,99 г, 94 %) у вигляді масла.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,76-3,66 (m, 3Н), 3,29 (s, 1Н), 1,50 (s, 3Н), 1,45 (s, 9Н), 1,33 (s, 3Н).

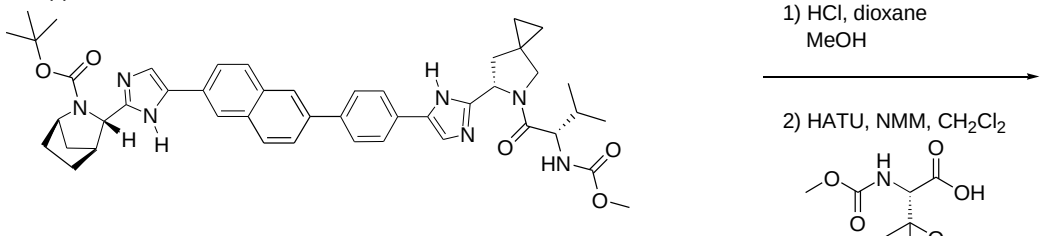
3-Метокси-2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляна кислота:

2-трет-ьутоксикарбоніламіно-3-метокси-3-метилмасляну кислоту розчиняли в діоксані (40 мл) і додавали HCl (4N в діоксані, 5,4 мл, 21,6 ммоль) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин і концентрували до сухого стану. Тверду речовину розчиняли в ТГФ (14 мл) і охолоджували до 0 °С у зовнішній бані з льоду з розчином хлориду натрію. Додавали водний розчин гідрохлориду натрію (6,25 М, 1,9 мл, 11,76 ммоль) і метилхлорформіат (0,5 мл, 5,88 ммоль) при 0 °С. Після закінчення додавання розчин виймали з льодяної бані, дозволяли нагрітися до кімнатної температури і перемішували. Через 18 годин pH неочищеної реакційної суміші доводили до pH 1 1-нормальною HCl і

екстрагували двічі діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари промивали розчином хлориду натрію, сушили сульфатом магнію і концентрували з одержанням 3-метокси-2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (0,653 г, 65 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

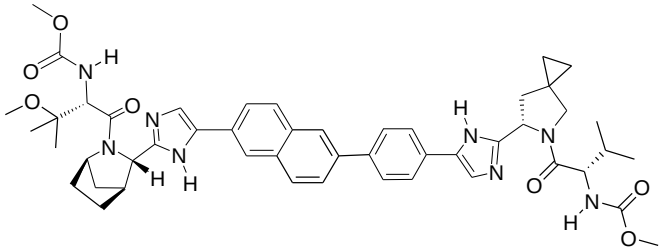
^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетон) δ 3,76 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,37-1,31 (m, 1H).

Приклад JB



3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

3-Methoxy-2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



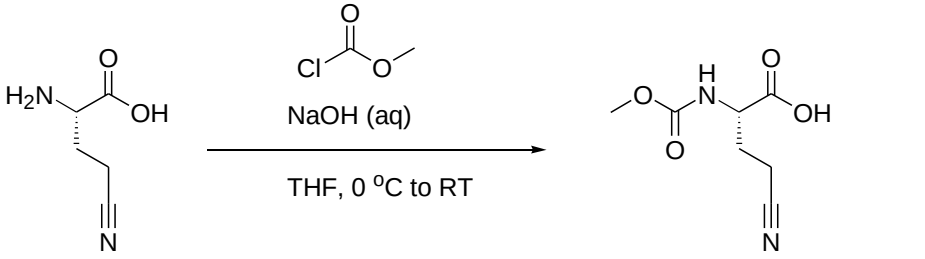
[2-Methoxy-1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[2-Метокси-1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-циклопропіл-2-метоксикарбоніламіноацетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад JJC), із застосуванням 3-метокси-2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (0,020 г, 0,096 ммоль) з одержанням [2-метокси-1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,019 г, 35 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37-7,88 (m, 4H), 7,84 – 7,35 (m, 8H), 5,81-5,33 (m, 2H), 4,88-4,57 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,91-3,54 (m, 9H), 3,46-3,16 (m, 4H), 3,09-2,82 (m, 1H), 2,24 (dd, 2H), 1,93 (m, 6H), 1,61 (s, 1H), 1,47-1,17 (m, 7H), 1,11 (d, 1H), 1,02-0,83 (m, 7H), 0,72 (s, 3H).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{49}H_{58}N_8O_7$: 870,44 (M^+); Експ.: 871,90 ($M+H^+$).

Приклад JC



2-Amino-4-cyano-butyric acid

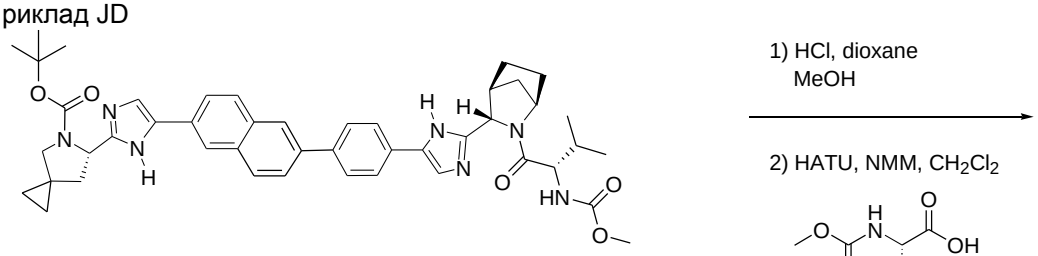
4-Cyano-2-methoxycarbonylamino-butyric acid

4-Ціано-2-метоксикарбоніламіно-масляна кислота:

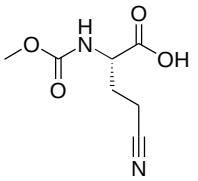
цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування 3-метокси-2-метоксикарбоніламіно-3-масляної кислоти, із застосуванням 2-аміно-4-ціаномасляної кислоти.

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_7H_{10}N_2O_4$: 186,06 (M^+); Експ.: 187,09 ($M+H^+$).

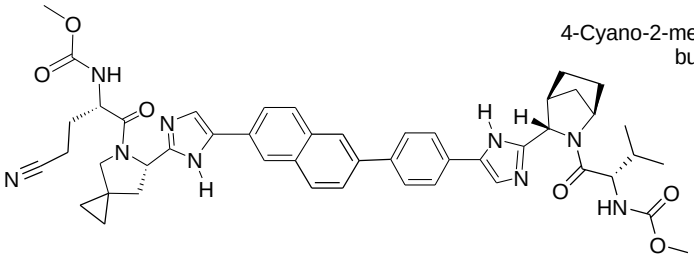
Приклад JD



6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid *tert*-butyl ester



4-Cyano-2-methoxycarbonylamino-butyric acid



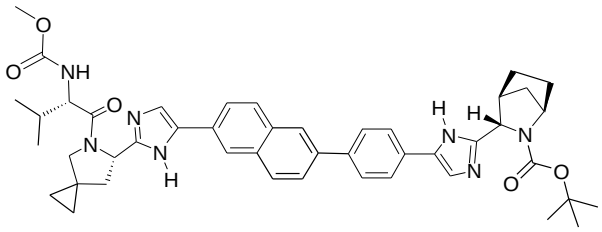
[3-Cyano-1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-propyl]-carbamic acid methyl ester

[3-Ціано-1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-циклопропіл-2-метоксикарбоніламіноацетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад JJC), із застосуванням 4-ціано-2-метоксикарбоніламіномасляної кислоти з одержанням [3-ціано-1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-пропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,015 г, 28 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34-8,10 (m, 1H), 8,05-7,84 (m, 1H), 7,80-7,62 (m, 8H), 7,53 (d, 2H), 5,47-5,22 (m, 1H), 4,92-4,61 (m, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,10 (d, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,70-3,42 (m, 6H), 3,320-3,23 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,59-2,06 (m, 4H), 2,02-1,79 (m, 3H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,06-0,77 (m, 6H), 0,72-0,50 (m, 3H).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{48}H_{53}N_9O_6$: 851,41 (M^+); Експ.: 852,90 ($M+H^+$).

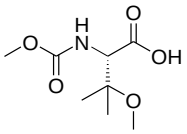
Приклад JE



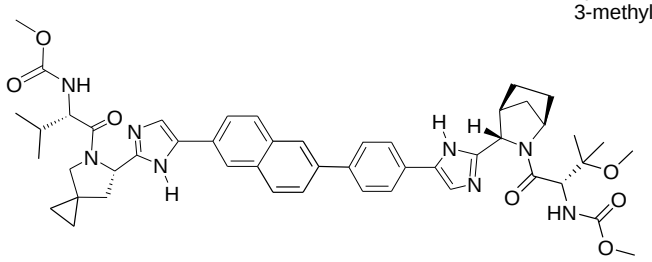
3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1) HCl, dioxane
MeOH

2) HATU, NMM, CH_2Cl_2



3-Methoxy-2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



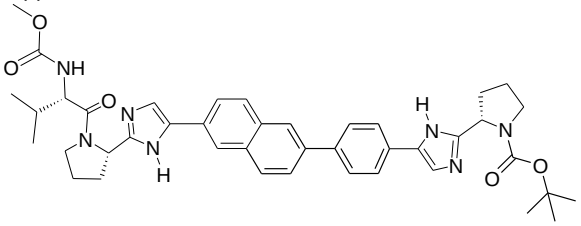
[2-Methoxy-1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[2-Метокси-1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-циклопропіл-2-метоксикарбоніламіноацетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад JJC), із застосуванням 3-метокси-2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти (0,020 г, 0,096 ммоль) з одержанням [2-метокси-1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,016 г, 29 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37-7,88 (m, 4H), 7,84-7,35 (m, 8H), 5,81-5,33 (m, 2H), 4,88-4,57 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,91-3,54 (m, 9H), 3,46-3,16 (m, 4H), 3,09-2,82 (m, 1H), 2,24 (dd, 2H), 1,93 (m, 6H), 1,61 (s, 1H), 1,47-1,17 (m, 7H), 1,11 (d, 1H), 1,02-0,83 (m, 7H), 0,72 (s, 3H).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{49}H_{58}N_8O_7$: 870,44 (M^+); Експ.: 871,47 ($M+H^+$).

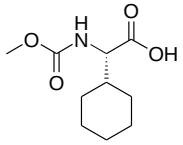
Приклад JF



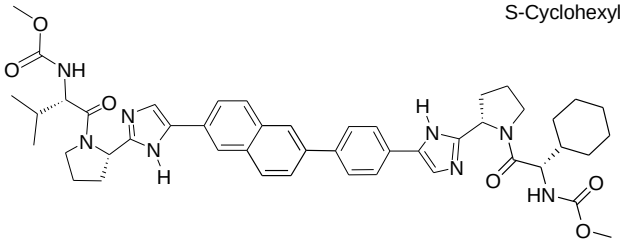
2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1) HCl, dioxane
MeOH

2) HATU, NMM, CH_2Cl_2



S-Cyclohexyl-methoxycarbonylamino-acetic acid



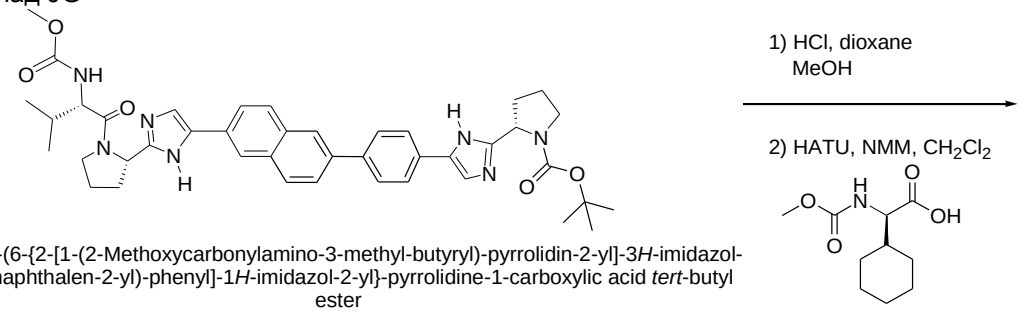
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Cyclohexyl-2-methoxycarbonylamino-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Циклогексил-2-метоксикарбоніламіноацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-циклопропіл-2-метоксикарбоніламіноацетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад JJC), із застосуванням S-циклогексил-метоксикарбоніламіноцтової кислоти (0,022 г, 0,102 ммоль) з одержанням [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-циклогексил-2-метоксикарбоніламіноацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,036 г, 28 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90-7,62 (m, 10Н), 7,30 (s, 1Н), 7,25 (s, 1Н), 5,60 (d, 1Н), 5,53 (d, 1Н), 5,41 (d, 1Н), 5,31 (dd, 1Н), 4,38 (t, 1Н), 4,25 (t, 1Н), 4,03-3,74 (m, 5Н), 3,72-3,65 (m, 6Н), 2,97-2,65 (m, 2Н), 2,39 (m, 1Н), 2,13 (m, 6Н), 1,96-1,63 (m, 6Н), 1,36-0,99 (m, 6Н), 0,93 (dd, 6Н).

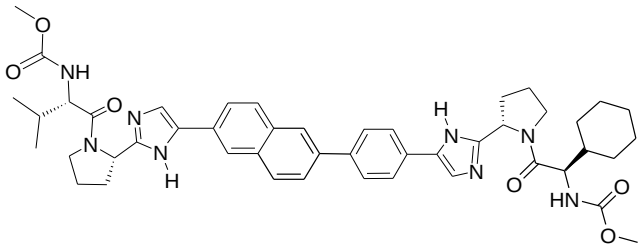
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{56}N_8O_6$: 828,43 (M^+); Експ.: 829,70 ($M+H^+$).

Приклад JG



2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

R-Cyclohexyl-methoxycarbonylamino-acetic acid



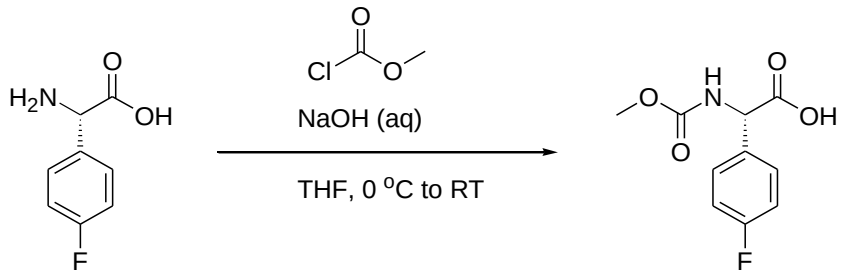
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Cyclohexyl-2-methoxycarbonylamino-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Циклогексил-2-метоксикарбоніламіноацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-циклопропіл-2-метоксикарбоніламіноцетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад JJC), із застосуванням R-циклогексил-метоксикарбоніламіноцтової кислоти (0,041 г, 0,191 ммоль) з одержанням [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-циклогексил-2-метоксикарбоніламіноацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,047 г, 59 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90-7,62 (m, 10Н), 7,30 (s, 1Н), 7,25 (s, 1Н), 5,60 (d, 1Н), 5,53 (d, 1Н), 5,41 (d, 1Н), 5,31 (dd, 1Н), 4,38 (t, 1Н), 4,25 (t, 1Н), 4,03-3,74 (m, 5Н), 3,72-3,65 (m, 6Н), 2,97-2,65 (m, 2Н), 2,39 (m, 1Н), 2,13 (m, 6Н), 1,96-1,63 (m, 6Н), 1,36-0,99 (m, 6Н), 0,93 (dd, 6Н).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{56}N_8O_6$: 828,43 (M^+); Експ.: 829,70 ($M+H^+$).

Приклад JH



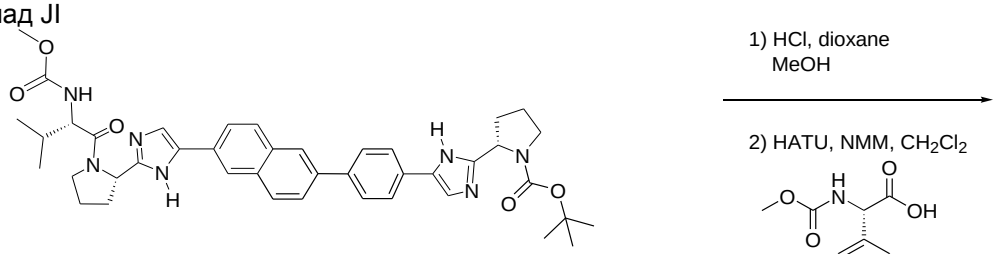
S-Amino-(4-fluoro-phenyl)-acetic acid

S-(4-Fluoro-phenyl)-methoxycarbonylamino-acetic acid

S-(4-Фторфеніл)-метоксикарбоніламіноцтова кислота: Цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування 3-метокси-2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти, із застосуванням S-аміно-(4-фторфеніл)-оцтової кислоти з одержанням S-(4-фторфеніл)-метоксикарбоніламіноцтової кислоти (0,560 г, 82 %).

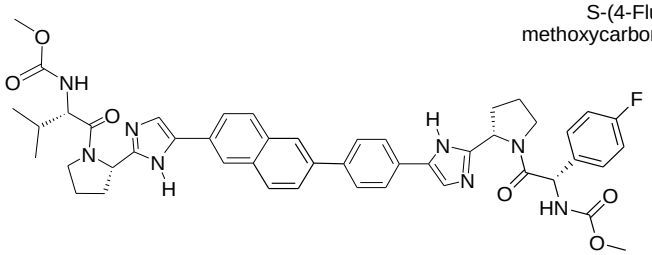
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{10}H_{10}FNO_4$: 227,06 (M^+); Експ.: 227,84 ($M+H^+$).

Приклад JI



2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

S-(4-Fluoro-phenyl)-methoxycarbonylamino-acetic acid



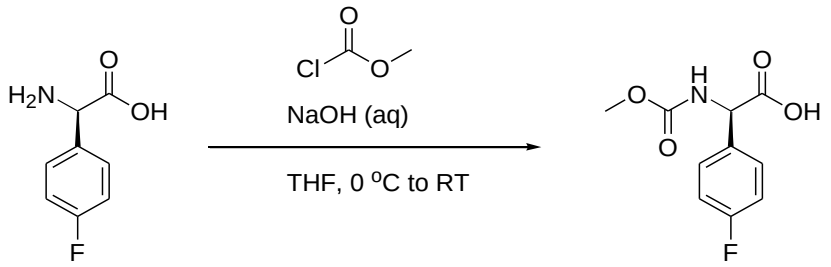
{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-2-methoxycarbonylamino-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3*H*-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-Фторфеніл)-2-метоксикарбоніламіноацетил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-циклопропіл-2-метоксикарбоніламіноацетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад JJC), із застосуванням S-(4-фторфеніл)-метоксикарбоніламіноцтової кислоти (0,023 г, 0,100 ммоль) з одержанням {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-фторфеніл)-2-метоксикарбоніламіноацетил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,015 г, 27 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01-7,71 (m, 8H), 7,55-6,93 (m, 8H), 6,06 (d, 1H), 5,43 (dd, 1H), 5,30 (m, 3H), 4,34 (t, 1H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,74-3,47 (d, 6H), 3,25-2,92 (m, 4H), 2,36 (s, 1H), 2,23-1,98 (m, 7H), 1,05 (t, 1H), 0,88 (t, 6H).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{49}FN_8O_6$: 840,38 (M^+); Експ.: 841,42 ($M+H^+$).

Приклад JJ



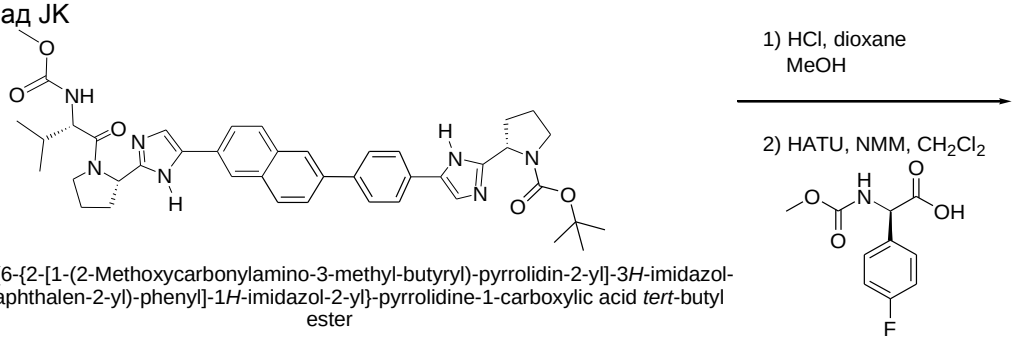
R-Amino-(4-fluoro-phenyl)-acetic acid

R-(4-Fluoro-phenyl)-methoxycarbonylamino-acetic acid

R-(4-Фторфеніл)-метоксикарбоніламінооцтова кислота: Цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування 3-метокси-2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти, із застосуванням R-аміно-(4-фторфеніл)-оцтової кислоти з одержанням R-(4-фторфеніл)-метоксикарбоніламінооцтової кислоти (0,575 г, 84 %).

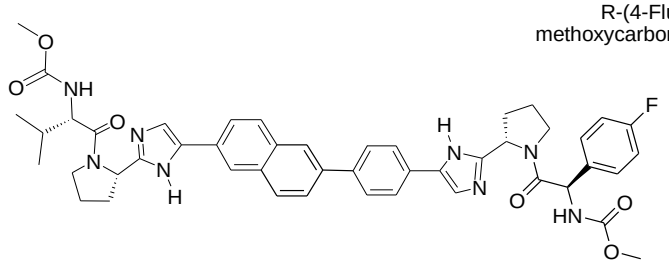
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{10}H_{10}FNO_4$: 227,06 (M^+); Експ.: 227,84 ($M+H^+$).

Приклад JK



2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

R-(4-Fluoro-phenyl)-methoxycarbonylamino-acetic acid



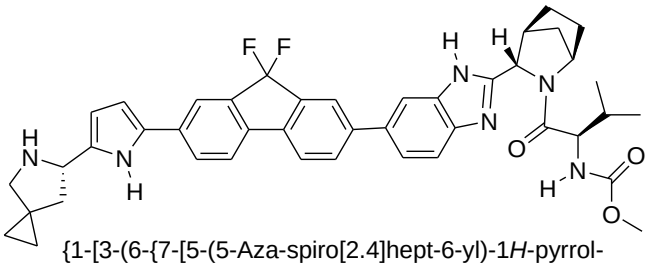
{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-2-methoxycarbonylamino-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3*H*-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-Фторфеніл)-2-метоксикарбоніламіноацетил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метиловий ефір: Цю сполуку готували із застосуванням процедури, яку застосовували для приготування [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-циклопропіл-2-метоксикарбоніламіноацетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру (Приклад JJC), із застосуванням R-(4-фторфеніл)-метоксикарбоніламіно-оцтової кислоти (0,023 г, 0,100 ммоль) з одержанням {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-фторфеніл)-2-метоксикарбоніламіноацетил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-нафталін-2-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбоніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти метилового ефіру (0,008 г, 14 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01-7,71 (m, 8H), 7,55-6,93 (m, 8H), 6,06 (d, 1H), 5,43 (dd, 1H), 5,30 (m, 3H), 4,34 (t, 1H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,74-3,47 (d, 6H), 3,25-2,92 (m, 4H), 2,36 (s, 1H), 2,23-1,98 (m, 7H), 1,05 (t, 1H), 0,88 (t, 6H).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{49}FN_8O_6$: 840,38 (M^+); Експ.: 841,27 ($M+H^+$).

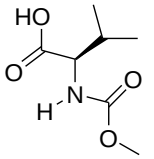
Приклад JL



{1-[3-(6-{7-[5-(5-Aza-spiro[2.4]hept-6-yl)-1*H*-pyrrol-2-yl]-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester

1. Pd/C, H_2, wet iPA

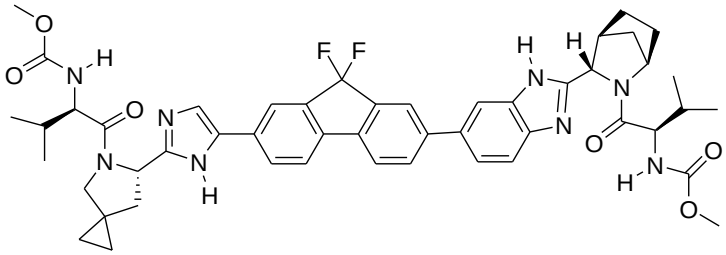
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

ECDI, HOBt

DIEPA, DMF



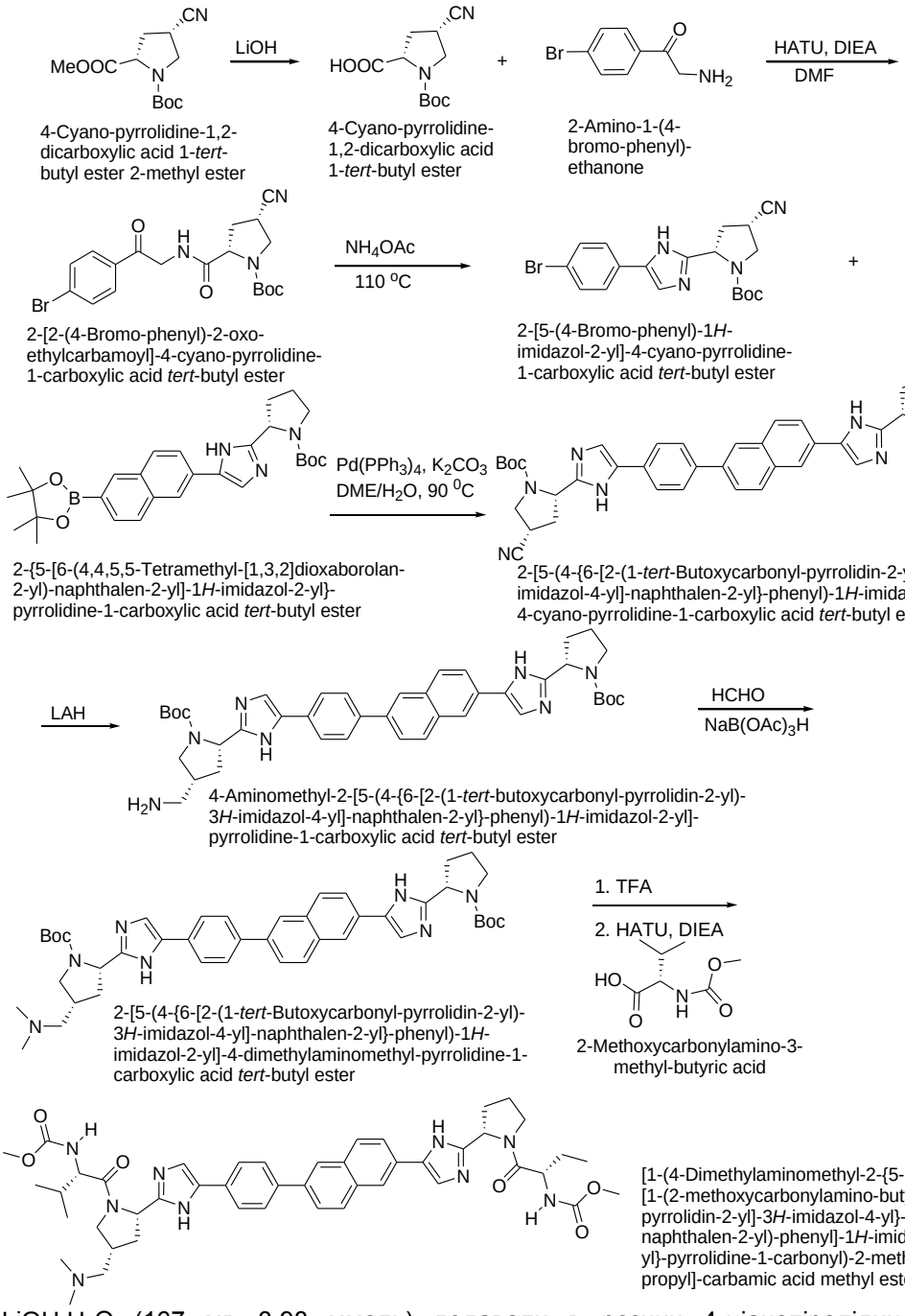
(1-{3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

(1-{3-[6-(9,9-Дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір готували аналогічно Сполуці С з одержанням зазначеної у назві сполуки у вигляді білого порошку (68 мг).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ: 12,56 (d, J=13,5Гц, 0,5Н), 12,05 (dd, 1Н), 11,84 (s, 0,5Н), 8,1-7,1 (m, 12Н), 5,71 (d, 0,5Н), 5,27 (s, 0,5Н), 5,19 (d, 0,5Н), 4,70 (s, 0,5Н), 4,64 (s, 0,5Н), 4,49 (s, 0,5Н), 4,2-3,9(m, 2Н), 3,6-3,2 (m, 20Н), 2,8-1,1 (m, 12Н), 0,9-0,4 (m, 16Н).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$: 890,0 (M+H$^+$); Експ.: 889,4 (M+H$^+$).

Приклад JM



4-Cyano-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester

4-Cyano-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester

2-Amino-1-(4-bromo-phenyl)-ethanone

2-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[5-(4-Bromo-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-{5-[6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-cyano-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4-Aminomethyl-2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-dimethylaminomethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid

[1-(4-Dimethylaminomethyl-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

$LiOH.H_2O$ (167 мг, 3,98 ммоль) додавали в розчин 4-ціанопіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-метилового ефіру (674 мг, 2,65 ммоль) в метанолі (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували. Неочищений продукт використовували на наступному етапі без очищення.

2-аміно-1-(4-бромфеніл)-етанон HCl сіль (664 мг, 2,65 ммоль) розчиняли в ДМФА (10 мл) і до неочищеного цього розчину додавали 4-ціанопіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутиловий ефір, отриманий на попередньому етапі, діізопропілетиламін (0,93 мл, 5,3 ммоль), а потім HATU (1 г, 2,65 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 30 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали розведеним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 80 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-ціанопіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,05 г, вихід 91 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{19}H_{22}BrN_3O_4$: 435,08; Експ.: 458,0 ($M+Na^+$).

Суміш 2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетилкарбамоїл]-4-ціанопіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,05 г, 2,4 ммоль) і ацетату амонію (3,7 г, 20 екв.) в ксилолі (2 мл) нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 110 °C впродовж 2 годин. Суміш концентрували і

очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 80 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-ціанопіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (356 мг, з 15 % вихідного матеріалу, вихід 35 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{19}H_{21}BrN_4O_2$: 417,30; Експ.: 418,9 ($M+H^+$).

Суміш 2-[5-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (356 мг, 0,85 ммоль), 2-{5-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (501 мг, 1,02 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (99 мг, 0,08 ммоль) і ацетату калію (425 мг, 3,07 ммоль) в 7 мл 1,2-диметоксиетану і 2 мл води нагрівали до 90 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, розчиняли в етилацетаті та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом флешхроматографії (силікагель, від 20 до 80 % етилацетат/гексан) з одержанням 2-[5-(4-{6-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-ціанопіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (200 мг, вихід 33 %) і цільовий амід. РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{41}H_{45}N_7O_4$: 699,84; Експ.: 700,2 ($M+H^+$).

LAH (45 мг, 6 екв.) додавали в розчин суміші 2-[5-(4-{6-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-ціано-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (146 мг, 0,066 ммоль) в 3 мл ТГФ при 0 °С. Реакційну суміш нейтралізували потому 30 хвилин із застосуванням води, 10 % водного розчин NaOH та води, у 3 етапи. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням 4-амінометил-2-[5-(4-{6-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру солі ТФА (150 мг, вихід 95 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{41}H_{49}N_7O_4$: 703,87; Експ.: 704,2 ($M+H^+$).

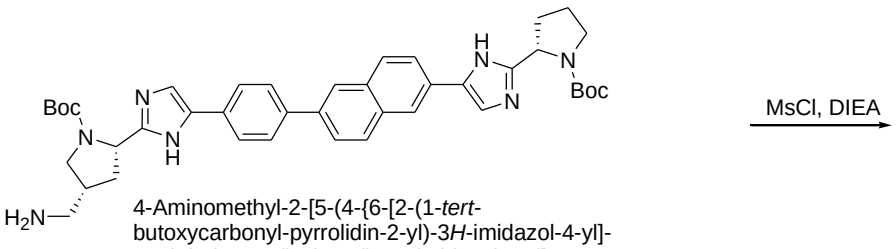
Натрію триацетил боронгідрид (54 мг, 3 екв.) додавали в суміш 4-амінометил-2-[5-(4-{6-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (60 мг, 0,085 ммоль) і 0,1 мл формальдегіду (37 % у воді) в 3 мл ТГФ, а потім капали 1 краплю оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин За закінченням реакції слідкували шляхом моніторингу методом РХ-МС. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням 2-[5-(4-{6-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-диметиламінометилпіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру солі ТФА (41,7 мг, вихід 67 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{43}H_{53}N_7O_4$: 731,93; Експ.: 732,3 ($M+H^+$).

Трифтороцтову кислоту (0,5 мл) додавали в 2-[5-(4-{6-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-4-диметиламінометилпіролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (41,7 мг, 0,057 ммоль) в 1 мл ДХМ і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (1,5 мл) та до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (20 мг, 0,124 ммоль), діізопропілетиламін (60 мкл), а потім HATU (43 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 60 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали розведеним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням [1-(4-диметиламінометил-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламінобутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру біс-ТФА солі (Приклад А) (13,1 мг).

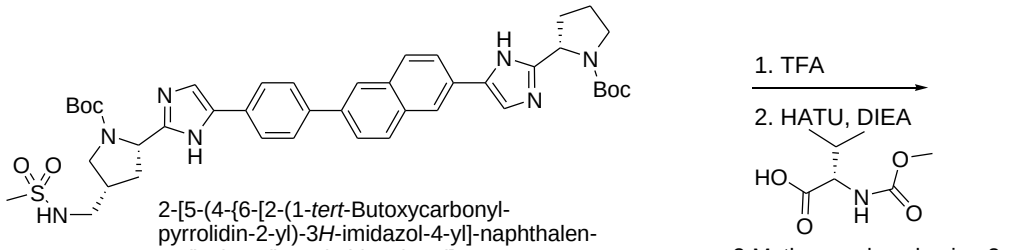
^{1}H-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: 8,28 (d, 2H), 8,02 (m, 2H), 7,83-7,92 (m, 8H), 5,38 (m, 2H), 4,58(m, 1H), 4,22(m, 2H), 4,18(m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,62 (s, 6H),3,42(m, 2H), 3,02(s, 6H), 3,00(m, 1H), 2,81(m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,40-2,00 (m, 5H), 0,95-1,05 (m, 12 H).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{59}N_9O_6$: 846,03; Експ.: 848,4 ($M+H^+$).

Приклад JN

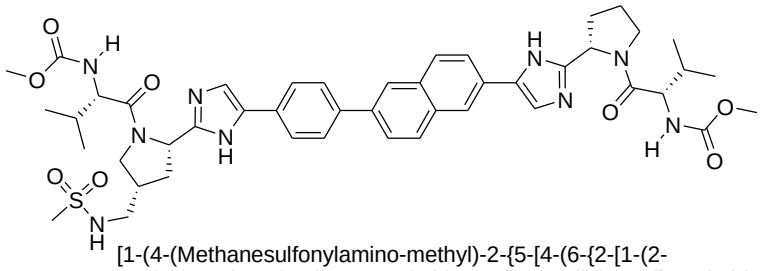


4-Aminomethyl-2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-(methanesulfonylamino-methyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



[1-(4-(Methanesulfonylamino-methyl)-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

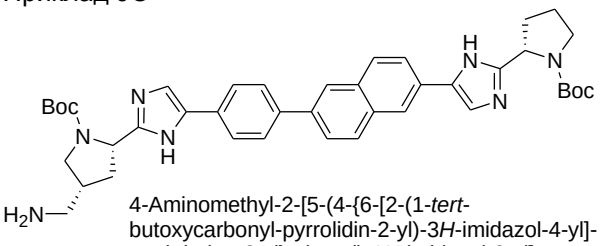
MsCl (7,6 мг, 1 екв.) додавали в суміш 4-амінометил-2-[5-(4-{6-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (69 мг, 0,098 ммоль) і DIEA(51 мкл, 3 еквів.) в 1 мл MeCN. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин реакційну суміш концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням 2-[5-(4-{6-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(метансульфоніламінометил)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру солі ТФА (29 мг, вихід 38 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{42}H_{51}N_7O_6S$: 781,96; Експ.: 782,2 ($M+H^+$).

Трифтороцтову кислоту (0,5 мл) додавали в 2-[5-(4-{6-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(метансульфоніламінометил)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (29 мг, 0,037 ммоль) в 1 мл ДХМ і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (0,5 мл) і до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (13 мг, 2 екв.), діізопропілетиламін (39 мкл, 6 екв.), а потім HATU (28 мг, 2 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 60 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали розведеним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням [1-(4-(метансульфоніламінометил)-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру біс-ТФА солі (Приклад В) (12,9 мг).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: 8,28 (d, 2H), 8,08 (m, 2H), 7,95 (m, 4H), 7,82 (m, 4H), 5,28 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,61 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,40-1,98 (m, 5H), 0,95-1,05 (m, 12H).

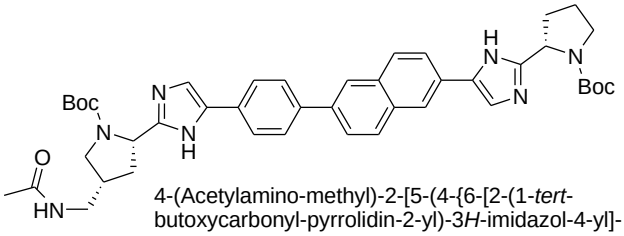
РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{57}N_9O_8S$: 896,07; Експ.: 896,3 ($M+H^+$).

Приклад JO



4-Aminomethyl-2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

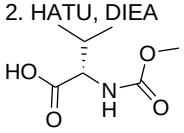
AcCl, DIEA



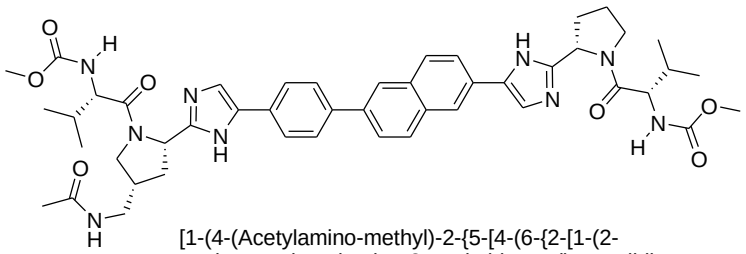
4-(Acetylamino-methyl)-2-[5-(4-{6-[2-(1-*tert*-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1. TFA

2. HATU, DIEA



2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyric acid



[1-(4-(Acetylamino-methyl)-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

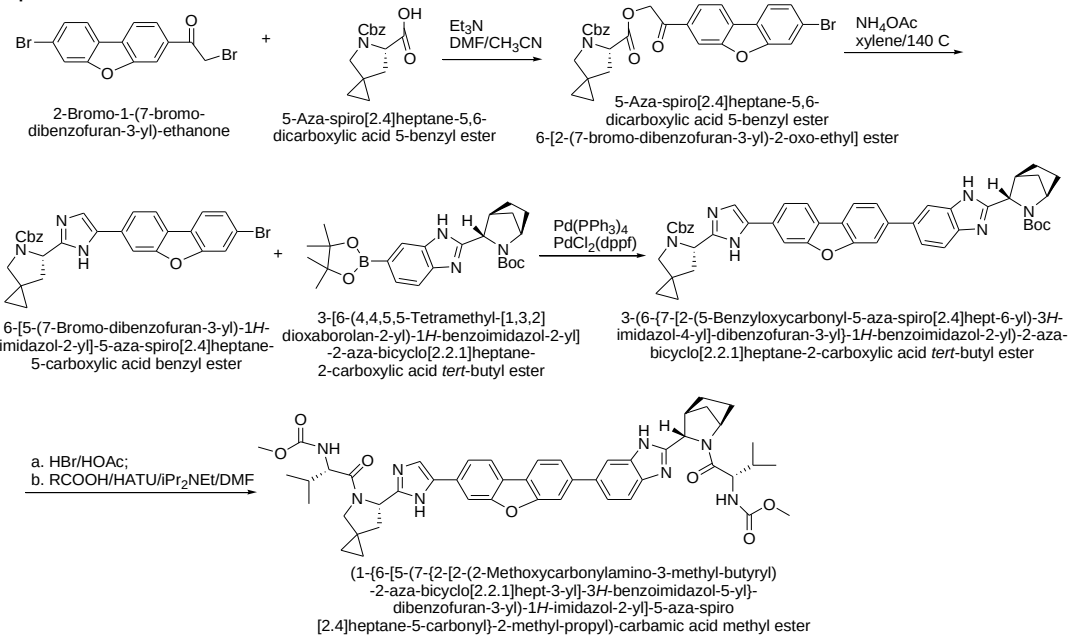
AcCl (5 мкл, 1 екв.) додавали в суміш 4-амінометил-2-[5-(4-{6-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (50 мг, 0,071 ммоль) і DIEA (37 мкл, 3екв.) в суміші 1 мл ДХМ і 1 мл MeCN. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. РХ-МС показала цільовий продукт та цільовий бісацетил. Реакційну суміш концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, від 5 до 100 % ACN/H_2O+0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням 4-(ацетиламінометил)-2-[5-(4-{6-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-піролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру ТФА солі (13 мг, вихід 25 %). РХ-МС-ESI$^-$: розраховано для $C_{43}H_{51}N_7O_5$: 745,91; Експ.: 746,2 ($M+H^+$).

Трифтороцтову кислоту (0,5 мл) додавали в 4-(ацетиламінометил)-2-[5-(4-{6-[2-(1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-3Н-імідазол-4-іл]-нафталін-2-іл}-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (13 мг, 0,017 ммоль) в 1 мл ДХМ і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували і сушили впродовж ночі у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМФА (0,5 мл) та до цього розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (6 мг, 2 екв.), діізопропілетиламін (18 мкл, 6 екв.), а потім HATU (13 мг, 2 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 ºС впродовж 60 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті і промивали розведеним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), концентрували і очищали шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, від 5 до 100 % ACN/H_2O 0,1 % ТФА). Продукт ліофілізували з одержанням [1-(4-(ацетиламіноетил)-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру біс-ТФА солі (Приклад С) (6,6 мг).

^{1}Н-ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD-d_4) δ: 8,28 (d, 2H), 8,08 (m, 2H), 7,95 (m, 4H), 7,82 (m, 4H), 5,28 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,59 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,24 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 0,95-1,05 (m, 12 H).

РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{57}N_9O_7$: 859,44; Експ.: 860,4 ($M+H^+$).

Приклад JP



2-Bromo-1-(7-bromo-dibenzofuran-3-yl)-ethanone

5-Aza-spiro[2.4]heptane-5,6-dicarboxylic acid 5-benzyl ester

5-Aza-spiro[2.4]heptane-5,6-dicarboxylic acid 5-benzyl ester 6-[2-(7-bromo-dibenzofuran-3-yl)-2-oxo-ethyl] ester

6-[5-(7-Bromo-dibenzofuran-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester

3-[6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

3-(6-{7-[2-(5-Benzyloxycarbonyl-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl)-3*H*-imidazol-4-yl]-dibenzofuran-3-yl}-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

(1-{6-[5-(7-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-dibenzofuran-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

5-Азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-бензиловий ефір 6-[2-(7-бромдибензофуран-3-іл)-2-оксоетиловий] ефір: До розчину (s) 5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-бензилового ефіру (138 мг, 0,5 ммоль) і триетиламіну (65 мкл, 0,47 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) повільно додавали розчин 2-бром-1-(7-бромдибензофуран-3-іл)-етанону (143 мг, 0,39 ммоль) в ДМФА (4 мл). Суміш перемішували впродовж 12 годин і розчинник випарювали. Суміш розбавляли EtOAc і промивали 1,0 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію, і сушили сульфатом натрію. В результаті концентрування отримували 5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-бензилового ефіру 6-[2-(7-бромдибензофуран-3-іл)-2-оксоетиловий] ефір (210 мг).

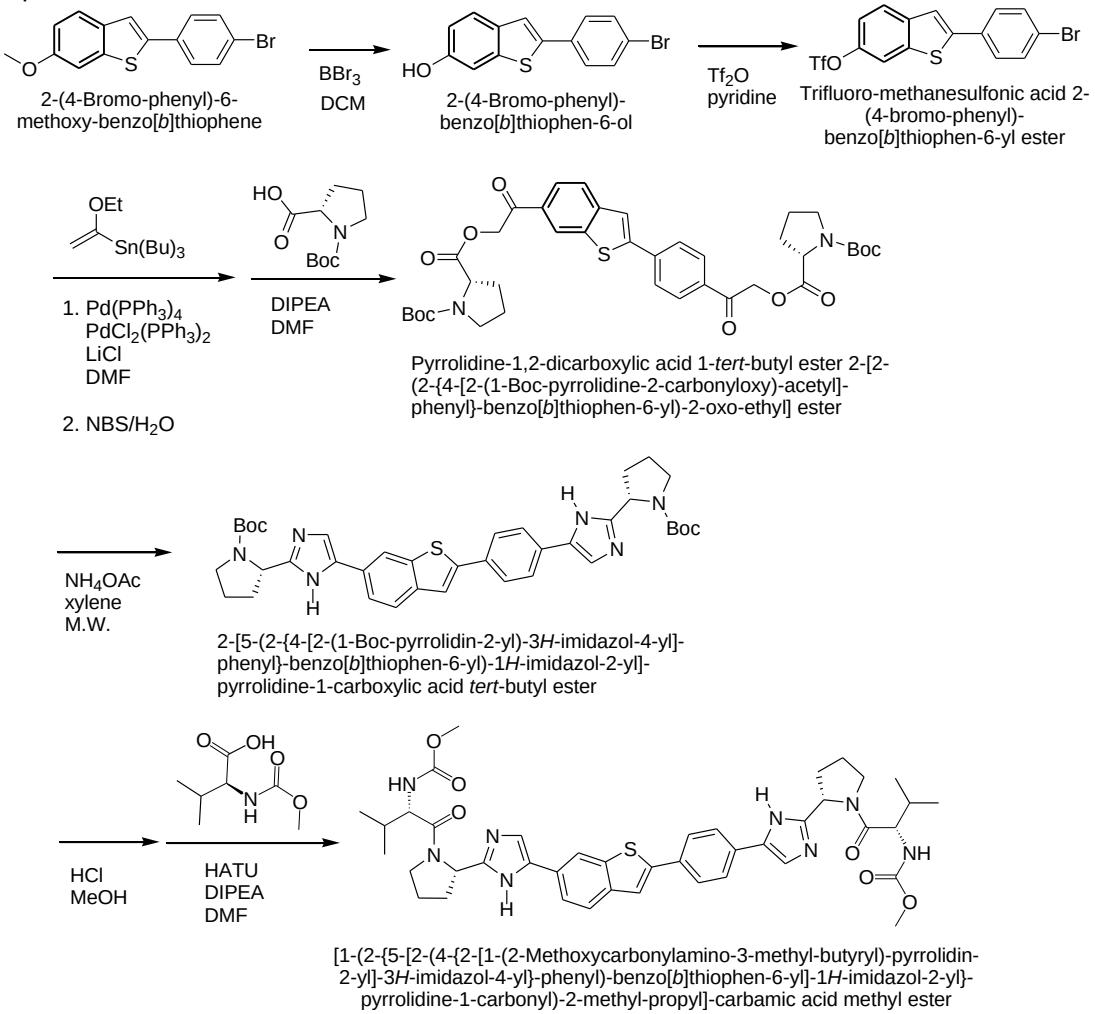
6-[5-(7-Бромдибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензиловий ефір: Суміш 5-азаспіро[2,4]гептан-5,6-дикарбонової кислоти 5-бензилового ефіру 6-[2-(7-бромдибензофуран-3-іл)-2-оксоетилового] ефіру (210 мг, 0,39 ммоль) і ацетату амонію (330 мг, 4,3 ммоль) в ксилолах (3 мл) нагрівали при 140 С впродовж 80 хвилин під дією мікрохвильового випромінювання. Суміш нейтралізували водою, і екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою і розчином хлориду натрію, і сушили сульфатом натрію. Концентрування та очищення шляхом колонкової флешхроматографії (EtOAc) забезпечували одержання 6-[5-(7-бромдибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру (150 мг). m/z: 542,1 (M+1), 540,1 (M-1).

3-(6-{7-[2-(5-Бензилоксикарбоніл-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-3Н-імідазол-4-іл]-дибензофуран-3-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: До розчину 6-[5-(7-бромдибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти бензилового ефіру (150 мг, 0,28 ммоль) і 3-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (160 мг, 0,36 ммоль) в ДМЕ (2,25 мл) та воді (0,75 мл) додавали карбонат калію (78 мг, 0,56 ммоль), а потім $Pd(PPh_3)_4$ (15 мг) і $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (15 мг). Суміш нагрівали при 90 С впродовж 16 годин. Суміш розбавляли EtOAc, і промивали водою і розчином хлориду натрію, і сушили сульфатом натрію. Концентрування та очищення шляхом колонкової флешхроматографії (гексани/EtOAc) забезпечувало одержання 3-(6-{7-[2-(5-бензилоксикарбоніл-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-3Н-імідазол-4-іл]-дибензофуран-3-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (190 мг). m/z: 775,2 (M+1), 773,3 (M-1), 338,2 (M+2)/2.

(1-{6-[5-(7-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-дибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До розчину 3-(6-{7-[2-(5-бензилоксикарбоніл-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-3Н-імідазол-4-іл]-дибензофуран-3-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (185 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (3,6 мл) повільно додавали 33 % HBr/HOAc (1 мл). Суміш перемішували впродовж двох годин, після чого розчинник і реагент видаляли при зниженому тиску з

одержанням коричневої твердої речовини. Цю тверду речовину суспендували в ДХМ/Et_2O (2,5 мл/25 мл) і перемішували. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації. До розчину зазначеної твердої речовини (0,24 ммоль) і MeOCO-Val-OH (84 мг, 0,48 ммоль) в ДМФА (7,0 мл) додавали HATU (192 мг, 0,50 ммоль), а потім діізопропілетиламін (0,42 мл, 2,4 ммоль). Суміш перемішували впродовж 10 годин і упарювали, після чого розбавляли EtOAc. Органічну фазу промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію, і сушили сульфатом натрію. Концентрування та очищення шляхом ВЕРХ (0,1 %ТФА/CH_3CN/0,1 %ТФА/H_2O) забезпечували одержання (1-{6-[5-(7-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-бензімідазол-5-іл}-дибензофуран-3-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метилового ефіру (151 мг). m/z: 855,3 (M+1), 853,2 (M-1), 428,4 (M+2)/2. ^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,25-7,70 (10 Н, m), 5,4 (1 Н, m), 4,95-4,7 (1 Н, m), 4,38 (1 Н, m), 4,16 (1 Н, m), 3,95 (1 Н, m), 3,83 (1 Н, m), 3,69 (3 Н, s), 3,67 (3 Н, s), 3,5-3,2 (1 Н, m), 2,98 (1 Н, m), 2,5-1,7 (10 Н, m), 1,2-0,8 (16 Н, m).

Приклад JQ



2-(4-Бромфеніл)-6-метоксибензо[b]тіофен був описаний в літературі (Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 2682-2692).

2-(4-Бромфеніл)-бензо[b]тіофен-6-ол. До перемішуваного розчину 2-(4-бромфеніл)-6-метоксибензо[b]тіофену (80 мг, 0,25 ммоль) додавали BBr_3 (0,5 мл 1 М розчину в ДХМ, 0,5 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували впродовж 3 годин при температурі навколишнього середовища. ДХМ видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в етилацетаті (30 мл). Органічний шар промивали розчином $NaHCO_3$, водою і розчином хлориду натрію, сушили на Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок обробляли гексаном з одержанням продукту (67 мг, 88 %). M/z 303,0, 305,0 $(M-H)^-$.

Трифторметансульфонової кислоти 2-(4-бромфеніл)-бензо[b]тіофен-6-іловий ефір. Tf_2O повільно додавали до суміші 2-(4-бромфеніл)-бензо[b]тіофен-6-олу (200 мг, 0,66 моль) в піридині (3 мл) при 0 °С при перемішуванні. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 16 годин, після чого нейтралізували розчином $NaHCO_3$. Суміш екстрагували етилацетатом (50 мл). Органічний шар промивали водою і розчином

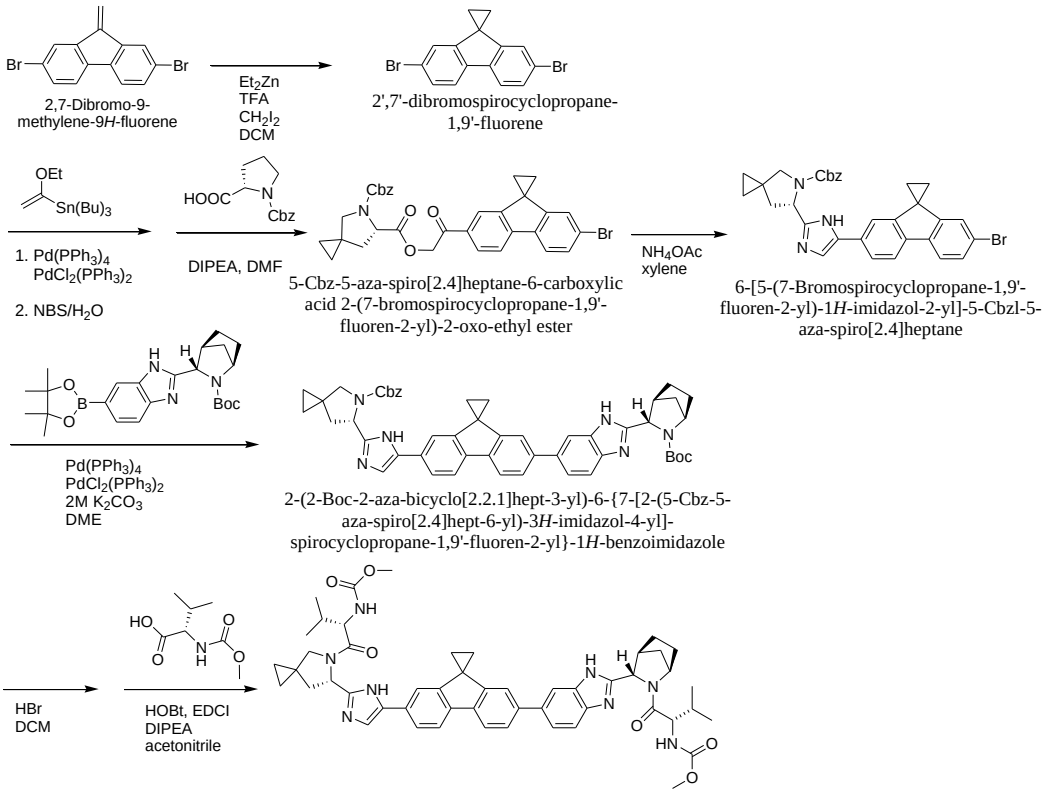
хлориду натрію, сушили на Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок використовували у наступному етапі реакції без додаткового очищення.

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутиловий ефір 2-[2-(2-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-феніл}-бензо[b]тіофен-6-іл)-2-оксоетиловий] ефір. $Pd(Ph_3)_4$ (43 мг, 0,037 ммоль), $PdCl_2(Ph_3)_2$ (26 мг, 0,037 ммоль) і LiCl (78 мг, 1,8 ммоль) додавали до суміші трифторметансульфонової кислоти 2-(4-бромфеніл)-бензо[b]тіофен-6-ілового ефіру (200 мг, 0,46 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)олова (0,37 мл, 1,1 ммоль) в 8 мл ДМФА. Реакційну суміш продували азотом, нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин, потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Додавали воду (3 мл) і NBS (180 мг, 1,0 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 40 хвилин, після чого розбавляли етилацетатом (300 мл). Шар в етилацетаті промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили на Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок суспендували у ацетонітрилі (30 мл). До нього додавали розчин піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (792 мг, 3,7 ммоль) і DIPEA (0,56 мл, 3,2 ммоль) в 5 мл ацетонітрилу. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, розбавляли етилацетатом (100 мл). Органічний шар промивали розчином $NaHCO_3$ і водою, сушили на Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту (90 мг, 27 % у двох етапах). m/z 743,2 $(M+Na)^+$.

2-[5-(2-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-феніл}-бензо[b]тіофен-6-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. Суміш піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 2-[2-(2-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-карбонілокси)-ацетил]-феніл}-бензо[b]тіофен-6-іл)-2-оксоетилового] ефіру (90 мг, 0,12 ммоль) і ацетату амонію (192 мг, 2,5 ммоль) в ксилолі (10 мл) нагрівали в закупореній пробірці при 140 °С впродовж 1,5 годин під дією мікрохвильового випромінювання. Леткий компонент видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і розчином хлориду натрію, сушили на Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту (60 мг, 70 %). m/z 681,2 $(M+H)^+$.

[1-(2-{5-[2-(4-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-бензо[b]тіофен-6-іл]-1H-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір. До розчину 2-[5-(2-{4-[2-(1-Boc-піролідин-2-іл)-3H-імідазол-4-іл]-феніл}-бензо[b]тіофен-6-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (60 мг, 0,09 ммоль) в метанолі (3 мл) додавали 4N HCl в 1,4-діоксані (0,4 мл, надлишок). Суміш перемішували впродовж 2 годин при 50 °С та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді і ліофілізували впродовж ночі. Отриману білу тверду речовину розчиняли в ДМФА (3 мл), до розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (34 мг, 0,19 ммоль), HATU (84 мг, 0,22 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (0,12 мл, 0,70 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію, сушили на Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільового продукту у вигляді солі ТФА (45 мг, 64 %). ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,00-7,70 (m, 9H), 5,30-5,20 (m, 2H), 4,23 (d, 2H), 4,18-4,10 (m, 2H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 6H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,35-2,00 (m, 8H), 1,00-0,80 (m, 12H); m/z 795,3 $(M+H)^+$.

Приклад JR



2,7-Дибром-9-метилен-9Н-флуорен був описаний у літературі (Тетрahedron, 2006, 62, 3355-3361).

2',7'-Дибромоспіроциклопропан-1,9'-флуорен. До перемішуваного розчину діетилцинку (9,0 мл 1,0 М в гексані, 9,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) повільно додавали ТФА (0,69 мл, 9,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С. Суміш перемішували впродовж 20 хвилин при 0 °С, після чого додавали дийодометан (0,72 мл, 9,0 ммоль). Суміш перемішували впродовж ще 20 хвилин при 0 °С, потім додавали розчин 2,7-дибром-9-метилен-9Н-флуорену (750 мг, 2,2 ммоль) в ДХМ (5 мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 5 днів, потім повільно нейтралізували розчином NH_4Cl. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили на Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в суміші розчинників ТГФ/вода/ацетон (18 мл у співвідношенні 12/4/4), додавали NMO (264 мг, 2,2 ммоль) та OsO_4. Суміш перемішували впродовж 16 годин при температурі навколишнього середовища, нейтралізували 1 М $Na_2S_2O_3$, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили на Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту (480 мг, 61 %).

5-Cbz-5-азаспіро[2,4]гептан-6-карбонової кислоти 2-(7-бромспіроциклопропан-1,9'-флуорен-2-іл)-2-оксоетиловий ефір. $Pd(Ph_3)_4$ (67 мг, 0,058 ммоль) та $PdCl_2(Ph_3)_2$ (41 мг, 0,058 ммоль) додавали до суміші 2',7'-дибромоспіроциклопропан-1,9'-флуорену (670 мг, 1,93 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)олова (0,66 мл, 1,93 ммоль) в 20 мл діоксану. Реакційну суміш продували азотом, нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин, потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Додавали воду (7 мл) і NBS (344 мг, 1,93 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 40 хвилин, після чого розбавляли етилацетатом (300 мл). Шар в етилацетаті промивали водою і розчином хлориду натрію, сушили на Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок суспендували в ацетонітрилі (30 мл). До нього додавали розчин піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-бензилового ефіру (780 мг, 2,8 ммоль) і DIPEA (0,44 мл, 2,5 ммоль) в 5 мл ацетонітрилу. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, розбавляли етилацетатом (100 мл). Органічний шар промивали розчином $NaHCO_3$ і водою, сушили на Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту (825 мг, 73 % на двох етапах). m/z 585,9, 587,9 $(M+H)^+$.

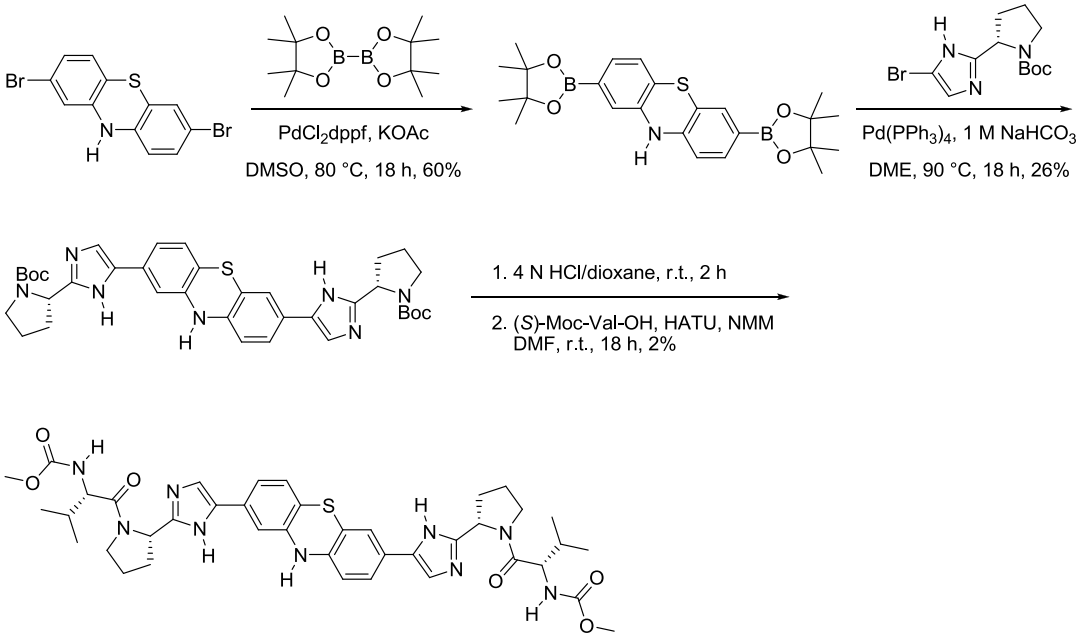
6-[5-(7-Бромспіроциклопропан-1,9'-флуорен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-5-Cbzl-5-азаспіро[2,4]гептан. Суміш 5-Cbz-5-азаспіро[2,4]гептан-6-карбонової кислоти 2-(7-

бромспіроциклопропан-1,9'-флуорен-2-іл)-2-оксоетилового ефіру (825 мг, 1,4 ммоль) і ацетату амонію (1,5 г, 19,5 ммоль) в ксилолі (15 мл) нагрівали в закупореній пробірці при 140 °C впродовж 1,5 годин під дією мікрохвильового випромінювання. Леткий компонент видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою і розчином хлориду натрію, сушили на Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту (140 мг, 18 %). m/z 566,1, 568,1 $(M+H)^+$.

2-(2-Boc-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-6-{7-[2-(5-Cbz-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-3H-імідазол-4-іл]-спіроциклопропан-1,9'-флуорен-2-іл}-1H-бензімідазол. $Pd(Ph_3)_4$ (14 мг, 0,012 ммоль) і $PdCl_2(Ph_3)_2$ (9 мг, 0,012 ммоль) додавали до суміші 6-[5-(7-бромспіроциклопропан-1,9'-флуорен-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-5-Cbzl-5-азаспіро[2,4]гептану (140 мг, 0,25 ммоль), 3-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (120 мг, 0,27 ммоль), 2M K_2CO_3 (0,5 мл, 1,0 ммоль) в 1,2-диметоксіетані (5 мл). Реакційну суміш продували азотом, нагрівали при 80 °C впродовж 16 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розчином $NaHCO_3$, водою та розчином хлориду натрію, сушили на Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом флешхроматографії з одержанням цільового продукту (80 мг, 40 %). m/z 799,3 $(M+H)^+$.

(1-{3-[6-(7-{2-[5-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3H-імідазол-4-іл}-спіроциклопропан-1,9'-флуорен-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір. До розчину 2-(2-Boc-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил)-6-{7-[2-(5-Cbz-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил)-3H-імідазол-4-іл]-спіроциклопропан-1,9'-флуорен-2-іл}-1H-бензоімідазолу (80 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали HBr (0,8 мл 5,7M в AcOH, надлишок). Суміш перемішували впродовж 2 годин при температурі навколишнього середовища та концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли сумішшю ефір/ДХМ з одержанням брудно-білої твердої речовини. Отриманий продукт розчиняли в ДМФА (3 мл), до розчину додавали 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (39 мг, 0,22 ммоль), HATU (95 мг, 0,25 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,14 мл, 0,80 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин, потім леткий компонент видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали 1 N розчином NaOH, водою і розчином хлориду натрію, сушили на Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням цільового продукту у вигляді солі ТФА (55 мг, 62 %). m/z 879,4 $(M+H)^+$.

Приклад JS



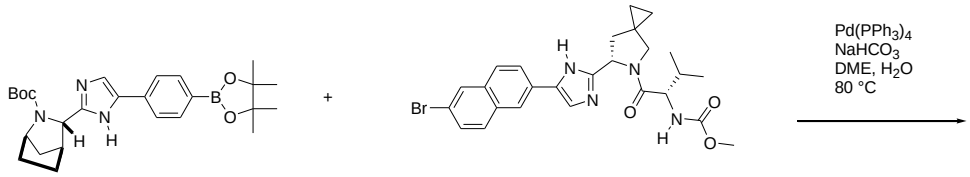
2,7-Біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-10H-фенотіазин: 2,7-дибром-10H-фенотіазин (590 мг, 1,65 ммоль, WuXi AppTec) в ДМСО (16 мл) обробляли біс(пінаколато)дибором (1,68 г, 6,60 ммоль), KOAc (1,30 г, 13,2 ммоль) і $PdCl_2$dppf (135 мг, 0,165 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C впродовж 18 год. і суміш охолоджували і фільтрували через шар целіту. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл) і промивали H_2O (2×50 мл) і

насиченим розчином NaCl (1×50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і обробляли на колонці 80 г SiO_2 COMBIFLASH (0-25 % градієнт EtOAc–гексани) з одержанням 2,7-біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-10H-фенотіазину (450 мг, 60 %): ВЕРХ (ОФ: градієнт 6-98 % MeCN-H_2O [неполярний], 0,05 % ТФА як модифікатора) t_R=6,821 хвилин (~80 % чист. @ 254 нМ).

(2S, 2'S)-трет-бутил 2,2'-(5,5'-(10H-фенотіазин-2,7-діїл)біс(1H-імідазол-5,2-діїл))дипіролідин-1-карбоксилат: 2,7-Біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-10H-фенотіазин (450 мг, 1,00 ммоль) в ДМЕ (10 мл) обробляли (S)-трет-бутил 2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилатом (662 мг, 2,09 ммоль), 1 M $NaHCO_3$ (5 мл, 5,00 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (69 мг, 0,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C впродовж 18 годин, суміш охолоджували і фільтрували через шар целіту. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл) і промивали H_2O (2×50 мл) і насиченим розчином NaCl (1×50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і обробляли на колонці 40 г SiO_2 COMBIFLASH (0-100 % градієнт EtOAc-гексани, а потім а 0-100 % 20 %-MeOH/градієнт EtOAc–гексани) з одержанням (2S, 2'S)-трет-бутил 2,2'-(5,5'-(10H-фенотіазин-2,7-діїл)біс(1H-імідазол-5,2-діїл))дипіролідин-1-карбоксилату (175 мг, 26 %): МС (ESI) m/z 670 $[M+H]^+$.

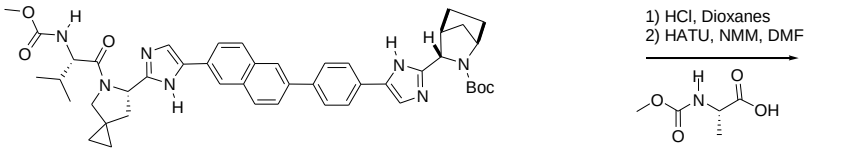
Диметил (2S, 2'S)-1,1'-((2S, 2'S)-2,2'-(5,5'-(10H-фенотіазин-2,7-діїл)біс(1H-імідазол-5,2-діїл))біс(піролідин-2,1-діїл))біс(3-метил-1-оксобутан-2,1-діїл)дикарбамат: (2S, 2'S)-трет-бутил 2,2'-(5,5'-(10H-фенотіазин-2,7-діїл)біс(1H-імідазол-5,2-діїл))дипіролідин-1-карбоксилат (175 мг, 0,26 ммоль) обробляли 4 N HCl (5 мл) і перемішували впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували, суміш суспендували в ДМФА (5,5 мл) і обробляли (S)-Moc-Val-OH (96 мг, 0,55 ммоль), HATU (219 мг, 0,57 ммоль) і 4-метилморфоліном (143 мкл, 1,31 ммоль; або до основного pH). Перемішували впродовж 18 годин, після чого розбавляли EtOAc (100 мл) і промивали насиченим розчином $NaHCO_3$ (2×50 мл), H_2O (2×50 мл) і насиченим розчином NaCl (1×50 мл). Розчин сушили над $MgSO_4$ і обробляли на колонці 40 г SiO_2 COMBIFLASH (0-100 % градієнт EtOAc-гексани, а потім а 0-100 % 20 %-MeOH/градієнт EtOAc-гексани) і ОФ ВЕРХ (6-98 % градієнт MeCN-H_2O, 0,1 % ТФА як модифікатор). Нарешті, цей матеріал піддавали 20×20 препаративній ТШХ (10 % MeOH–EtOAc) з одержанням диметил (2S, 2'S)-1,1'-((2S, 2'S)-2,2'-(5,5'-(10H-фенотіазин-2,7-діїл)біс(1H-імідазол-5,2-діїл))біс(піролідин-2,1-діїл))біс(3-метил-1-оксобутан-2,1-діїл)дикарбамату (3,6 мг, 2 %): МС (ESI) m/z 784 $[M+H]^+$.

Приклад JT



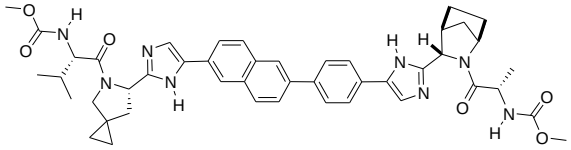
3-{5-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

(1-{6-[5-(6-Bromo-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester



3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

2-Methoxycarbonylamino-propionic acid



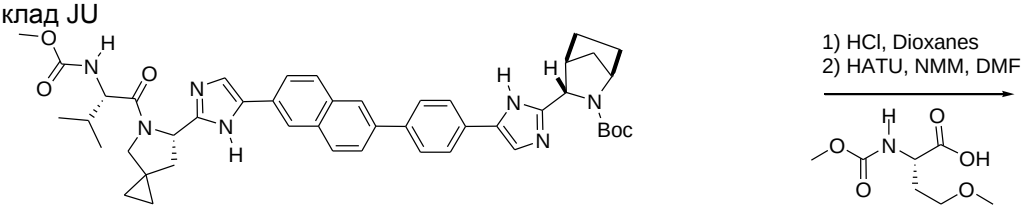
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-propionyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламінопропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3H-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1H-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: розчин (1-{6-[5-(6-бромнафталін-2-іл)-1H-імідазол-2-іл]-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової скислоти метилового ефіру (1,00 г, 1,9 ммоль), 3-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-феніл]-1H-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру

(1,31 г, 2,8 ммоль) і вод. $NaHCO_3$ (7,6 мл 1М розчину, 7,6 ммоль) в ДМЕ (20 мл) дегазували газом N_2 впродовж 20 хвилин. До дегазованого розчину додавали $Pd(PPh_3)_4$ (110 мг, 0,095 ммоль), потім реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли при зниженому тиску і отриманий залишок розчиняли в етилацетаті. Органічну фазу промивали H_2O, потім розчином хлориду натрію, потім сушили на сульфаті натрію. Після фільтрації розчинник видаляли з фільтрату при зниженому тиску. Сирий матеріал очищали шляхом хроматографії на силікагелі (70-100 % EtOAc/гексани) з одержанням 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (835 мг, 1,07 ммоль, 56 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{54}N_7O_5$: 784,4 ($M+H^+$); Експ.: 784,8 ($M+H^+$).

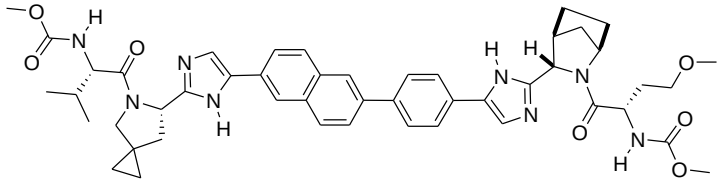
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламінопропіоніл)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (46 мг, 0,059 ммоль) в діоксанах (2 мл) і МеОН (0,5 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (160 мкл). Суспензію перемішували впродовж 2 годин, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До цього сирого аміну в ДМФА (1 мл) додавали N-метилморфолін (19,5 мкл, 0,18 ммоль), 2-метоксикарбоніламінопропіонову кислоту (13 мг, 0,089 ммоль) і HATU (25 мг, 0,065 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш нейтралізували мурашиною кислотою, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (5-45 % MeCN-H_2O; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) з одержанням зазначеного в назві продукту (26 мг, 0,032 ммоль, 54 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{53}N_8O_6$: 813,4 ($M+H^+$); Експ.: 813,4 ($M+H^+$).

Приклад JU



3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

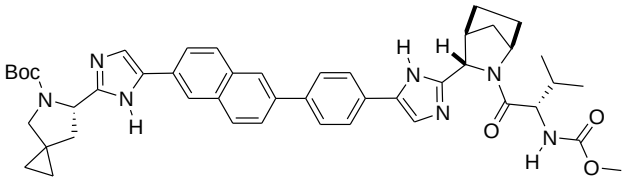
4-Methoxy-2-methoxycarbonylamino-butyric acid



[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(4-Methoxy-2-methoxycarbonylamino-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

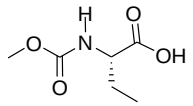
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(4-Метокси-2-метоксикарбоніламінобутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (46 мг, 0,059 ммоль) в діоксанах (2 мл) і МеОН (0,5 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (160 мкл). Суспензію перемішували впродовж 2 годин, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До цього сирого аміну в ДМФА (1 мл) додавали N-метилморфолін (19,5 мкл, 0,18 ммоль), 4-метокси-2-метоксикарбоніламіномасляну кислоту (17 мг, 0,089 ммоль) і HATU (25 мг, 0,065 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш нейтралізували мурашиною кислотою, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (5-45 % MeCN-H_2O; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) з одержанням зазначеного в назві продукту (40 мг, 0,047 ммоль, 79 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{48}H_{57}N_8O_7$: 857,4 ($M+H^+$); Експ.: 857,4 ($M+H^+$).

Приклад JV

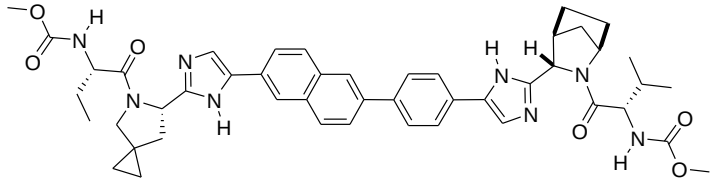


6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1) HCl, Dioxanes
2) HATU, NMM, DMF



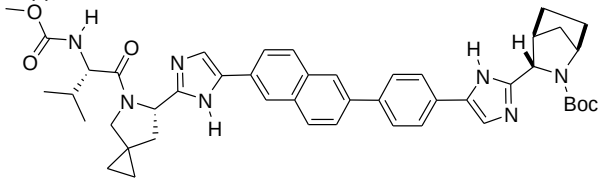
2-Methoxycarbonylamino-butyric acid



[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

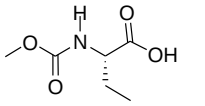
[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Метоксикарбоніламінобутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (50 мг, 0,064 ммоль) в діоксанах (2 мл) і MeOH (0,5 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (160 мкл). Суспензію перемішували впродовж 2 годин, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До цього сирого аміну в ДМФА (1 мл) додавали N-метилморфолін (21 мкл, 0,19 ммоль), 2-метоксикарбоніламіномасляну кислоту (16 мг, 0,096 ммоль) і HATU (27 мг, 0,070 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш нейтралізували мурашиною кислотою, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (5-45 % MeCN-H_2O; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) з одержанням зазначеного в назві продукту (30 мг, 0,036 ммоль, 57 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{55}N_8O_6$: 827,4 ($M+H^+$); Експ.: 827,4 ($M+H^+$).

Приклад JW

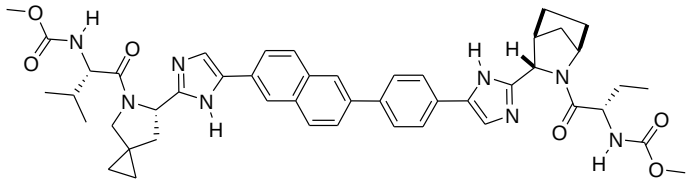


3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1) HCl, Dioxanes
2) HATU, NMM, DMF



2-Methoxycarbonylamino-butyric acid

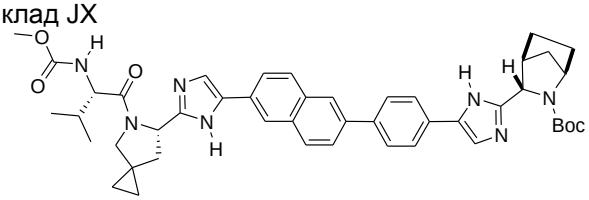


[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

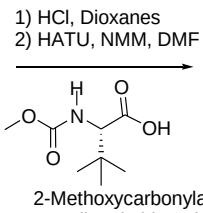
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламінобутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (60 мг, 0,077 ммоль) в діоксанах (2 мл) і MeOH (0,5 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (160 мкл). Суспензію перемішували впродовж 2 годин, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну.

До цього сирого аміну в ДМФА (1 мл) додавали N-метилморфолін (34 мкл, 0,31 ммоль), 2-метоксикарбоніламіномасляну кислоту (19 мг, 0,11 ммоль) і HATU (35 мг, 0,09 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш нейтралізували мурашиною кислотою, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (5-45 % MeCN-H_2O; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) з одержанням зазначеного в назві продукту (51 мг, 0,062 ммоль, 80 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{47}H_{55}N_8O_6$: 827,4 ($M+H^+$); Експ.: 827,4 ($M+H^+$).

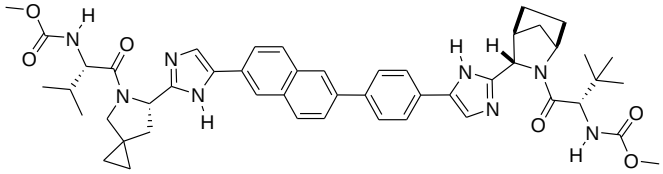
Приклад JX



3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester



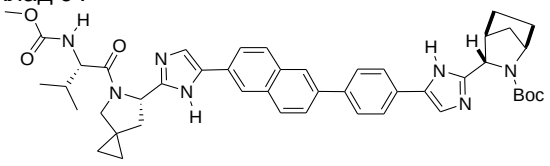
2-Methoxycarbonylamino-3,3-dimethyl-butyric acid



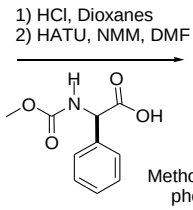
[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-2,2-dimethyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2,2-диметилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (60 мг, 0,077 ммоль) в діоксанах (2 мл) і MeOH (0,5 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (160 мкл). Суспензію перемішували впродовж ночі, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До цього сирого аміну в ДМФА (1 мл) додавали N-метилморфолін (25 мкл, 0,23 ммоль), 2-метоксикарбоніламіно-3,3-диметилмасляну кислоту (22 мг, 0,12 ммоль) і HATU (35 мг, 0,092 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш нейтралізували мурашиною кислотою, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (5-45 % MeCN-H_2O; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) з одержанням зазначеного в назві продукту (42 мг, 0,049 ммоль, 57 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{49}H_{59}N_8O_6$: 855,5 ($M+H^+$); Експ.: 855,5 ($M+H^+$).

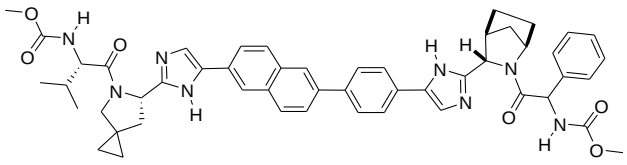
Приклад JY



3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Methoxycarbonylamino-phenyl-acetic acid

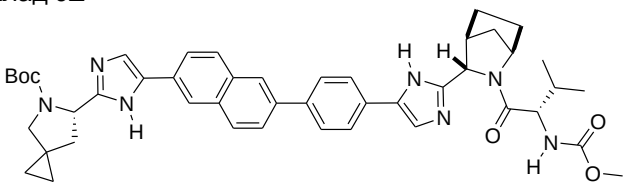


[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-acetyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-аза-спіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-

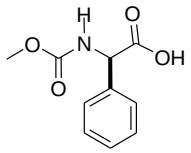
3-метилбутирил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (60 мг, 0,077 ммоль) в діоксанах (2 мл) і МеОН (0,5 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (160 мкл). Суспензію перемішували впродовж 6 годин, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До цього сирого аміну в ДМФА (1 мл) додавали N-метилморфолін (25 мкл, 0,23 ммоль), метоксикарбоніламінофенілоцтову кислоту (22 мг, 0,12 ммоль) і HATU (35 мг, 0,092 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш нейтралізували мурашиною кислотою, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (5-45 % MeCN-H_2O; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) з одержанням різних діастереомерів зазначеного в назві продукту (діастереомер 1: 24 мг, 0,027 ммоль, 36 % вихід; діастереомер 2: 17 мг, 0,019 ммоль, 22 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{51}H_{55}N_8O_6$: 875,4 (M+H$^+$); Експ.: 875,5 (M+H$^+$).

Приклад JZ

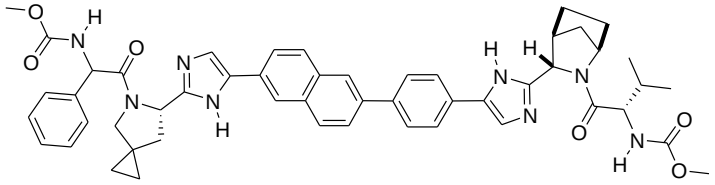


6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptane-5-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1) HCl, Dioxanes
2) HATU, NMM, DMF



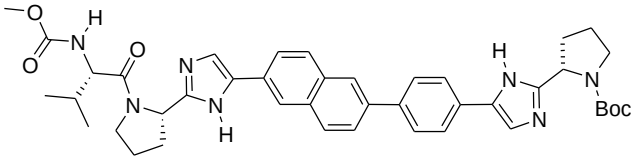
Methoxycarbonylamino-phenyl-acetic acid



[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-acetyl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

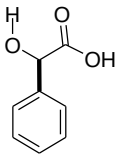
[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-5-азаспіро[2,4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-ил]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (60 мг, 0,077 ммоль) в діоксанах (2 мл) і МеОН (0,5 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (160 мкл). Суспензію перемішували впродовж 6 годин, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До цього сирого аміну в ДМФА (1 мл) додавали N-метилморфолін (25 мкл, 0,23 ммоль), метоксикарбоніламінофенілоцтову кислоту (22 мг, 0,12 ммоль) і HATU (35 мг, 0,092 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш нейтралізували мурашиною кислотою, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (5-45 % MeCN-H_2O; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) з одержанням зазначеного в назві продукту у вигляді суміші діастереомерів (30 мг, 0,035 ммоль, 39 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{51}H_{55}N_8O_6$: 875,4 (M+H$^+$); Експ.: 875,6 (M+H$^+$).

Приклад KA

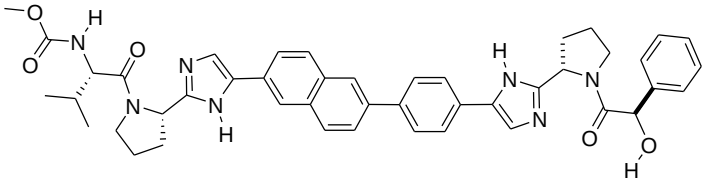


2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1) HCl, Dioxanes
2) HATU, NMM, DMF



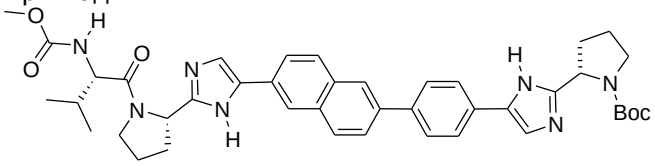
Hydroxy-phenyl-acetic acid



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

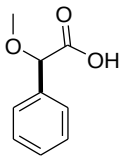
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Гідрокси-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (40 мг, 0,055 ммоль) в MeOH (1 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (160 мкл). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До цього сирого аміну в ДМФА (1 мл) додавали N-метилморфолін (100 мкл), гідроксифенілоцтову кислоту (21 мг, 0,083 ммоль) і HATU (35 мг, 0,092 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш нейтралізували мурашиною кислотою, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (10-40 % MeCN-H_2O; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) з одержанням цільової сполуки (32 мг, 0,042 ммоль, 76 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{45}H_{48}N_7O_5$: 766,4 ($M+H^+$); Експ.: 766,4 ($M+H^+$).

Приклад KB

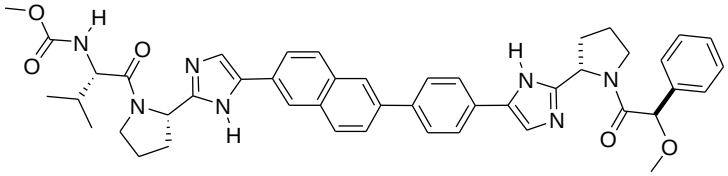


2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1) HCl, Dioxanes
2) EEDQ, DMF



Methoxy-phenyl-acetic acid

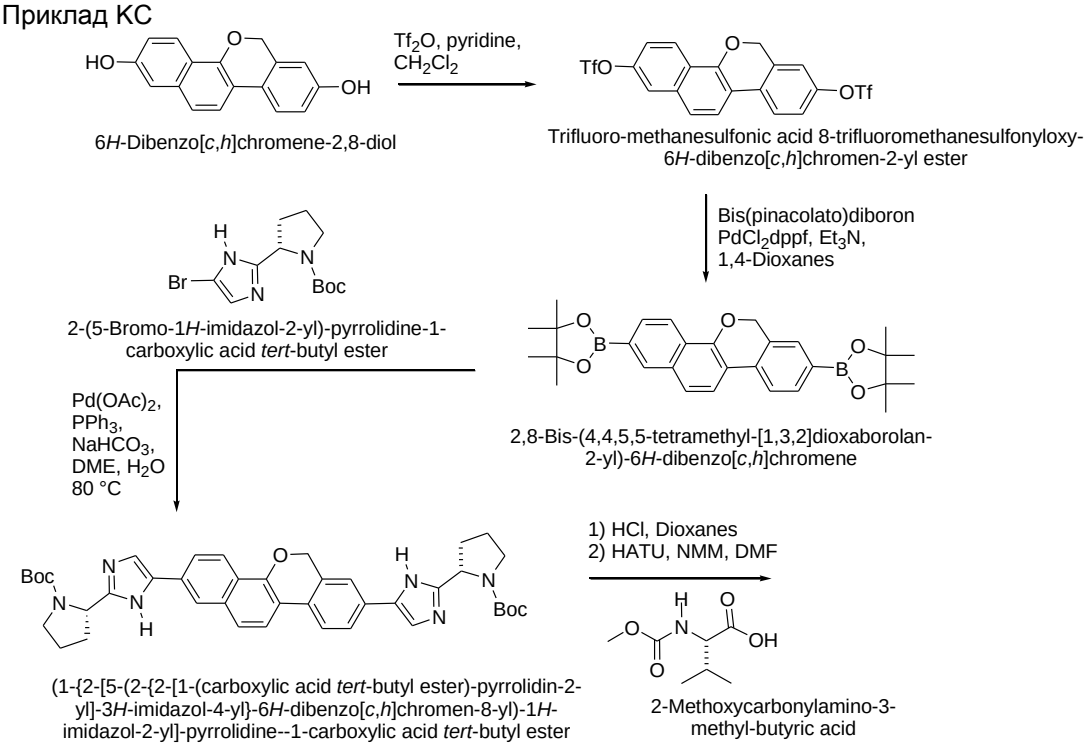


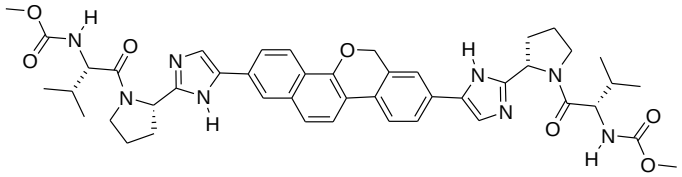
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxy-2-phenyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic acid methyl ester

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Метокси-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метиловий ефір: До 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-нафталін-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (40 мг, 0,055 ммоль) в MeOH (1 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (160 мкл). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До цього сирого аміну в CH_2Cl_2 і ДМФА (1 мл розчину 4:1) додавали (R)-

метоксифенілоцтової кислоти (13,7 мг, 0,083 ммоль) і 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін (17 мг, 0,069 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш концентрували, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (10-40 % MeCN-H_2O; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) з одержанням цільової сполуки (13,1 мг, 0,017 ммоль, 31 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{46}H_{50}N_7O_5$: 780,4 ($M+H^+$); Експ.: 780,4 ($M+H^+$).

Приклад КС





(1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-6H-dibenzo[c,h]chromen-8-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

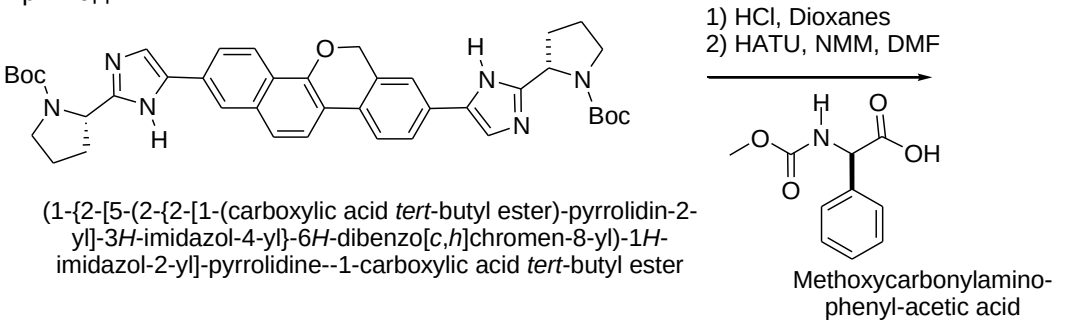
Трифторетасульфонової кислоти 8-трифторметансульфонілокси-6Н-дибензо[c, h]хромен-2-іловий ефір: До суспензії 6Н-дибензо[c, h]хромен-2,8-діолу (3,46 г, 13,1 ммоль) в CH_2Cl_2 при 0 °С додавали піридин (2,65 мл, 32,8 ммоль), а потім оцтовий ангідрид (4,85 мл, 28,8 ммоль). Реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури, потім вливали в H_2O, органічну фазу збирали, потім промивали 1N HCl і розчином хлориду натрію. Після концентрування неочищений матеріал перекристалізовували з суміші CH_2Cl_2/гексани з одержанням цільової сполуки (4,07 г, 7,70 ммоль, 59 % вихід). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,35 (d, 1Н), 7,88 (d, 1Н), 7,79 (d, 1Н), 7,71 (d, 1Н), 7,57 (d, 1Н), 7,40 (dd, 1Н), 7,34 (dd, 1Н), 7,18 (s, 1Н), 5,34 (s, 2Н).

2,8-Біс-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-6Н-дибензо[c, h]хромен: розчин Трифторметансульфонової кислоти 8-трифторметансульфонілокси-6Н-дибензо[c, h]хромен-2-ілового ефіру (1,00 г, 1,9 ммоль), біс(пінаколато)дибор (1,44 г, 5,7 ммоль) і триетиламін (1,32 мл, 9,5 ммоль) в 1,4-діоксанах (20 мл) дегазували газом аргону впродовж 20 хвилин До дегазованого розчину додавали $PdCl_2$dppf (139 мг, 0,19 ммоль), потім реакційну суміш нагрівали до 90 °С впродовж ночі. Реакція зупинялась при приблизно 60 % перетворенні, після цього додавали ще $PdCl_2$dppf (139 мг, 0,19 ммоль) і біс(пінаколато)дибор (0,500 г, 1,97 ммоль) і перемішували реакційну суміш впродовж 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, неочищений матеріал адсорбували на кремнії, потім очищали шляхом хроматографії на силікагелі (25-50 % CH_2Cl_2/гексани) з одержанням цільової сполуки [1,106 г, >100 % вихід через деяку кількість домішок біс(пінаколато)дибору]. РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{29}H_{35}B_2O_5$: 485,3 ($M+H^+$); Експ.: 485,3 ($M+H^+$). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,28 (s, 1Н), 8,21 (d, 1Н), 7,84-7,81 (m, 3Н), 7,72 (d, 1Н), 7,64 (s, 1Н), 7,55 (d, 1Н), 5,31 (s, 2Н), 1,38 (s, 12Н), 1,35 (s, 12Н).

(1-{2-[5-(2-{2-[1-(карбонової кислоти трет-бутиловий ефір)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-6H-дибензо[c, h]хромен-8-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Розчин 2,8-біс-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксоборолан-2-іл)-6H-дибензо[c, h]хромеану (500 мг, 1,03 ммоль), 2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (979 мг, 3,09 ммоль) і $NaHCO_3$ (3,8 мл 1N розчина, 3,8 ммоль) в ДМЕ (10 мл) і ДМФА (3 мл) дегазували газом аргону впродовж 20 хвилин. До дегазованого розчину додавали $Pd(OAc)_2$ (22 мг, 0,098 ммоль) і PPh_3 (52 мг, 0,19 ммоль), потім реакційну суміш нагрівали до 90 °C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш вливали в H_2O, потім екстрагували EtOAc. Органічну фазу потім промивали розчином хлориду натрію. Очищення сирого матеріалу шляхом хроматографії на силікагелі (50-100 % EtOAc/гексани) забезпечувало одержання зазначеної в назві сполуку [250 мг, 0,35 ммоль, 35 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{41}H_{47}N_6O_5$: 703,4 ($M+H^+$); Експ.: 703,2 ($M+H^+$).

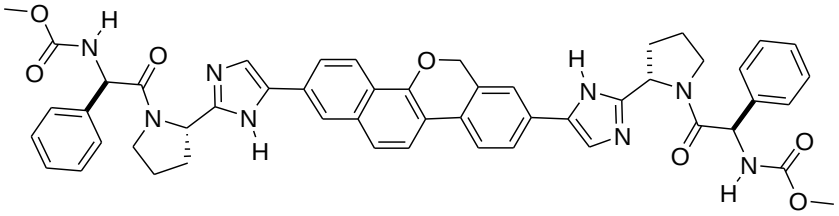
(1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-6H-дибензо[c, h]хромен-8-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До (1-{2-[5-(2-{2-[1-(карбонової кислоти трет-бутилового ефіру)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-6H-дибензо[c, h]хромен-8-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (70 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (0,5 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (1 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До цього сирого аміну в ДМФА (1 мл) додавали N-метилморфолін (44 мкл, 0,40 ммоль), HATU (46 мг, 0,12 ммоль) і 2-метоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту (26 мг, 0,15 ммоль). Після перемішування впродовж 3 годин, реакційну суміш нейтралізували мурашиною кислотою, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (10-40 % MeCN-H_2O; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) з одержанням цільової сполуки (27 мг, 0,033 ммоль, 33 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{45}H_{53}N_8O_7$: 817,4 ($M+H^+$); Експ.: 817,4 ($M+H^+$).

Приклад KD



(1-{2-[5-(2-{2-[1-(carboxylic acid *tert*-butyl ester)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-6*H*-dibenzo[*c*,*h*]chromen-8-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine--1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

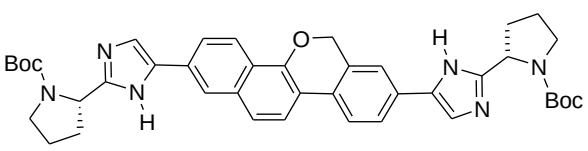
Methoxycarbonylamino-phenyl-acetic acid



(2-{2-[5-(2-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-6*H*-dibenzo[*c*,*h*]chromen-8-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-carbamic acid methyl ester

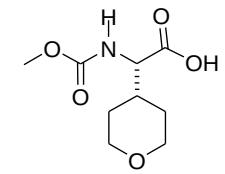
(2-{2-[5-(2-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-6H-дибензо[c, h]хромен-8-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-іл}-2-оксо-1-фенілетил)-карбамінової кислоти метиловий ефір: До (1-{2-[5-(2-{2-[1-(карбонової кислоти трет-бутилового ефіру)-піролідин-2-іл]-3H-імідазол-4-іл}-6H-дибензо[c, h]хромен-8-іл)-1H-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (60 мг, 0,85 ммоль) в MeOH (0,5 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин, потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До цього сирого аміну в CH_2Cl_2 (1 мл) додавали K_3PO_4 (90 мг, 0,42 ммоль), HATU (80 мг, 0,21 ммоль) і метоксикарбоніламінофенілоцтову кислоту (45 мг, 0,21 ммоль). Після перемішування впродовж 3 годин реакційну суміш фільтрували, потім концентрували. Очищення шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (10-40 % MeCN-H_2O; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) забезпечувало одержання зазначеної в назві сполуки (34 мг, 0,038 ммоль, 45 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{51}H_{49}N_8O_7$: 885,4 ($M+H^+$); Експ.: 885,9 ($M+H^+$).

Приклад KE

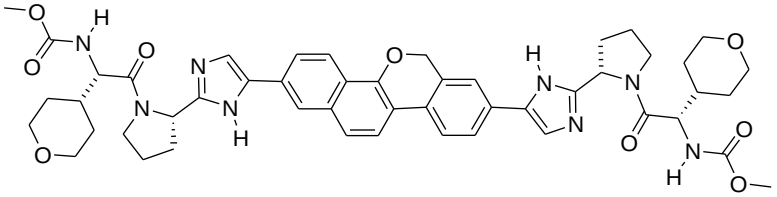


(1-{2-[5-(2-{2-[1-(carboxylic acid *tert*-butyl ester)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl}-6*H*-dibenzo[*c*,*h*]chromen-8-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine--1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1) HCl, Dioxanes
2) HATU, NMM, DMF



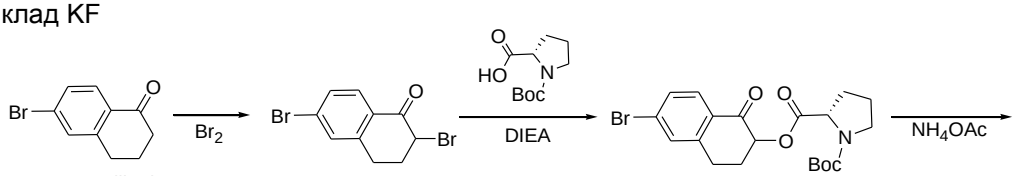
Methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-acetic acid



[2-(2-{5-[2-(2-{1-[2-Methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3*H*-imidazol-4-yl)-6*H*-dibenzo[*c*,*h*]chromen-8-yl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethyl]-carbamic acid methyl ester

[2-(2-{5-[2-(2-{1-[2-Метоксикарбоніламіно-2-(тетрагідропіран-4-іл)-ацетил]-піролідин-2-іл}-3Н-імідазол-4-іл)-6Н-дибензо[с, h]хромен-8-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-піролідин-1-іл)-2-оксо-1-(тетрагідропіран-4-іл)-етил]-карбамінової кислоти метиловий ефір: До (1-{2-[5-(2-{2-[1-(карбонової кислоти трет-бутилового ефіру)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-6Н-дибензо[с, h]хромен-8-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (20 мг, 0,028 ммоль) в MeOH (0,5 мл) додавали 4N HCl в діоксанах (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 год. потім концентрували з одержанням гідрохлориду сирого аміну. До цього сирого аміну в ДМФА (1 мл) додавали N-метилморфолін (15 мкл, 0,14 ммоль), HATU (33 мг, 0,085 ммоль) і метоксикарбоніламіно-(тетрагідропіран-4-іл)-оцтову кислоту (19 мг, 0,085 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш нейтралізували мурашиною кислотою, потім очищали шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (10-40 % MeCN-H_2O; 0,1 % оцтова кислота як модифікатор) з одержанням цільової сполуки (15 мг, 0,017 ммоль, 59 % вихід). РХ-МС-ESI$^+$: розраховано для $C_{49}H_{57}N_8O_9$: 901,4 ($M+H^+$); Експ.: 901,4 ($M+H^+$).

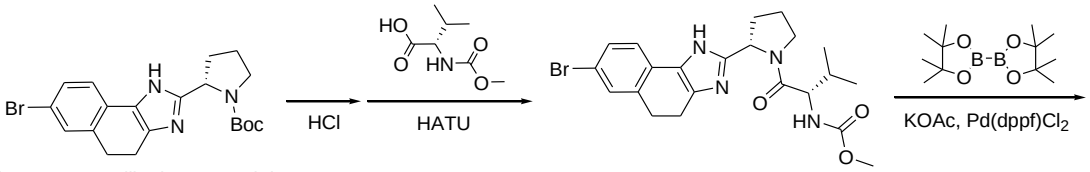
Приклад KF



6-Bromo-3,4-dihydro-2*H*-naphthalen-1-one

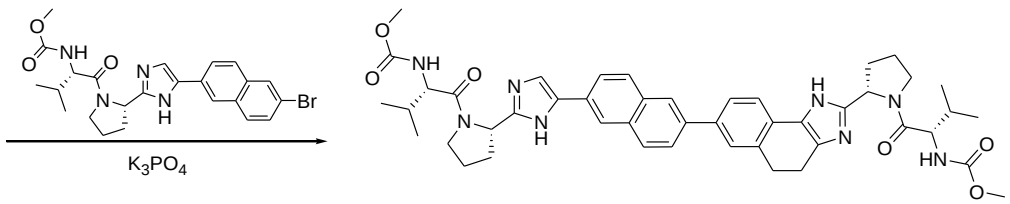
2,6-Dibromo-3,4-dihydro-2*H*-naphthalen-1-one

Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-(6-bromo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-yl) ester 1-*tert*-butyl ester



2-(7-Bromo-4,5-dihydro-1*H*-naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

{1-[2-(7-Bromo-4,5-dihydro-1*H*-naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid methyl ester



(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-1*H*-naphtho[1,2-*d*]imidazol-7-yl}-naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid methyl ester

2-6-Дибром-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он: 6-бром-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он (2,0 г) розчиняли в ефірі (80 мл) і додавали Br_2 (455 мкл) при 0 °С впродовж 30 хвилин після розведення ефіром (80 мл) реакційну суміш промивали 10 % насич. Na_2SO_3,. $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію. Після видалення розчиннику неочищений матеріал використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-(6-бром-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-іл) ефіру 1-трет-бутиловий ефір: Неочищений 2-6-дибром-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он і піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутиловий ефір (3,15 г) розчиняли в MeCN (80 мл) і додавали DIEA (2,55 мл). Суміш перемішували при 65 °С впродовж і розбавляли етилацетатом. Суміш промивали 1 N HCl, $NaHCO_3$ і розчином хлориду натрію. Після видалення розчиннику отриманий матеріал піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10-40 % етилацетат і гексани. Об'єднували фракції, що містять продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-(6-бром-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілового) ефіру 1-трет-бутилового ефіру (1,54 г, 40 % за 2 етапи).

2-(7-Бром-4,5-дигідро-1Н-нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір: Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-(6-бром-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-іл) ефіру 1-трет-бутиловий ефір (1,54 г) і ацетат амонію (2,71 г) суспендували в толуолі (35 мл). Реакційну суміш перемішували при 110 °С впродовж ночі, упарювали при зниженому тиску, та отриманий залишок розбавляли етилацетатом (100 мл). Промивали органічну фазу насиченим бікарбонатом натрію (1 × 150 мл) і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника отримане масло піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 60-90 % етилацетат і гексани. Об'єднували фракції, що містять продукт, і видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням 2-(7-бром-4,5-дигідро-1Н-нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,05 г, 71 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС (ESI) m/z 418,1 $[M+H]^+$.

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-піролідин-2-іл]-4,5-дигідро-1Н-нафто[1,2-d]імідазол-7-іл}-нафталін-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-піролідин-1-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти метиловий ефір: Зазначену в назві сполуку готували згідно зі способом, який застосовували для [1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-4-(2-метоксіетокси)-піролідин-2-іл]-3Н-імідазол-4-іл}-феніл)-нафталін-2-іл]-1Н-імідазол-2-іл}-5-азаспіро[2,4]гептан-5-карбоніл)-2-метилпропіл]-карбамінової кислоти метилового ефіру: МС (ESI) m/z 815,5 $[M+H]^+$.

Біологічні тести

Вплив білків сироватки на ефективність реплікону

Дослідження реплікону проводили в нормальному середовищі для вирощування клітин (ДМЕМ+10 % ембріональної бичачої сироватки), доповненої фізіологічними концентраціями сироваткого альбуміну людини (40 мг/ мл) або α-кислого глікопротеїну (1 мг/мл). Значення EC_{50} у присутності білків сироватки людини порівнювали із значенням EC_{50} в нормальному середовищі для визначення кратної зміни ефективності.

Чутливість ферментів: інгібування протеаз ссавців, включаючи еластазу підшлункової залози свині, еластазу лейкоцитів людини, протеазу 3 та катепсин D, вимірювали за K_m відповідних субстратів для кожного ферменту. Значення IC_{50} для кожного ферменту порівнювали із значенням IC_{50}, отриманим для протеази NS3 1b, для розрахунку чутливості. Представлені сполуки згідно з даним винаходом проявляли активність.

Цитотоксичність клітин МТ-4: клітини МТ4 обробляли послідовними розведеннями сполук впродовж п'яти днів. Виживаність клітин вимірювали в кінці зазначеного строку обробки із застосуванням тесту Promega CellTiter-Glo, а потім будували нелінійну регресію для розрахунку CC_{50}.

Концентрація сполуки, асоційована з клітинами при EC_{50}: Культури Huh-luc вирощували в присутності сполуки при концентраціях, рівних EC_{50}. Декілька разів в різні моменти часу (0-72 годин) клітини двічі промивали холодним середовищем і екстрагували 85 % ацетонітрилом; також у кожен момент часу відбирали зразок середовища. Клітини і зразки середовища аналізували за допомогою РХ/МС/МС для визначення молярної концентрації сполук в кожній фракції. Представлені сполуки згідно з даним винаходом проявляли активність.

Розчинність та стабільність: Стабільність визначають шляхом відбору аліквоти 10 мМ ДМСО маточного розчину і приготування сполуки в кінцевій концентрації 100 мкМ в розчині середовища для тестування (фосфатносольовий буферний розчин, pH 7,4 і 0,1 N HCl, pH 1,5) із загальною концентрацією ДМСО 1 %. Розчини середовища для тестування інкубують при кімнатній температурі із струшуванням впродовж 1 години. Потім розчини центрифугують і отримані супернатанти піддають аналізу ВЕРХ/УФ. Розчинність розраховують, порівнюючи

кількість речовини, виявленої у зазначеному аналізованому розчині, у порівнянні з кількістю, виявленою в ДМСО при тій самій концентрації. Стабільність сполук після 1 години інкубування в фосфатносольовому буферному розчині PBS при 37 °C також визначають.

Стабільність в заморожених гепатоцитах людини, собаки і щура: кожну сполуку інкубували впродовж до 1 години в суспензіях гепатоцитів (100 мкл, 80,000°клітин на лунку) при 37 °C. Заморожені гепатоцити відновлювали в середовищі для вирощування, що не містить сироватки. Суспензію переносили в 96-лунковий планшет (50 мкл на лунку). Сполуки розбавляли до концентрації 2 мкМ в середовищі для інкубування, потім додавали до суспензій гепатоцитів для початку інкубування. Зразки відбирали при 0, 10, 30 і 60 хвилин. Починали інкубування і зупиняли реакцію сумішшю, що складається з 0,3 % мурашиної кислоти в 90 % ацетонітрил/10 % вода. Концентрацію сполуки в кожному зразку аналізували РХ/МС/МС. Час напіврозкладання сполуки в суспензії гепатоцитів визначають підгонкою даних концентрація-час до монофазного експоненціального рівняння. Ці дані також масштабували для представлення внутрішнього печінкового допуску та/або загального печінкового допуску.

Стабільність у фракції S9 з людини, собаки та щура: Кожну сполуку інкубували впродовж 1 години в суспензії S9 (500 мкл, 3 мг білку/ мл) при 37 °C (n=3). Зазначені сполуки додавали до суспензії S9 для початку інкубування. Зразки відбирали при 0, 10, 30 і 60 хвилин після початку інкубування. Концентрацію сполуки в кожному зразку визначали із застосуванням РХ/МС/МС. Час напіврозкладання сполуки в суспензії S9 визначають підгонкою даних концентрація-час до монофазного експоненціального рівняння.

Проникність Caco-2: сполуки аналізували на контрактній основі (Absorption Systems, Exton, PA). Сполуки надавали підрядчику сліпим методом. Вимірюють як пряму (А-к-В), так і зворотну (В-к-А) проникність. Моношари Caco-2 вирощували до злиття на покритих колагеном мікропористих полікарбонатних мембранах в 12-лункових планшетах Costar TRANSWELL®. Сполуки додавали на верхню сторону для вимірювання прямої проникності (А-к-В) та на базолатеральну сторону для вимірювання зворотної проникності (В-к-А). Клітини вирощували при 37 °C з 5 % CO_2 в інкубаторі із зволоженням. На початку інкубування, а також після 1 години і 2 годин з початку інкубування аліквоти в 200 мкл відбирали в отримуючу камеру і заміщали свіжим буфером для тестів. Концентрацію сполуки в кожному зразку визначали із застосуванням РХ/МС/МС. Розраховували видиму проникність, Papp.

Зв'язування з білками плазми:

Зв'язування білків плазми вимірювали рівноважним діалізом. Кожну сполуку підсипали в пусту плазму до кінцевої концентрації 2 μМ. Плазму з добавками і фосфатний буфер поміщали по різні сторони зібраних комірок для діалізу, які потім повільно обертали при 37 °C у водяній бані. В кінці інкубування визначали концентрацію сполуки в плазмі і в фосфатному буфері. Процент незв'язаної сполуки розраховували із застосуванням наступного рівняння:

$$\% \text{ незв'язаної} = 100 \bullet \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right),$$

де C_f і C_b означають вільні і зв'язані концентрації, визначені як концентрації в післядіалізному буфері і плазмі, відповідно.

Визначення профілю CYP450:

Кожну сполуку інкубували з кожним з п'яти рекомбінантних білків CYP450, включаючи CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 і CYP2C19, в присутності або за відсутності НАДФ-Н. Зразки послідовно відбирали з інкубаційної суміші на початку інкубування і у 5, 15, 30, 45 і 60 хвилин після додавання сполуки. Концентрацію сполуки в інкубаційній суміші визначали методом РХ/МС/МС. Процент сполуки, що залишилася після інкубування в кожен момент часу розраховують шляхом порівняння із зразком, отриманим на початку інкубування.

Стабільність в плазмі щура, собаки, мавпи та людини:

Сполуки інкубують впродовж 2 годин в плазмі (щур, собака, мавпа або людина) при 37 °C. Сполуки додають у плазму до кінцевої концентрації 1 і 10 мкг/мл. Відбирають аліквоти у 0, 5, 15, 30, 60 і 120 хвилин після додавання сполуки. Концентрацію сполук і головні метаболіти для кожної часової точки вимірювали за допомогою РХ/МС/МС.

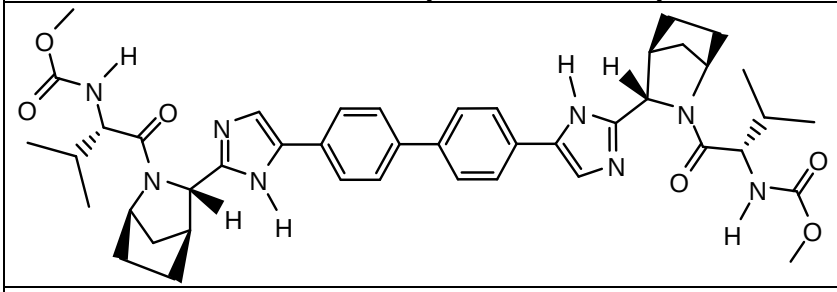
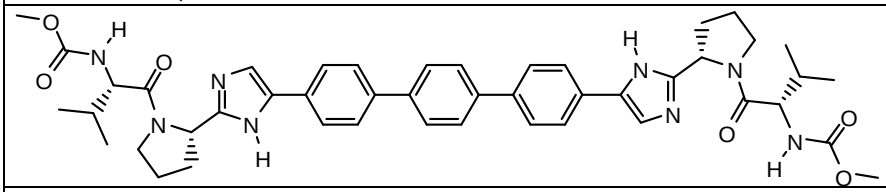
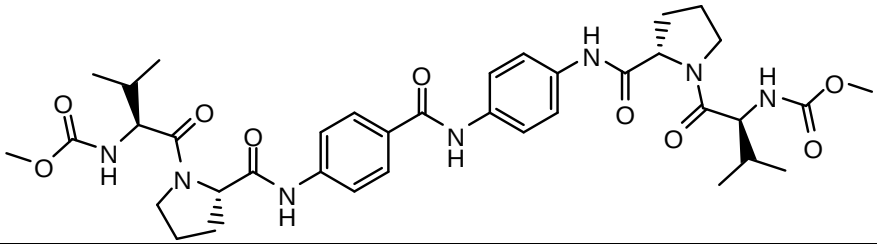
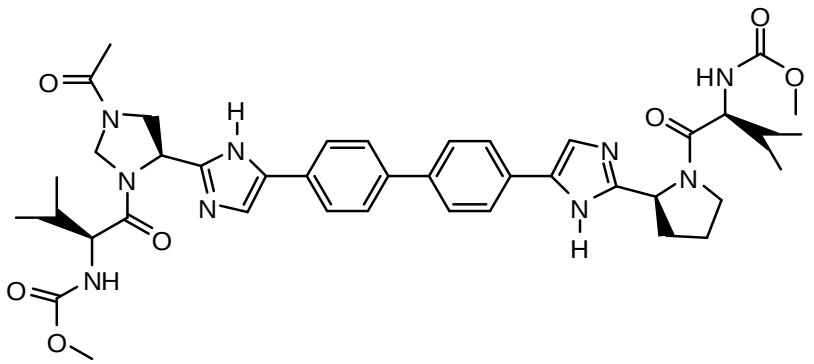
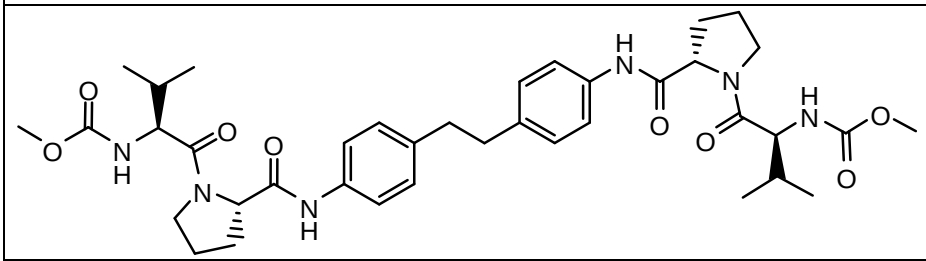
Оцінка активності проти HCV на клітинах:

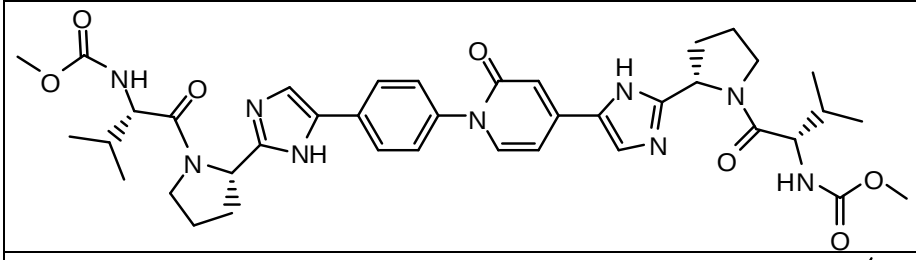
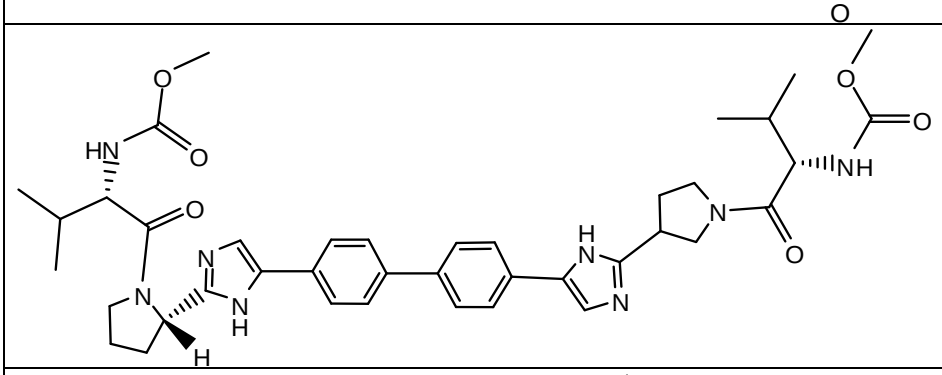
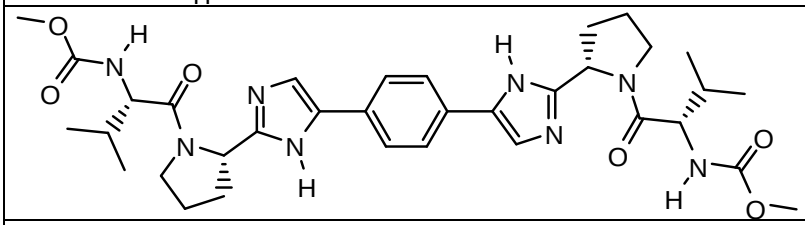
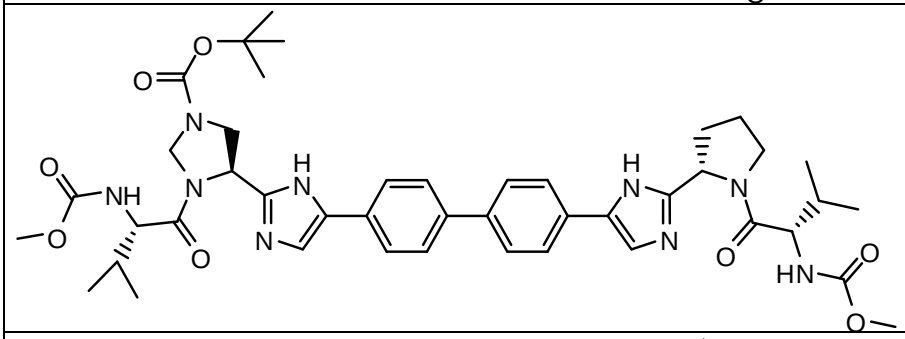
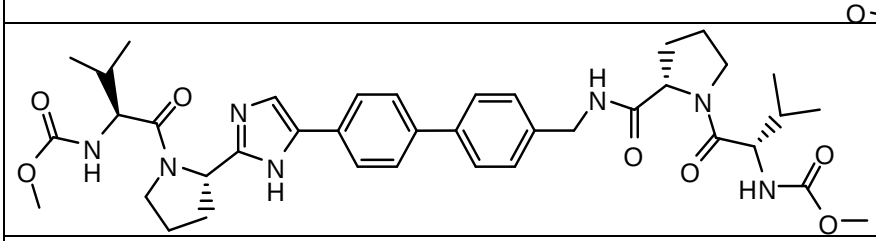
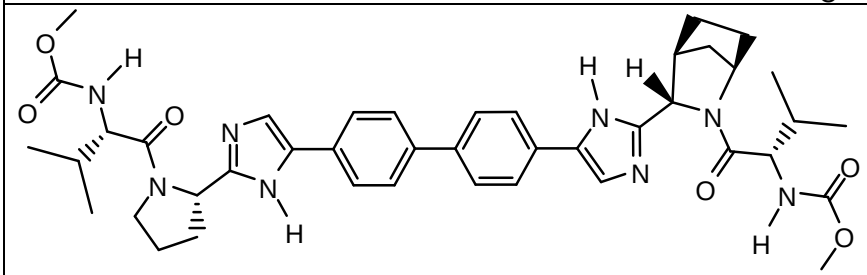
Противірусну ефективність (EC_{50}) визначали із застосуванням тесту з репортером реплікону ВГЧ на основі люциферази Renilla l (RLuc). Для виконання цього тесту клітини HCV 1b RLuc (що містять двоцистронний реплікон генотипу 1b Con1, що кодує репортер a RLuc) або клітини HCV 1a RLuc (що містять двоцистронний реплікон генотипу 1a H77, який кодує репортер RLuc) диспергували в 384-лункових планшетах. Сполуки знову суспендували в ДМСО при концентрації 10 мМ і готували серійні розведення в ДМСО із застосуванням автоматичного

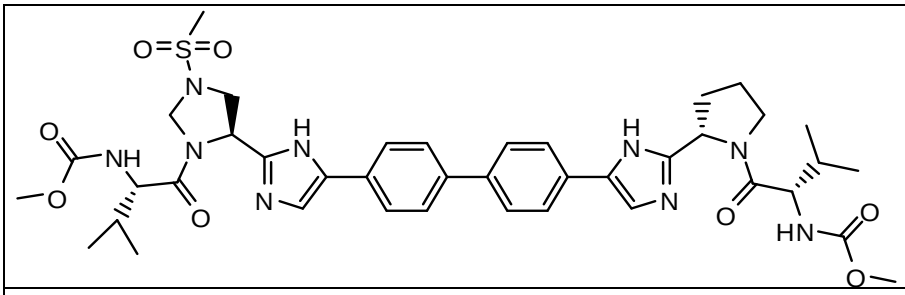
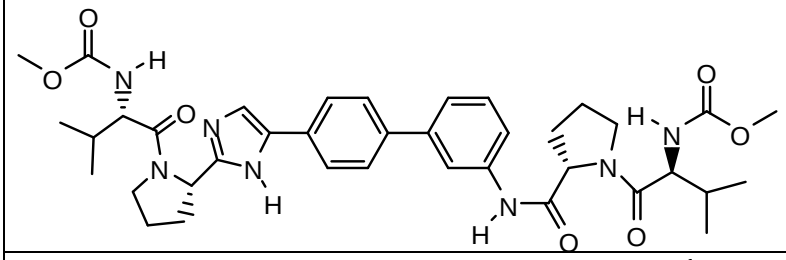
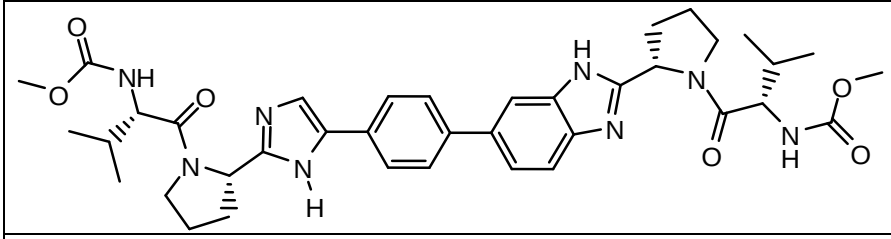
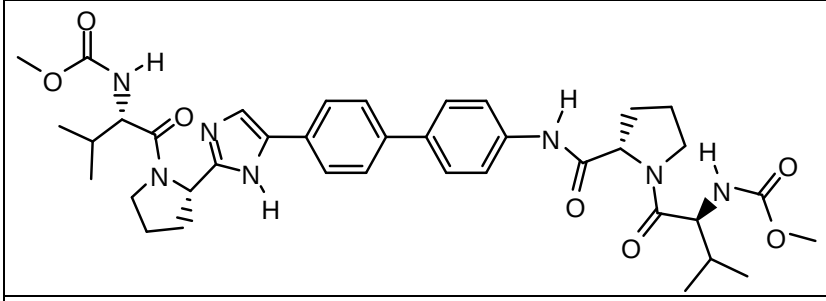
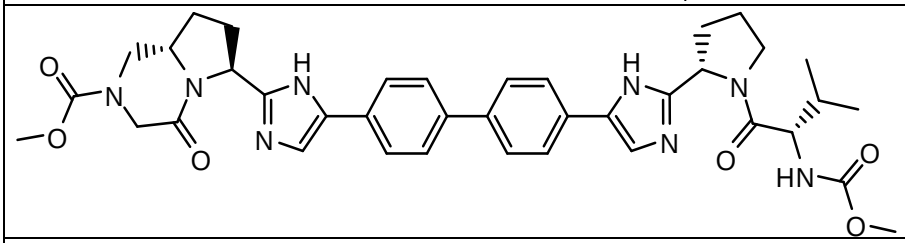
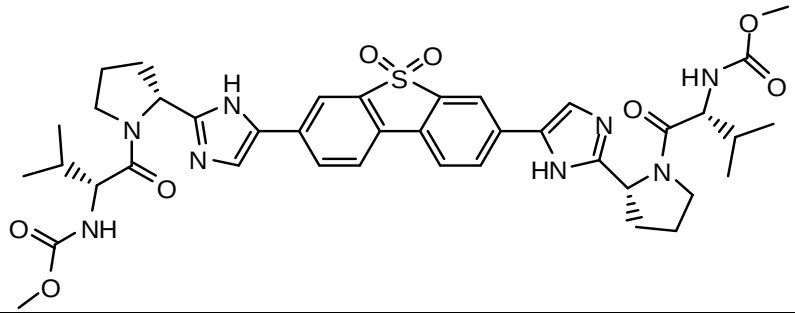
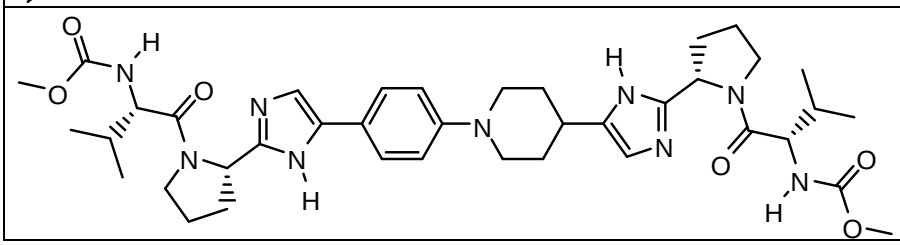
пристрою для піпетування. Серійні розведення сполук змішували із середовищем для культивування клітин і додавали до посіяних клітин. ДМСО використовували як негативний контроль (розчинник), а як позитивний контроль. В аналіз включали інгібітор протеази ITMN-191 в концентрації >100 x EC_{50}. Через 72 години клітини лізували та вимірювали активність люциферази Renilla у відповідності з рекомендаціями виробника (Promega-Madison, WI). Для розрахунку значень EC_{50} використовували нелінійну регресію.

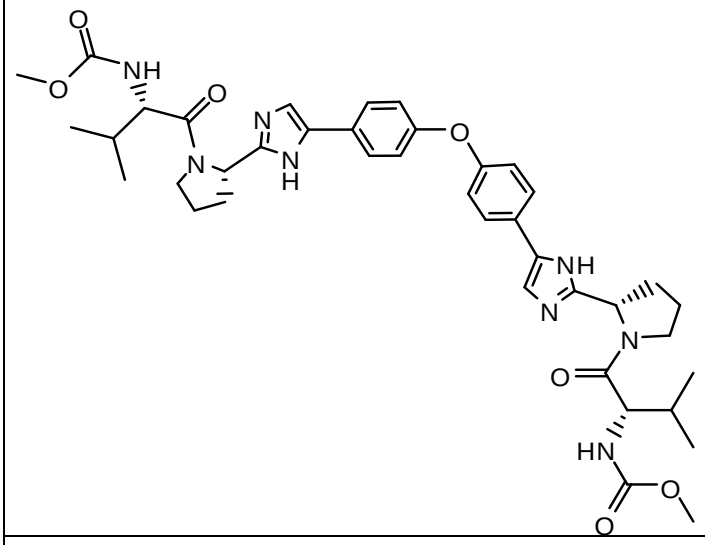
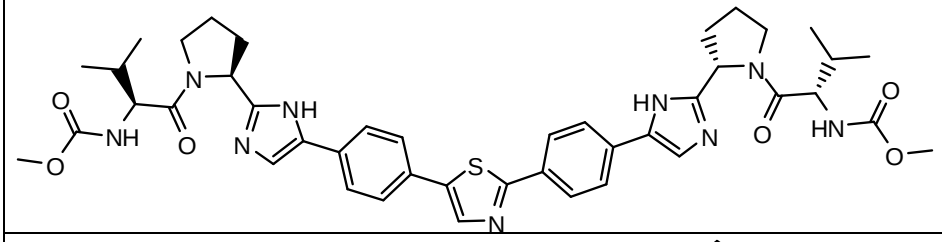
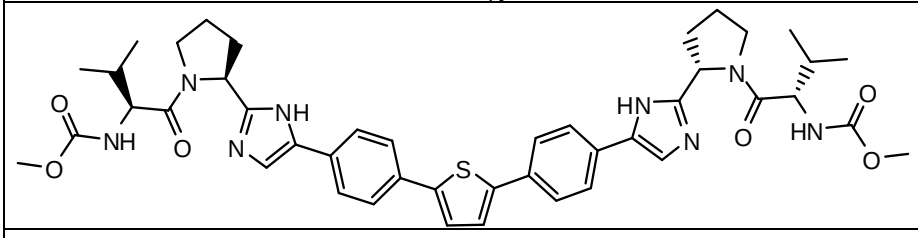
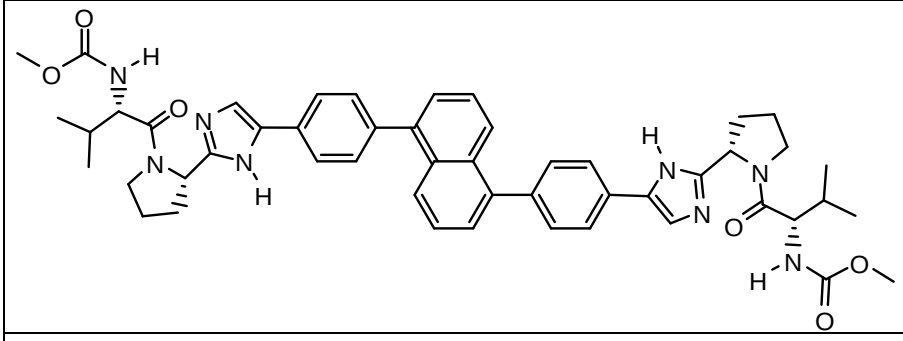
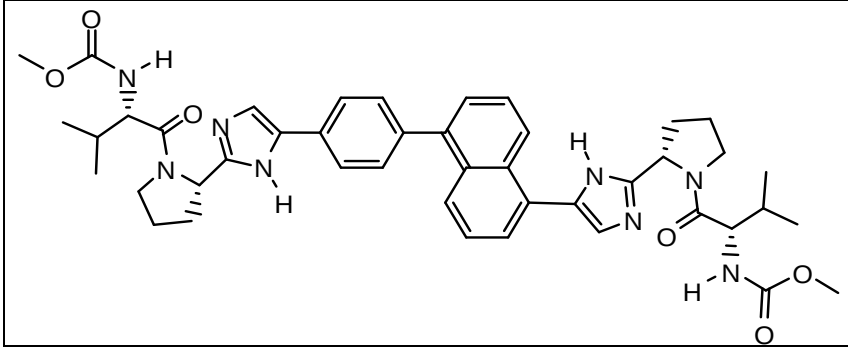
Звичайно сполуки згідно з даним винаходом здатні інгібувати декілька генотипів ВГС, наприклад, сполуки згідно даного винаходу проявляють активність у відношенні генотипів ВГС, вибраних з 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a і 5a.

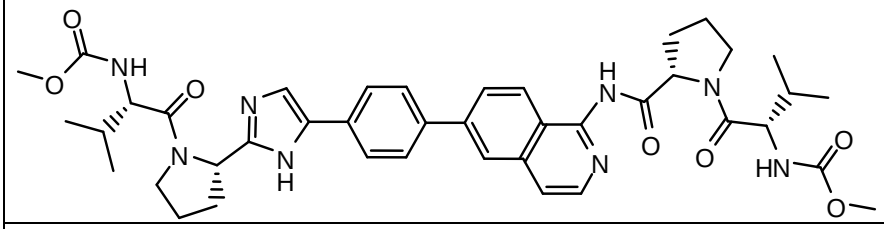
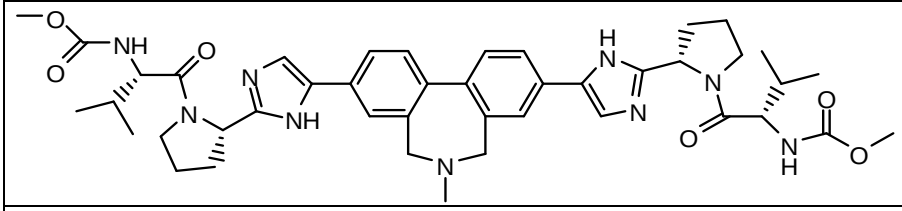
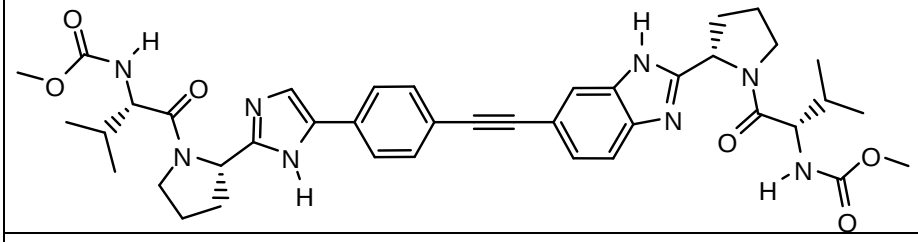
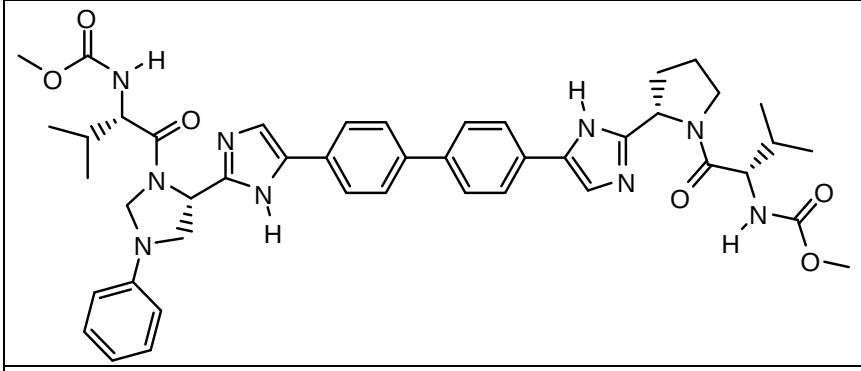
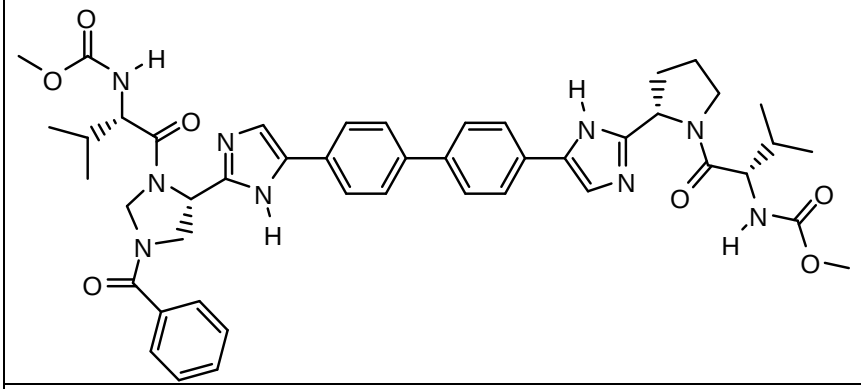
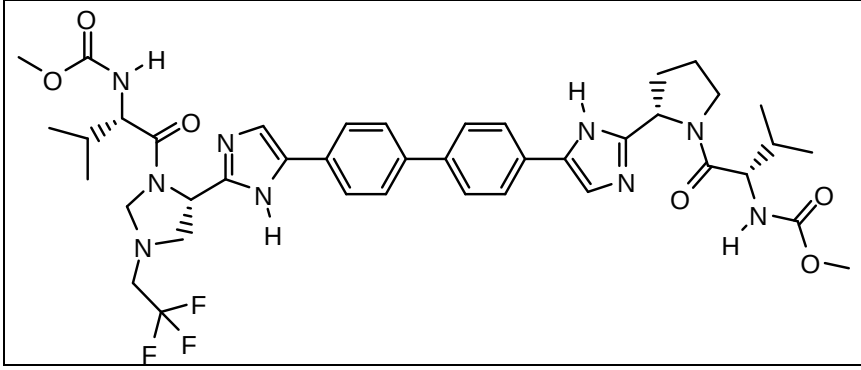
Біологічні дані (противірусна активність [EC_{50}], отримані в тесті з репортером реплікону ВГЧ на основі люциферази Renilla l (RLuc). - HCV 1b RLuc) для прикладів сполук згідно з даним винаходом, приведені в таблиці нижче. Ці сполуки можуть бути одержані із застосуванням процедур, аналогічних описаним вище.

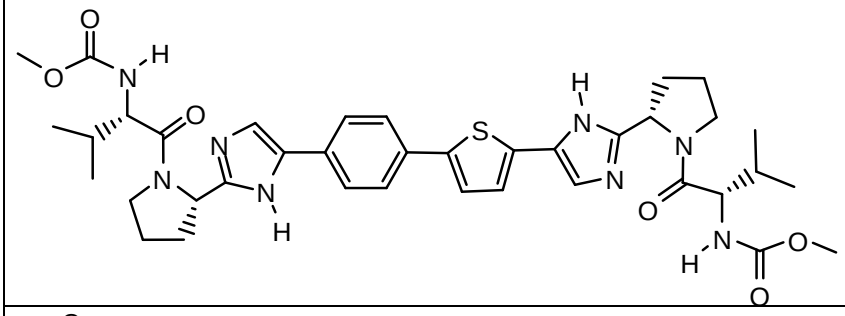
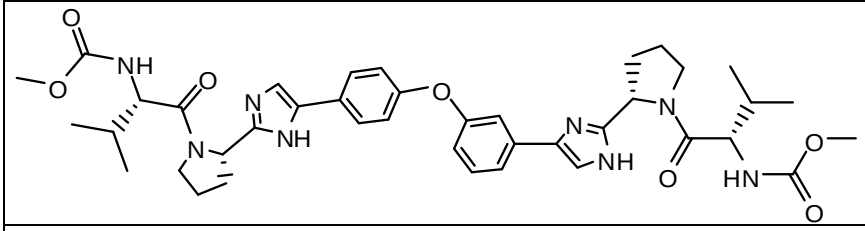
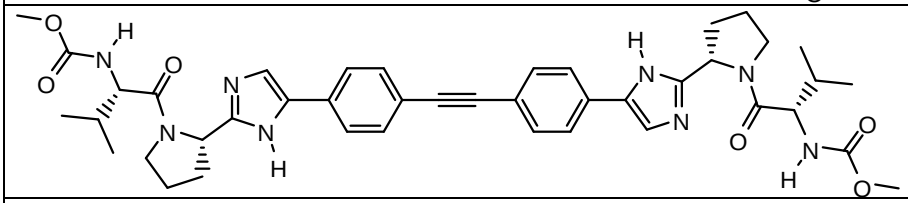
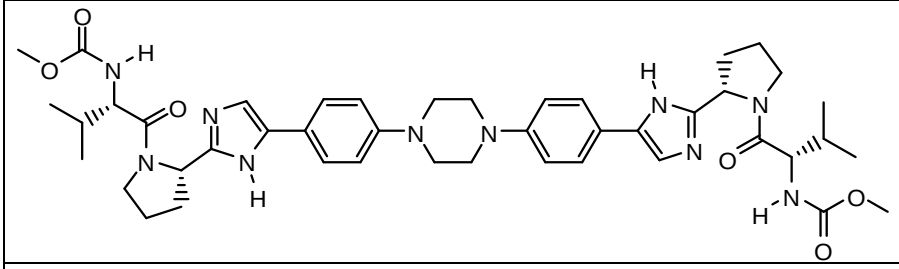
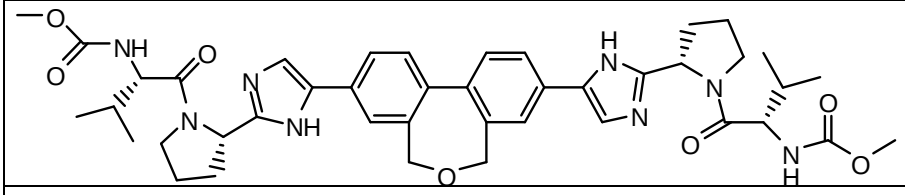
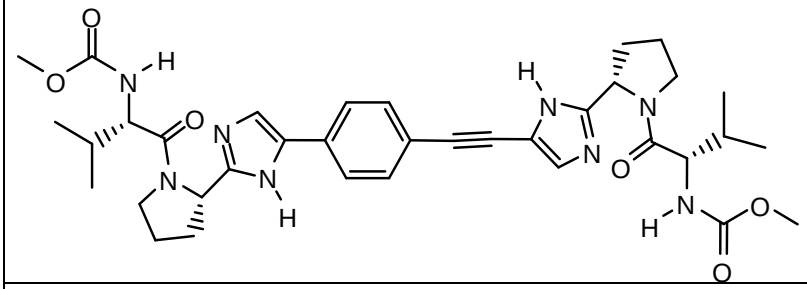
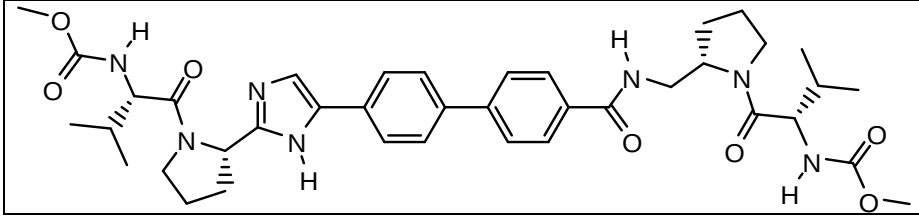
Сполука згідно винаходу	Активність (нМ)
	0,0100
	0,0240
	37,7670
	0,0852
	10,2639

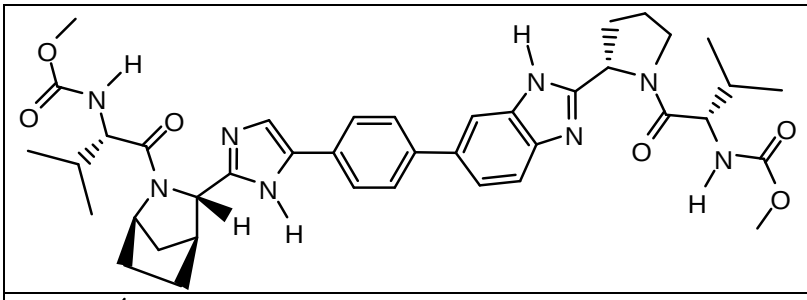
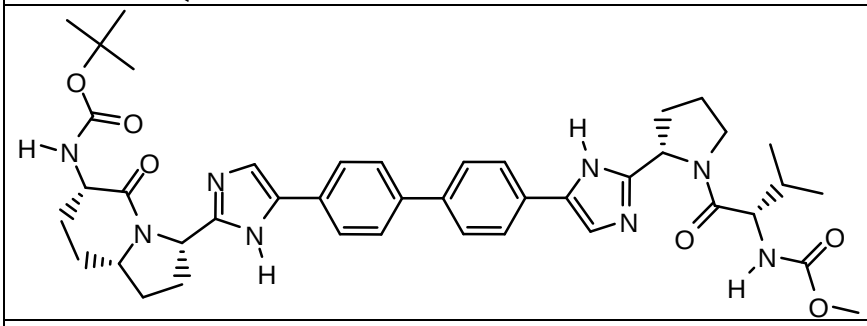
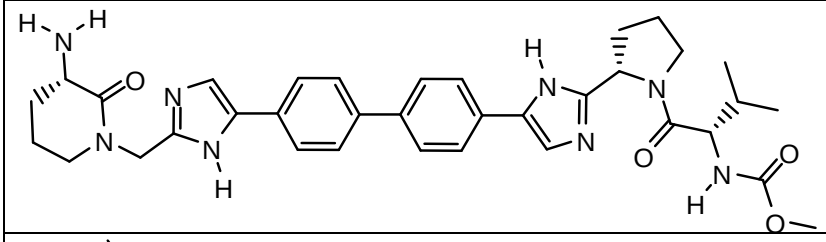
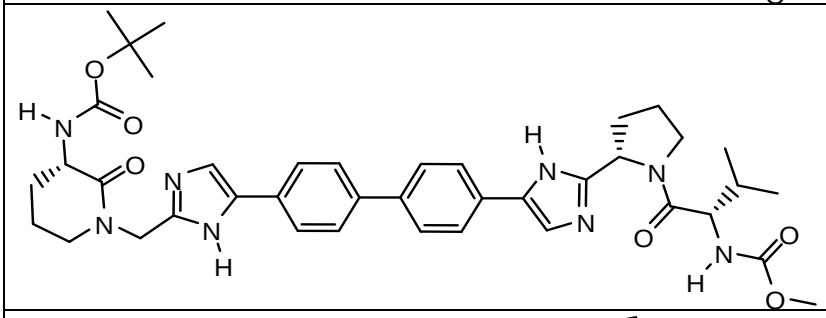
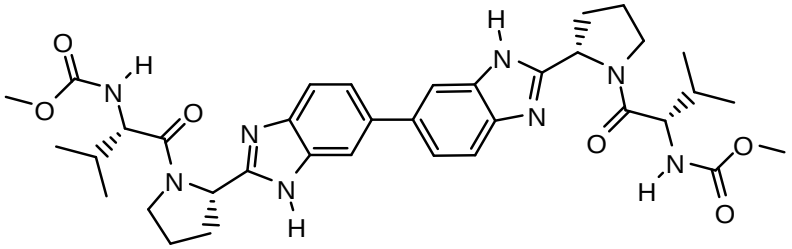
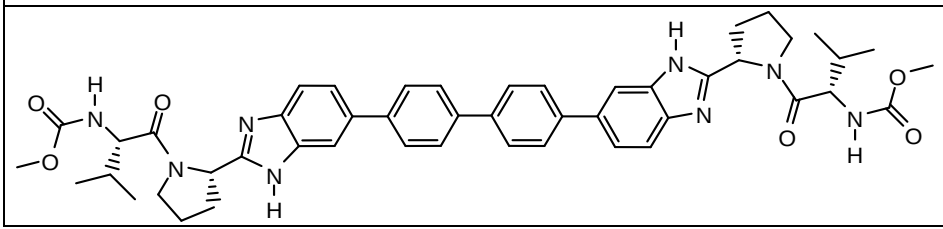
	38,1323
	0,7747
	1,2200
	0,0050
	1,4010
	0,0073

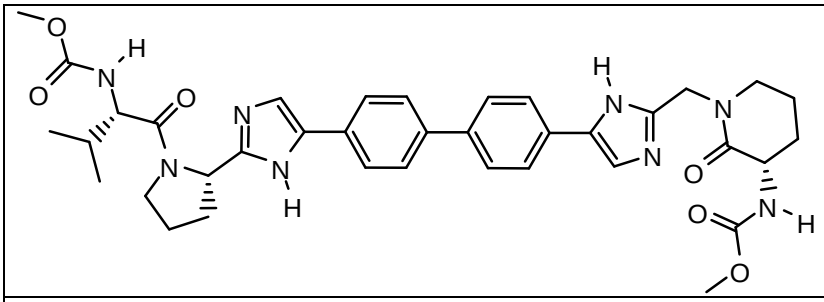
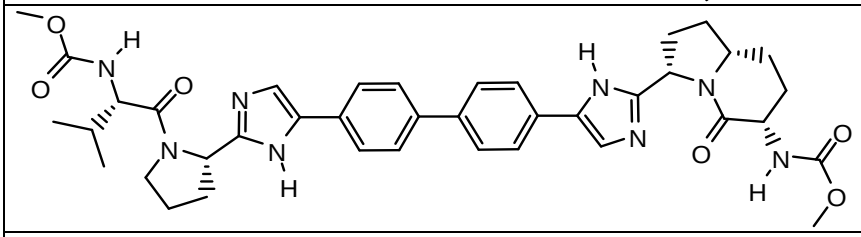
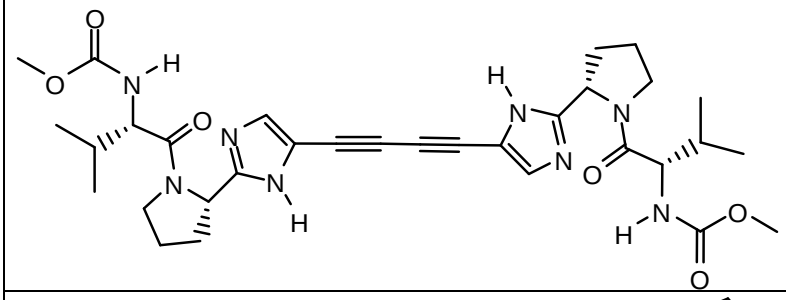
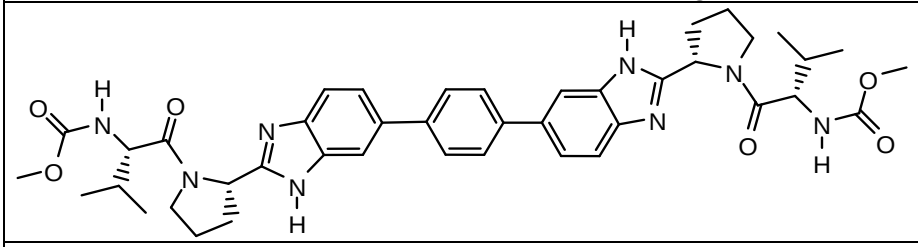
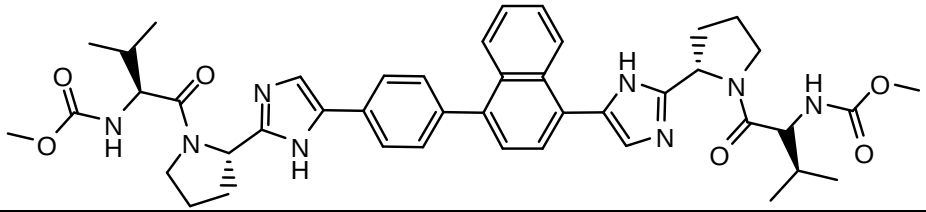
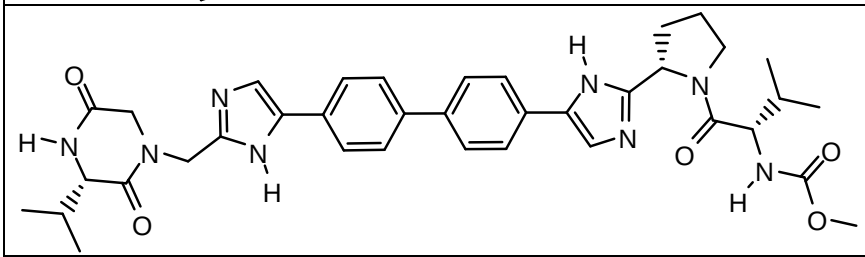
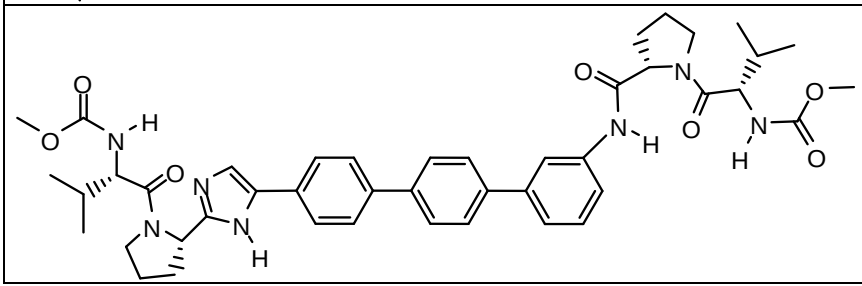
	0,0383
	0,1181
	0,0372
	0,1238
	0,0664
	0,0535
	0,4556

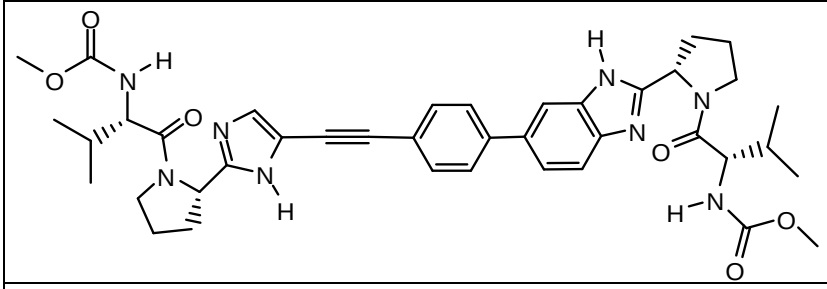
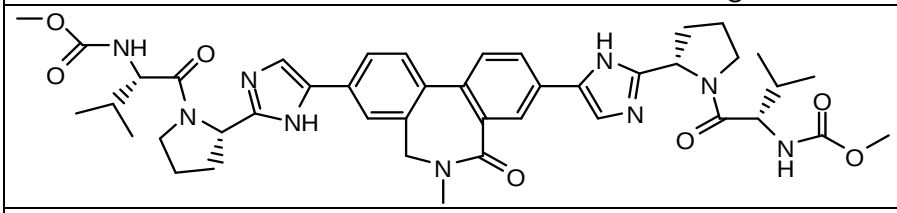
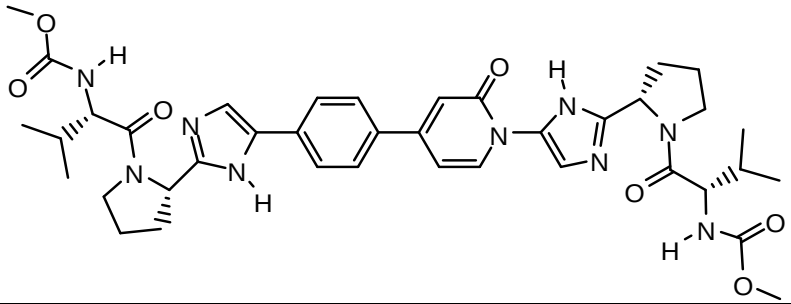
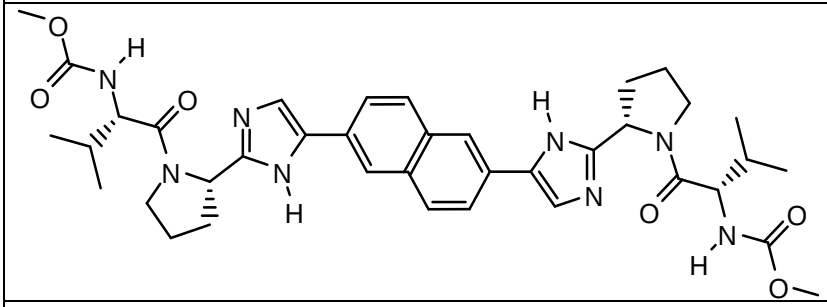
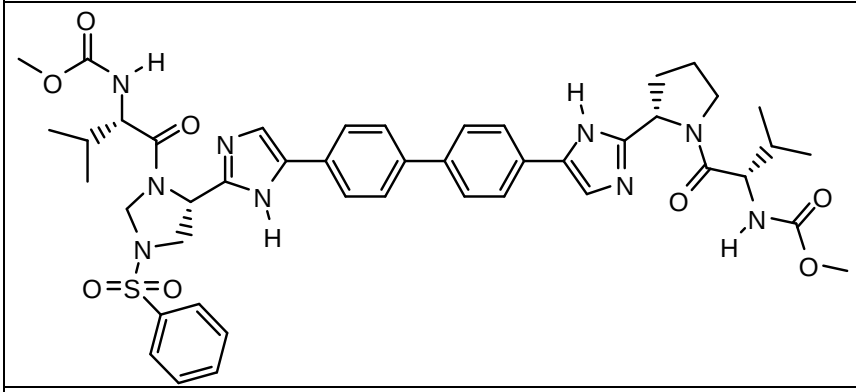
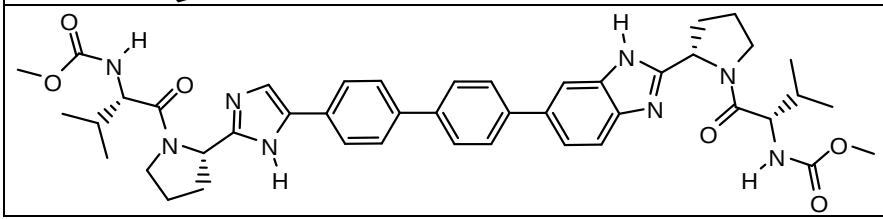
	>21,2592
	0,0385
	0,0989
	26,7302
	0,0032

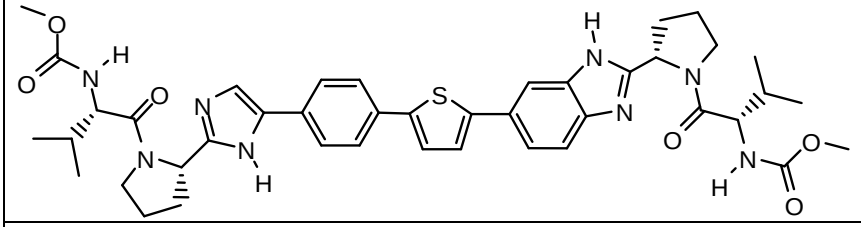
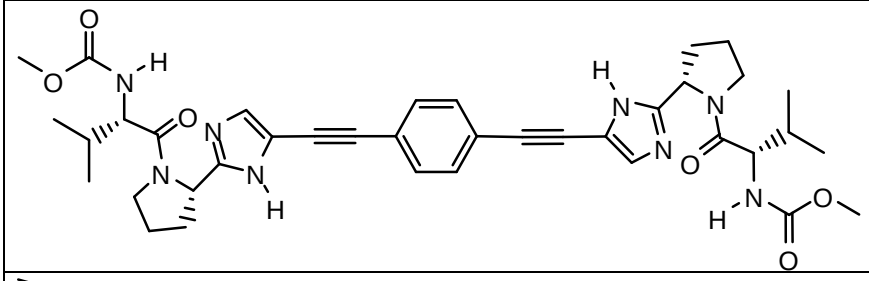
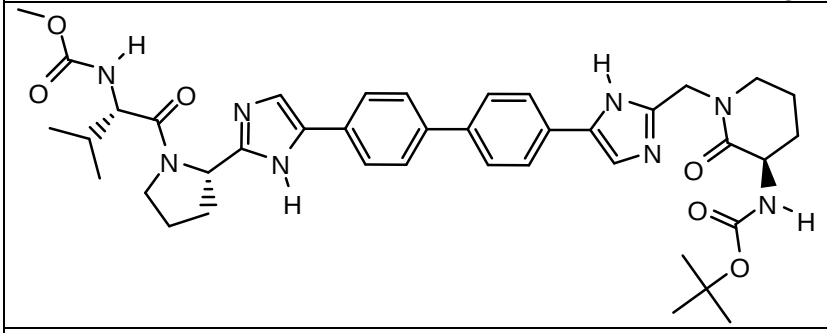
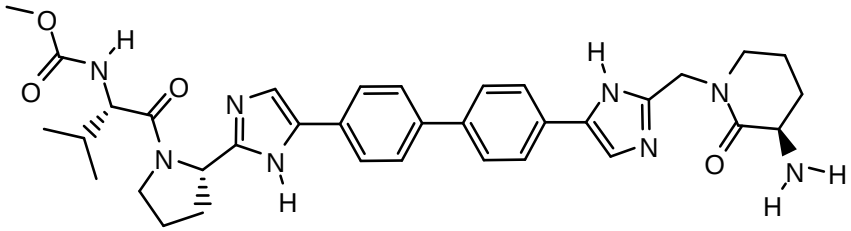
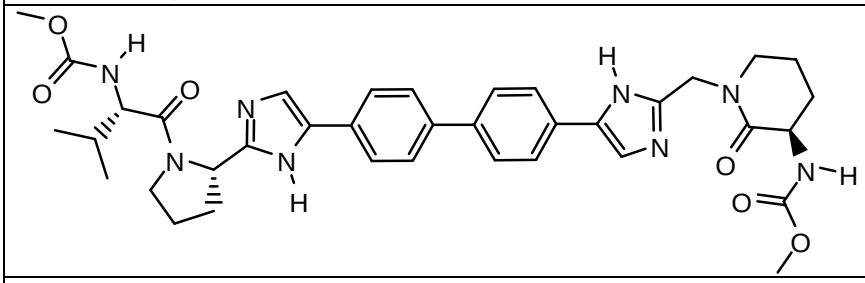
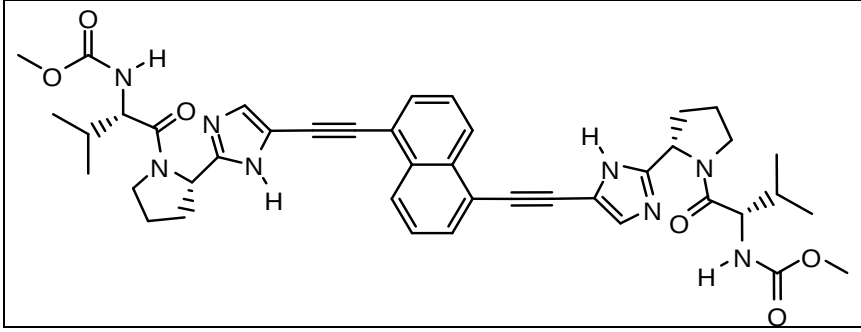
	0,7293
	11,1196
	0,0111
	0,0074
	0,0136
	0,0074

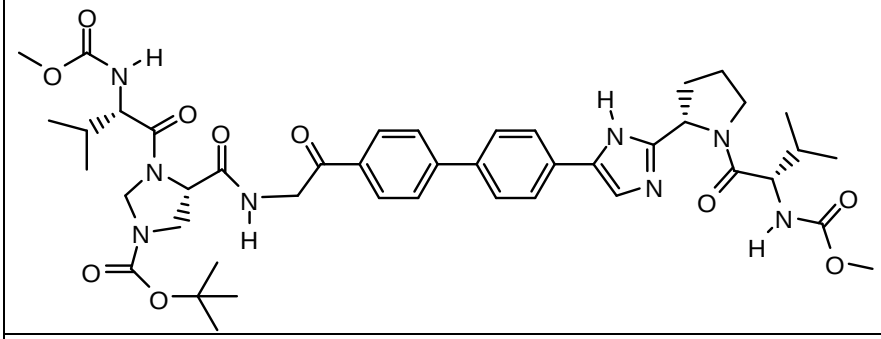
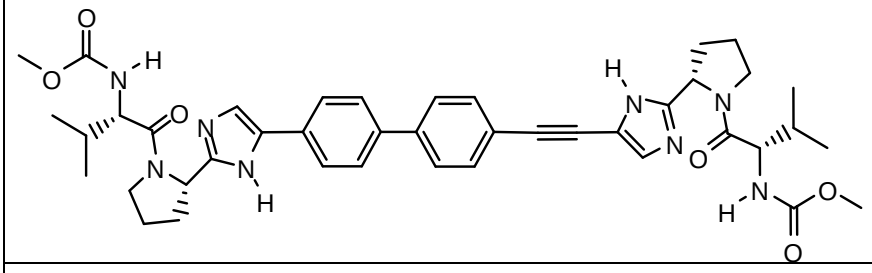
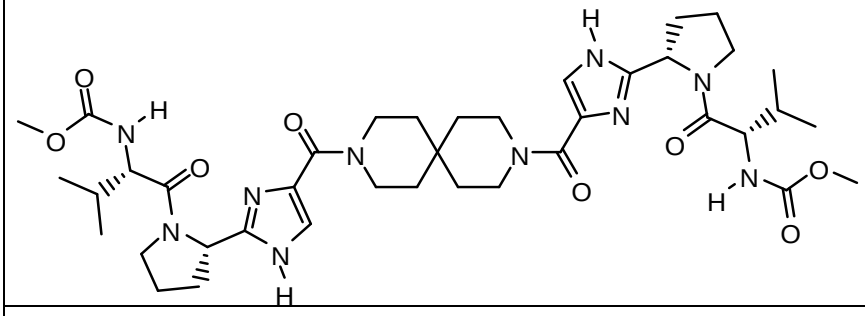
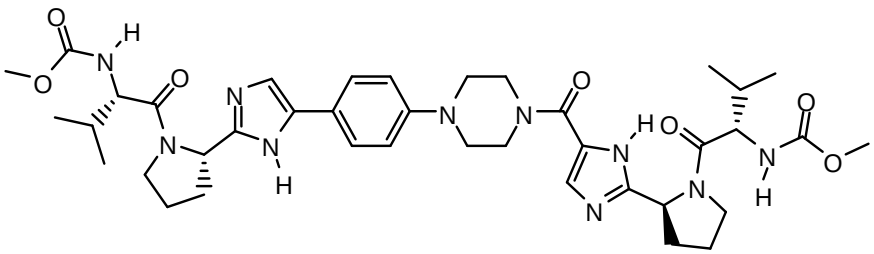
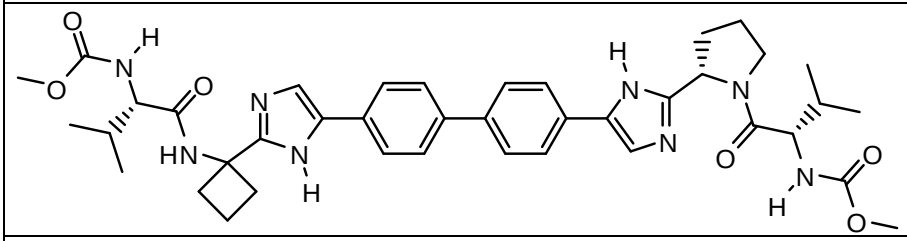
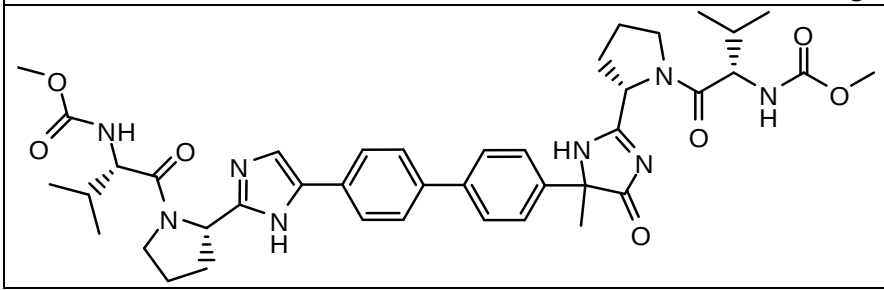
	0,0081
	0,0539
	0,0126
	0,1985
	0,0327
	0,1389
	0,0915

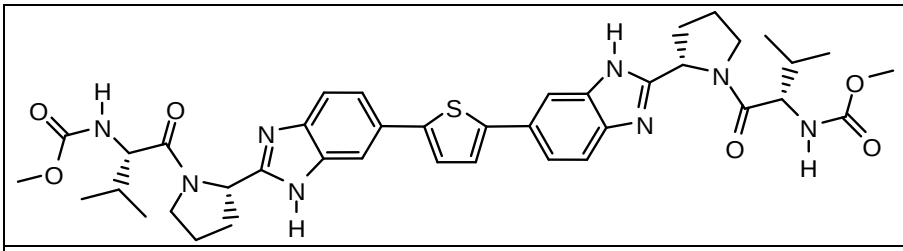
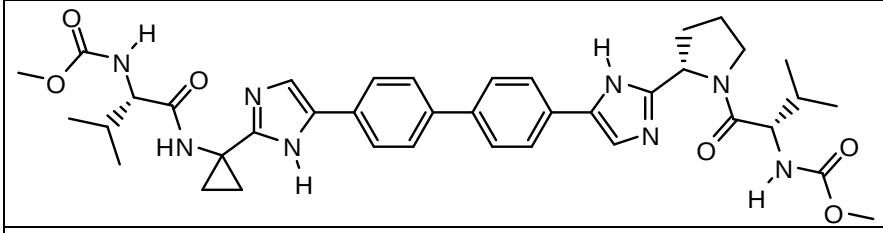
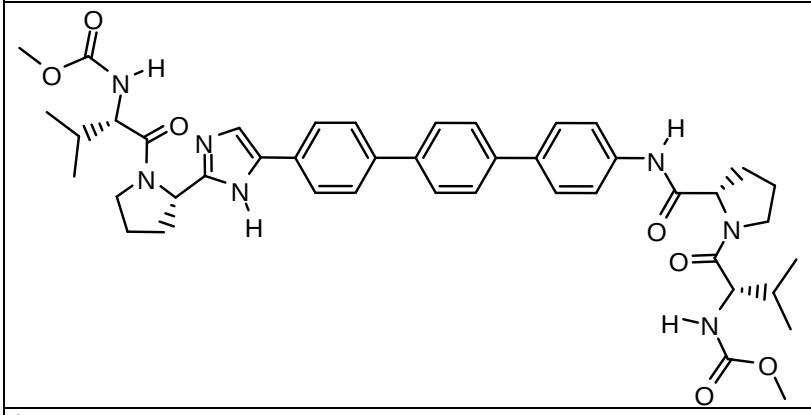
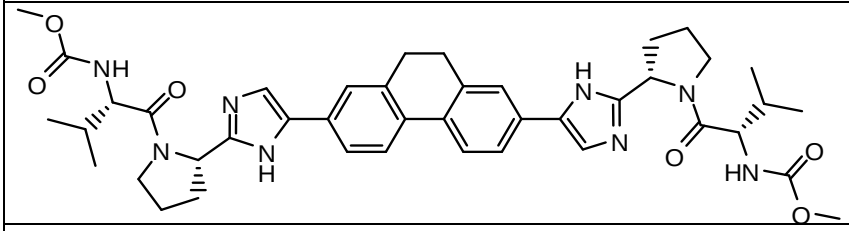
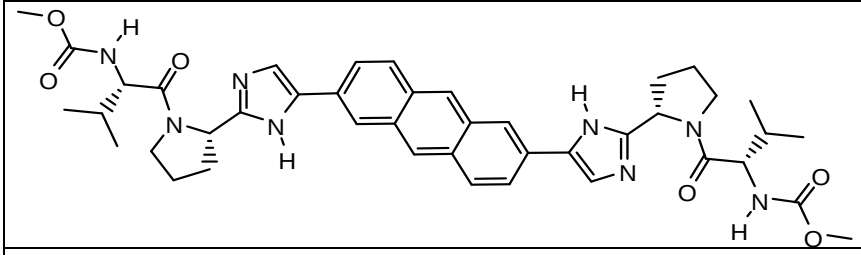
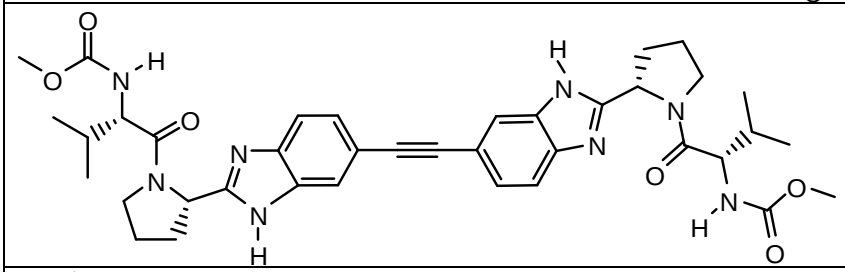
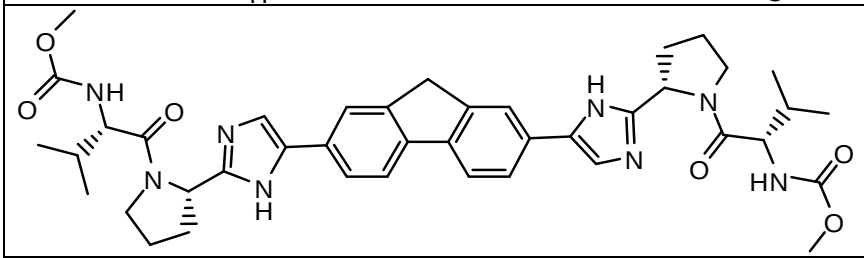
	0,0553
	0,3249
	4,8013
	0,0580
	35,4673
	0,0441

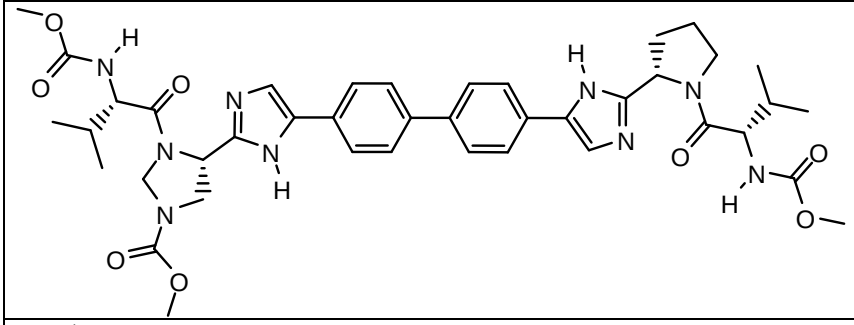
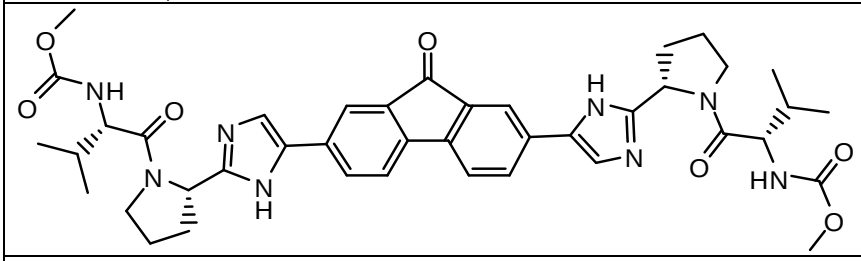
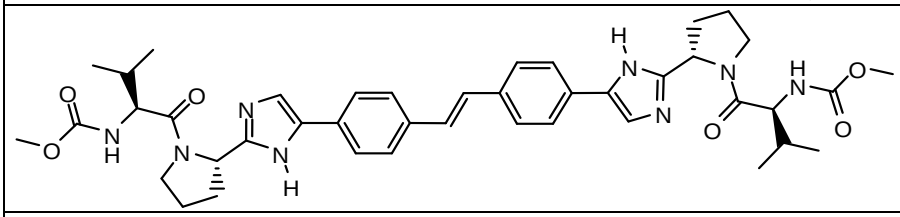
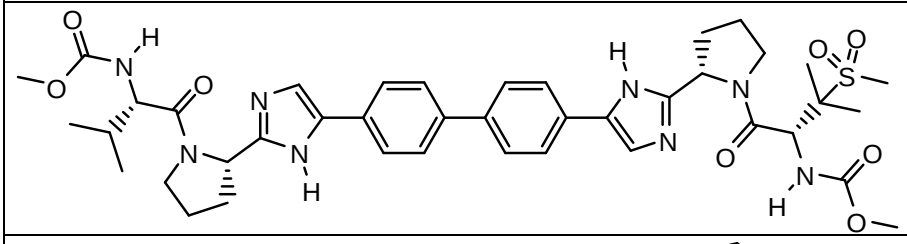
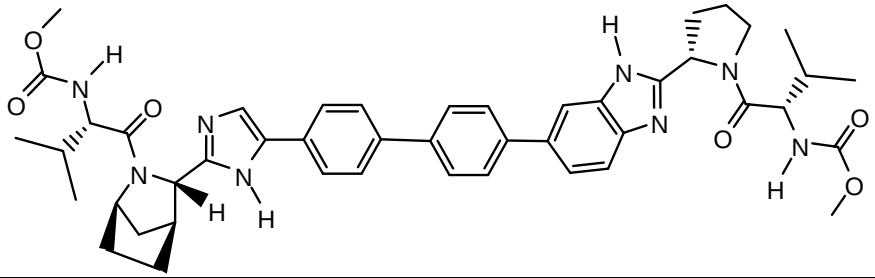
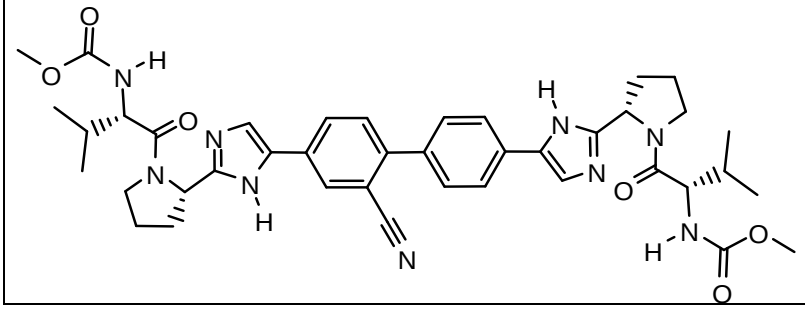
	0,1468
	0,1559
	1,3319
	0,0099
	0,0067
	0,5135
	0,0111

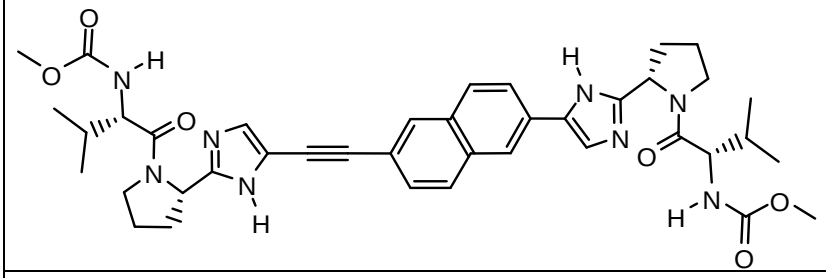
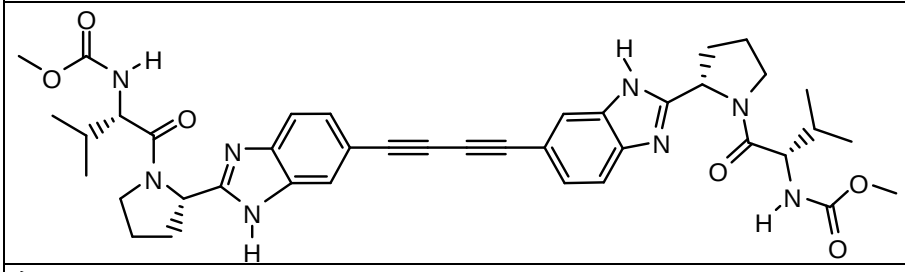
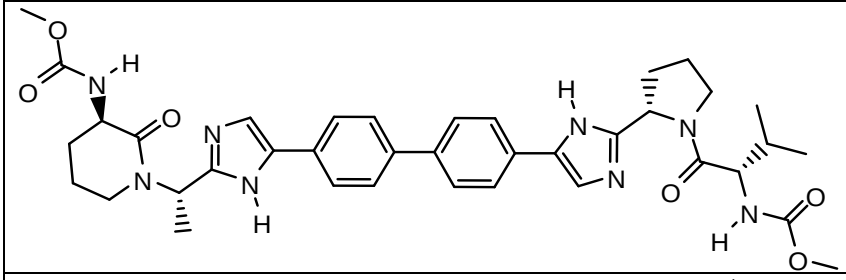
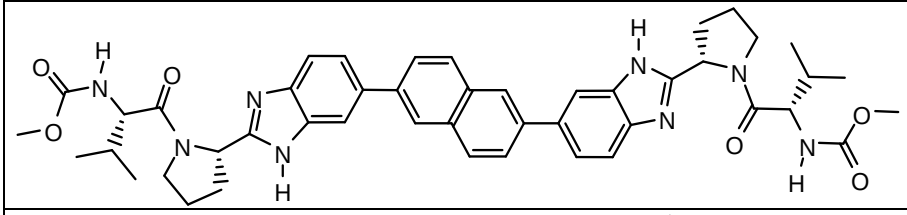
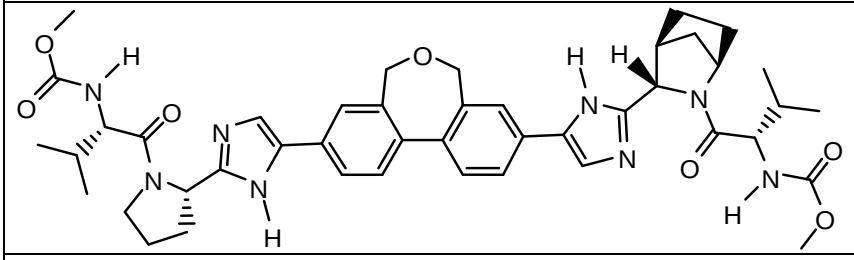
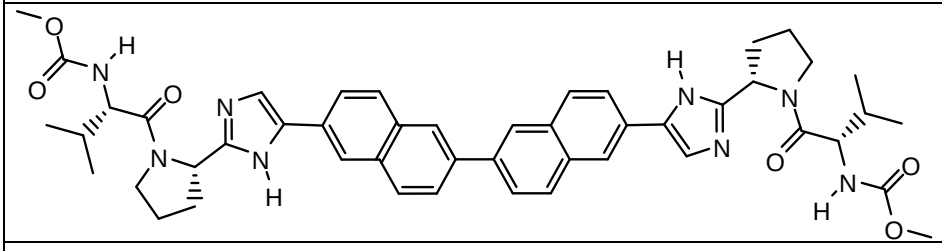
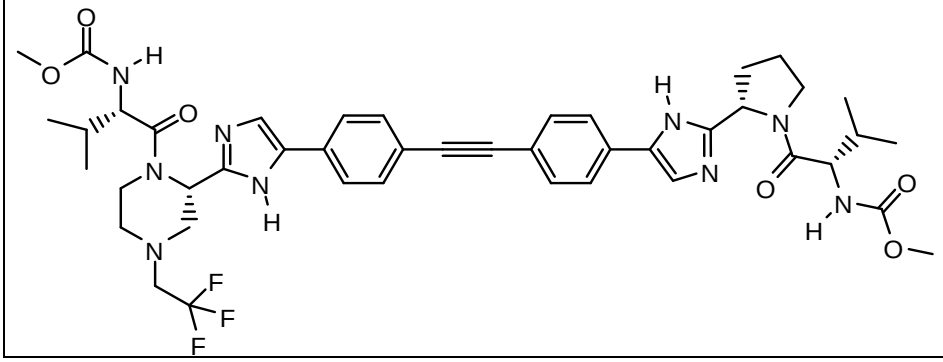
	0,0168
	2,1380
	15,8915
	0,0511
	0,0788
	0,0054

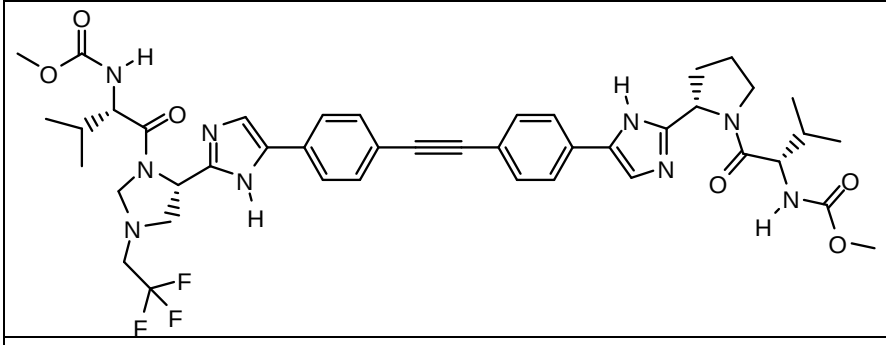
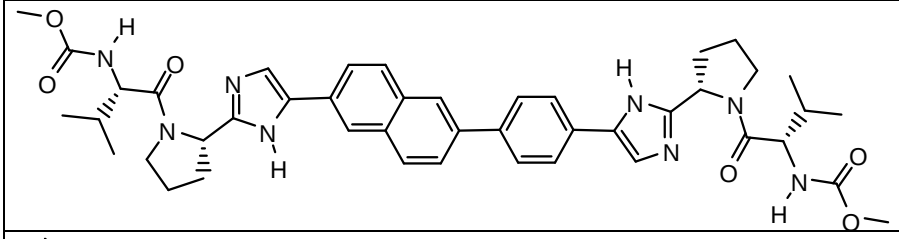
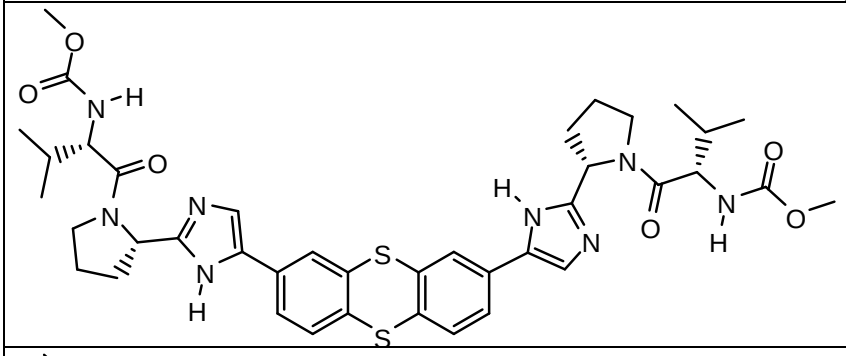
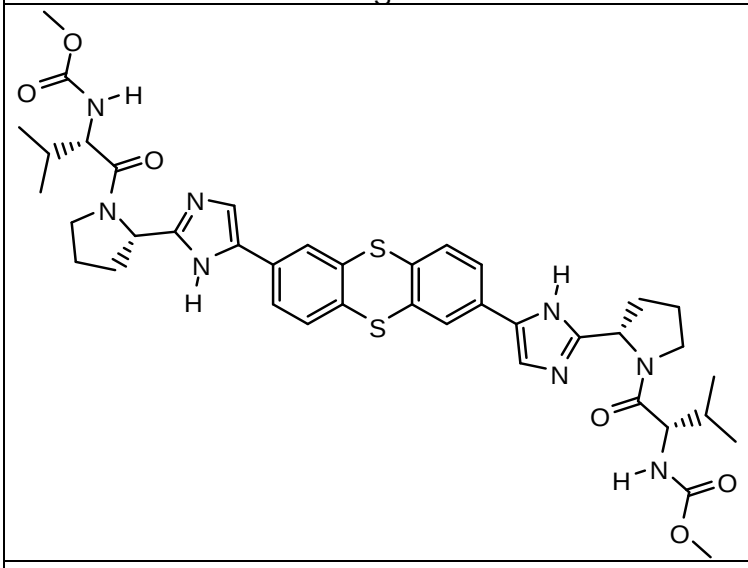
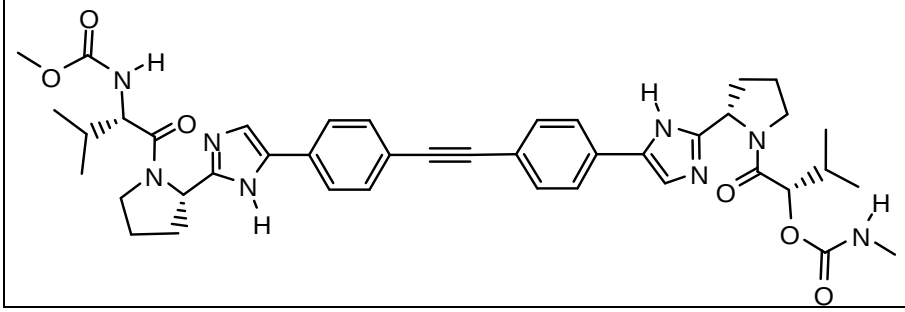
	0,0030
	0,0474
	0,0345
	7,5453
	0,2395
	0,0142

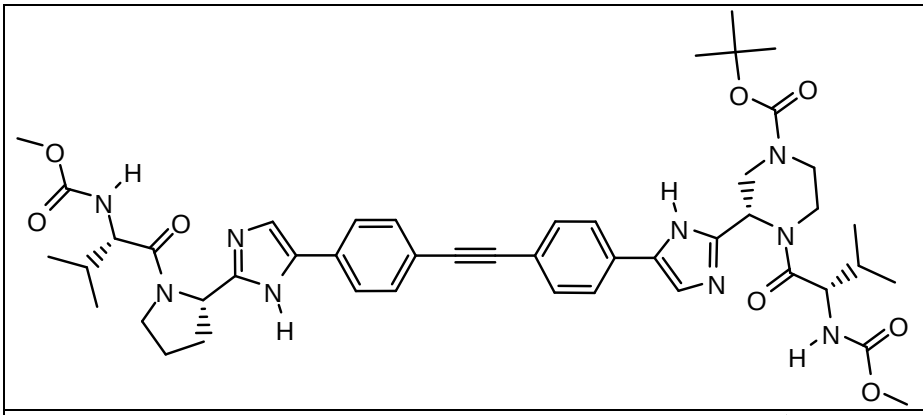
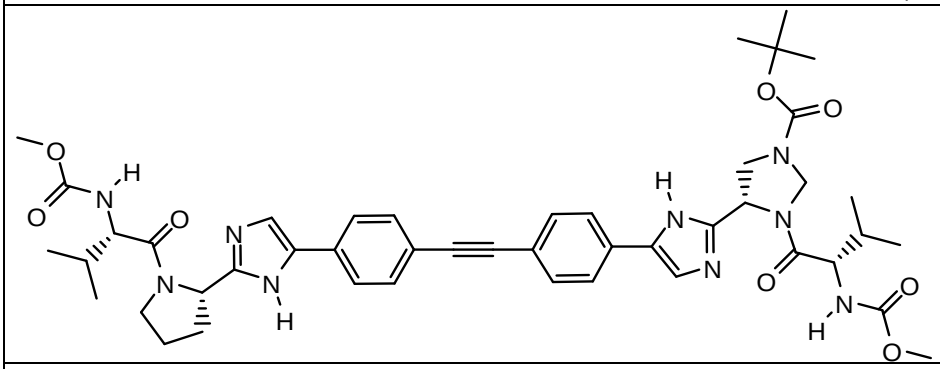
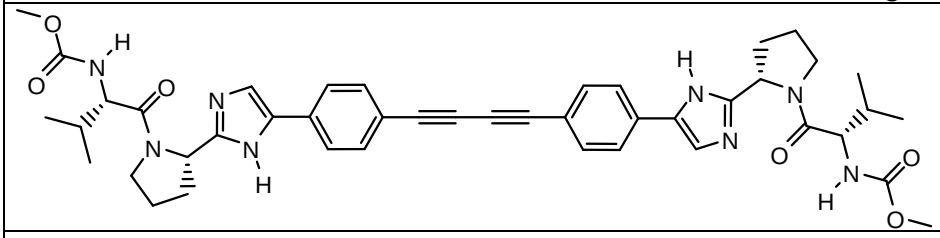
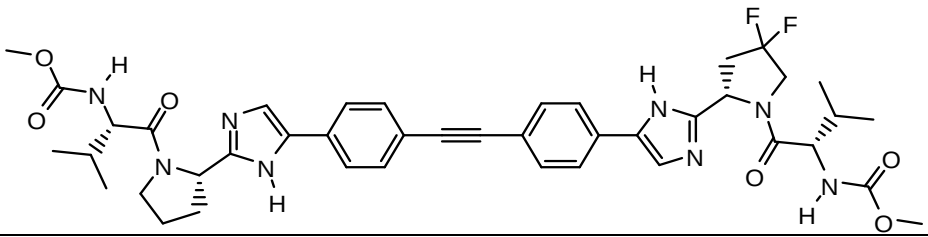
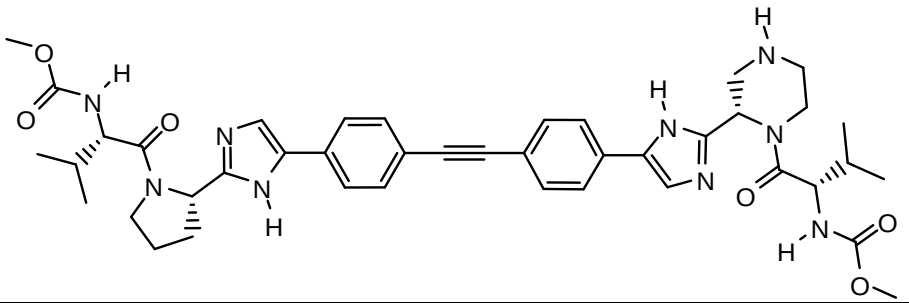
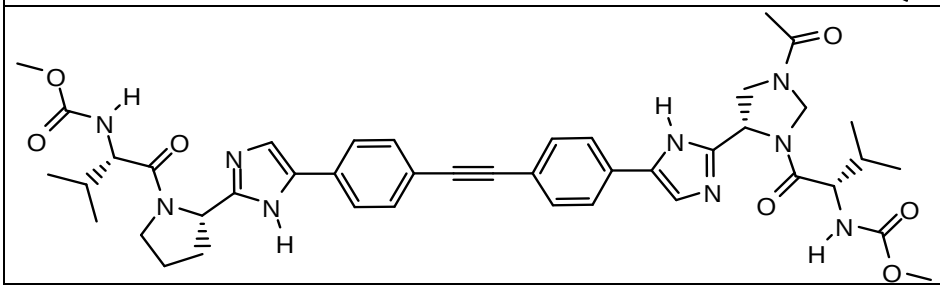
	3,4144
	0,0115
	>44,4000
	>44,4000
	0,0184
	>44,4000

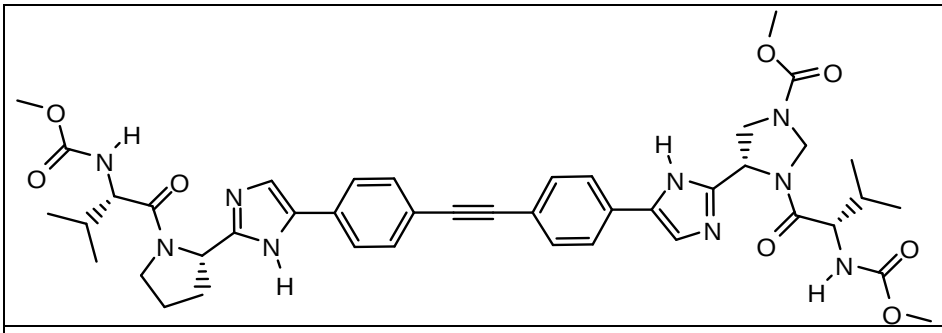
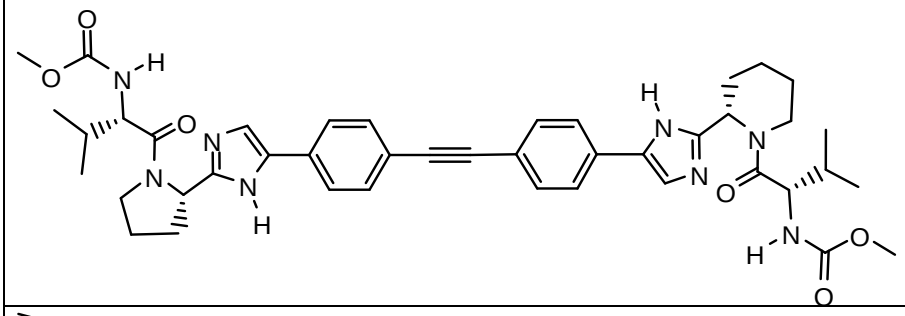
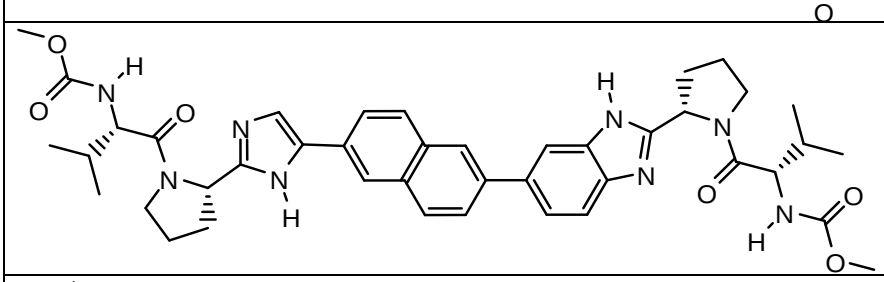
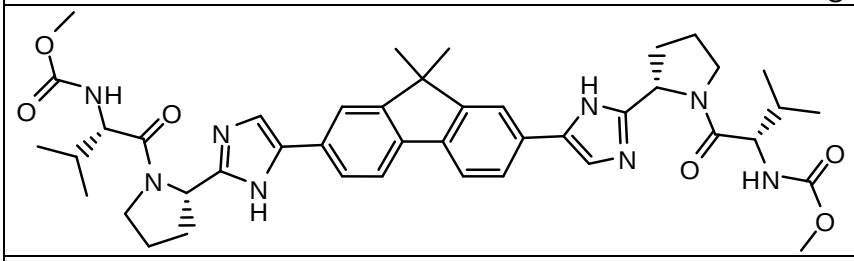
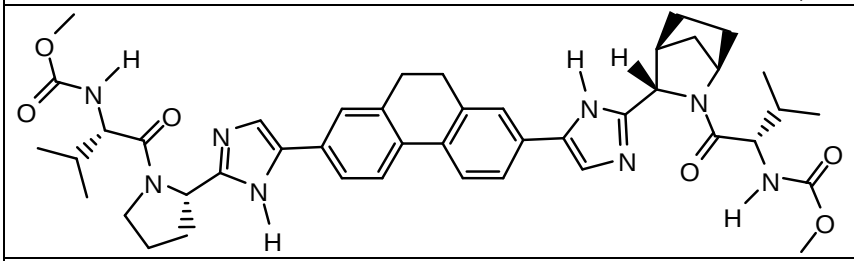
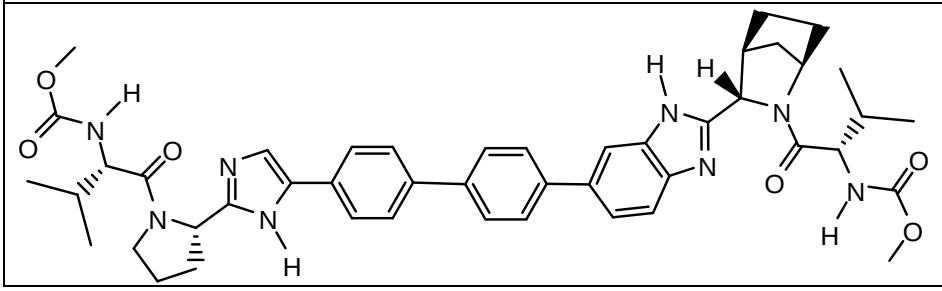
	0,0103
	0,0865
	0,0875
	0,0099
	0,0070
	0,1386
	0,0137

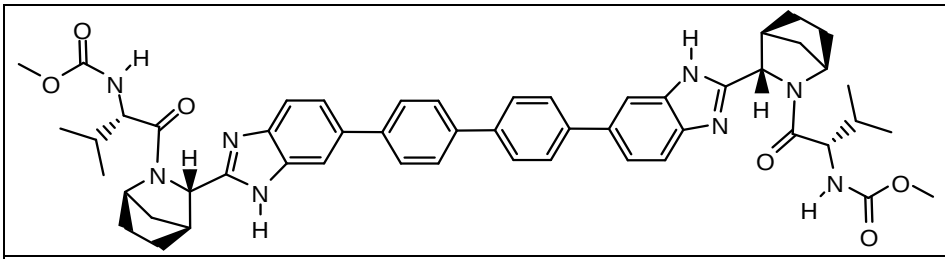
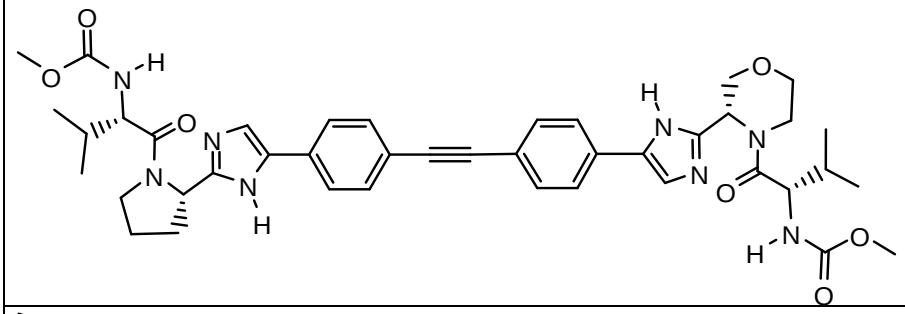
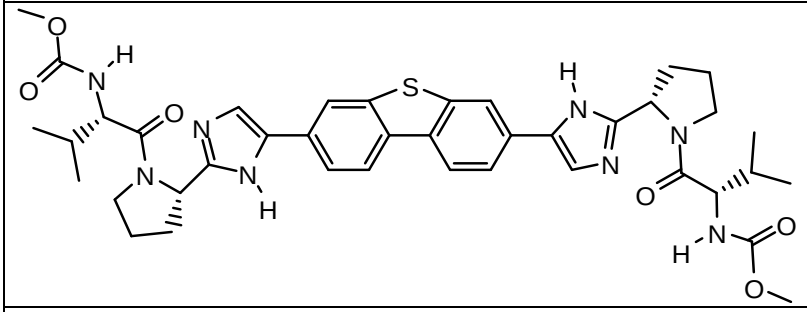
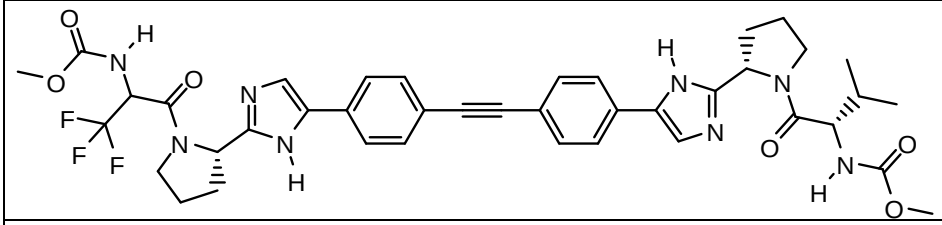
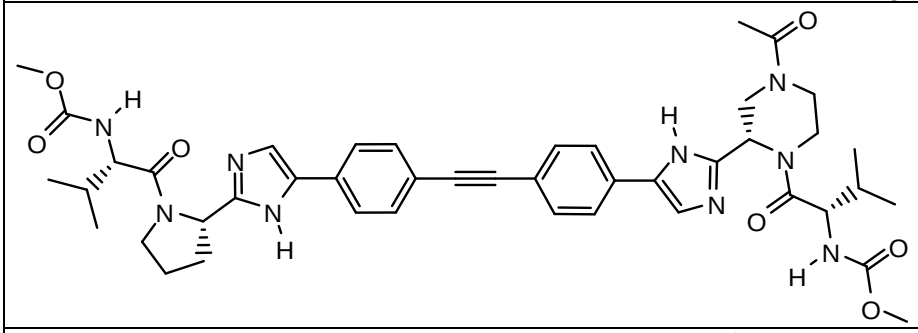
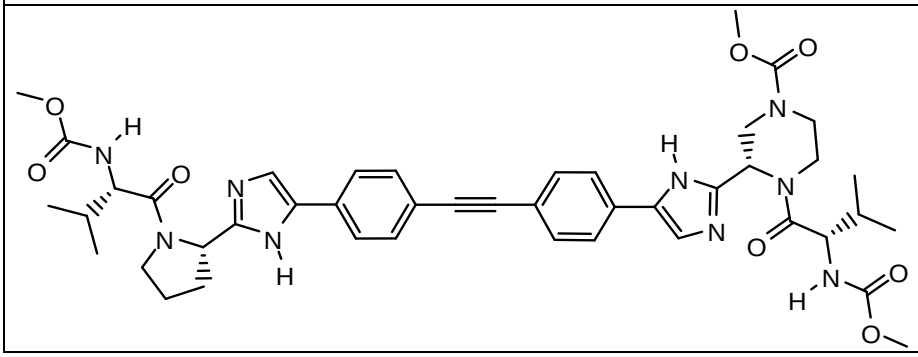
	0,0300
	0,0184
	0,0264
	0,1613
	0,0213
	0,0158

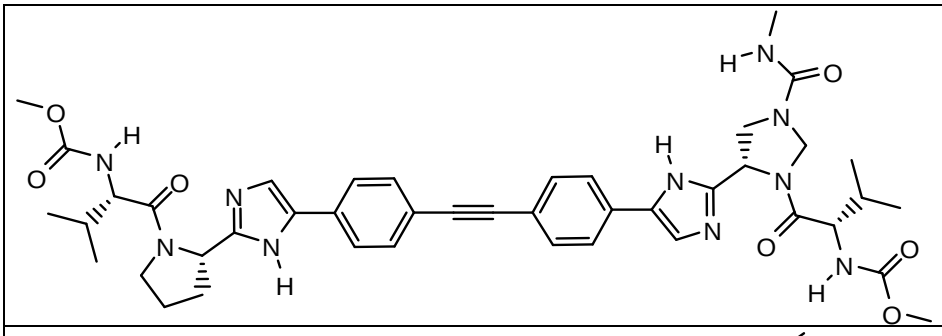
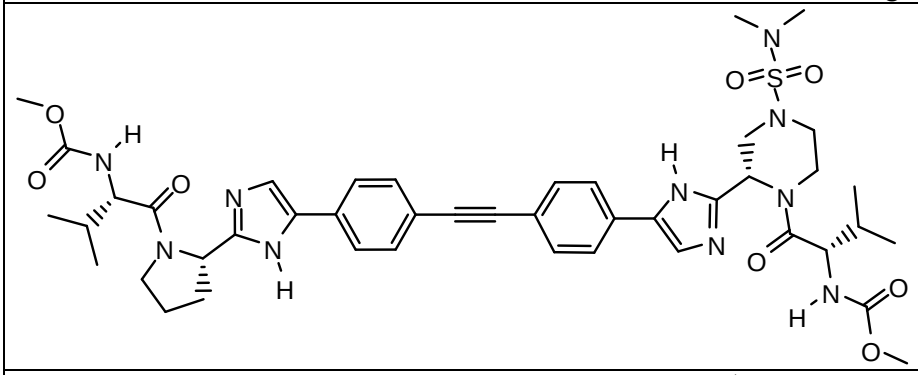
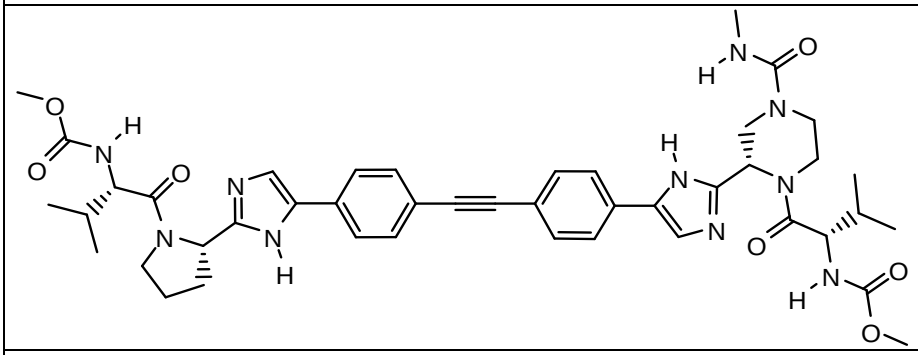
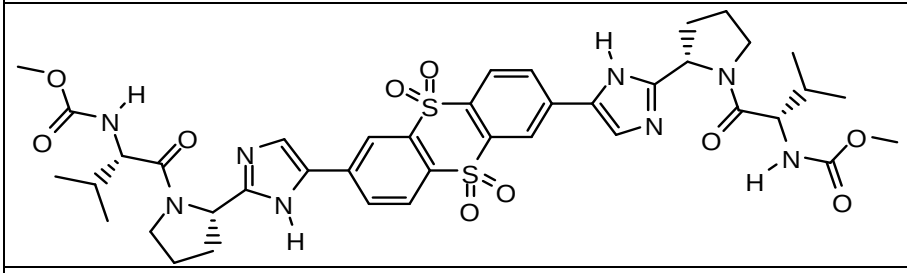
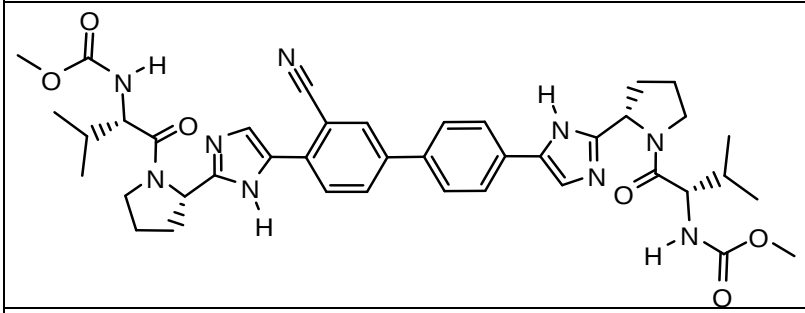
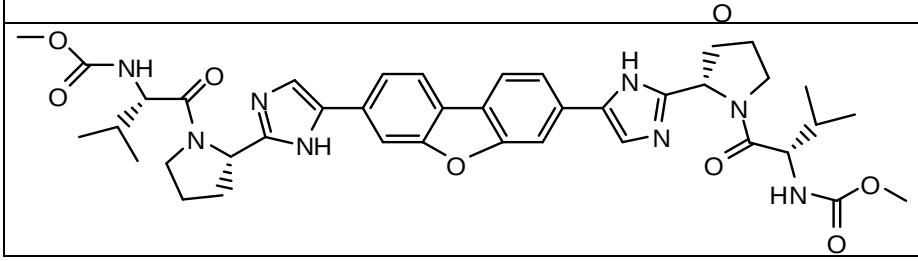
	0,0106
	0,0261
	0,6607
	<0,0041
	0,0221
	0,0239
	1,5060

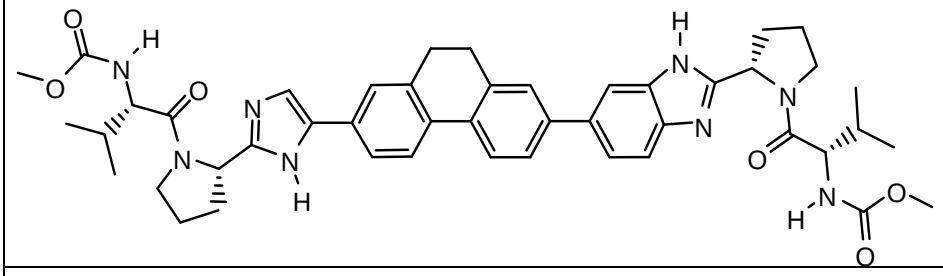
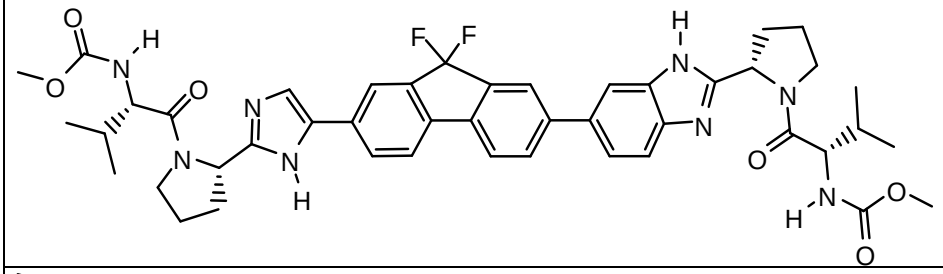
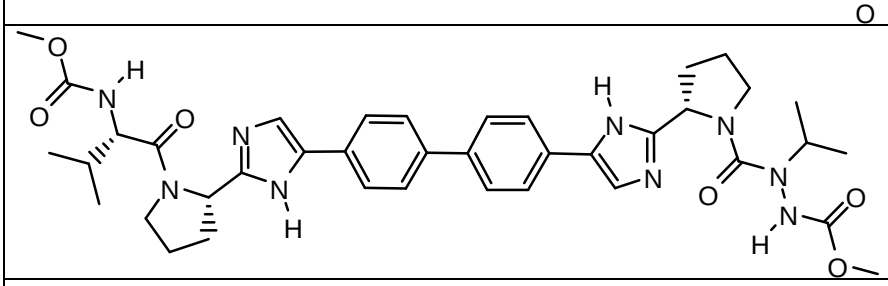
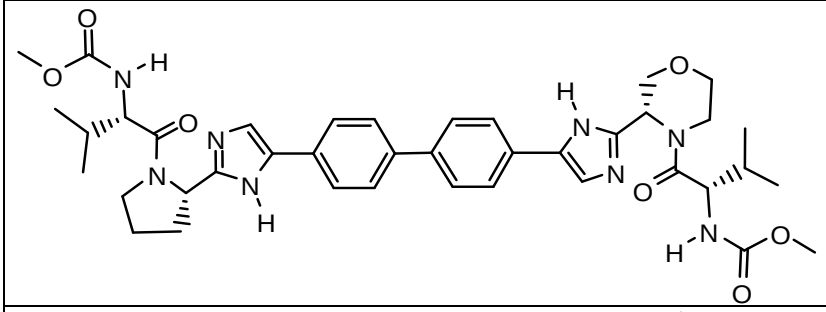
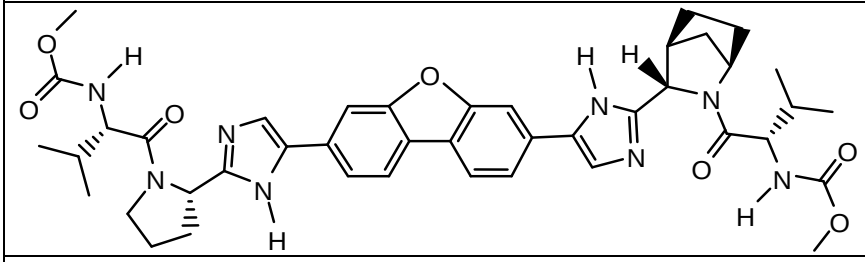
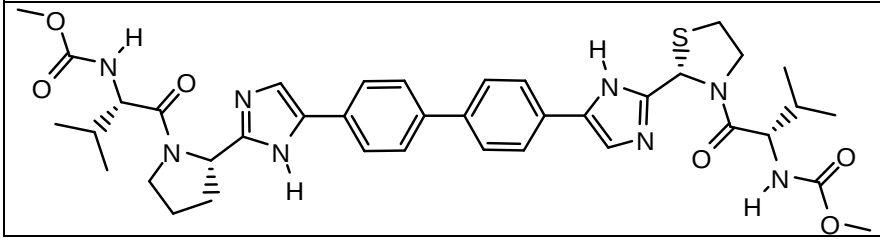
	0,0304
	0,0047
	0,3490
	0,0058
	0,1270

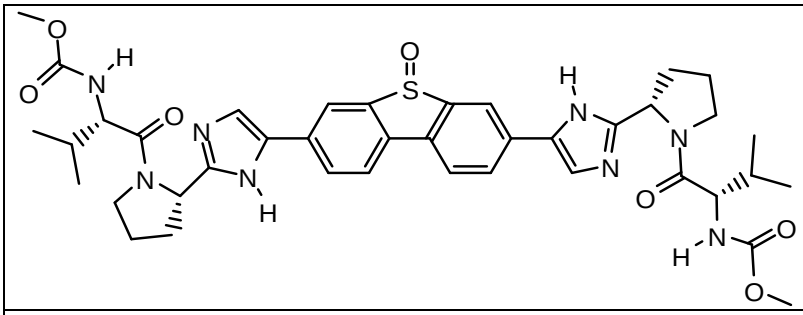
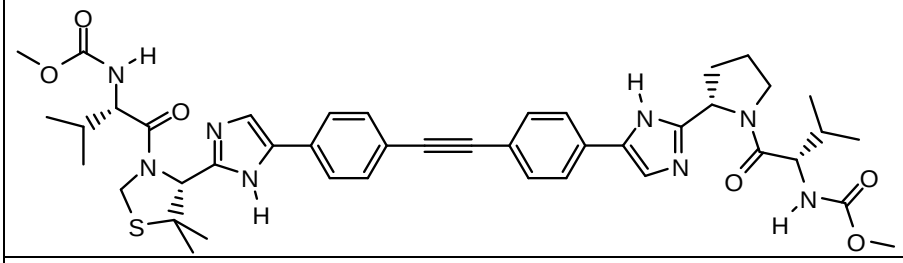
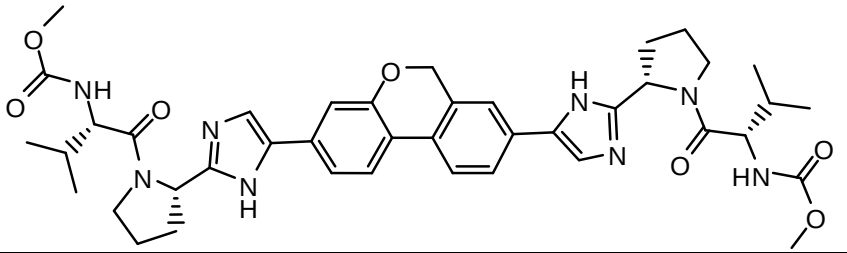
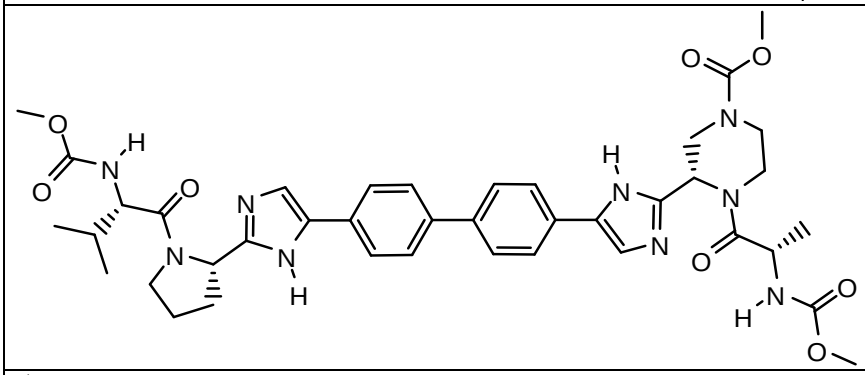
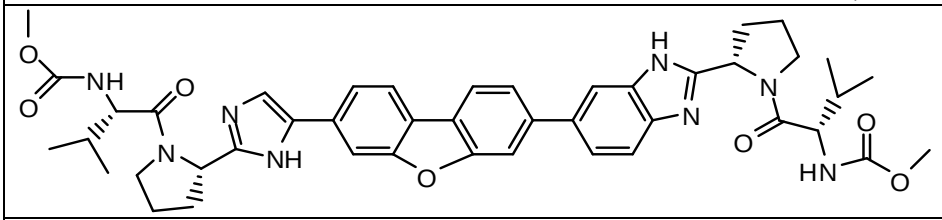
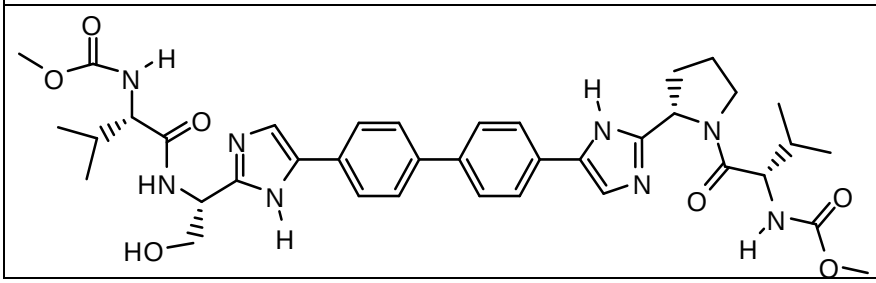
	4,7270
	0,3180
	0,3841
	0,0091
	0,2012
	0,0403

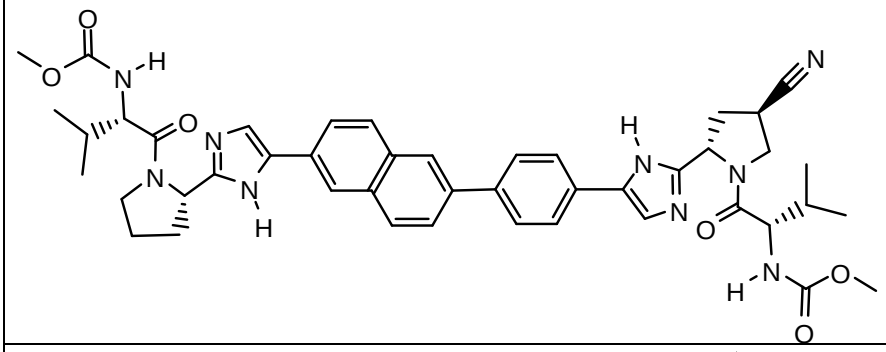
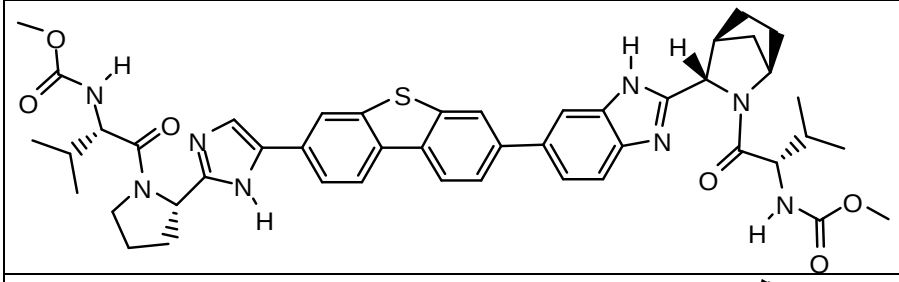
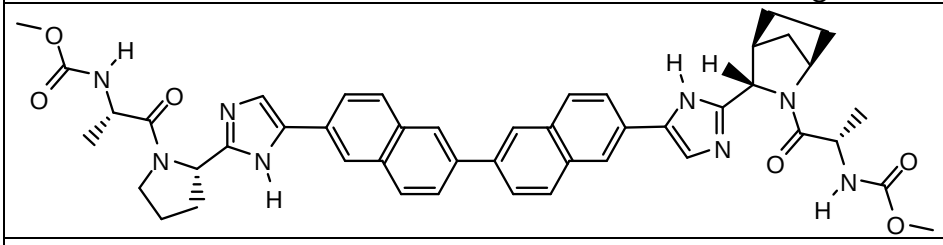
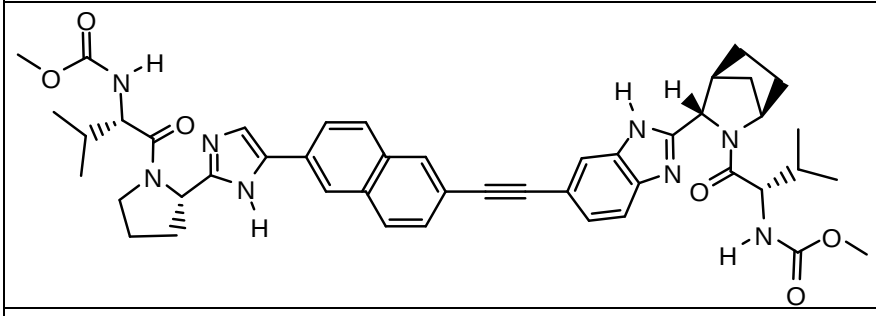
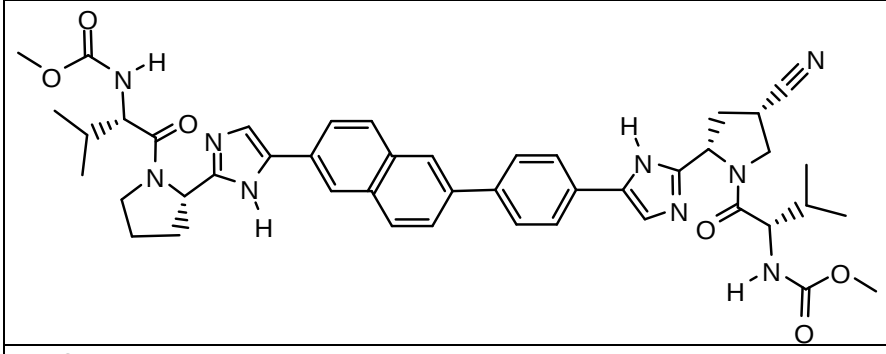
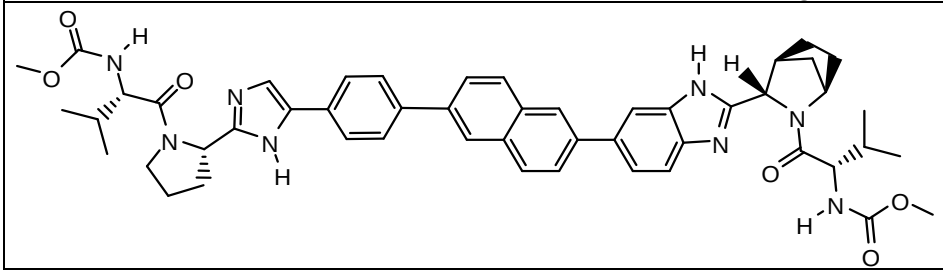
	0,0187
	0,0224
	0,0067
	0,0102
	0,0088
	0,0060

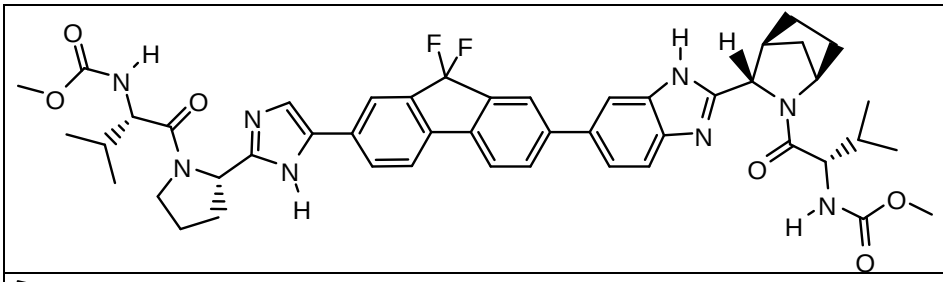
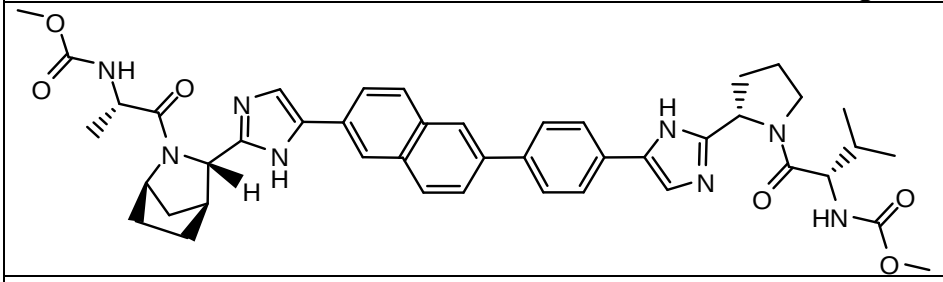
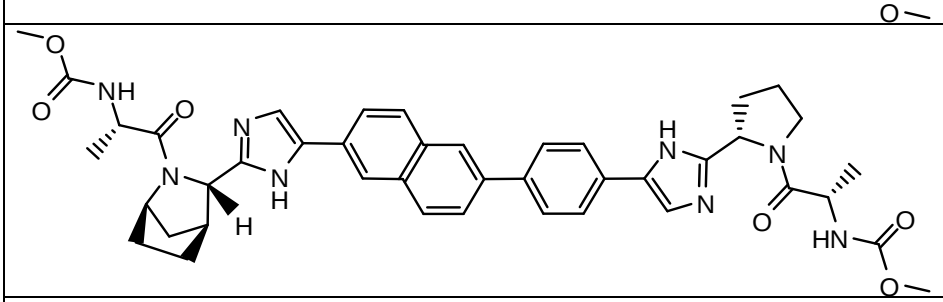
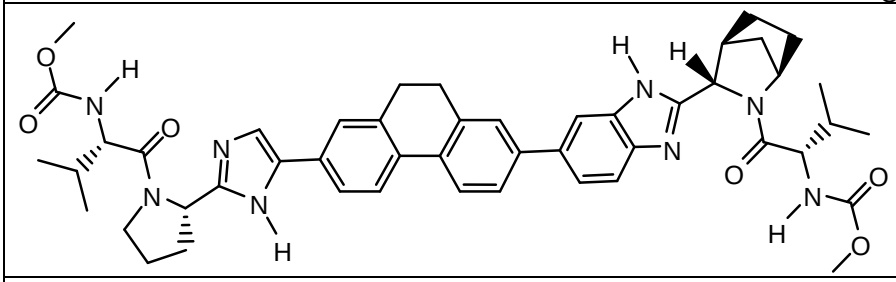
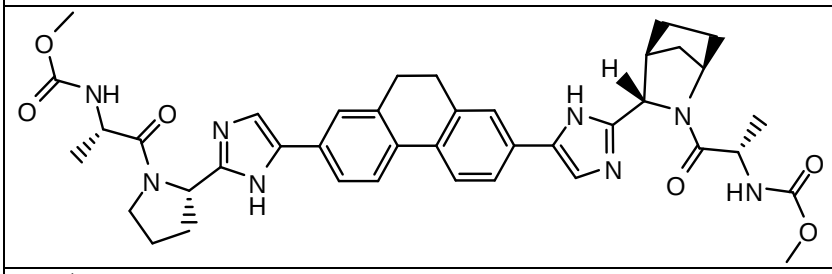
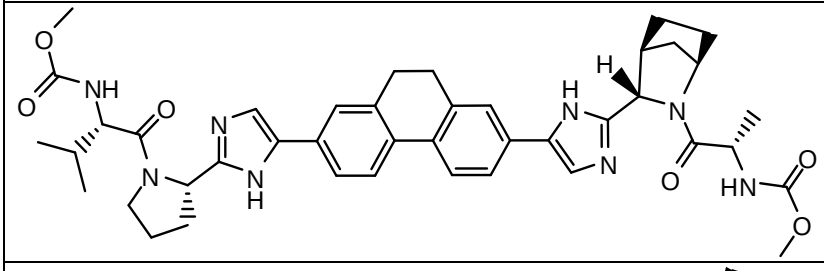
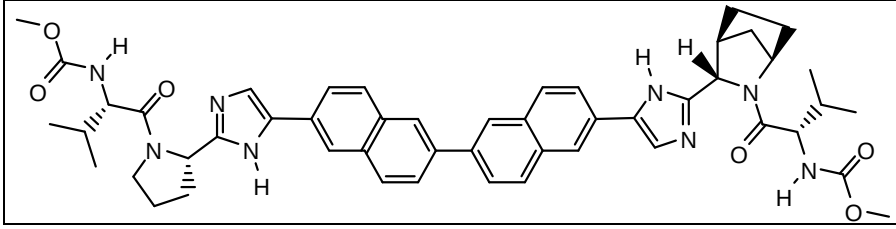
	0,2835
	0,0198
	0,0074
	>44,4000
	0,2042
	0,2564

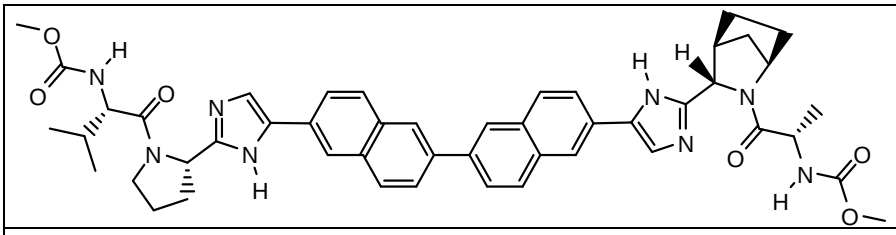
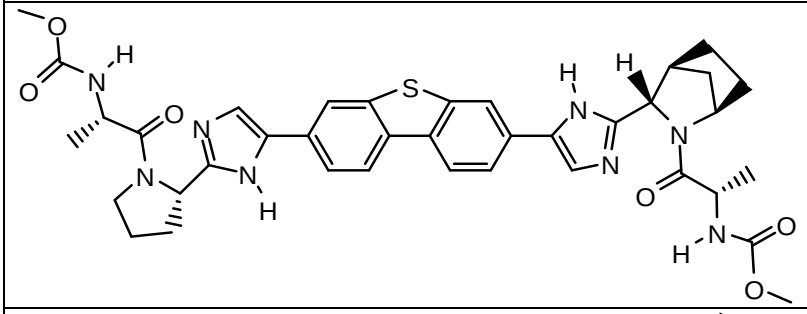
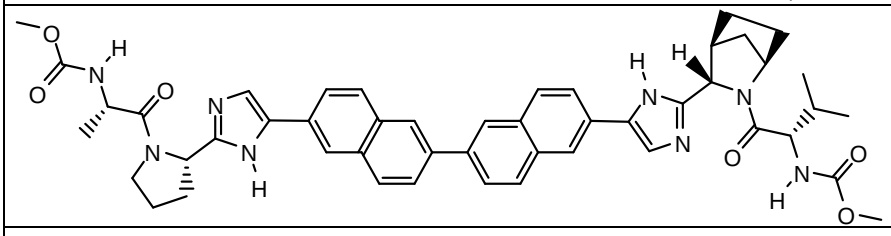
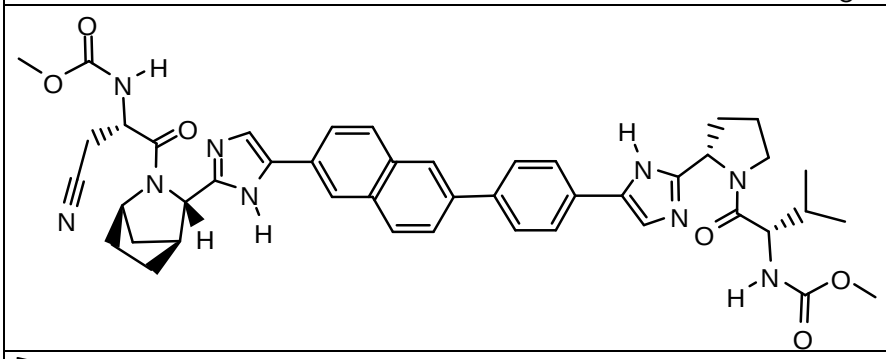
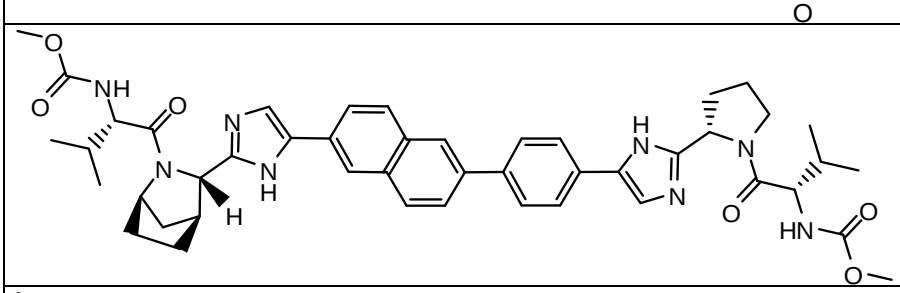
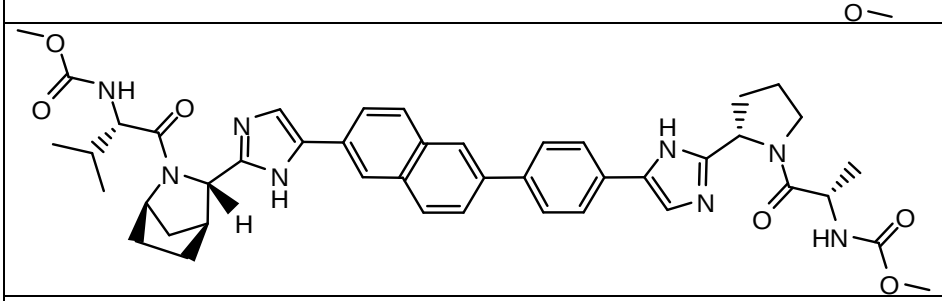
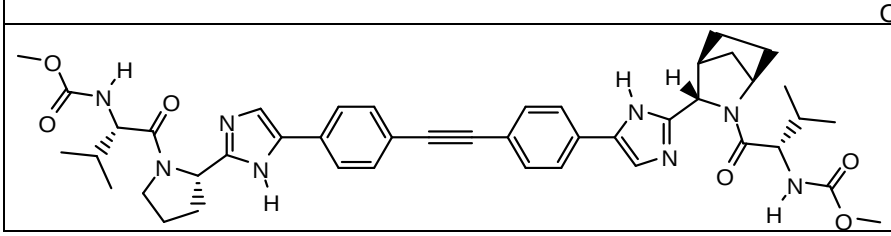
	0,2448
	0,0530
	1,0487
	10,2665
	0,0192
	0,0052

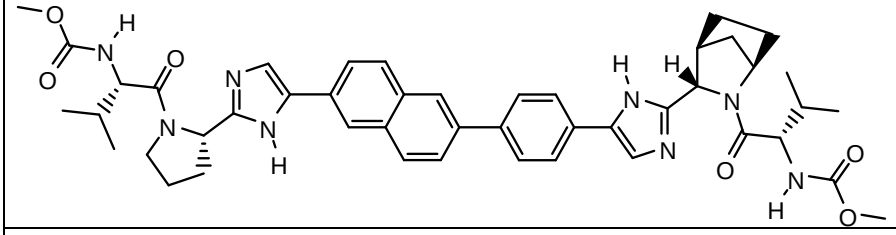
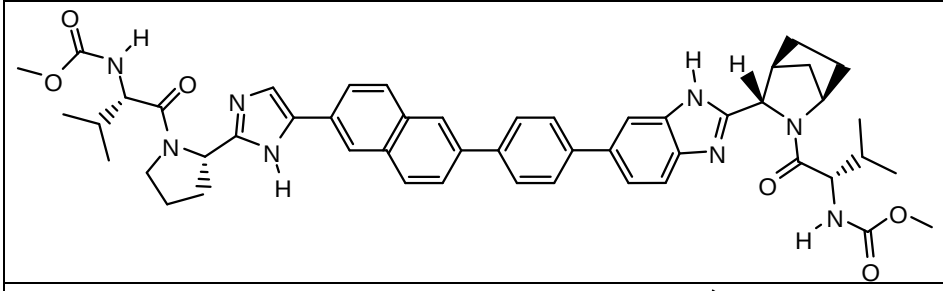
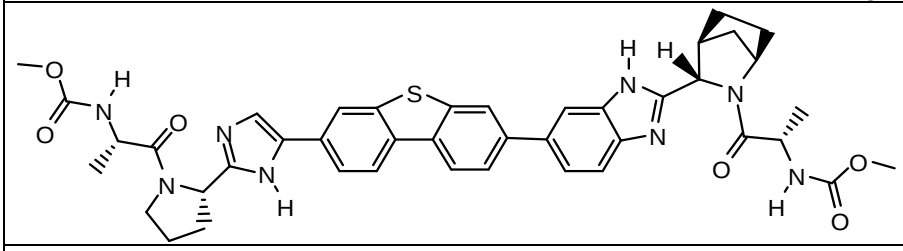
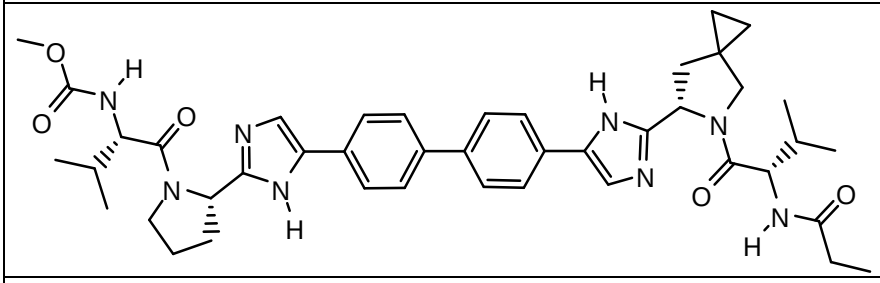
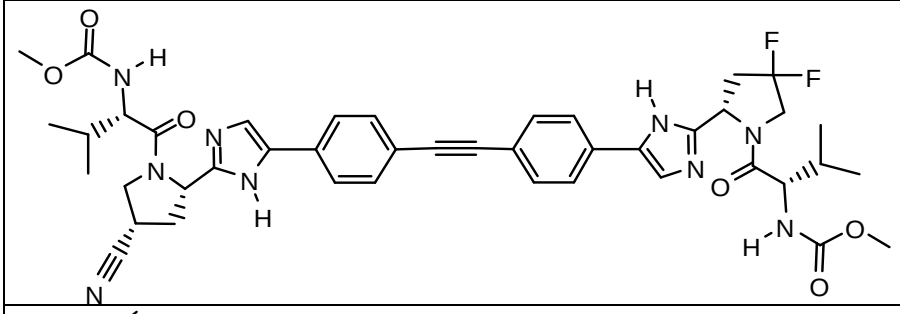
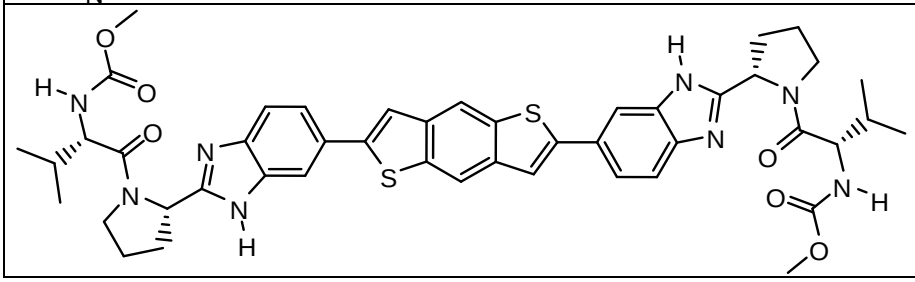
	0,0037
	<0,0023
	0,0719
	0,0214
	0,0082
	0,0171

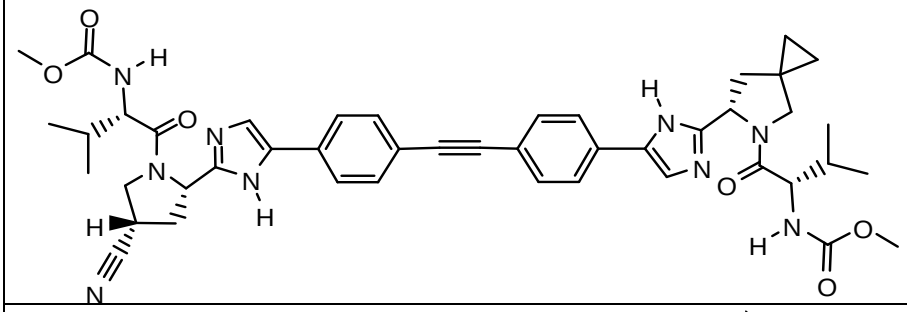
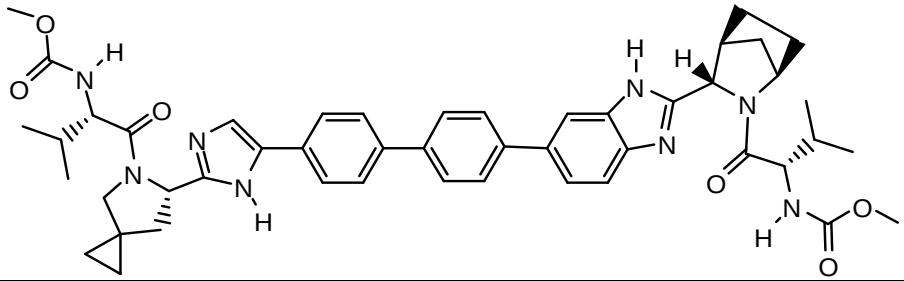
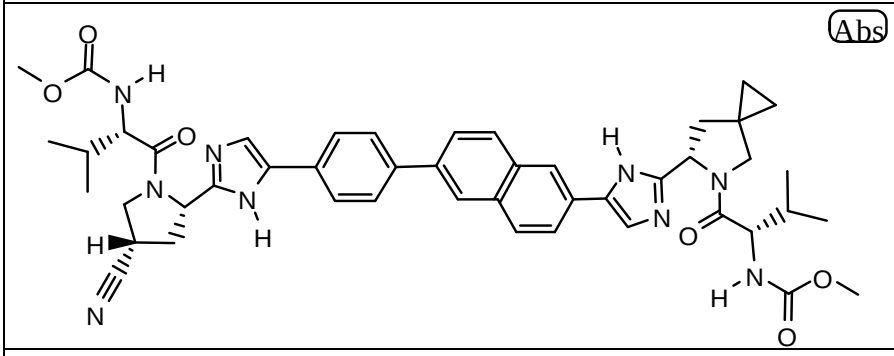
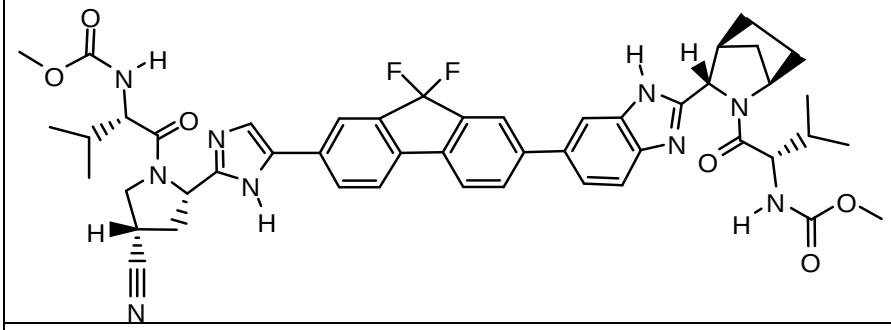
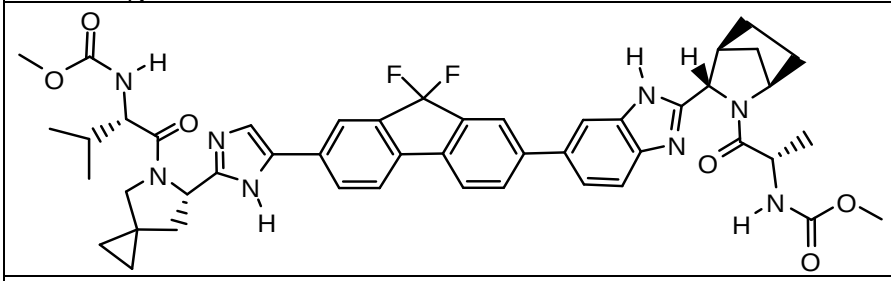
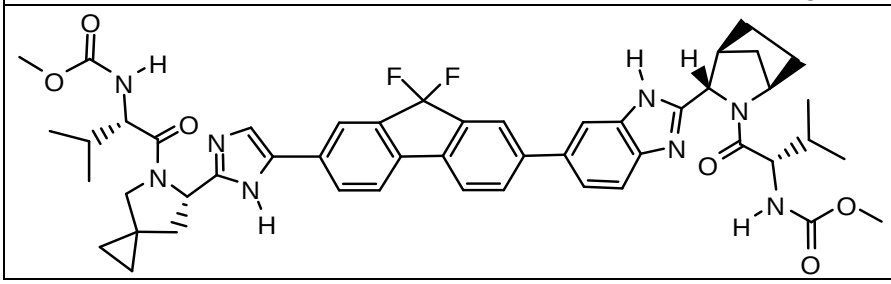
	0,0322
	0,0424
	0,0131
	0,2239
	0,0075
	0,0775

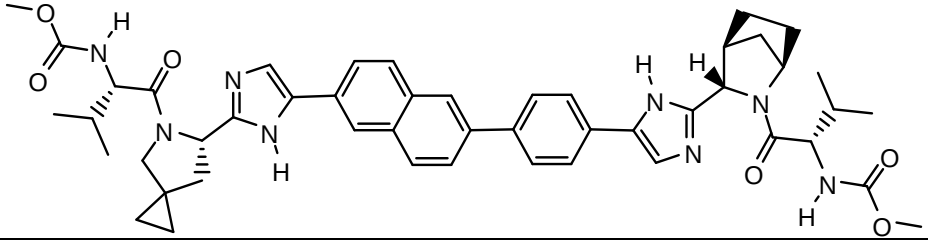
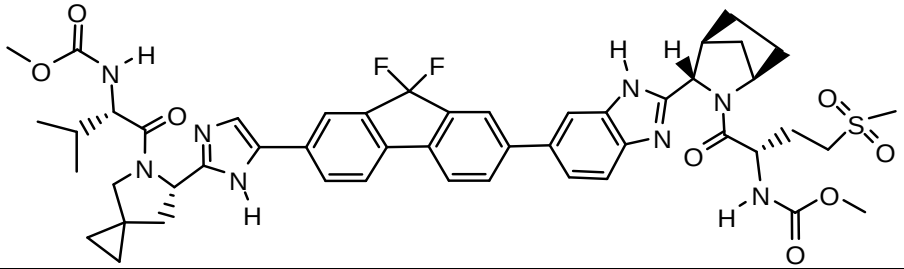
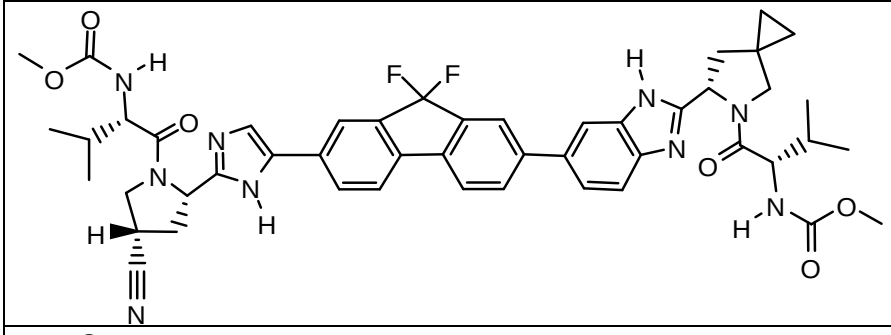
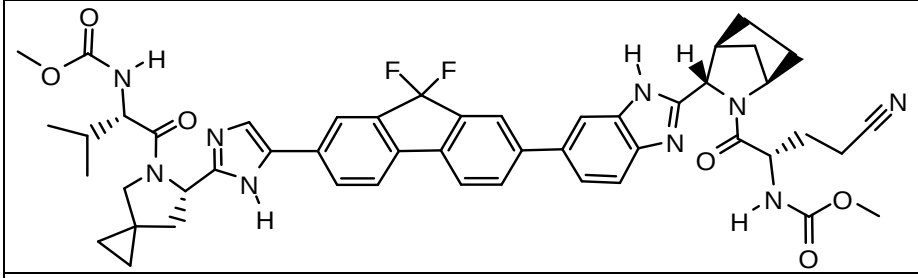
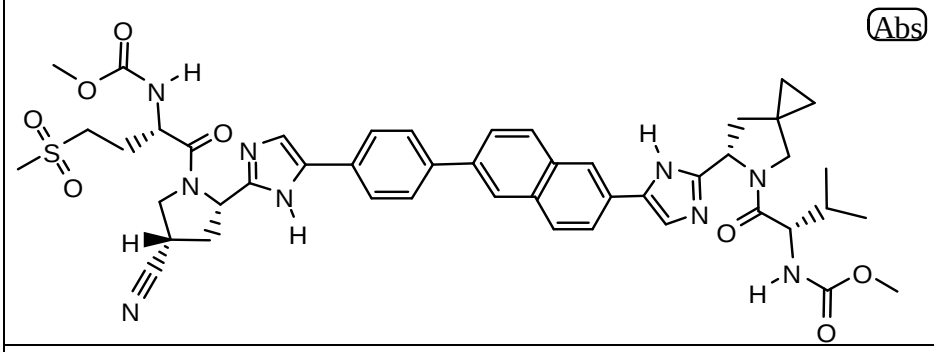
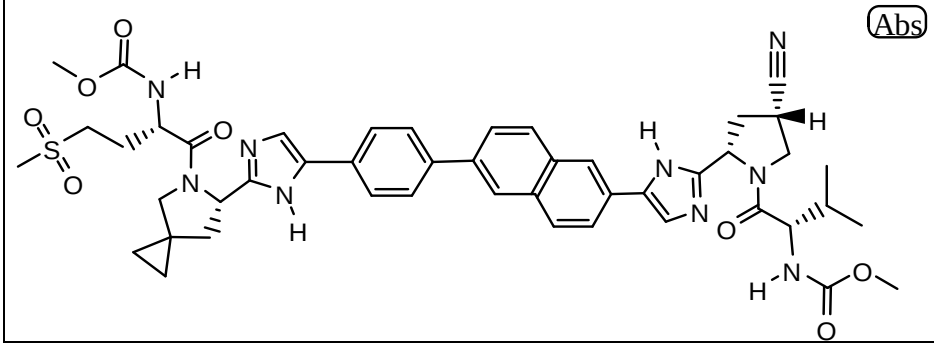
	0,0048
	0,0037
	2,6102
	0,0195
	0,0067
	0,0898

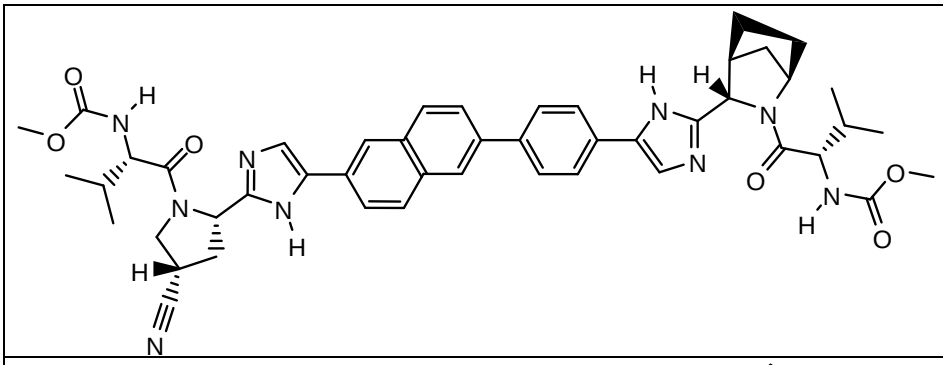
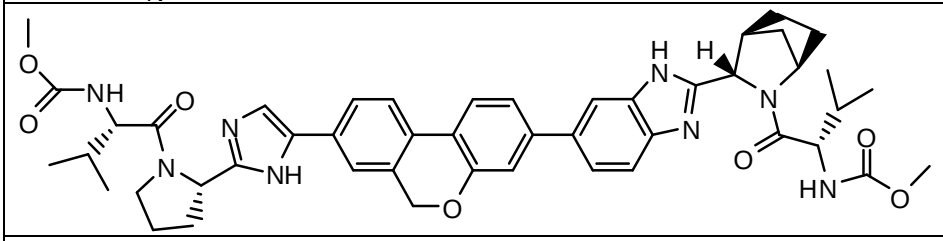
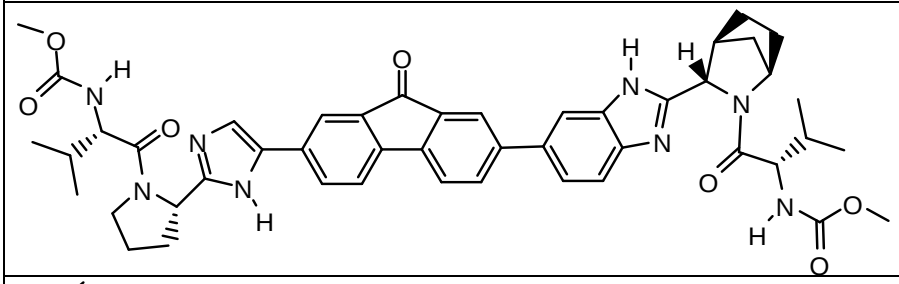
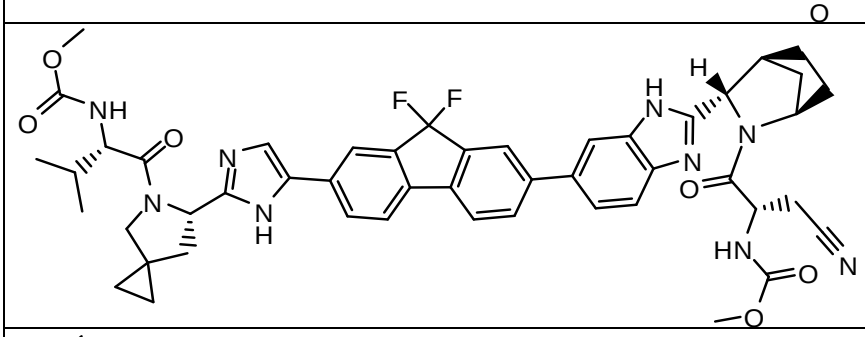
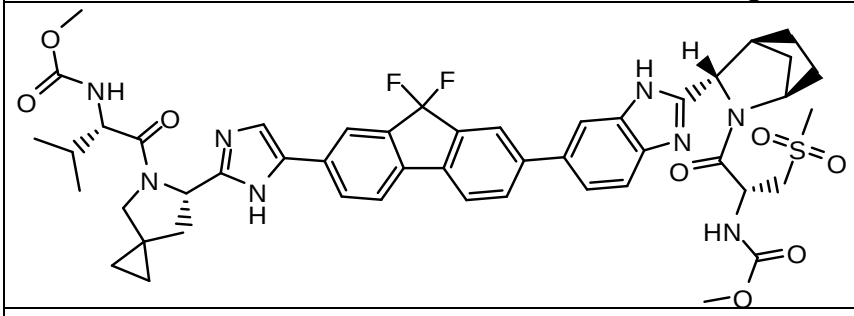
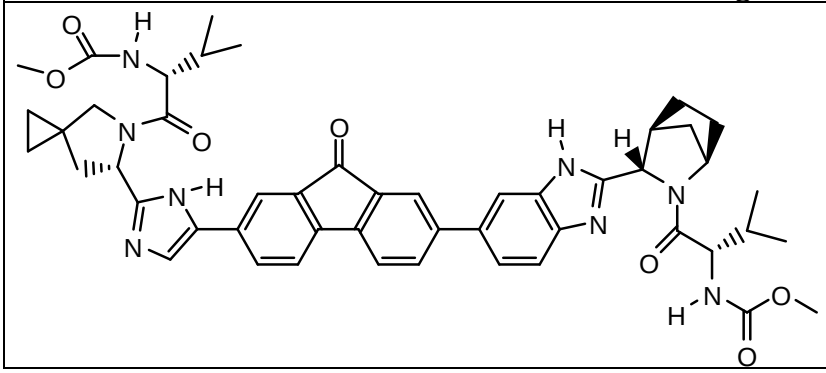
	0,0029
	0,016
	
	0,0054
	0,0368
	0,0126
	0,28

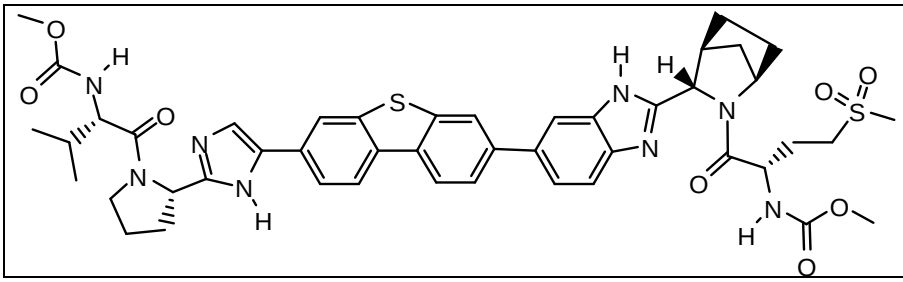
	1,17
	0,0185
	1,15
	0,013
	0,011
	0,034
	0,073

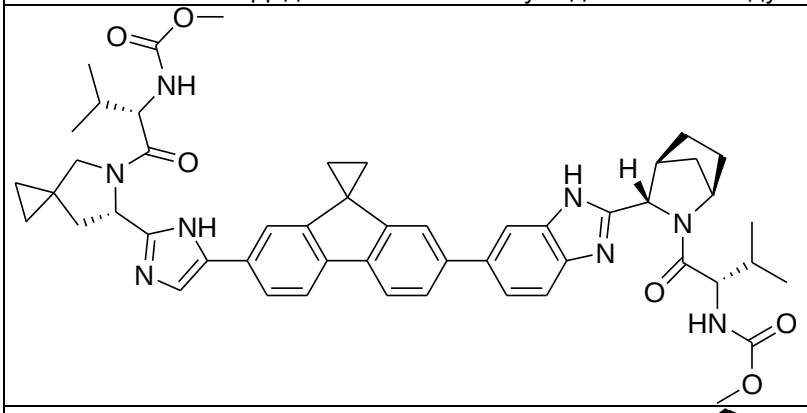
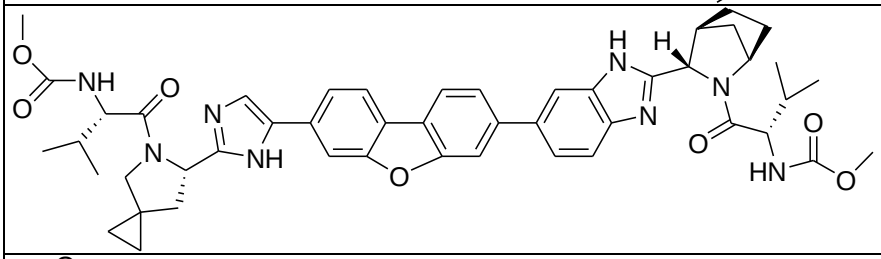
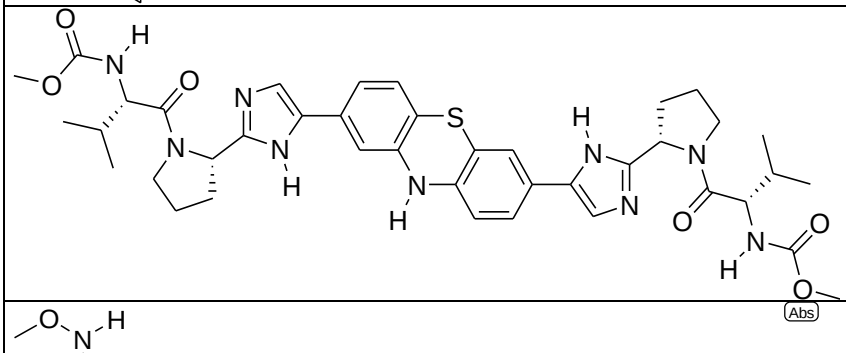
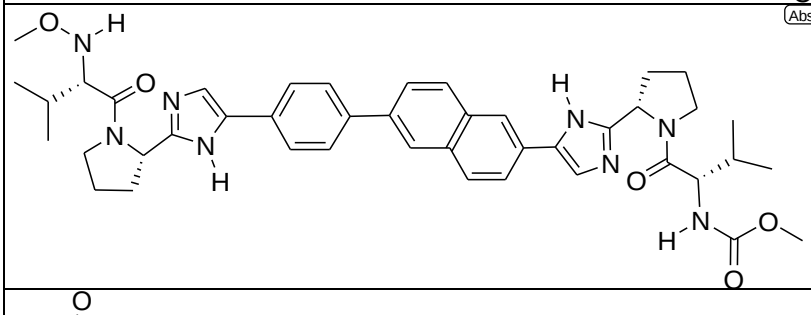
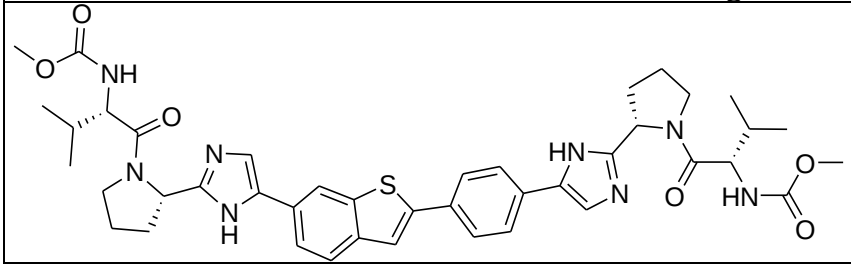
	0,006
	0,077
	0,075
	0,013
	0,018
	0,014

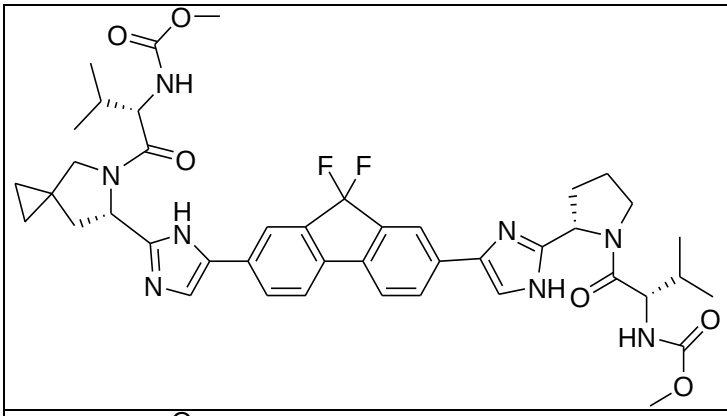
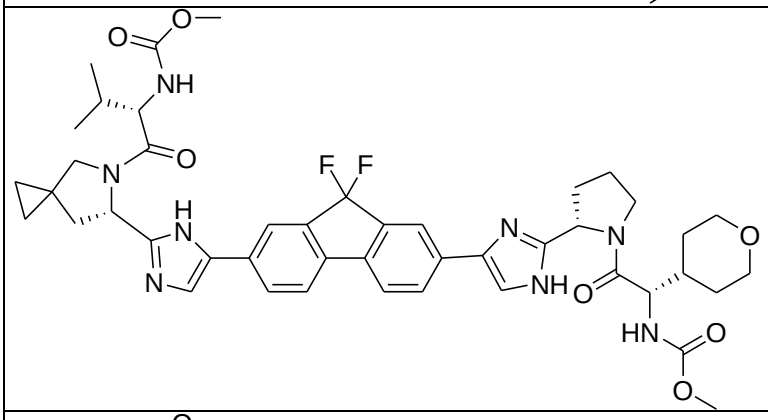
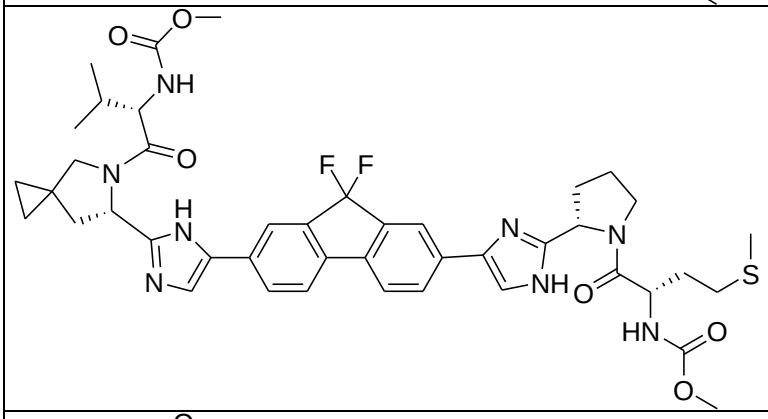
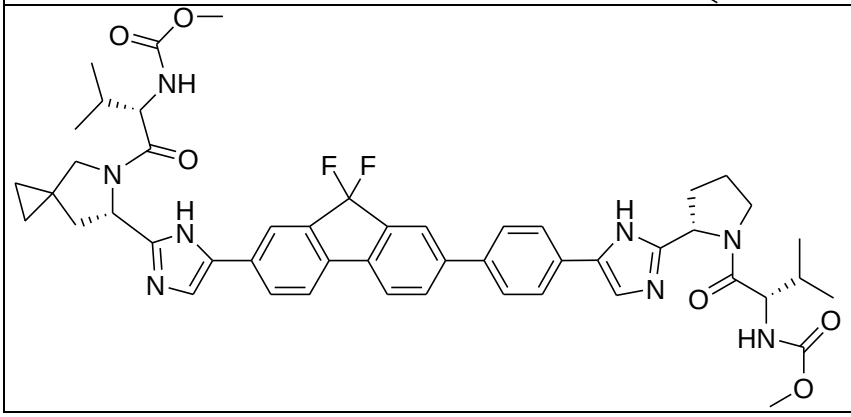
	0,0149
	0,0058
Abs 	0,0069
	0,0059
	0,0036
	0,0045

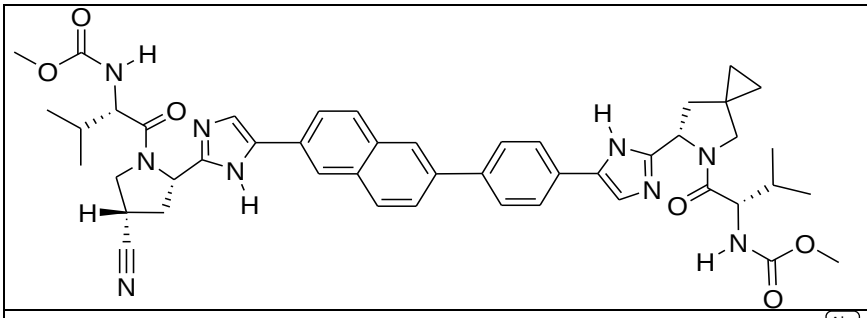
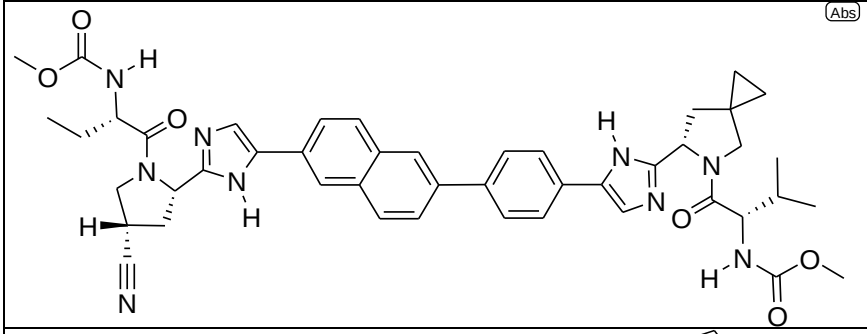
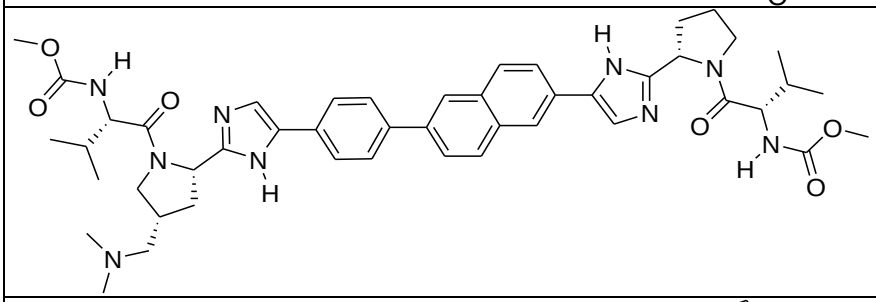
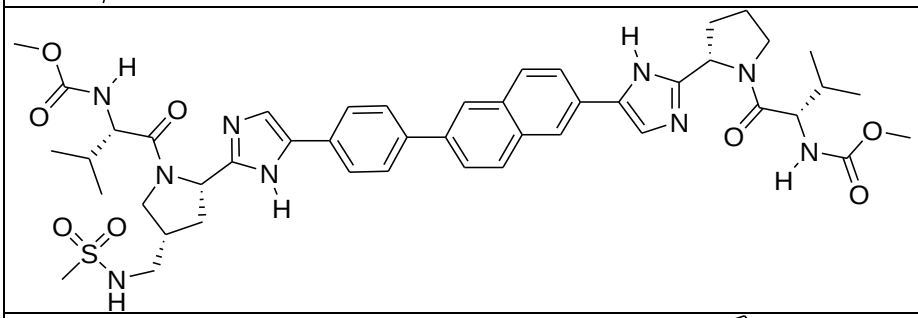
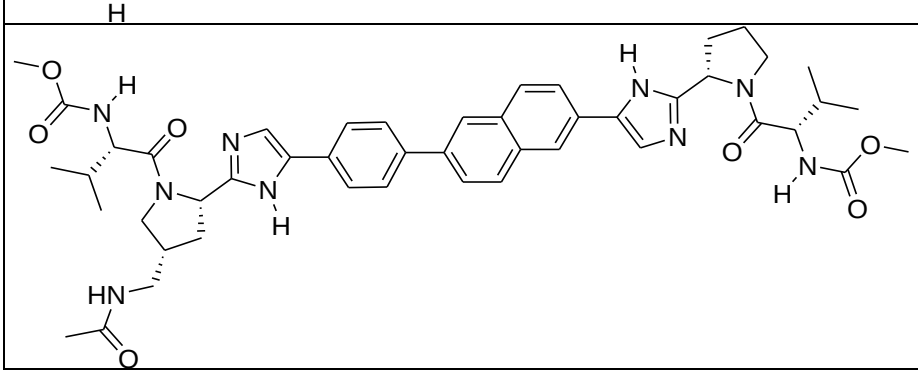
	0,0067
	0,0218
	0,0064
	0,006
Abs 	0,2561
Abs 	0,0405

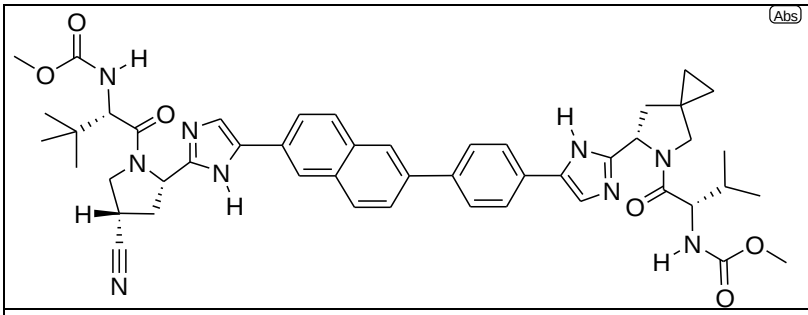
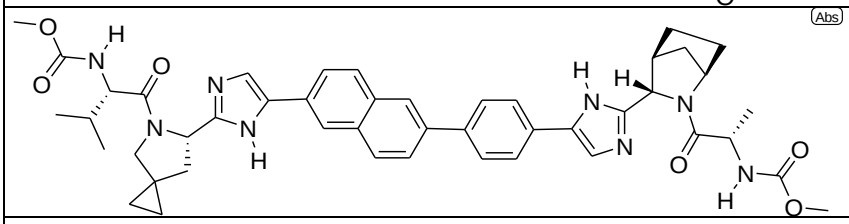
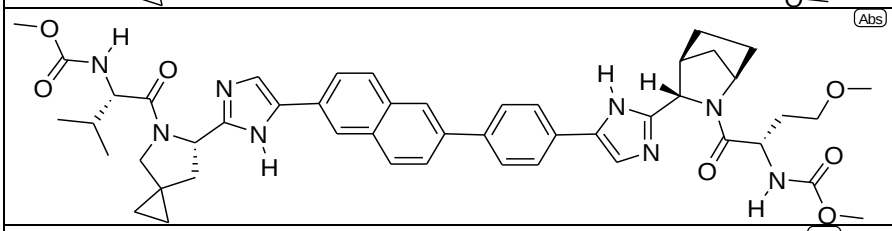
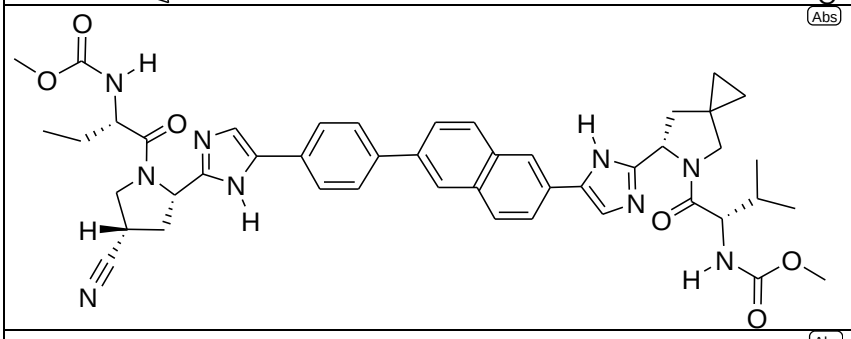
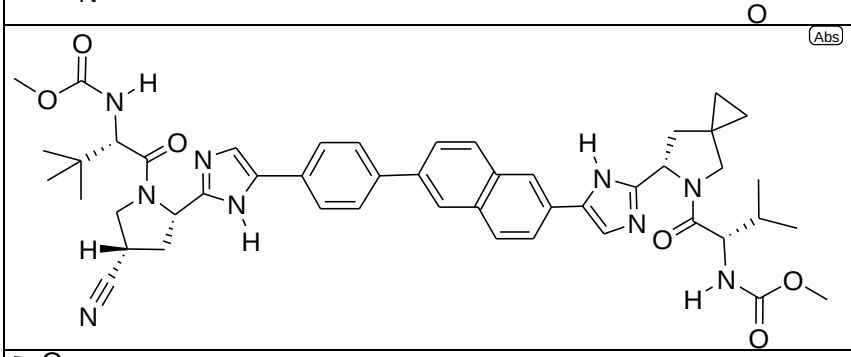
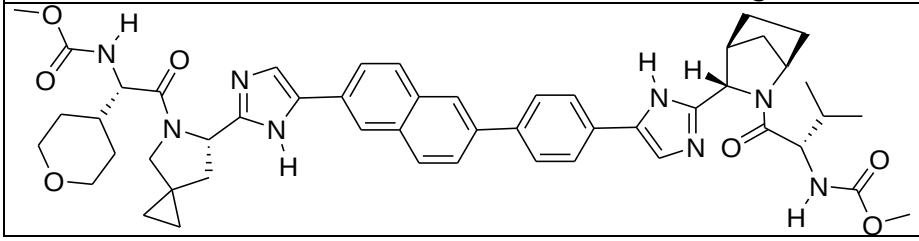
	0,0097
	0,007
	0,006
	0,004
	0,005
	0,005

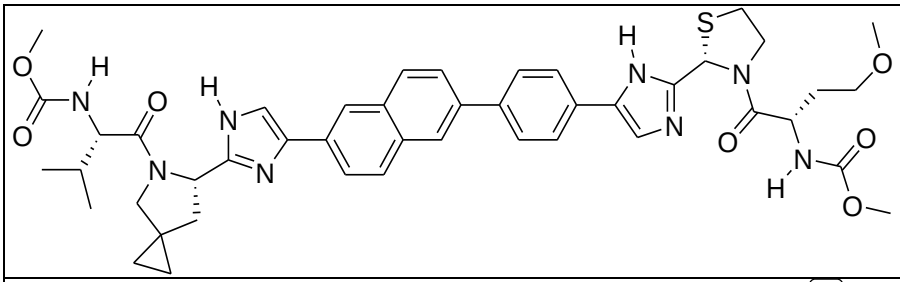
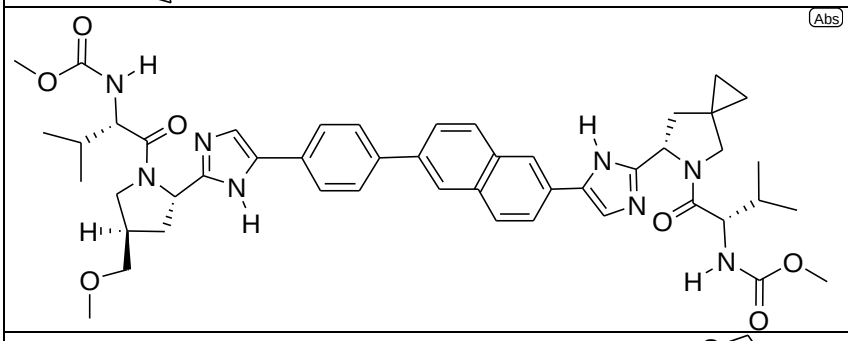
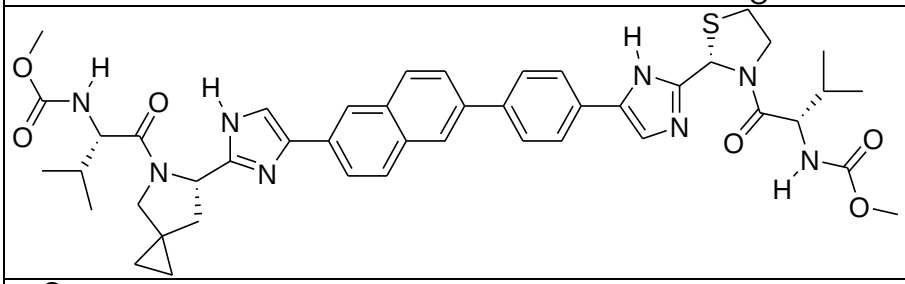
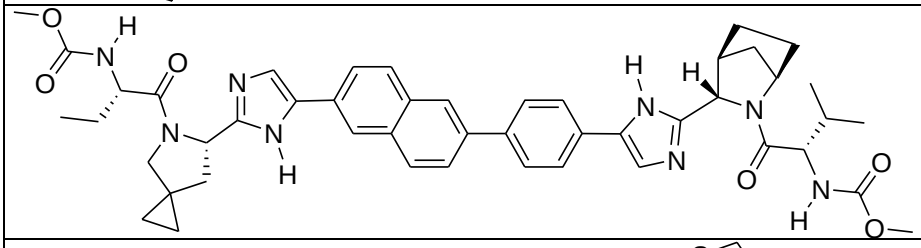
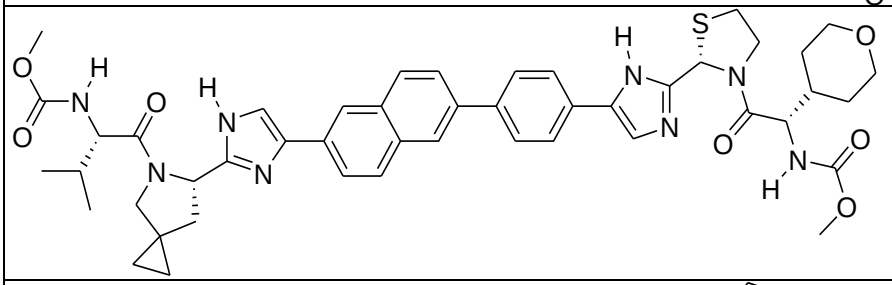
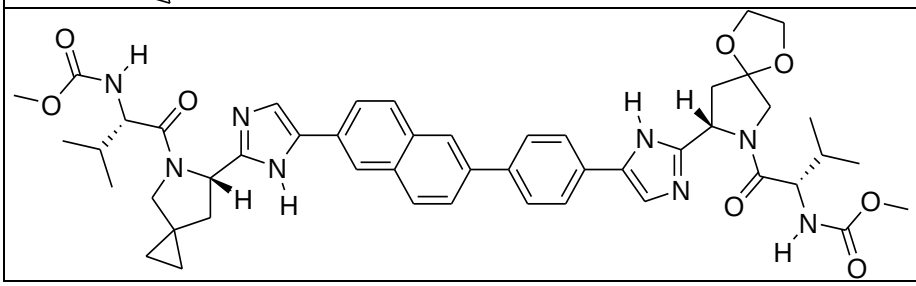
	

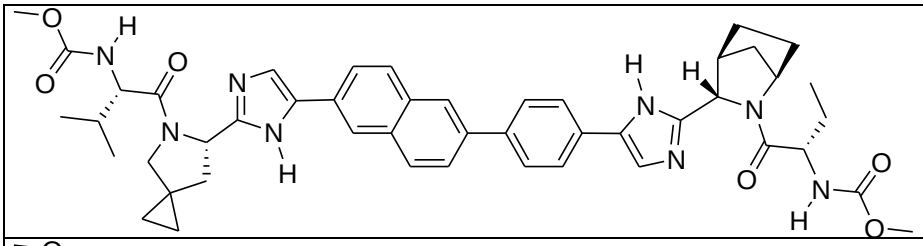
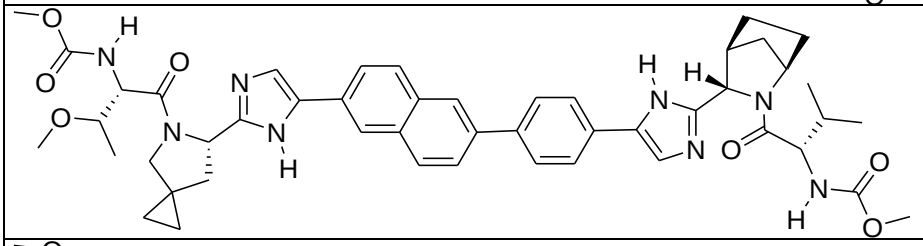
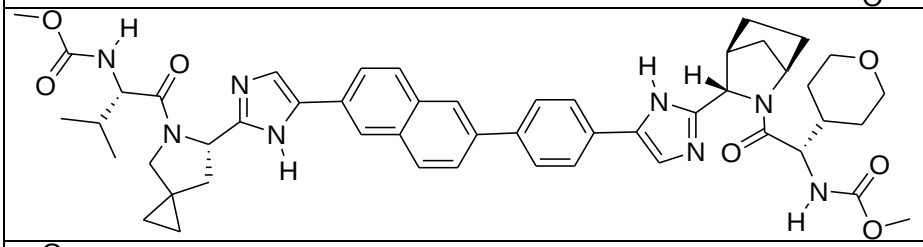
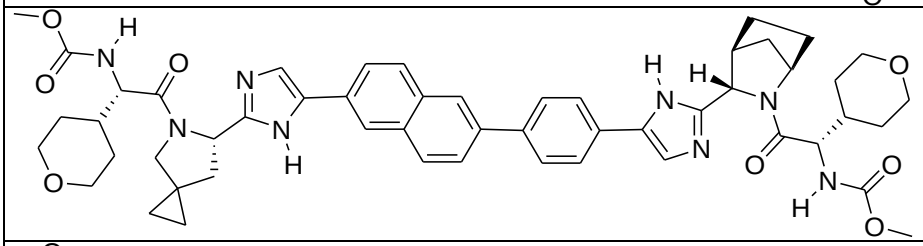
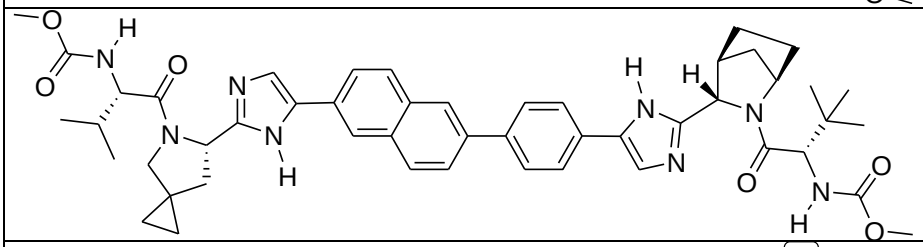
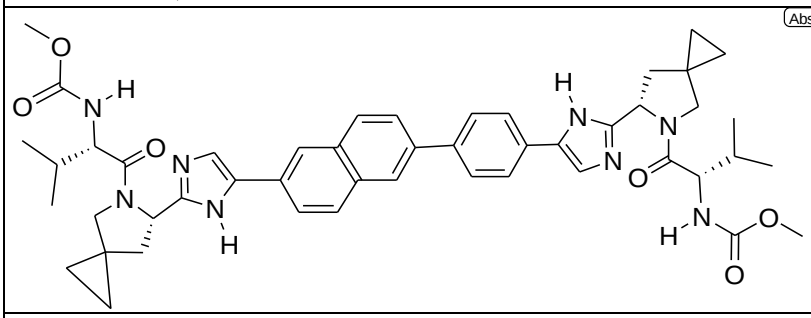
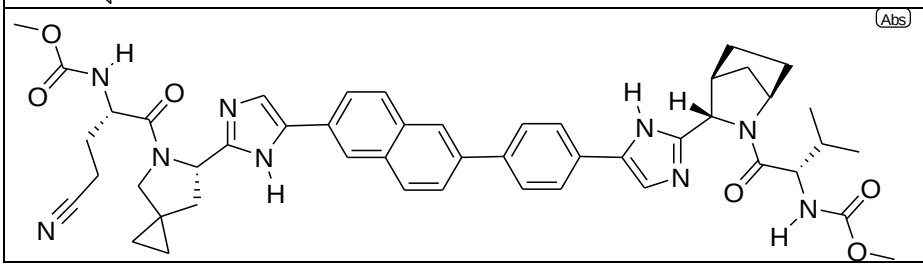
Додаткові типові сполуки даного винаходу	Активність (нМ)
	0,0073
	0,0041
	1,7224
	0,525
	0,0093

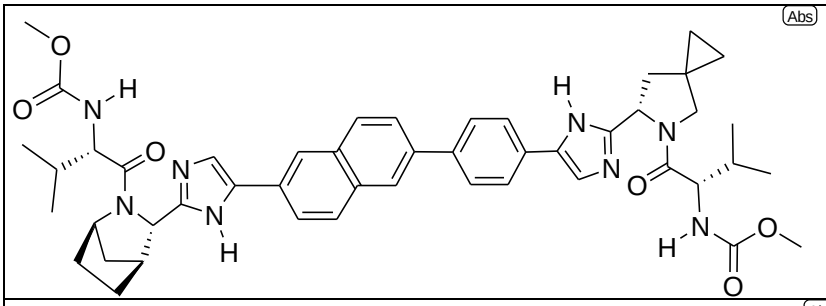
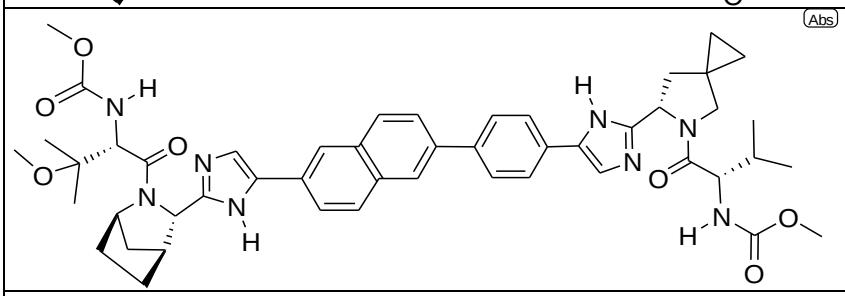
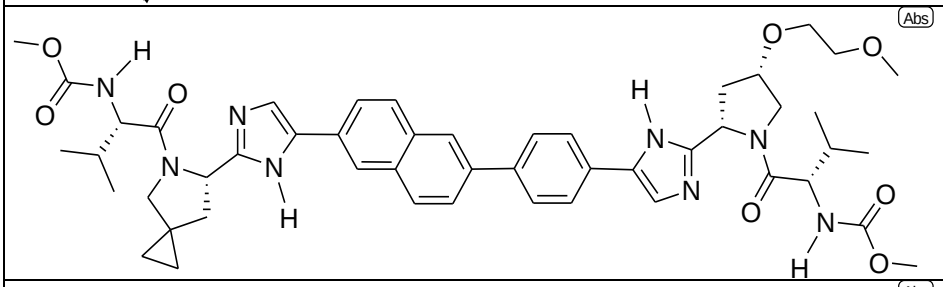
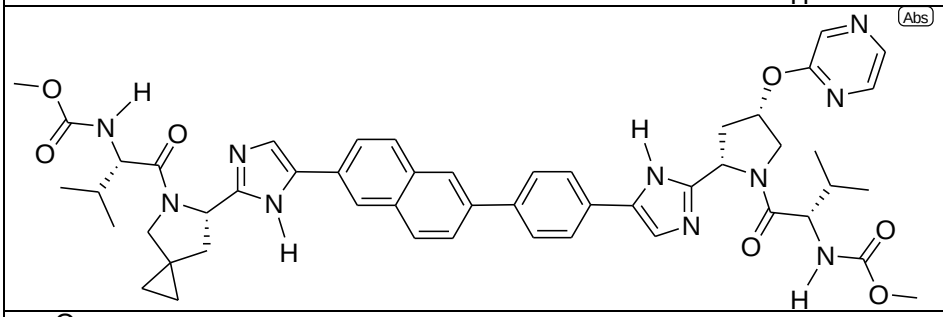
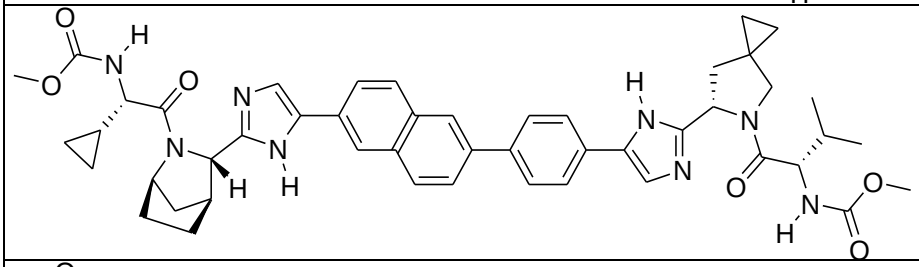
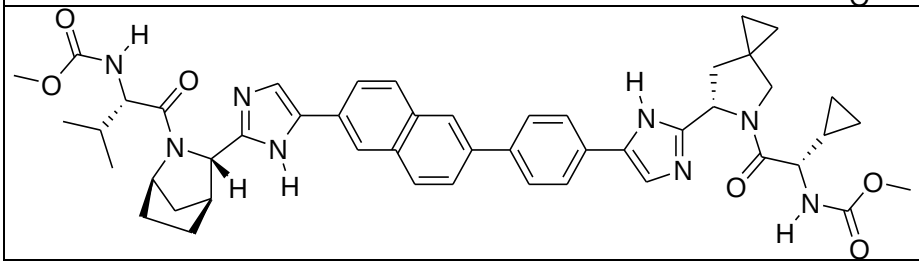
	0,0125
	0,0614
	0,0204
	0,0208

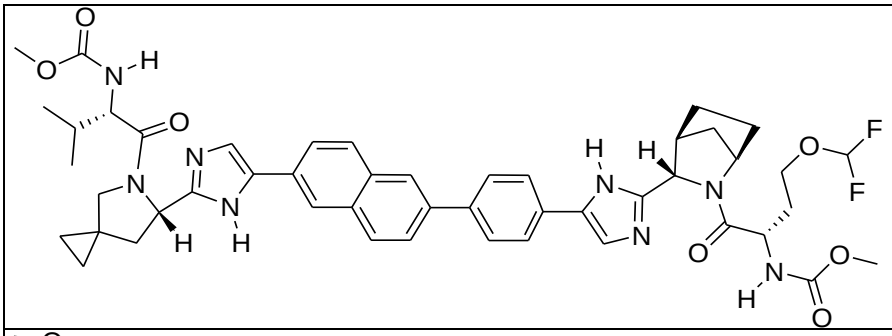
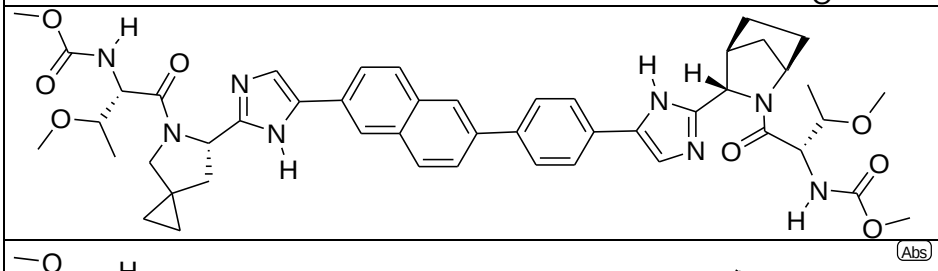
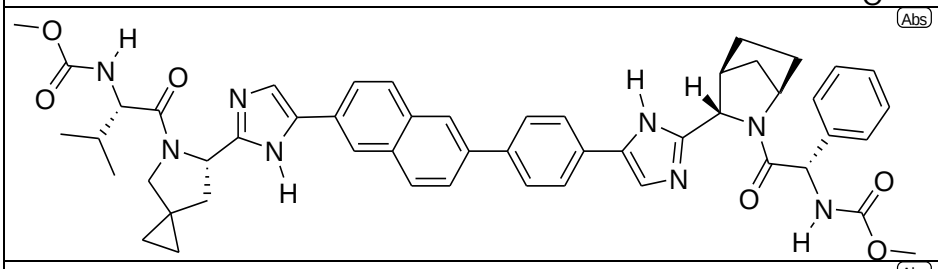
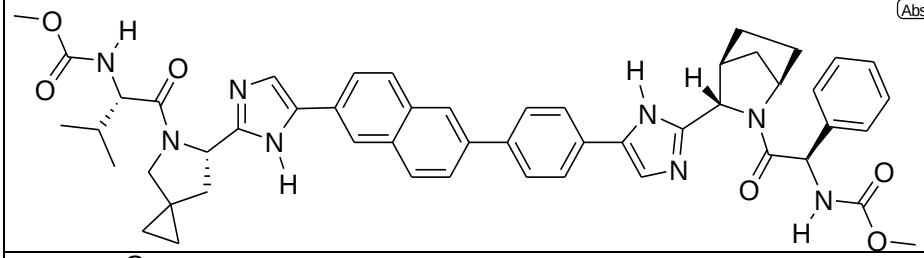
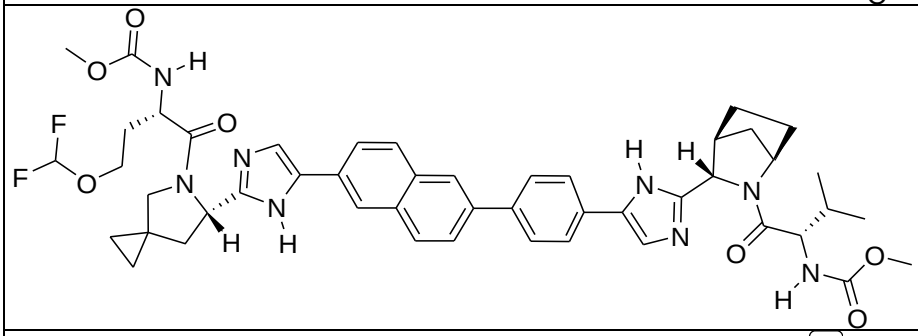
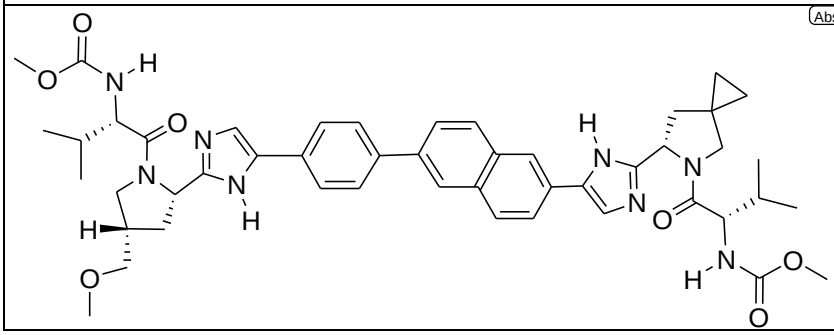
	0,0169
	0,0155
	0,1249
	0,1196
	0,1383

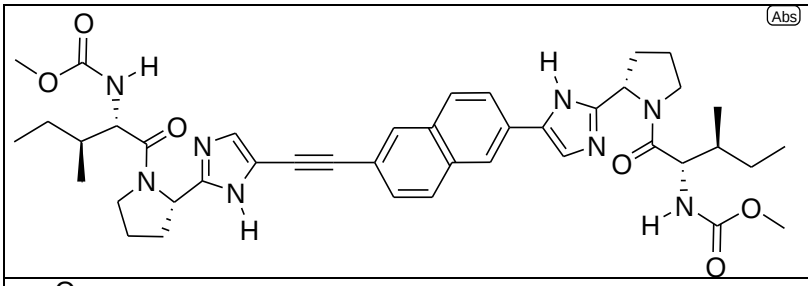
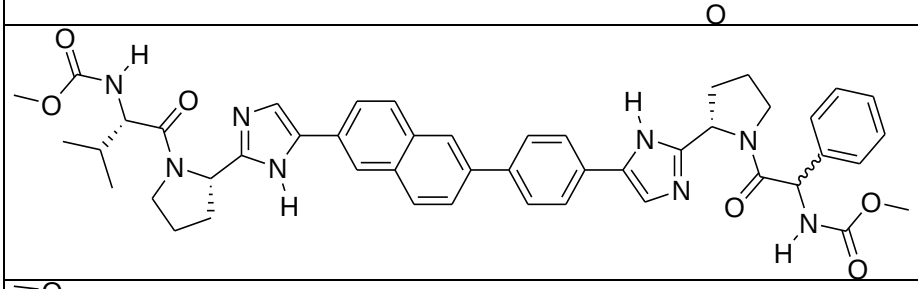
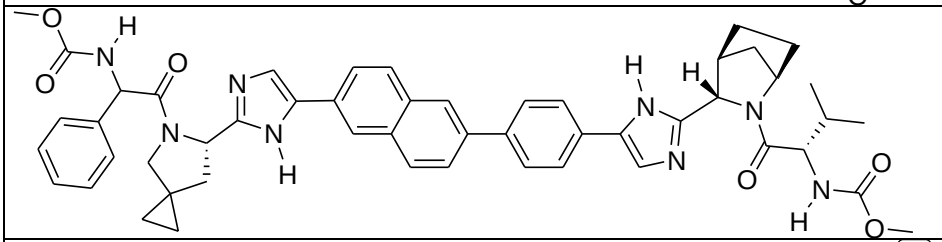
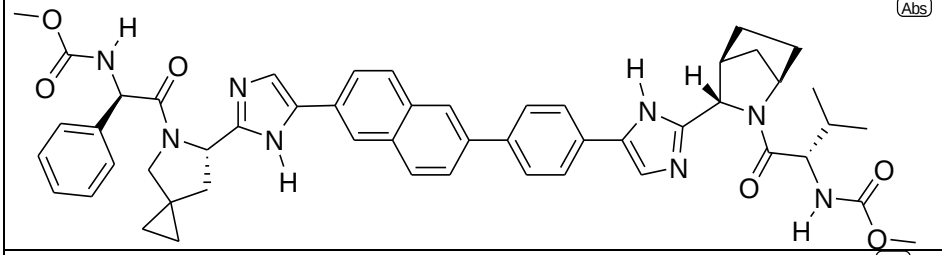
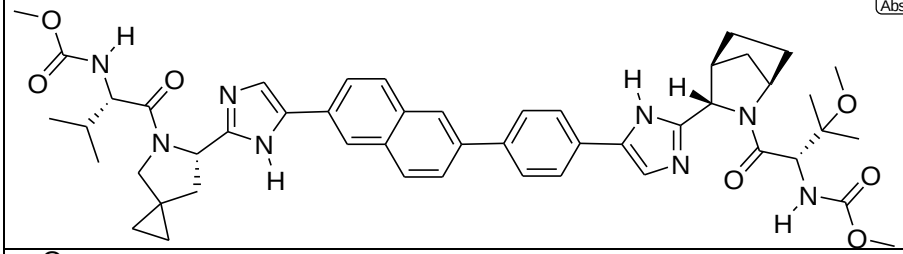
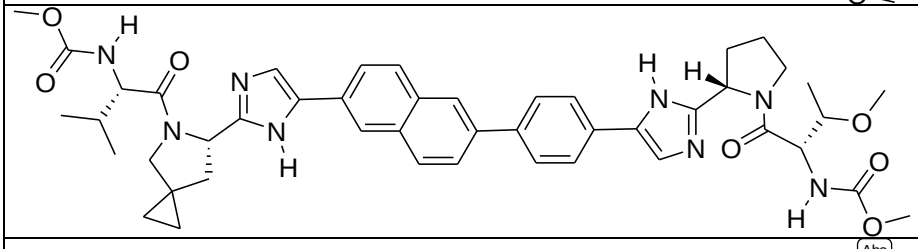
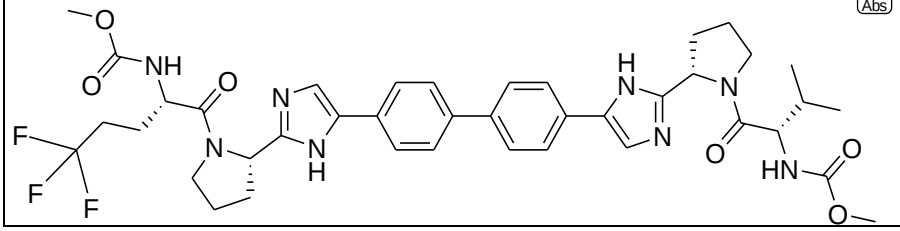
	0,0165
	0,0156
	0,0119
	0,0176
	0,0127
	0,0136

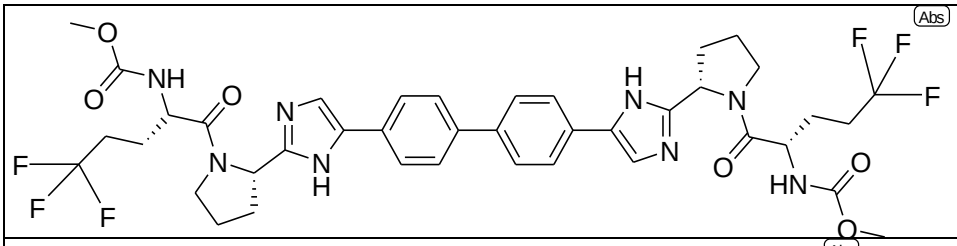
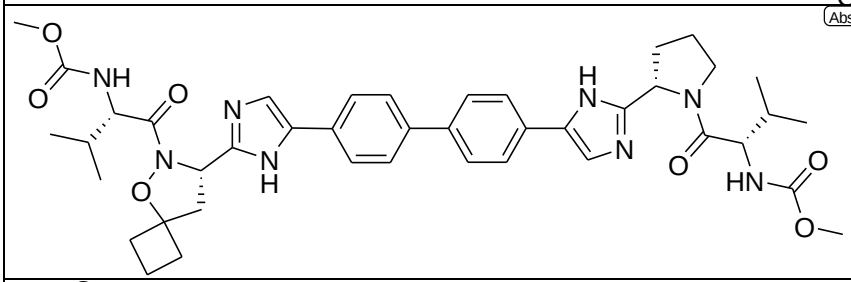
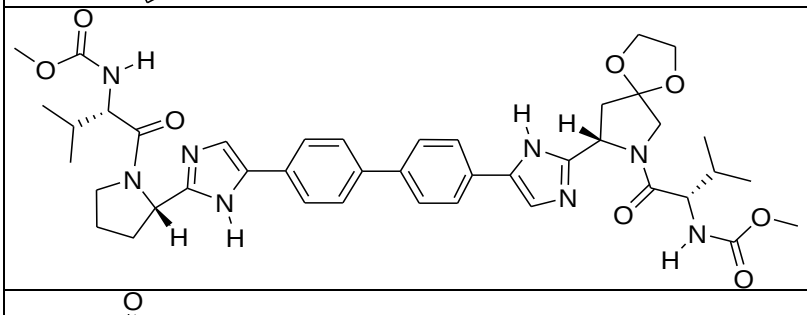
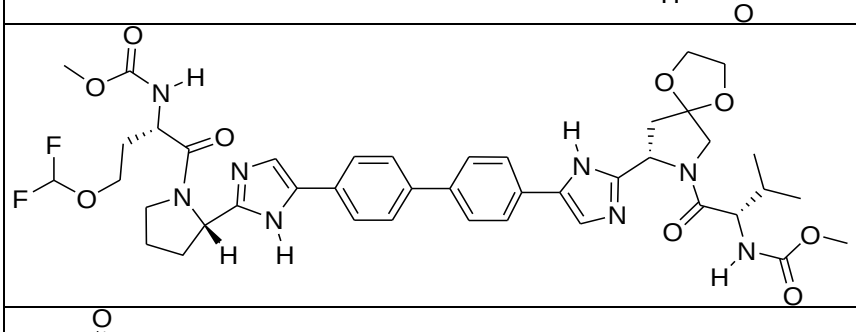
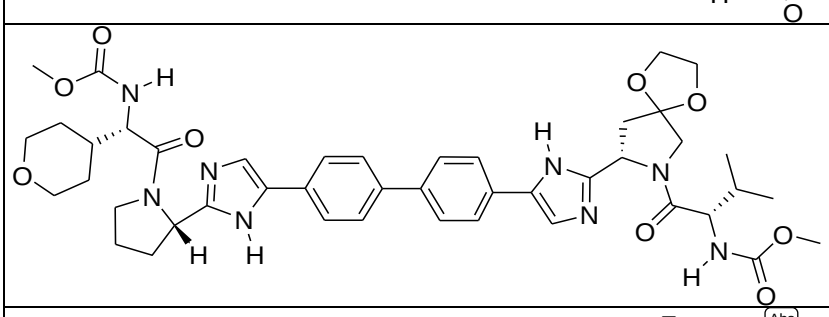
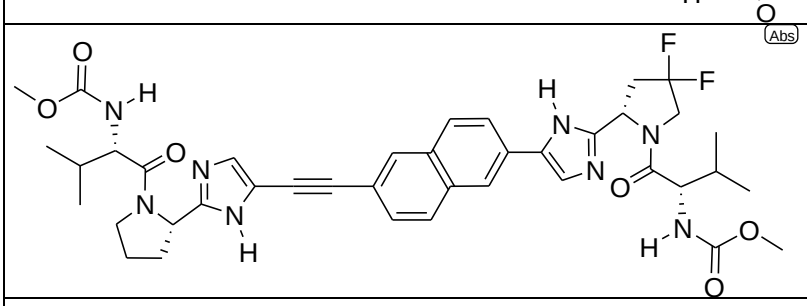
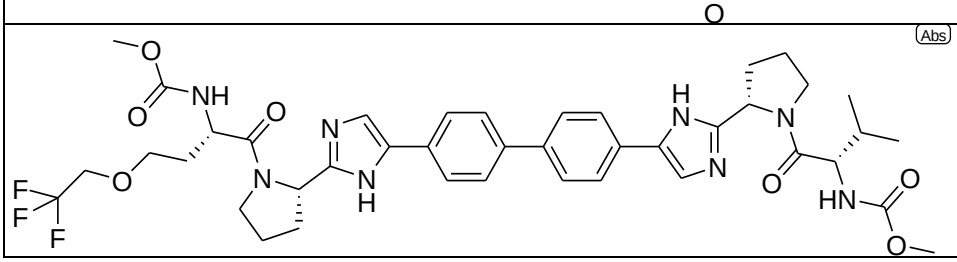
	0,0402
	0,0092
	0,0192
	0,0181
	0,1324
	0,0063

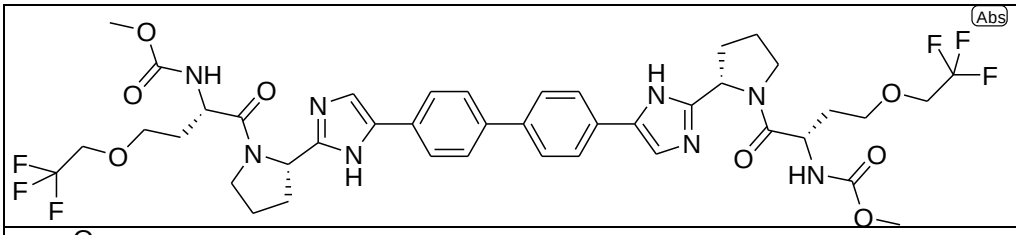
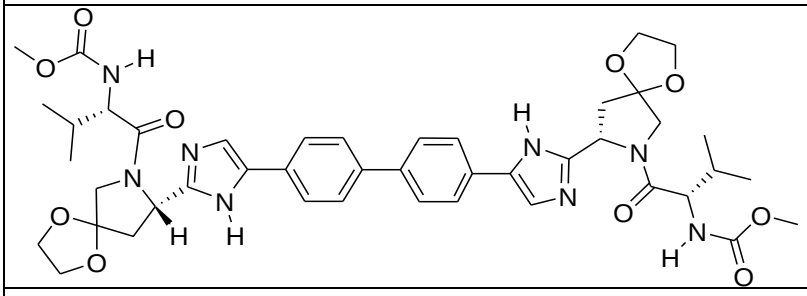
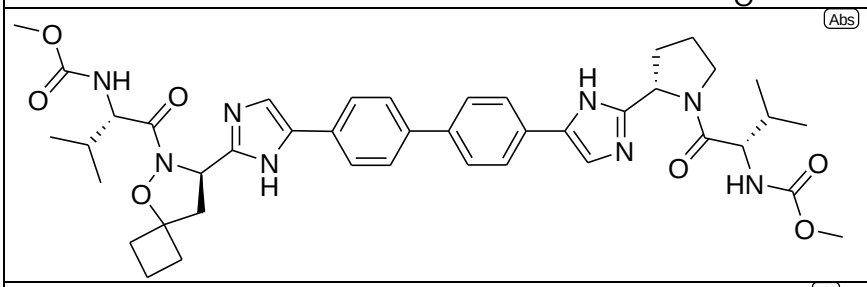
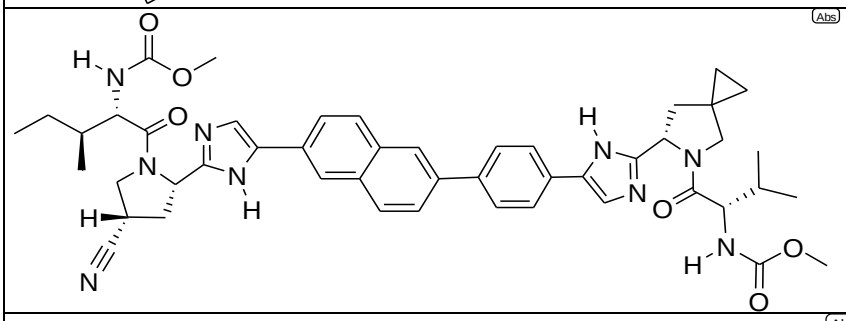
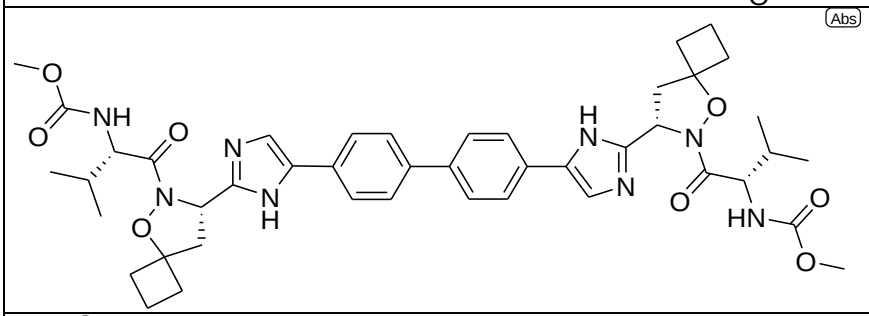
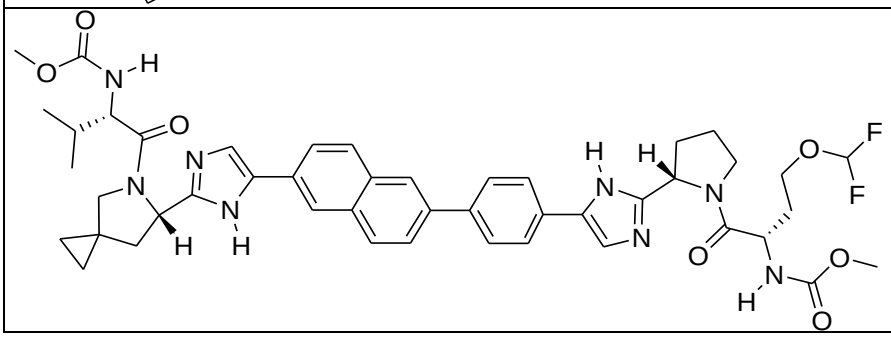
	0,0086
	0,0077
	0,0115
	0,0255
	0,009
	0,0048
	0,0159

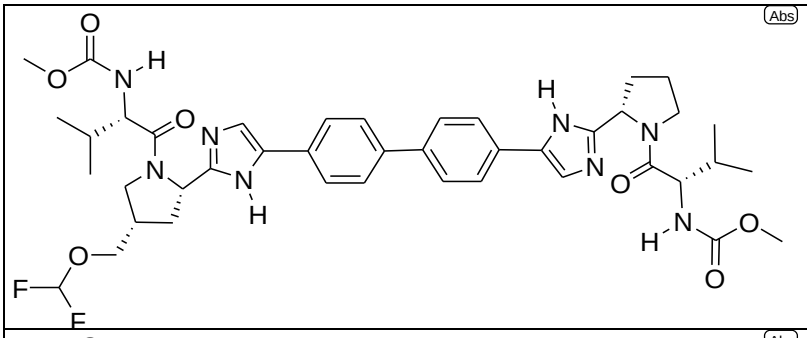
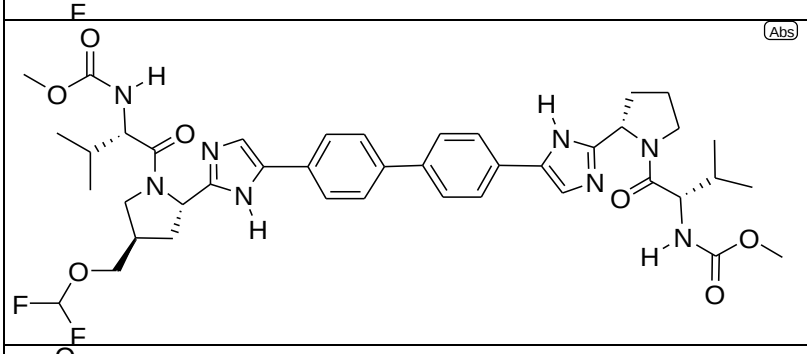
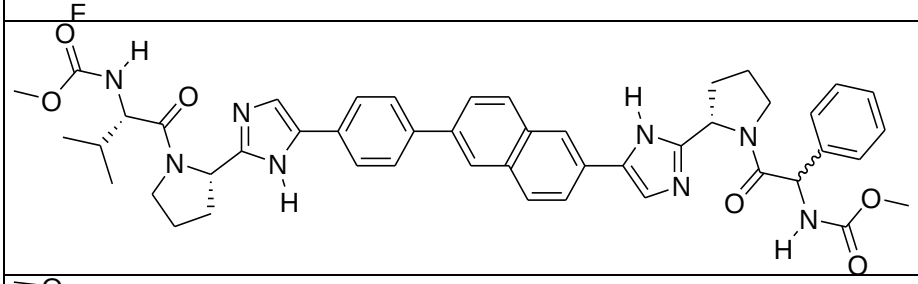
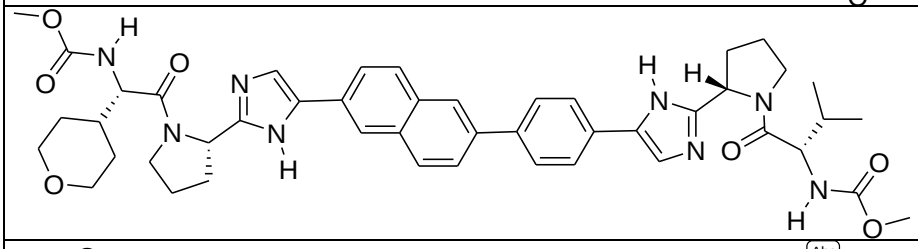
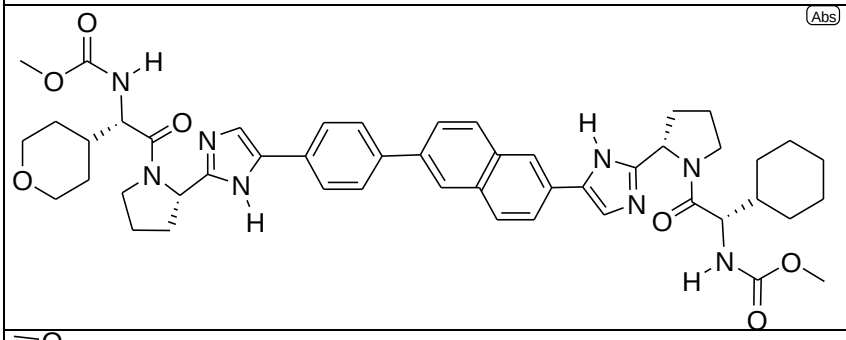
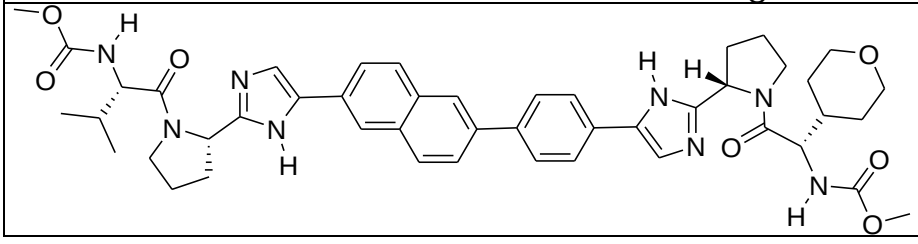
	0,0076
	0,0155
	0,0146
	0,014
	0,0534
	0,2865

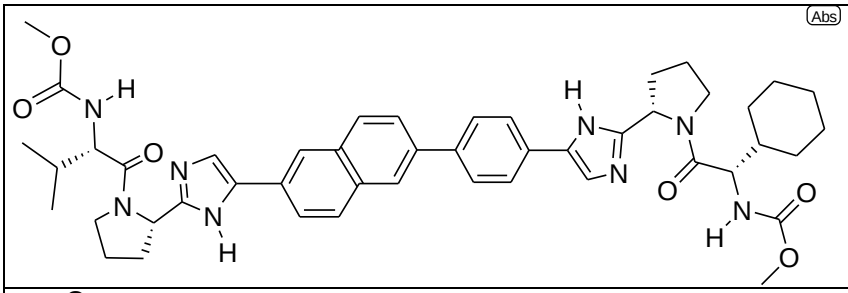
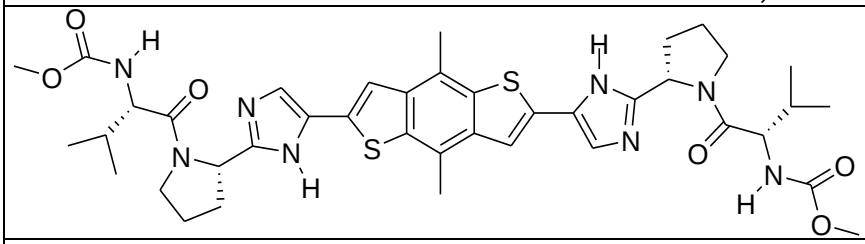
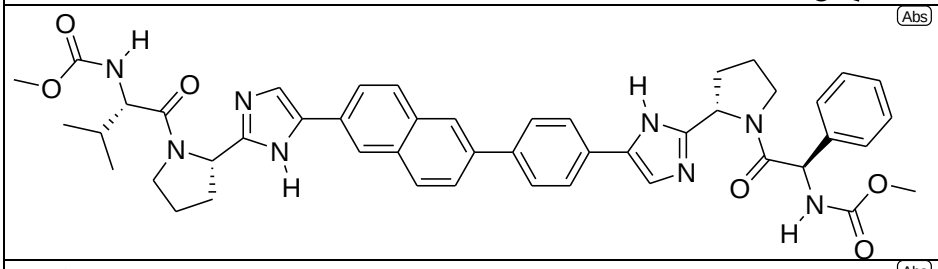
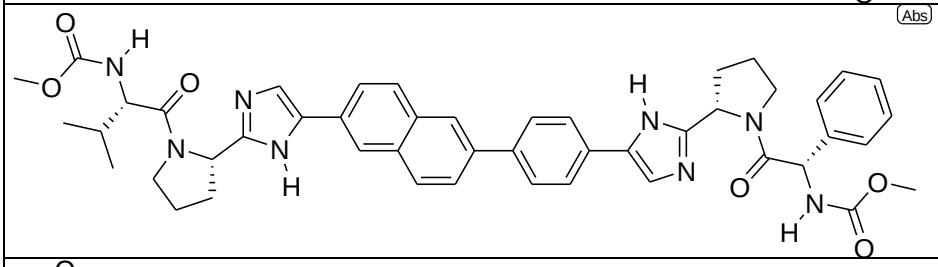
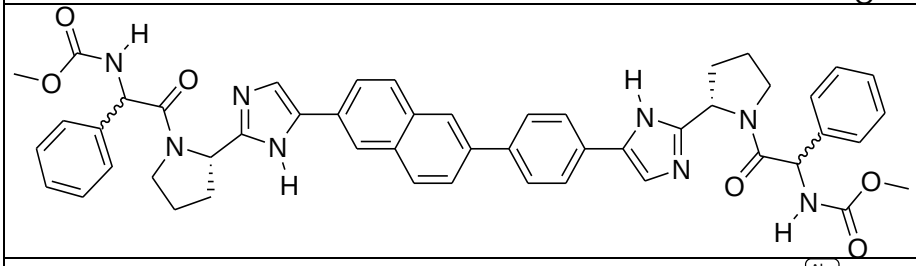
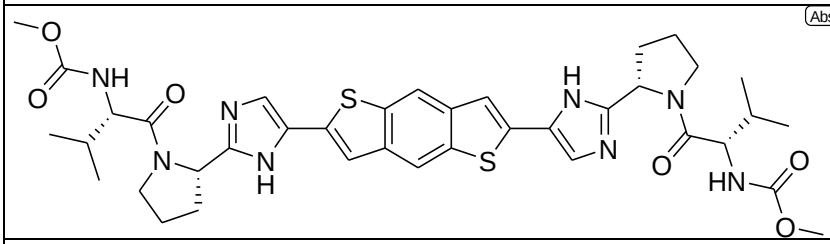
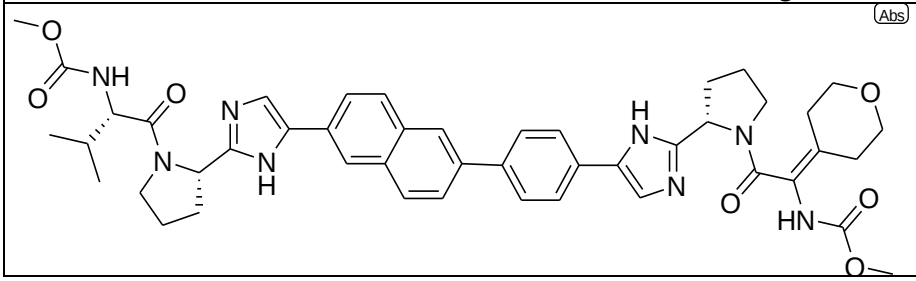
	0,008
	0,0201
	0,0071
	0,0261
	0,0114
	0,0073

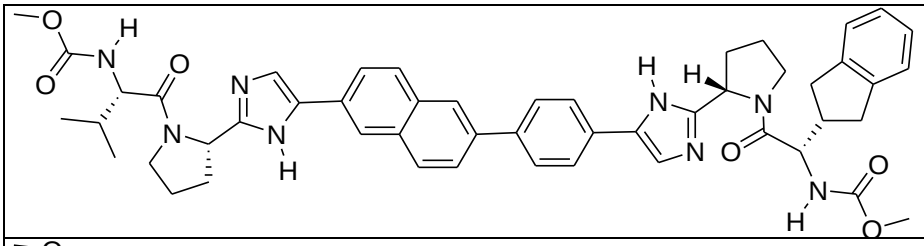
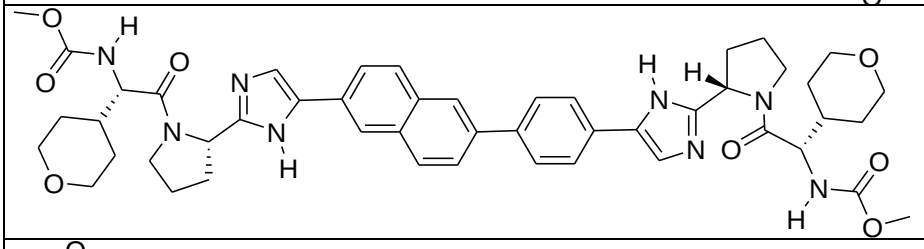
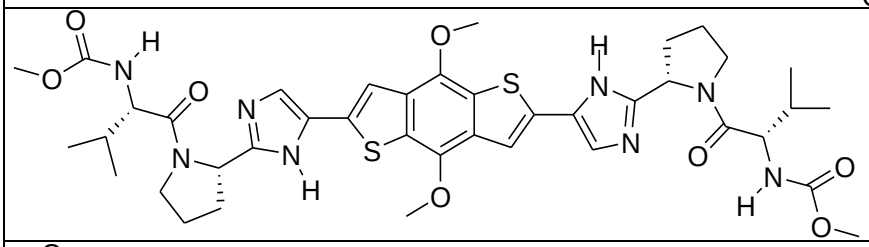
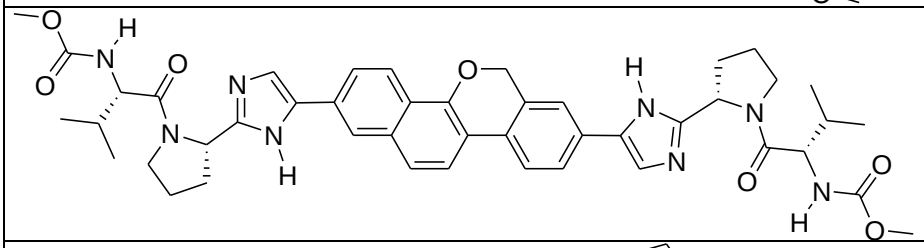
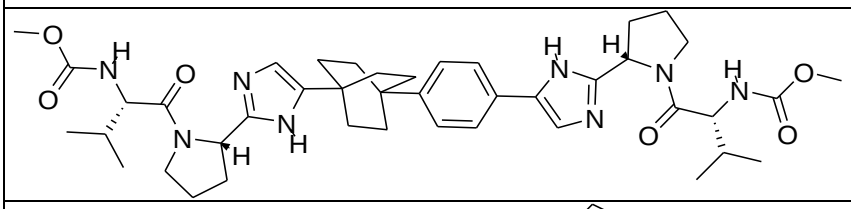
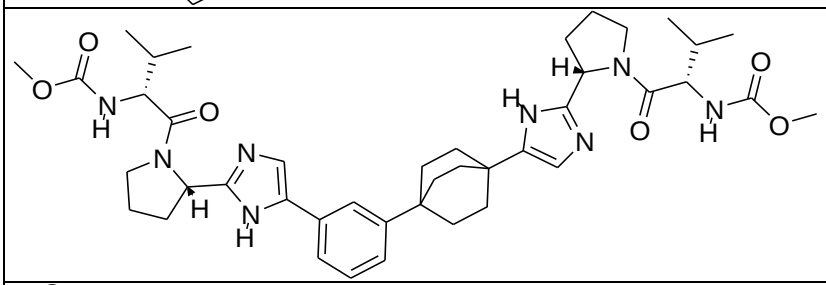
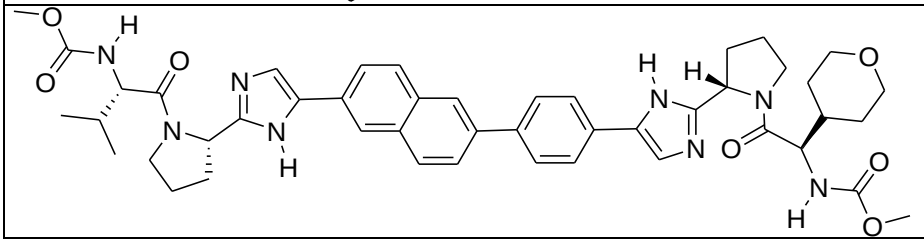
	0,0147
	0,0097
	0,0145
	0,0394
	0,0145
	0,0074
	0,04

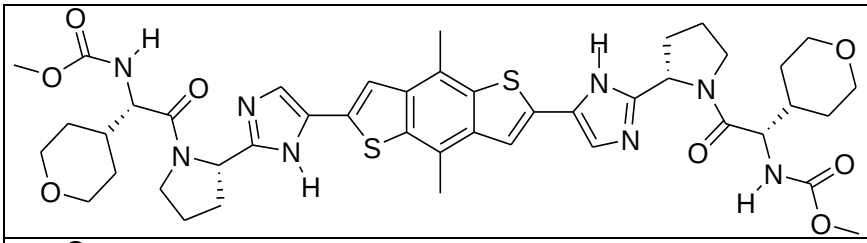
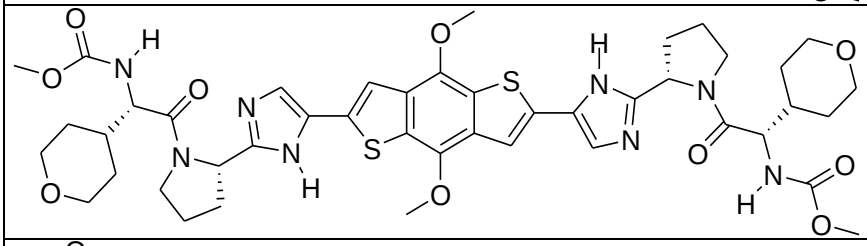
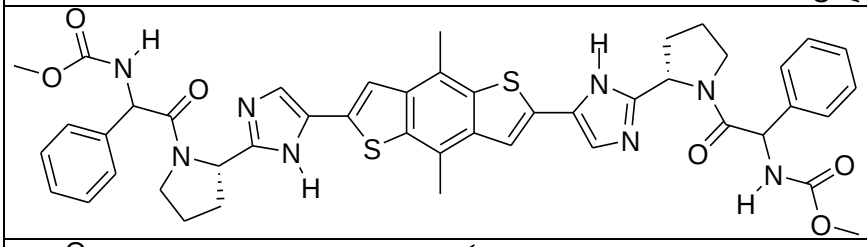
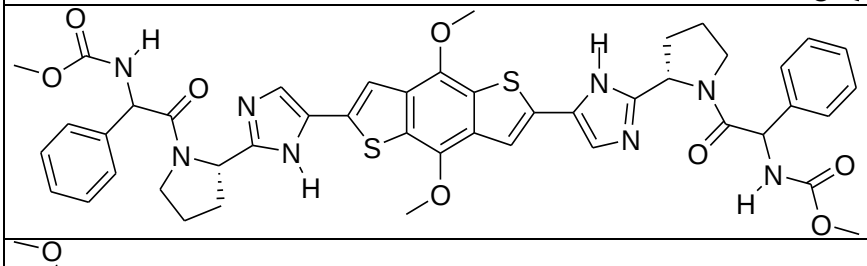
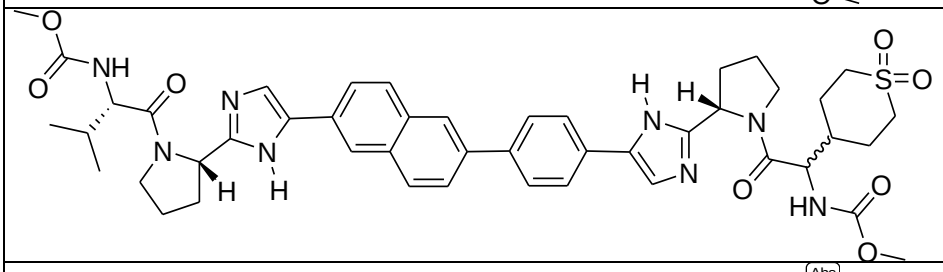
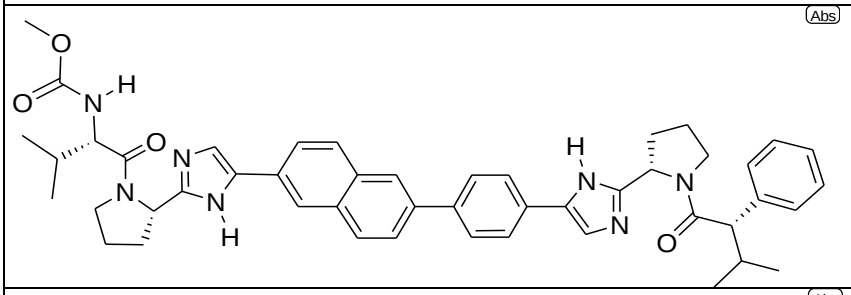
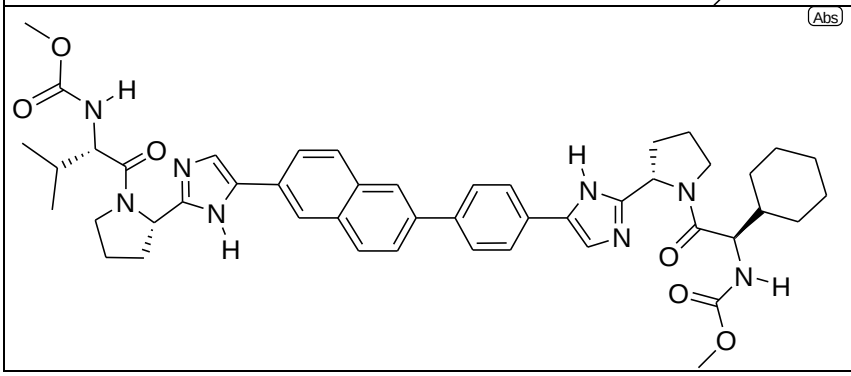
	0,0635
	0,0083
	0,0555
	0,1282
	0,5458
	0,0147
	0,0273

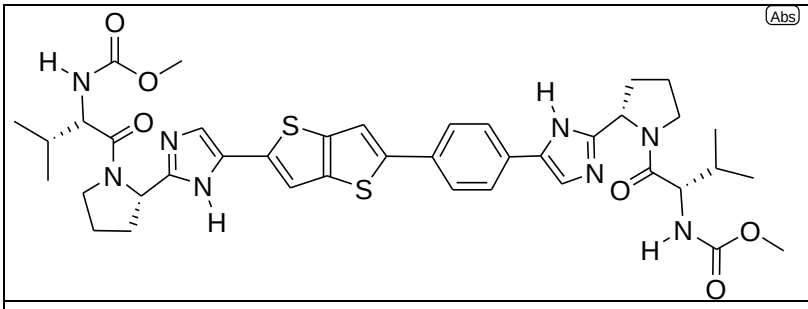
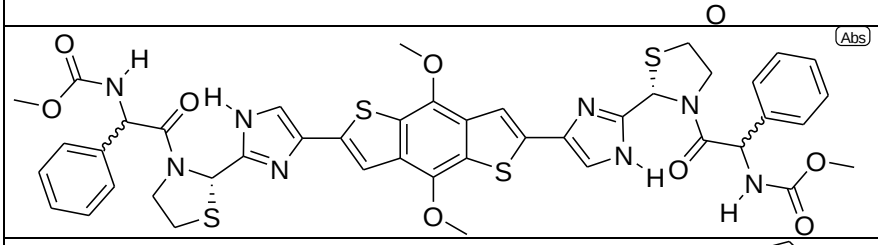
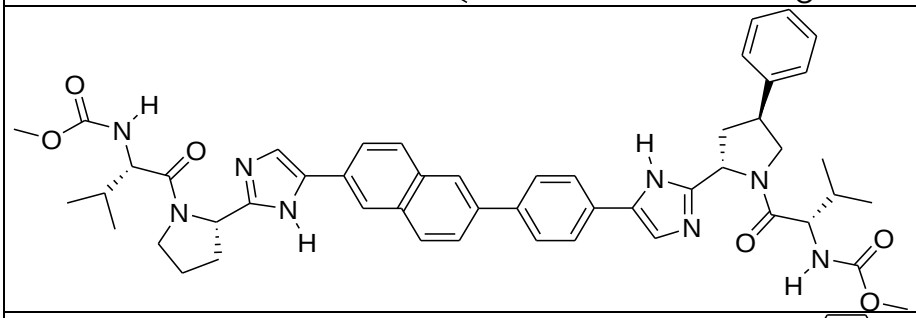
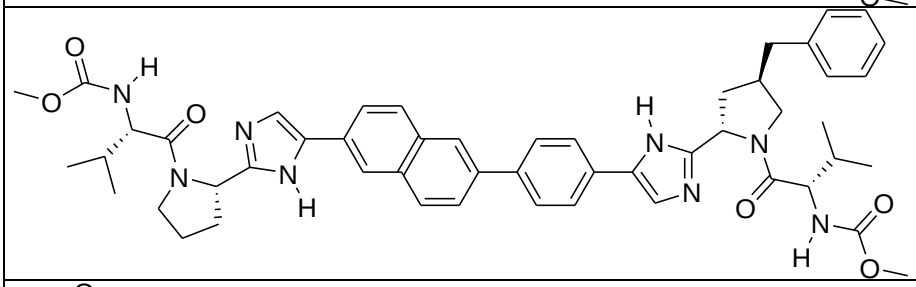
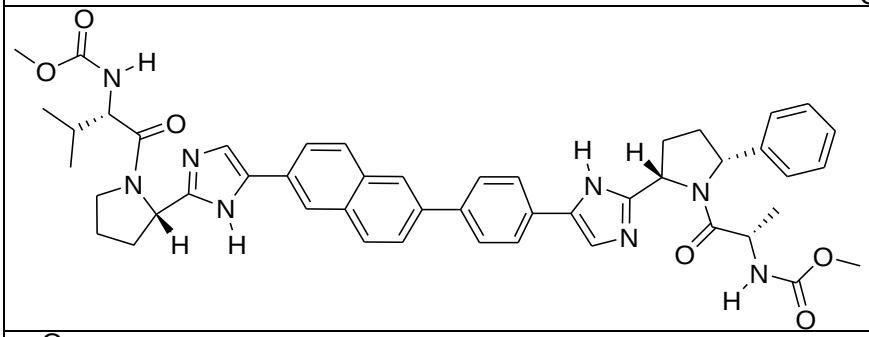
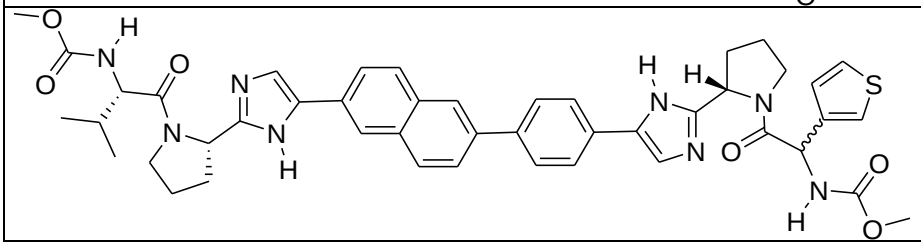
	0,0244
	0,1049
	0,1103
	0,01
	0,0054
	0,0052

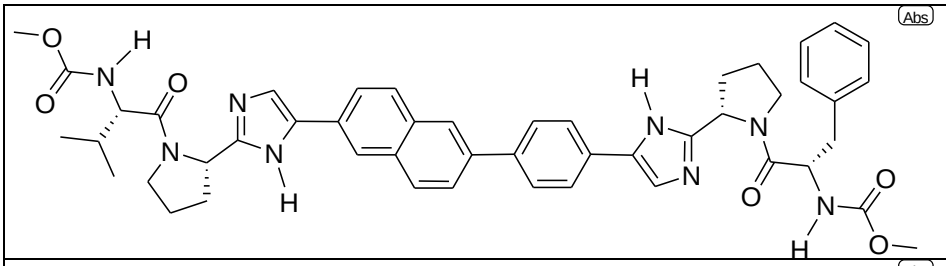
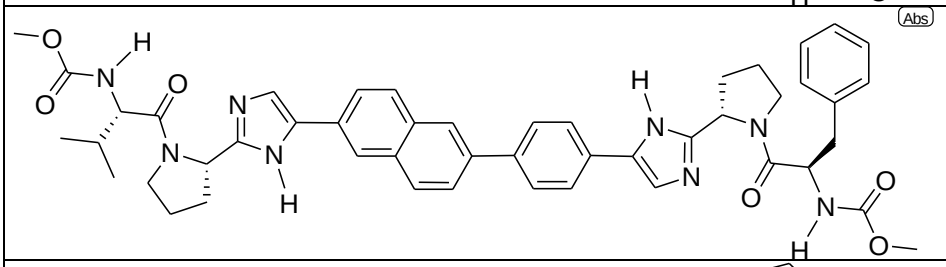
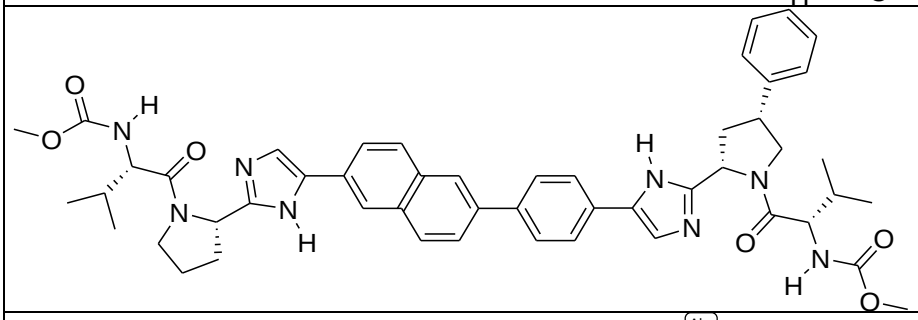
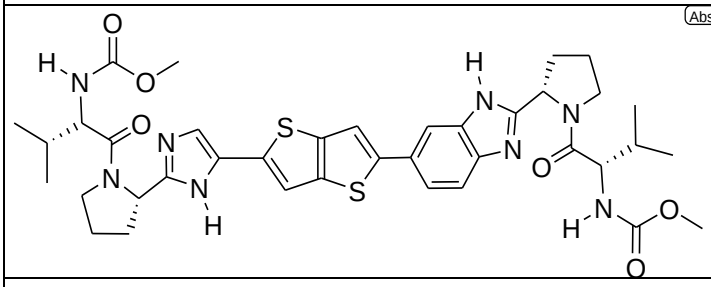
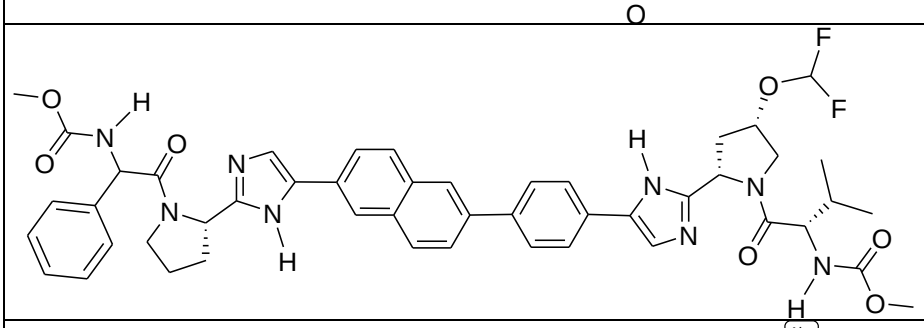
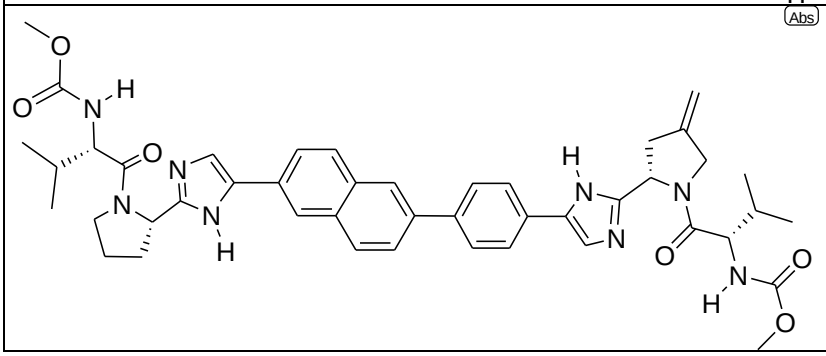
	0,015
	0,0129
	0,0092
	0,0193
	0,0116
	0,0131

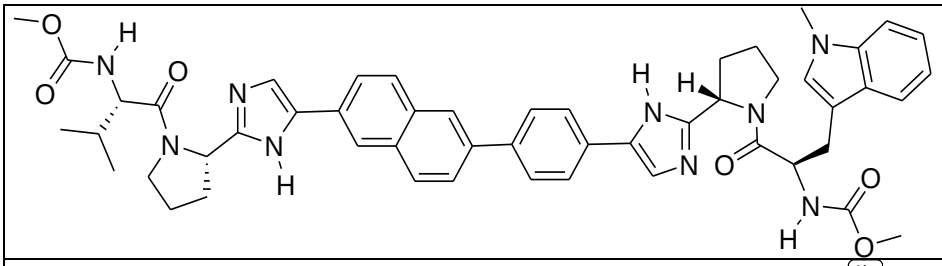
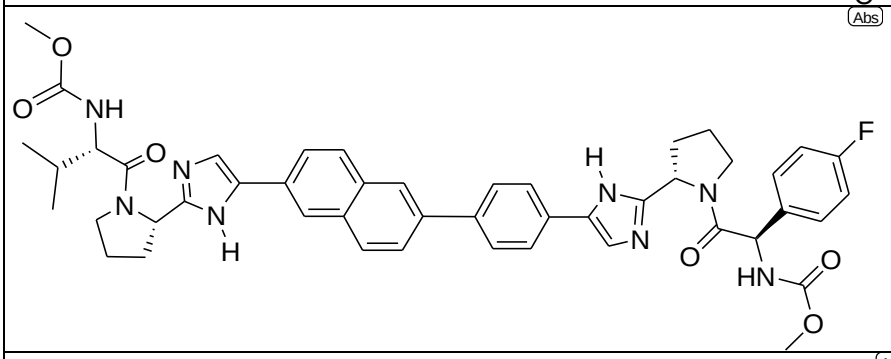
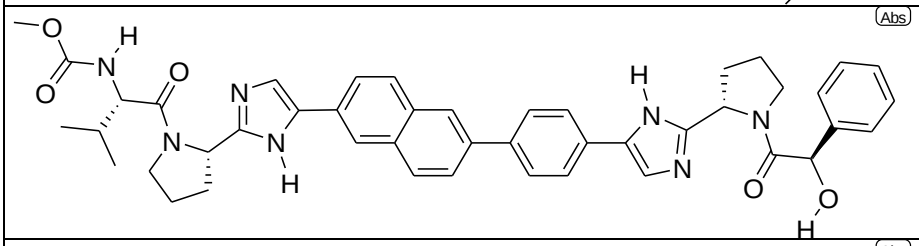
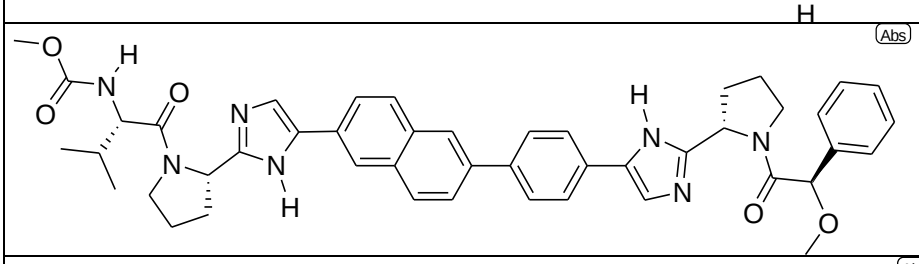
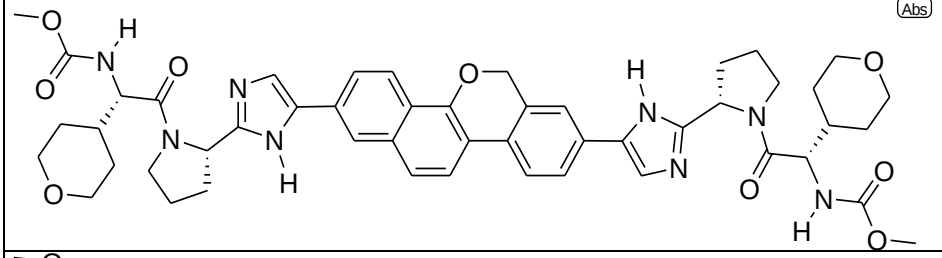
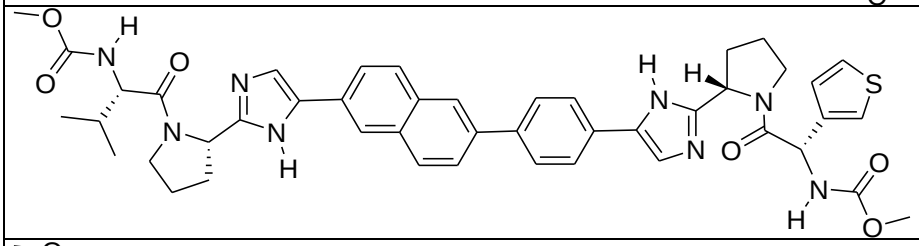
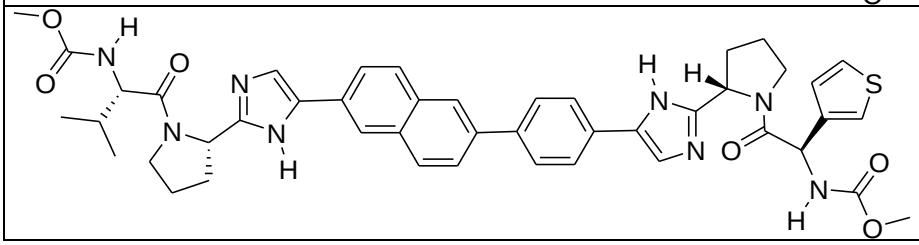
	0,0092
	0,0166
	0,0081
	0,0272
	0,0228
	0,0077
	0,0483

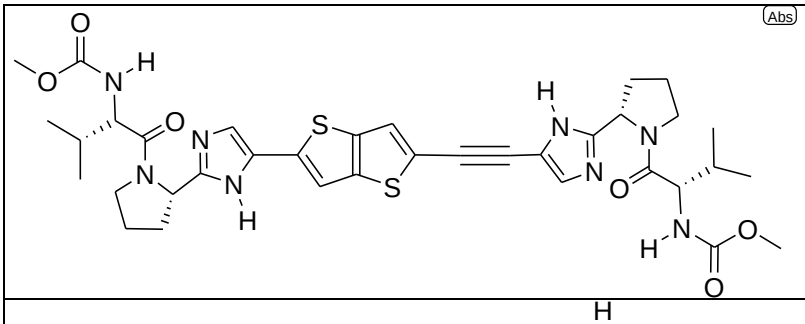
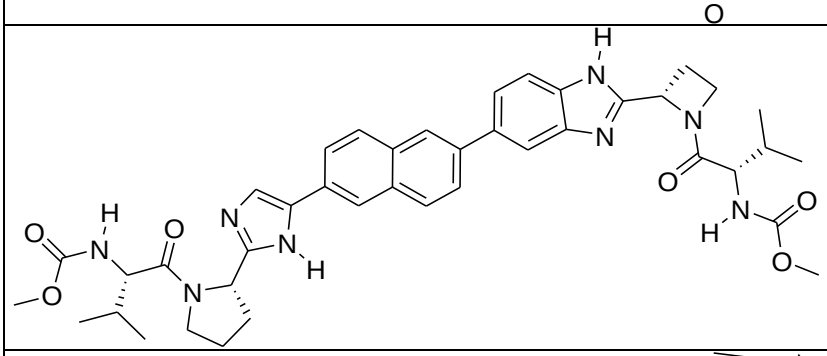
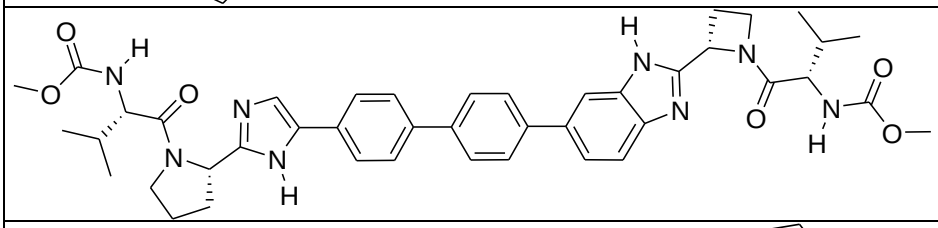
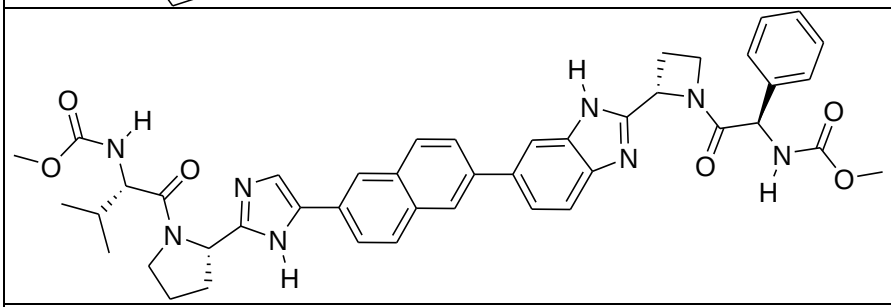
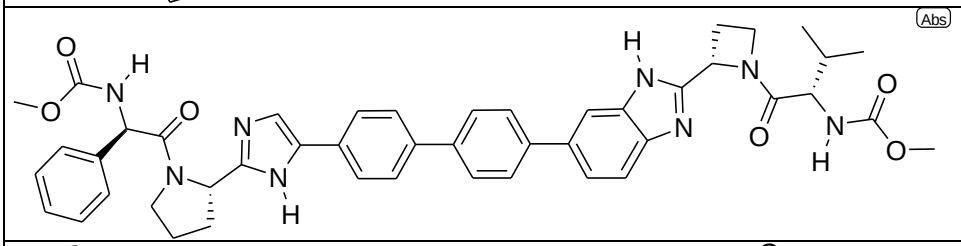
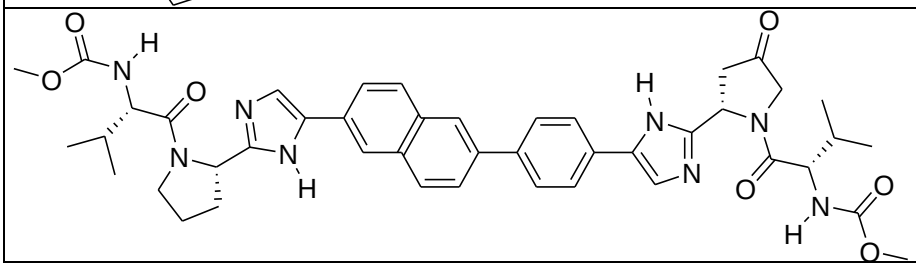
	0,0104
	0,0686
	0,0161
	0,0044
	39,7293
	44,4
	0,1709

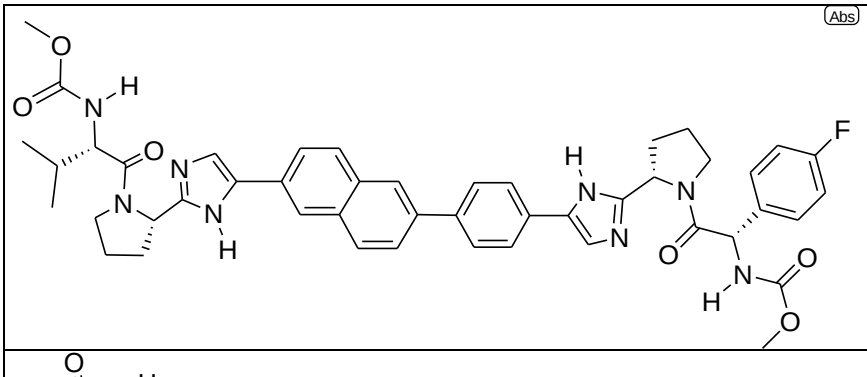
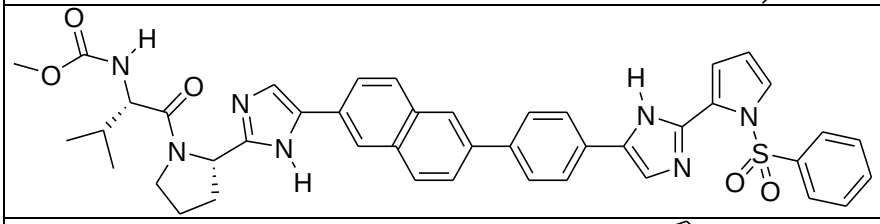
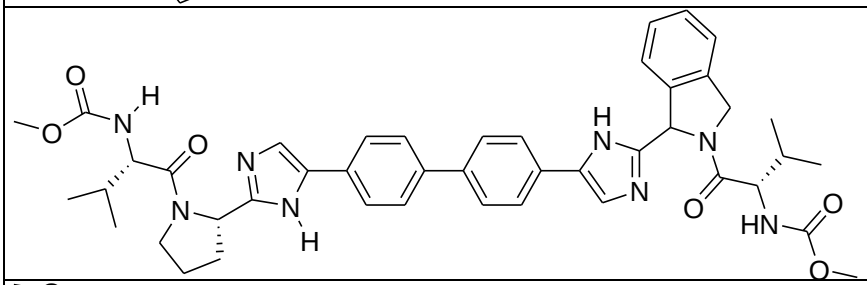
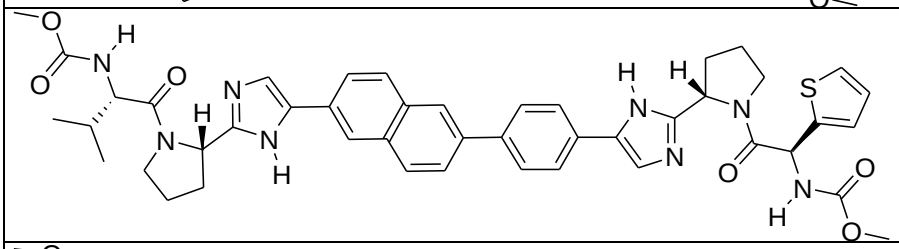
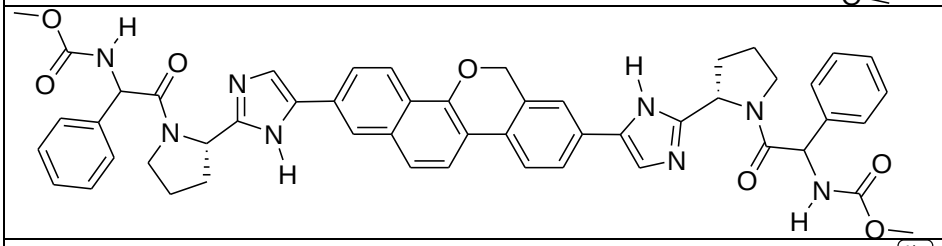
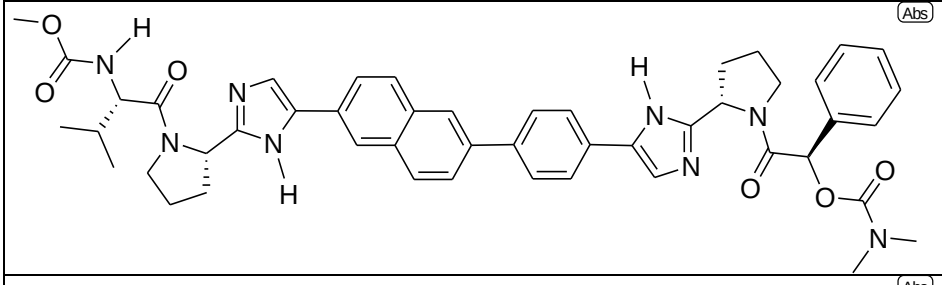
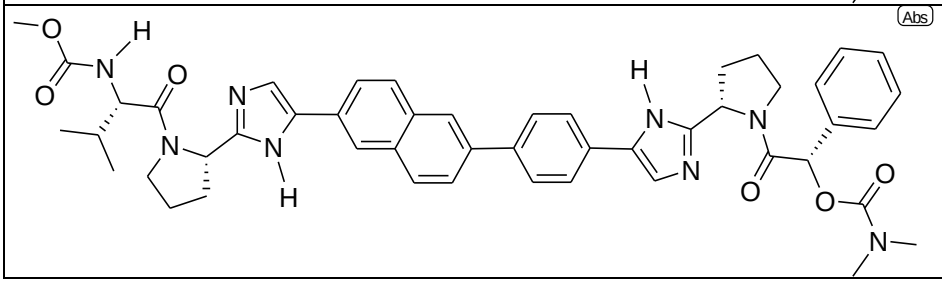
	0,1062
	0,419
	0,0214
	0,0262
	0,1354
	0,0112
	0,0972

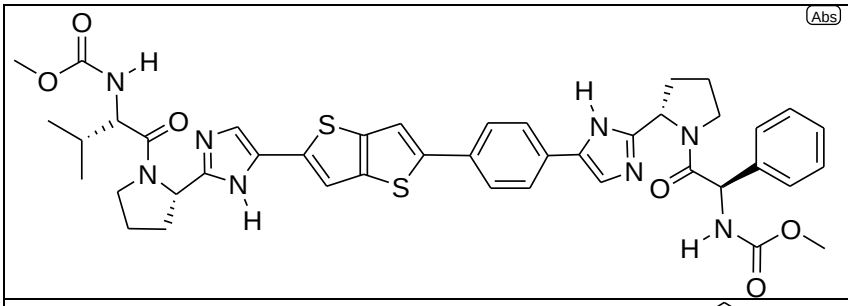
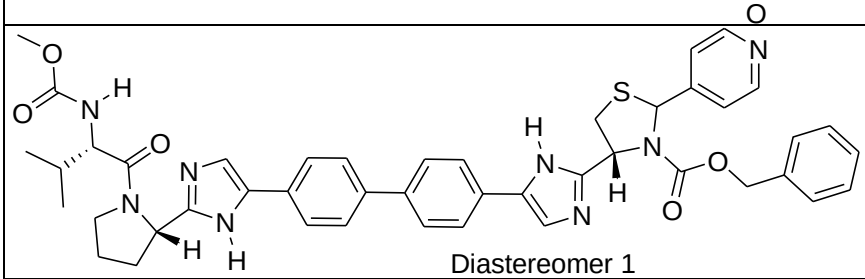
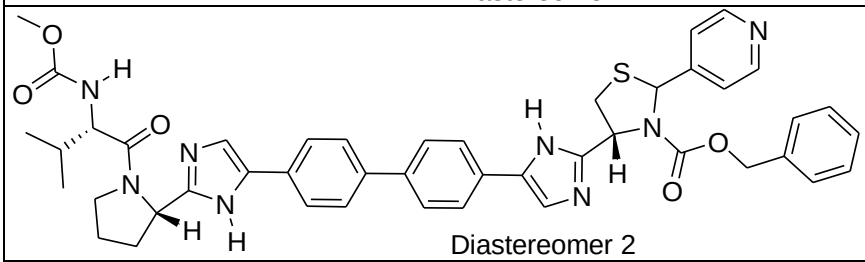
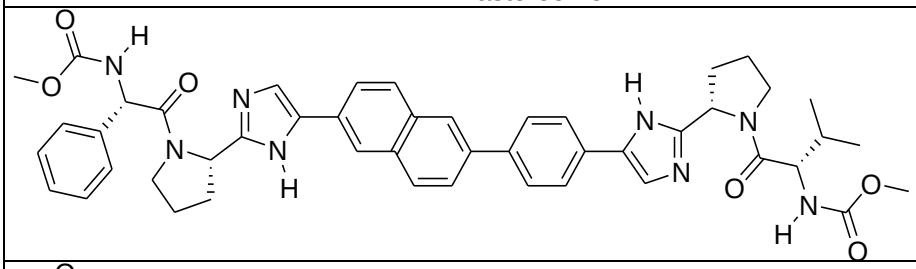
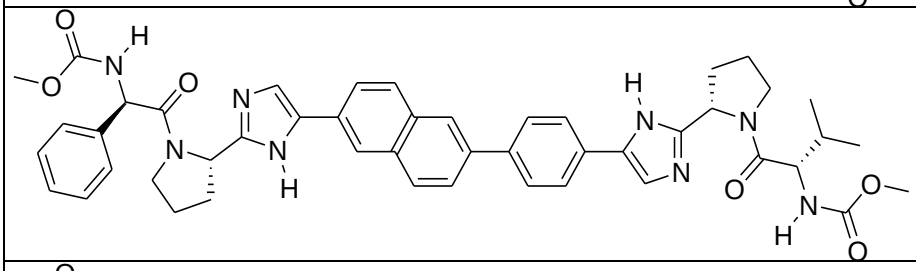
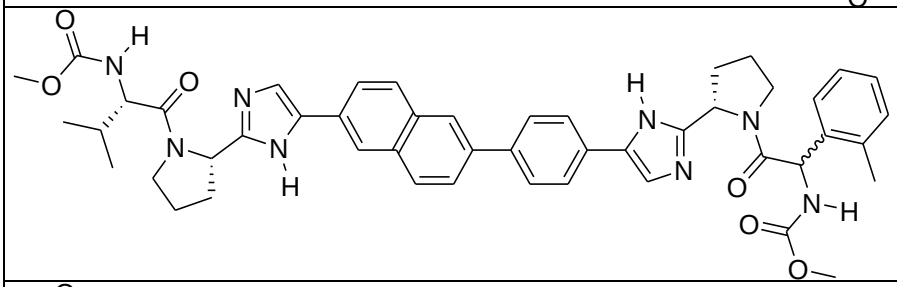
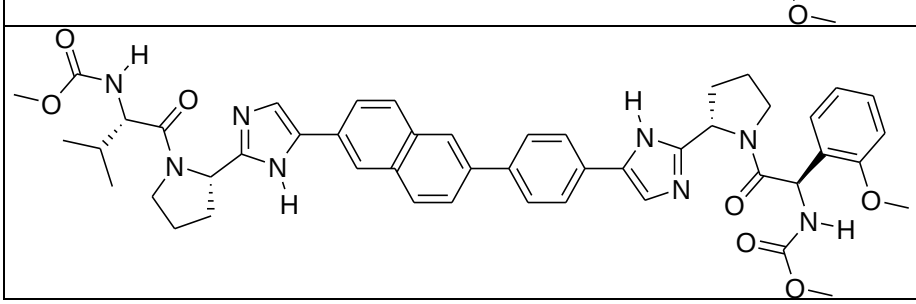
	0,0129
	4,3733
	0,0724
	0,014
	0,7879
	0,0197

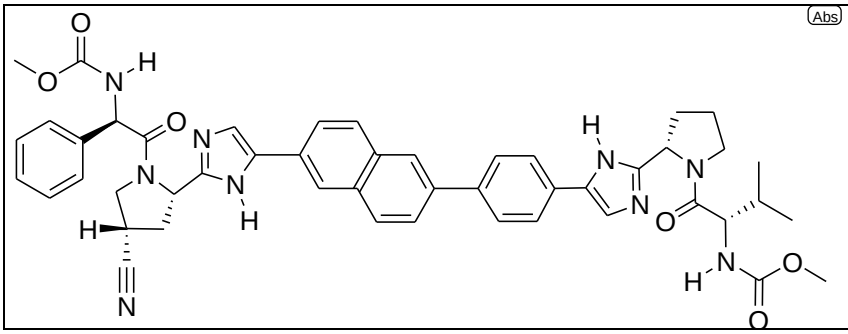
	0,0181
	0,858
	0,0189
	0,0229
	0,0171
	0,0113

	6,1793
	0,0142
	0,0097
	0,0163
	0,0417
	0,0906
	0,0157

	0,0503
	0,026
	0,0282
	0,07
	0,0195
	0,0103

	0,043
	24,0657
	0,0414
	0,0262
	0,0275
	0,0083
	0,0794

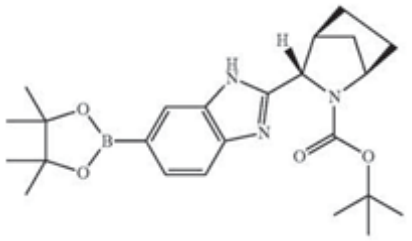
	0,0059
 Diastereomer 1	0,0765
 Diastereomer 2	0,0209
	0,0305
	0,0083
	0,0117
	0,0073

	0,0097

Всі публікації, патенти та патентні документи включені в даний опис шляхом посилання, так, якщо б вони були окремо включені шляхом посилання. Даний винахід описано із зазначенням різних конкретних та кращих варіантів здійснення та методик. Однак слід розуміти, що можливі численні варіації і модифікації, що не виходять за межі суті та обсягу даного винаходу.

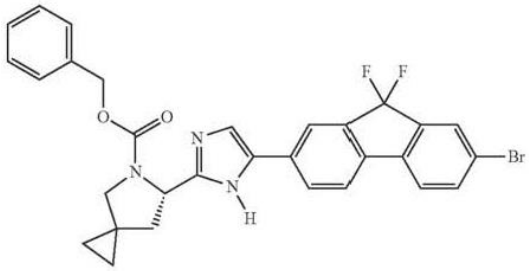
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули:



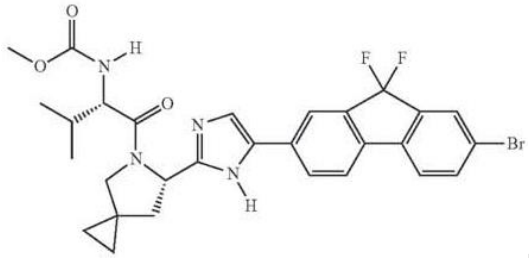
.

2. Сполука формули:



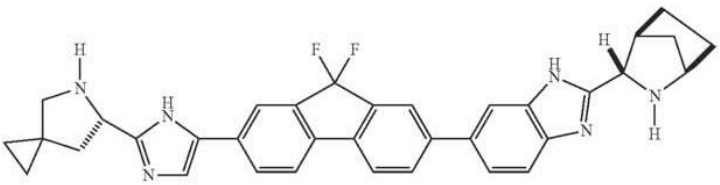
.

3. Сполука формули:



.

4. Сполука формули:



.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП “Український інститут інтелектуальної власності”, вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601