



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119437** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

| | |
|---|---|
| <p>(21) Номер заявки: а 2015 07807</p> <p>(22) Дата подання заявки: 16.11.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.06.2019</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: , 61/560,654</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: , 16.11.2011</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: , US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.11.2015, Бюл.№ 21</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2019, Бюл.№ 12</p> <p>(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): а201306068, 16.11.2012</p> | <p>(72) Винахідник(и): Бейкон Елізабет М. (US), Коттелл Джеромі Дж. (US), Катана Ешлі Енн (US), Кейто Дерріл (US), Кріговські Еван С. (US), Лінк Джон О. (US), Тейлор Джеймс (US), Тран Чінх В'єт (US), Трехо Мартін Тереса Алехандра (US), Ян Чжен-Ю (US), Ципфель Шейла (US)</p> <p>(73) Власник(и): ГАЙЛІД ФАРМАССЕТ ЕЛЕЛСІ, c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2012/068234 A2, 24.05.2012 WO 2011/066241 A1, 03.06.2011 WO 2011/028596 A1, 10.03.2011 WO 2010/062821 A1, 03.06.2010 WO 2010/096777 A1, 26.08.2010 WO 2011/087740 A1, 21.07.2011</p> |
|---|---|

(54) ПРОТИВІРУСНІ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

Винахід стосується противірусних сполук, композицій, що містять такі сполуки, і терапевтичних способів, які включають введення таких сполук, а також способів і проміжних продуктів, які використовуються для отримання таких сполук.

UA 119437 C2

ПРОТИВІРУСНІ СПОЛУКИ

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Ця заявка пред'являє свої вимоги згідно з § 119 (е) тому 35 Зведення законів США щодо пріоритету по заявці на патент США з тимчасовим номером заявки 61/560,654, зареєстрованої 16 листопада 2011 року, яка в повному обсязі включена до цієї заявки шляхом даного посилання.

ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

Гепатит С вважається хронічною вірусною хворобою печінки, що характеризується захворюванням печінки. Попри те, що ліки для лікування печінки мають широке застосування і засвідчили свою ефективність, токсичність та інші побічні ефекти обмежують їх корисність. Інгібітори вірусу гепатиту С (HCV) є корисними для обмеження розвитку та прогресування інфекції HCV, а також у діагностичних тестах на HCV.

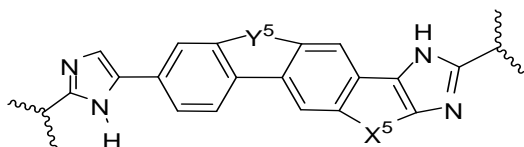
Існує потреба в нових терапевтичних агентах HCV. Зокрема, існує потреба у терапевтичних агентах HCV, які відзначаються широкою активністю проти генотипів HCV (наприклад, генотипів 1a, 1b, 2a, 3a, 4a). Існує також особлива потреба в агентах, які є менш сприйнятливими до вірусного опору. Мутації резистентності до інгібіторів були описані стосовно HCV NS5A для генотипів 1a і 1b у "Антимікробних агентах і хіміотерапії", (Antimicrobial Agents and Chemotherapy), вересень 2010 року, Т. 54, С. 3641 - 3650.

КОРОТКИЙ ОПИС СУТІ ВІНАХОДУ

В одному з варіантів винахід забезпечує сполуку за винаходом, яка є сполукою формули (I):

$$E^{1a} - V^{1a} - C(=O) - P^{1a} - W^{1a} - P^{1b} - C(=O) - V^{1b} - E^{1b}, (I)$$

де:
 W^{1a} є



і W^{1a} є необов'язково заміщеним однією або кількома групами, незалежно вибраними з галогену, алкілу, галогеналкілу, або ціано;

Y^5 є $-O-CH_2-$, або $-CH_2-O-$, X^5 є $-CH_2-CH_2-$ або $-CH=CH-$;

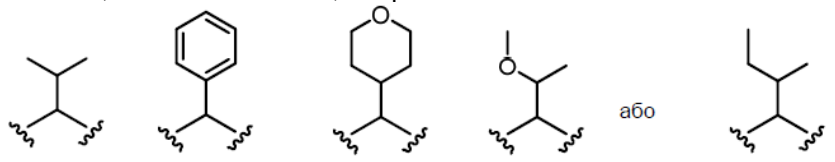
E^{1a} є $-N(H)(\text{алкоксикарбонілом})$, $-N(H)(\text{циклоалкілкарбонілом})$ або $-$

$N(H)(\text{циклоалкілоксикарбонілом})$, або $E^{1a}-V^{1a}$ взяті разом є R^{9a} ;

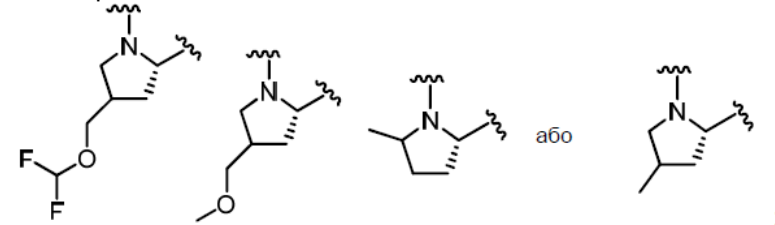
E^{1b} є $-N(H)(\text{алкоксикарбонілом})$, $-N(H)(\text{циклоалкілкарбонілом})$ або $-$

$N(H)(\text{циклоалкілоксикарбонілом})$, або $E^{1b}-V^{1b}$, взяті разом є R^{9b} ;

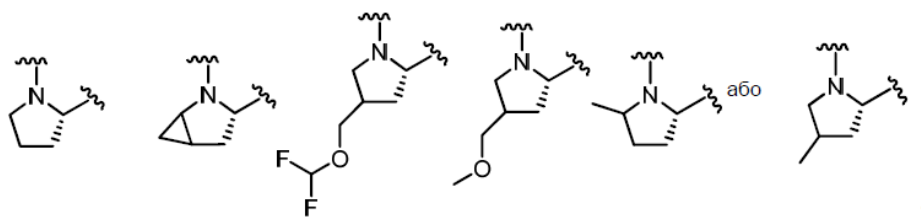
V^{1a} і V^{1b} , кожен незалежно, вибрані з:



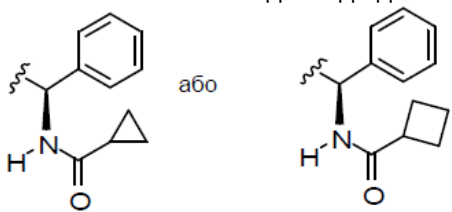
P^{1a} вибраний з:



P^{1b} вибраний з:



R^{9a} і R^{9b} є незалежно одне від одного:



або їх фармацевтично прийнятна сіль або проліки.

5 Винахід також забезпечує збагачені ізотопами сполуки, які є сполуками за винаходом, що містять збагачений ізотоп в одному або декількох положеннях у сполуці.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, що містить сполуку за винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль або проліки, і принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

10 Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію для застосування при лікуванні гепатиту С (HCV). В одному з варіантів композиція включає принаймні один додатковий терапевтичний агент для лікування HCV. В одному з варіантів цей терапевтичний агент вибрано з рибавіруну, інгібітору протеази NS3, нуклеозидного або нуклеотидного інгібітору полімерази NS5B HCV, інгібітору альфа-глюкозидази 1, гепатопротектору, ненуклеозидного інгібітору полімерази HCV, або їх комбінацій. В одному з варіантів композиція також містить нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор полімерази NS5B HCV. В одному з варіантів нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор полімерази NS5B HCV вибрано з рибавіруну, вірамідину, левовіруну, L-нуклеозиду або ізаторибіну.

20 В одному з варіантів забезпечується фармацевтична композиція, що містить сполуку, як описано у цій заявці, і принаймні один нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор полімерази NS5B HCV, і принаймні один фармацевтично прийнятний носій. В одному варіанті композиція додатково містить інтерферон, пегільований інтерферон, рибавірин або їх комбінації. В одному варіанті сполука є сполукою, проілюстрованою у прикладі PY. В одному з варіантів нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор полімерази NS5B HCV є софосбувіром.

25 Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка додатково містить інтерферон або пегільований інтерферон.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка додатково містить аналог нуклеозиду.

30 Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, у якій зазначений аналог нуклеозиду вибраний з рибавіруну, вірамідину, левовіруну, L-нуклеозиду та ізаторибіну, і зазначений інтерферон є α -інтерфероном або пегільованим α -інтерфероном.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування гепатиту С, причому зазначений спосіб включає введення пацієнту-людині фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за винаходом.

35 Даний винахід також забезпечує спосіб інгібування HCV, що включає введення ссавцю, який страждає на стан, пов'язаний з активністю HCV, кількості сполуки за винаходом, ефективною для інгібування HCV.

40 Даний винахід також забезпечує сполуку за винаходом для застосування в медичній терапії (наприклад, для застосування при інгібуванні активності HCV або для лікування стану, пов'язаного з активністю HCV), а також застосування сполуки за винаходом для виготовлення лікарського засобу, придатного для інгібування HCV або лікування стану, пов'язаного з активністю HCV у ссавця.

45 Даний винахід також забезпечує способи синтезу і нові проміжні сполуки, описані тут, які є придатними для отримання сполук даного винаходу. Деякі зі сполук за винаходом є придатними для отримання інших сполук даного винаходу.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує сполуку за винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль або проліки, для використання при профілактичному або терапевтичному лікуванні гепатиту С та розладу, пов'язаного з гепатитом С.

50 В іншому аспекті даний винахід забезпечує спосіб інгібування активності HCV у зразку, що включає обробку зразка сполукою за винаходом.

Було встановлено, що сполуки за формулою (I) мають корисну активність проти генотипів 1 HCV. Крім того, деякі сполуки за формулою (I) мають значну активність проти резистентних штамів в GT1.

Відповідно, деякі сполуки за формулою (I) мають корисні фармакологічні властивості, які

роблять їх придатними для забезпечення поточної потреби у HCV-агентах з такими корисними властивостями.

В одному варіанті винахід забезпечує сполуку, яка має поліпшені інгібуючі або фармакокінетичні властивості, в тому числі підвищену активність проти розвитку вірусної резистентності, поліпшену біодоступність при пероральному введенні, вищу активність (наприклад, для інгібування активності HCV) або подовжений ефективний період напіврозпаду *in vivo*. Деякі сполуки за винаходом можуть мати менше побічних ефектів, менш складні режими дозування, або бути перорально активними.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Далі буде зроблене детальне посилання на певні варіанти втілення винаходу, приклади яких проілюстровані на супроводжувальних структурах і формулах. Хоча винахід буде описаний в поєднанні з перерахованими варіантами втілення, слід розуміти, що вони не призначені для обмеження винаходу цими варіантами. Навпаки, винахід охоплює всі альтернативи, модифікації та еквіваленти, які можуть бути включені в обсяг даного винаходу, як визначено у варіантах втілення.

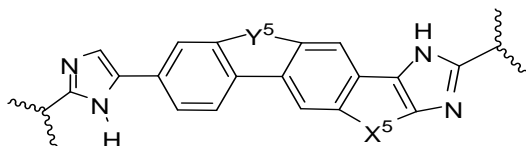
Сполуки

Сполуки за винаходом виключають досі відомі сполуки. Тим не менш, у межах винаходу використовуються сполуки, які раніше не були відомі, як такі, що мають противірусні властивості, для противірусних цілей (наприклад, для отримання противірусного ефекту у тварини). Що стосується Сполучених Штатів, сполуки або композиції тут виключають сполуки, які передбачені згідно § 102 тому 35 Зведення законів США, або які є очевидними відповідно до § 103 тому 35 Зведення законів США.

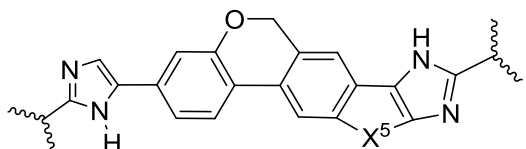
Кожного разу, коли сполука, описана у цьому документі, є заміщеною більш ніж одним з тієї ж самої зазначеної групи, наприклад, "R₁" або "A³", то слід розуміти, що групи можуть бути однаковими або різними, тобто кожна група є незалежно вибраною.

"Відсутня" - Деякі групи визначені таким чином, що вони можуть бути відсутні. Коли група відсутня, вона стає стиковим зв'язком. Дві групи, які могли б бути з'єднані з цією відсутньою групою, з'єднуються одне з одним через зв'язок.

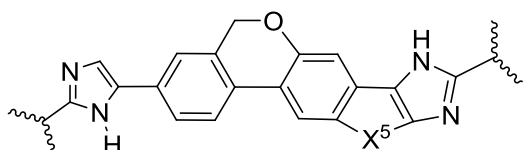
Групи "P" (наприклад, P^{1a} і P^{1b}) визначені для формули (I) тут, мають один зв'язок з -C(=O)- за формулою (I) і один зв'язок з групою W^{1a}. Слід розуміти, що азот групи P приєднаний до -C(=O)- групи за формулою (I), а вуглець групи P приєднаний до групи W^{1a}.



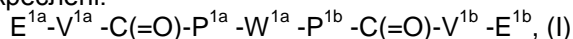
У групі W^{1a} присутня група Y⁵. Коли така група Y⁵ є визначеною як група -O-CH₂-, або -CH₂-O-, такі групи Y⁵ мають спрямованість. Група Y⁵ приєднана до групи W^{1a} в такій ж спрямованості зліва направо, що і кожна зображена. Так, наприклад, коли Y⁵ є -O-CH₂-, мається на увазі безпосередньо наступна структура:



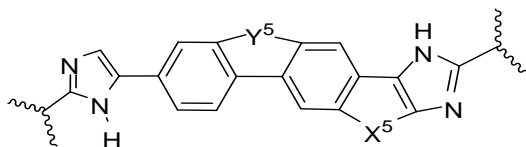
Наприклад, коли Y⁵ є -CH₂-O-, мається на увазі безпосередньо наступна структура:



У структурі I, група W^{1a} має спрямованість зліва направо, як зображено на I та W^{1a}, як вони накреслені.



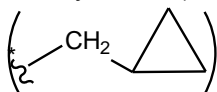
де:
W^{1a} є



5

Наприклад, група P^{1a} приєднана до групи імідазолу W^{1a}, а група P^{1b} приєднана до пентациклічної кільцевої системи W^{1a}.

"Алкіл" є нормальними, вторинними, третинними або циклічними атомами вуглецю C_{1-C18}, що містять вуглеводень. Прикладами є метил (Me, -CH₃), етил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропіл (n-Pr, н-пропіл, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропіл (i-Pr, і-пропіл, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-Bu, н-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропіл (i-Bu, і-бутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (s-Bu, s-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропіл (t-Bu, t-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (н-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₃), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-диметил-2-бутил(-



20 CH(CH₃)C(CH₃)₃, і циклопропілметил

"Алкеніл" є нормальними, вторинними, третинними або циклічними атомами вуглецю C_{2-C18}, що містять вуглеводень, з принаймні однією ділянкою ненасиченості, тобто вуглець-вуглецевим, sp² подвійним зв'язком. Приклади включають, але не обмежуються, етилен або вініл (-CH=CH₂), аліл (-CH₂CH=CH₂), циклопентеніл (-C₅H₇), і 5-гексеніл (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

"Алкініл" є нормальними, вторинними, третинними або циклічними атомами вуглецю C_{2-C18}, що містять вуглеводень, з принаймні однією ділянкою ненасиченості, тобто вуглець-вуглецевим, sp потрійним зв'язком. Приклади включають, але не обмежуються, ацетиленові (-C≡CH) і пропаргіл (-CH₂C≡CH).

"Алкілен" стосується насиченого, з розгалуженим або прямим ланцюгом, або циклічного вуглеводневого радикалу, що містить 1-18 атомів вуглецю, і має два одновалентні радикальні центри, отриманих шляхом видалення двох атомів водню з одного й того ж або двох різних атомів вуглецю від вихідного алкану. Типові алкіленові радикали включають, але не обмежуються, метилен (-CH₂-), 1,2-етил(-CH₂CH₂-), 1,3-пропіл (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутил(-CH₂CH₂CH₂CH₂-) та їм подібні.

"Алкенілен" стосується насиченого, з розгалуженим або прямим ланцюгом, або циклічного вуглеводневого радикалу, що містить 2-18 атомів вуглецю, і має два одновалентні радикальні центри, отриманих шляхом видалення двох атомів водню з одного й того ж або двох різних атомів вуглецю від вихідного алкену. Типові радикали алкенілену включають, але не обмежуються, 1,2-етилен (-CH=CH-).

"Алкінілен" стосується насиченого, з розгалуженим або прямим ланцюгом, або циклічного вуглеводневого радикалу, що містить 2-18 атомів вуглецю, і має два одновалентні радикальні центри, отриманих шляхом видалення двох атомів водню з одного й того ж або двох різних атомів вуглецю від вихідного алкіну. Типові радикали алкінілену включають, але не обмежуються, ацетилен (-C≡C-), пропаргіл (-CH₂C≡C-) і 4-пентиніл (-CH₂CH₂CH₂C≡CH).

Термін "алкокси" або "алкілокси", який використовується тут, стосується алкільної групи, приєднаної до основної частини молекули через атом кисню.

Термін "алкоксикарбоніл", який використовується тут, стосується алкокси групи, приєднаної до основної частини молекули через карбонільну групу.

50 Термін "циклоалкіл", який використовується тут, означає насичену моноциклічну вуглеводневу кільцеву систему, яка має від трьох до семи атомів вуглецю, і нуль гетероатомів. Репрезентативні приклади циклоалкільних груп включають, але не обмежуються, циклопропіл, циклопентил і циклогексил. Циклоалкільні групи за даним винаходом необов'язково заміщені одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з алкокси,

алкілу, арилу, ціано, галогену, галогеналкокси, галогеналкілу, гетероциклілу, гідрокси, гідроксіалкілу, нітро та $-NR^xR^y$, де арил і гетероцикліл необов'язково додатково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з алкокси, алкілу, ціано, галогену, галогеналкокси, галогеналкілу, гідрокси та нітро.

5 Термін "циклоалкілкарбоніл", який використовується тут, стосується циклоалкільної групи, приєднаної до основної частини молекули через карбонільну групу.

Термін "циклоалкілокси", який використовується тут, стосується циклоалкільної групи, приєднаної до основної частини молекули через атом кисню.

10 Термін "циклоалкілоксикарбоніл", який використовується тут, стосується циклоалкілоксигрупи, приєднаної до основної частини молекули через карбонільну групу.

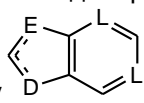
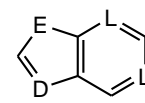
"Арил" означає одновалентний ароматичний вуглеводневий радикал з 6-20 атомами вуглецю, отриманий шляхом видалення одного атома водню від одного атома вуглецю вихідної ароматичної кільцевої системи. Типові арильні групи включають, але не обмежуються, радикали, утворені з бензолу, заміщеного бензолу, нафталіну, антрацену, біфенілу, тощо.

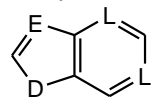
15 "Арилалкіл" стосується ациклічного алкільного радикалу, в якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, типово з кінцевим або sp^3 атомом вуглецю, є заміщеним арильним радикалом. Типові арилалкільні групи включають, але не обмежуються, бензил, 2-фенілетан-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл, нафтобензил, 2-нафтофенілетан-1-іл, тощо. Арилалкільна група включає від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкільний фрагмент, що включає алканільну, алкенільну або алкінільну групи, арилалкільної групи, містить від 1 до 6 атомів вуглецю, і арильний фрагмент містить від 5 до 14 атомів вуглецю.

20 "Заміщений алкіл", "заміщений арил" і "заміщений арилалкіл" означає алкіл, арил і арилалкіл, відповідно, в яких один або більше атомів водню, кожен незалежно, замінені неводневим замісником. Типові замісники включають, але не обмежуються, галоген (наприклад, F, Cl, Br, I), -R, -OR, -SR, -NR₂, -CF₃, -CCl₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -N(R)C(=O)R, -C(=O)R, -OC(=O)R, -C(O)OR, -C(=O)NRR, -S(=O)R, -S(=O)₂OR, -(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NRR, а кожен R є незалежно - H, алкілом, арилом, арилалкілом або гетероциклом. Алкіленові, алкеніленові і алкініленові групи також можуть бути зміщені аналогічним чином.

25 Термін "необов'язково заміщений" стосовно певної частини сполуки за формулою I (наприклад, необов'язково заміщена арильна група) стосується частини, що містить 0, 1, 2 або більше замісників.

Символ "-----" в кільцевій структурі означає, що зв'язок є одинарним або подвійним зв'язком.

У прикладі, що не має обмежувального характеру  може бути  або



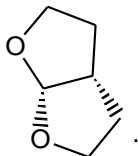
35 "Галогеналкіл", який використовується тут, включає алкільну групу, заміщену одним або кількома атомами галогену (наприклад, F, Cl, Br або I). Репрезентативні приклади галогеналкілу включають трифторметил, 2,2,2-трифторетил і 2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)етил.

40 "Гетероцикл" або "гетероцикліл", який використовується тут, включає як приклад, а не обмеження, ці гетероцикли, описані у "Принципах сучасної гетероциклічної хімії" (Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, WA Benjamin, Нью-Йорк, 1968), зокрема, глави 1, 3, 4, 6, 7 і 9; "Хімія гетероциклічних сполук, Серія монографій" (The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs, John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1950 по теперішній час), зокрема Томи 13, 14, 16, 19, і 28, і J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. В одному конкретному варіанті "гетероцикл" включає в себе "карбоцикл", як визначено тут, в якому один або більше

45 (наприклад, 1, 2, 3 або 4) атомів вуглецю були замінені на гетероатом (наприклад, O, N або S). Термін гетероцикл також включає "гетероарил", який є гетероциклом, де принаймні одне з гетероциклічних кілець є ароматичним.

Приклади гетероциклів включають, як приклад, а не обмеження, піридил, дигідропіридил, тетрагідропіридил (піперидил), тiazоліл, тетрагідротіофеніл, окиснений сіркою тетрагідротіофеніл, піримідиніл, фураніл, тієніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофураніл, тіанафталеніл, індоліл, індоленіл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазол, піперидиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, 2-піролідоніл, піролініл, тетрагідрофураніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, октагідроізохінолініл, азокініл, триазиніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 2H,6H-1,5,2-дитіазиніл, тієніл, тіантрєніл, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, феноксантеніл, 2H-піроліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридазиніл, індолізініл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, 4H-хінолізініл,

фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалін, хіназолініл, цінолініл, птеридиніл, 4Н-карбазоліл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, піримідиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, фуразаніл, феноксазиніл, ізохроманіл, хроманіл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперазиніл, індолініл, ізоіндолініл, хіноклідініл, морфолініл, оксазолідиніл, бензотриазоліл, бензизоксазоліл, оксиндоліл, бензоксазолініл, ізатіанол і біс-тетрагідрофураніл:



Як приклад, а не обмеження, гетероцикли, зв'язані вуглецем, є пов'язаними 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, в 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 ацетидину, в положенні 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 хіноліну або положенні 1, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 ізохіноліну. Ще більш типово гетероцикли, зв'язані вуглецем, 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, а не обмеження, гетероцикли, зв'язані азотом, є пов'язаними в положенні 1 азиридину, ацетидину, піролу, піролідіну, 2-піроліну, 3-піроліну, імідазолу, імідазолідинілу, 2-імідазоліну, 3-імідазоліну, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індоліну, 1Н-індазолу, у положенні 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, положенні 4 морфоліну і положенні 9 карбазолу або β-карболіну. Ще більш типово, гетероцикли, зв'язані азотом, включають 1-азиридил, 1-ацетедил, 1-піроліл, 1-імідазоліл, 1-піразоліл і 1-піперидиніл.

"Карбоцикл" стосується насиченого, ненасиченого або ароматичного кільця, що має близько 25 атомів вуглецю. Типово, карбоцикл має від 3 до 7 атомів вуглецю у якості моноциклу, близько від 7 до 12 атомів вуглецю як біцикл, і близько до 25 атомів вуглецю як поліцикл. Моноциклічні карбоцикли типово мають від 3 до 6 кільцевих атомів, ще більш типово від 5 або 6 кільцевих атомів. Біциклічні карбоцикли типово мають від 7 до 12 кільцевих атомів, наприклад, розташованих у вигляді біцикло [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6], системи або 9 або 10 кільцевих атомів, розташованих у вигляді біцикло [5,6] або [6,6] системи. Термін "карбоцикл" включає в себе "циклоалкіл", який є насиченим або ненасиченим карбоциклом. Приклади моноциклічних карбоциклів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопентил-1-еніл, 1-циклопентил-2-еніл, 1-циклопентил-3-еніл, циклогексил, 1-циклогексен-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл, 1-циклогекс-3-еніл, феніл, спірил і нафтил.

Термін "аміно", який використовується тут, стосується -NH₂.

Термін "хіральний" стосується молекул, які мають властивість накладання дзеркального партнера, тоді як термін "ахіральний" стосується молекул, що накладаються на їх дзеркального партнера.

Термін "стереоізомери" стосується сполук, які мають ідентичний хімічний склад, але відрізняються за розташуванням атомів або груп у просторі.

"Діастереомер" стосується стереоізомеру з двома або більше центрами хіральності, і чий молекули не є дзеркальними відображеннями одне одного. Діастереомери мають різні фізичні властивості, наприклад, температуру плавлення, температуру кипіння, спектральні властивості та реакційну здатність. Суміші діастереомерів може розділятися шляхом аналітичних процедур з високою роздільною здатністю, таких як електрофорез і хроматографія.

"Енантіомери" стосуються двох стереоізомерів сполуки, які є дзеркальними відображеннями одне одного, що не накладаються.

Термін "лікування" або "лікувати" в тій мірі, в якій він стосується хвороби або стану, включає запобігання виникненню захворювання або стану, інгібування захворювання або стану, усунення захворювання або стану, і/або полегшення одного або більше симптомів захворювання або стану.

Стереохімічні визначення та умовні позначення, які використовуються тут, як правило, відповідають "Словнику хімічних термінів" (1984 р.) С.П. Паркера, видавництва "McGraw-Hill" (S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms) компанії "McGraw-Hill Book Company",

Нью-Йорк, та "Стереохімії органічних сполук" (1994 р.) Еліїл. Е., і Вілен, С., (Eliel, E. and Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds*) видавництва "John Wiley & Sons, Inc", Нью-Йорк. Багато органічних сполук існують в оптично активних формах, тобто вони мають здатність обертати площину лінійно поляризованого світла. При описі оптично активної сполуки префікси (D і L) або (R і S) використовуються для позначення абсолютної конфігурації молекули щодо її хірального центра(ів). Префікси d і l або (+) і (-) використовуються для позначення знака обертання лінійно поляризованого світла сполукою, причому (-) або 1 означає, що сполука є лівообертальною. Сполука з префіксом (+) або d є правообертальною. Для даної хімічної структури ці стереоізомери є ідентичними, за винятком того, що вони є дзеркальними відображеннями одне одного. Конкретний стереоізомер може також називатися енантіомером, а суміш таких ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш енантіомерів у співвідношенні 50:50 називають рацемічною сумішшю або рацематом, яка може виникнути за відсутності стереоселекції або стереоспецифічності в хімічній реакції або процесі. Терміни "рацемічна суміш" і "рацемат" стосуються еквімолярної суміші двох енантіомерних видів, позбавленої оптичної активності. Винахід включає всі стереоізомери сполук, описаних тут.

Проліки

Термін "проліки", який використовується тут, стосується будь-якої сполуки, яка при введенні в біологічну систему генерує сполуку за винаходом, що інгібує активність HCV ("активна інгібуюча сполука"). Сполука може бути утворена з проліків в результаті: (I) спонтанної хімічної реакції(ій), (II), каталізованої ферментом хімічної реакції(ій), (III), фотолізу і/або (IV), метаболічної хімічної реакції(ій).

"Фрагмент проліків" стосується лабільної функціональної групи, яка відділяється від активної інгібуючої сполуки в процесі обміну речовин, системно, всередині клітини, шляхом гідролізу, ферментативного розщеплення, або будь-яким іншим процесом (Бунгаард, Ганс, "Розробка та застосування проліків" в "Підручнику з розробки та створення лікарських засобів" (1991)) (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, стор. 113-191). Ферменти, які наділені механізмом ферментативної активації сполук проліків за винаходом, включають, але не обмежуються, амідази, естерази, мікробні ферменти, фосфоліпази, холінестерази та фосфази. Фрагменти проліків можуть сприяти підвищенню розчинності, поглинання і ліпофільності для оптимізації доставки лікарських засобів, біодоступності та ефективності. Фрагмент проліків може включати активний метаболіт або сам препарат.

Приклади фрагментів проліків включають гідролітично чутливі або лабільні складні ефіри ацилоксиметилу $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{99}$ і карбонати ацилоксиметилу $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{99}$, де R^{99} є C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 заміщений алкіл, C_6 - C_{20} арил або C_6 - C_{20} заміщений арил. Складний ефір ацилоксіалкілу вперше був використаний як стратегія проліків для карбонових кислот, а потім застосовувався до фосфатів та фосфонатів Фаркухаром та співавт. (Farquhar et al.) (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; також патенти США № № 4816570, 4968788, 5663159 і 5792756. Згодом, складний ефір ацилоксіалкілу використовувався для перенесення фосфонових кислот через клітинні мембрани і для підвищення біодоступності. Близький варіант складного ефіру ацилоксіалкілу, складний ефір алкоксикарбонілоксіалкілу (карбонат) може також підвищити біодоступність при пероральному введенні як фрагменту проліків у сполуках комбінацій за винаходом. Прикладом складного ефіру ацилоксиметилу є півалоїлоксиметокси, (POM)- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Прикладом фрагменту проліків карбонату ацилоксиметилу є півалоїлоксиметилкарбонат (POC)- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Арилові ефіри фосфорних груп, зокрема, складні фенілові ефіри, як повідомляється, підвищують біодоступність при пероральному введенні (De Lombaert et al. (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). Складні фенілові ефіри, що містять ортофосфат складного ефіру карбонової кислоти також були описані (Khamnei and Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). Складні бензилові ефіри, як повідомляється, генерують вихідні фосфонові кислоти. У деяких випадках замісники в орто- або пара-положенні можуть прискорити гідроліз. Бензилові аналоги з ацильованим фенолом або алкільованим фенолом можуть генерувати фенольну сполуку під дією ферментів, наприклад, естераз, оксидаз і т. д., яка, у свою чергу, піддається розщепленню у бензильному С-О-зв'язку для отримання фосфорної кислоти і проміжного продукту хінонметиду. Приклади цього класу проліків описані Мітчелом та співавт. (Mitchell et al.) (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345; Glazier WO 91/19721. Крім того, були описані інші бензильні проліки, які містять групу, що містить складний ефір карбонової кислоти, приєднану до бензильного метилену (Glazier WO 91/19721). Проліки, що містять тіо-, як повідомляють, використовуються для внутрішньоклітинної доставки фосфонатних препаратів. Ці проефіри містять етілтіогрупу, в

якій тільки група є або етерифікованою ацильною групою або комбінована з іншою тількию групою для формування дисульфідів. Деетерифікація або зменшення дисульфідів генерує вільний тіопроміжний продукт, який згодом розпадається на фосфорну кислоту і епісульфід (Puech et al. (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958).

5 Захисні групи

У контексті даного опису захисні групи включають фрагменти проліків і хімічні захисні групи.

"Захисна група" стосується фрагменту сполуки, який маскує або змінює властивості функціональної групи або властивості сполуки в цілому. Хімічні захисні групи і стратегії захисту / зняття захисту є добре відомими в даній галузі техніки. Див, наприклад, "Захисні групи в органічній хімії", (Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Захисні групи часто використовуються для маскування реакційної здатності певних функціональних груп, для сприяння ефективності бажаних хімічних реакцій, наприклад, створення і розриву хімічних зв'язків упорядкованим і планомірним чином. Захист функціональних груп сполуки змінює інші фізичні властивості, крім реакційної здатності захищеної функціональної групи, такі як полярність, ліпофільність (гідрофобність) та інші властивості, які можливо виміряти за допомогою загальних аналітичних інструментів. Хімічно захищені проміжні продукти самі можуть бути біологічно активними або неактивними.

Захищені сполуки можуть також проявляти змінені, а в деяких випадках, оптимізовані властивості *in vitro* та *in vivo*, наприклад, проходження через клітинні мембрани і стійкість до ферментативного розкладання або секвестрації. У цій ролі, захищені сполуки із передбачуваним терапевтичним ефектом можуть називатися проліками. Інша функція захисної групи полягає в перетворенні вихідного препарату в проліки, причому вихідний лікарський засіб вивільнюється під час перетворення проліків *in vivo*. Оскільки активні проліки можуть бути поглинені більш ефективно, ніж вихідний препарат, проліки можуть мати більш високу активність *in vivo*, ніж вихідний препарат. Захисні групи видаляють або *in vitro*, у випадку хімічних проміжних продуктів, або *in vivo*, у випадку проліків. У випадку проміжних хімічних речовин, не так важливо, щоб отримані в результаті продукти після видалення захисної групи, наприклад, спирти, були фізіологічно прийнятними, хоча в цілому більш бажано, якщо продукти є фармакологічно нешкідливими.

Захисні групи є доступними, загально відомими і використовуваними, і, необов'язково, використовуються для запобігання побічним реакціям із захищеною групою в процесі синтезу, тобто маршрути або способи отримання сполук за винаходом. Здебільшого рішення про те, які групи захистити, коли це зробити, і природа хімічної захисної групи "PG" залежатиме від хімічного середовища реакції, що повинне бути захищене (наприклад, кислоти, лужні, окиснювальні, відновлювальні або інші умови), і передбачуваного напрямку синтезу. PG не повинні бути, і зазвичай не є, такими ж, якщо сполуку заміщено кількома PG. Загалом, PG буде використовуватися для захисту функціональних груп, таких як карбоксил, гідроксил, тіо- або аміногрупи, і тим самим, для запобігання побічним реакціям або іншим чином для сприяння синтетичній ефективності. Порядок видалення захисної групи для отримання вільних незащитених груп залежить від передбачуваного напрямку синтезу та умов реакції, які можуть виникнути, і може відбуватися в будь-якому порядку, як визначено фахівцем у даній галузі.

Різні функціональні групи сполук за винаходом можуть бути захищені. Наприклад, захисні групи для груп -ОН (як то гідроксил, карбонова кислота, фосфонова кислота або інші функції) включають в себе "складноефірні або ефір-формуючі групи". Складноефірні або ефір-формуючі групи здатні функціонувати в якості хімічних захисних груп у схемах синтезу, викладених в даному документі. Проте, деякі гідроксильні і тіо-захисні групи не є ні складноефірними, ні ефір-формуючими групами, як буде зрозуміло фахівцям в даній галузі, і включені до амідів, що обговорюються нижче.

Дуже велика кількість гідроксильних захисних груп та амідоформуючих груп і відповідних хімічних реакцій розщеплення описані в "Захисних групах в органічному синтезі" (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene")). Дивіться також працю "Захисні групи" (Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)), що включена як посилання у повному обсязі. Зокрема Глава 1, Захисні групи: Огляд, стор 1-20, Глава 2, Гідроксильні захисні групи, стор. 21-94, Глава 3, Діольні захисні групи, стор. 95-117, Глава 4, Карбоксильні захисні групи, стор. 118 - 154, Глава 5, Карбонільні захисні групи, стор. 155-184. Щодо захисних груп для карбонової кислоти, фосфонової кислоти, фосфонату, сульфокислоти та інших захисних груп для кислот дивіться "Greene", як викладено нижче.

Як приклад, а не обмеження, змінні, описані тут можуть бути рекурсивними замісниками у деяких варіантах. Типово, кожна з них може незалежно зустрічатися 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14,

13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 або 0 разів у даному варіанті. Більш типово, кожна з них може незалежно зустрічатися 12 разів або меншу кількість разів, в даному варіанті. Кожен раз, коли сполука, описана у цьому документі, заміщується більш ніж однією з тієї ж самої зазначеної групи, наприклад, "R¹" або "R³", то слід розуміти, що групи можуть бути однаковими або різними, тобто кожна група є незалежно вибраною. Хвилясті лінії вказують на ділянку приєднань ковалентного зв'язку до прилягаючих груп, фрагментів або атомів.

В одному варіанті винаходу, сполука знаходиться в ізольованій і очищеній формі. Загалом, термін "ізольований і очищений" означає, що сполука по суті є вільною від біологічних матеріалів (наприклад, крові, тканини, клітин і т. д.). В одному конкретному варіанті втілення винаходу, цей термін означає, що сполука або кон'югат за винаходом принаймні приблизно на 50 мас. % вільні від біологічних матеріалів; в іншому конкретному варіанті термін означає, що сполука або кон'югат за винаходом принаймні приблизно на 75 мас. % вільні від біологічних матеріалів; в іншому конкретному варіанті термін означає, що сполука або кон'югат за винаходом принаймні приблизно на 90 мас% вільні від біологічних матеріалів; в іншому конкретному варіанті термін означає, що сполука або кон'югат за винаходом принаймні приблизно на 98 мас% вільні від біологічних матеріалів; та в іншому варіанті термін означає, що сполука або кон'югат за винаходом принаймні приблизно на 99 мас% вільні від біологічних матеріалів. В іншому конкретному варіанті винахід забезпечує сполуку або кон'югат за винаходом, які були отримані синтетичним шляхом (наприклад, *ex vivo*).

Стереоізомери

Сполуки за даним винаходом можуть мати хіральні центри, наприклад, хіральні атоми вуглецю або фосфору. Сполуки за винаходом, таким чином, включають рацемічні суміші всіх стереоізомерів, включаючи енантіомери, діастереомери, атропізомери. Крім того, сполуки за винаходом, включають збагачені або результируючі оптичні ізомери в будь-яких або всіх асиметричних, хіральних атомах. Іншими словами, хіральні центри, що є очевидними на зображеннях, передбачені як хіральні ізомери або рацемічні суміші. Як рацемічні, так і діастереомерні суміші, а також окремі оптичні ізомери, ізольовані або синтезовані, по суті вільні від їх енантіомерних або діастереомерних партнерів, знаходяться в межах обсягу винаходу. Рацемічні суміші розділяються на їх індивідуальні, по суті оптично чисті ізомери, за допомогою добре відомих методів, таких як, наприклад, поділ діастереомерних солей, утворених з оптично активними добавками, наприклад, кислотами або лугами, з подальшим зворотним перетворенням в оптично активні речовини. У більшості випадків, бажаний оптичний ізомер синтезується за допомогою стереоспецифічних реакцій, починаючи з відповідного стереоізомера цільового вихідного матеріалу.

Сполуки за винаходом можуть також існувати у вигляді таутомерних ізомерів в деяких випадках. Попри те, що тільки один таутомер може бути описаний, всі такі форми розглядаються в межах обсягу даного винаходу. Наприклад, ене-амін таутомери можуть існувати для пурину, піримідину, імідазолу, гуанідину, амідину, а тетразольні системи і всі їх можливі таутомерні форми включені в обсяг даного винаходу.

Солі та гідрати

Приклади фізіологічно або фармацевтично прийнятних солей сполук за винаходом включають солі, отримані з відповідної основи, такої як лужний метал (наприклад, натрій), лужноземельний метал (наприклад, магній), амоній і NX_4^+ (де X є C₁-C₄ алкілом). Фізіологічно прийнятні солі атому водню або аміногрупи включають солі органічних карбонових кислот, наприклад, оцтової, бензойної, молочної, фумарової, винної, малеїнової, маленової, яблучної, ізетіонової, лактобіонової та бурштинової кислот, органічні сульфокислоти, такі як метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова і п-толуолсульфонова кислоти; і неорганічні кислоти, такі як хлористоводнева, сірчана, фосфорна і сульфамінова кислоти. Фізіологічно прийнятні солі сполуки гідроксильної групи включають аніон зазначеної сполуки в поєднанні з прийнятним катіоном, таким як Na⁺ і NX_4^+ (де X незалежно вибраний з H або C₁-C₄алкільної групи).

Для терапевтичного застосування солі активних інгредієнтів сполук даного винаходу будуть типово фізіологічно прийнятними, тобто вони будуть солями, утвореними з фізіологічно прийнятною кислотою або основою. Проте, солі кислот або основ, які не є фізіологічно прийнятними, можуть також знайти своє застосування, наприклад, при приготуванні або очищенні фізіологічно прийнятною сполуки. Усі солі, незалежно від того, чи були отримані від фізіологічно прийнятною кислотою або основою, знаходяться в межах об'єму даного винаходу.

Солі металів зазвичай отримують шляхом реакції гідроксиду металу зі сполукою за винаходом. Приклади солей металів, які отримують таким чином, включають солі, що містять Li⁺, Na⁺ і K⁺. Менш розчинна сіль металу може бути осаджена з розчину більш розчинної солі

шляхом додавання відповідної сполуки металу.

Крім того, солі можуть бути утворені шляхом додавання деяких органічних і неорганічних кислот, наприклад, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ або органічних сульфонових кислот, до основних центрів, зазвичай амінів або кислотних груп. Зрештою, слід розуміти, що композиції за даним винаходом включають сполуки за винаходом у їх неіонізованій, а також цвітеріонній формі, та їх комбінації зі стехіометричними кількостями води, як у гідратах.

Також включеними в об'єм даного винаходу є солі вихідних сполук з однією або більшою кількістю амінокислот. Будь-яка з природних або неприродних амінокислот є придатною, зокрема, амінокислоти природного походження, такі як білкові компоненти, хоча амінокислота типово є такою, що несе бічний ланцюг з лужною або кислотною групою, наприклад, лізин, аргінін або глутамінова кислота, або нейтральну групу, таку як гліцин, серин, треонін, аланін, ізолейцин або лейцин.

Способи інгібування HCV

Інший аспект винаходу стосується способів інгібування активності HCV, що включає етап обробки зразка, який імовірно містить HCV, сполукою або композицією за винаходом.

Сполуки за даним винаходом можуть діяти як інгібітори HCV, як проміжні сполуки для таких інгібіторів або мати інші корисні властивості, як описано нижче. Інгібітори зазвичай приєднуються до місць на поверхні або в порожнині печінки. Сполуки, що зв'язуються в печінці, можуть бути зв'язані з різним ступенем оборотності. Сполуки, які зв'язуються по суті необоротно, є ідеальними кандидатами для використання в даному способі винаходу. Мічені сполуки, які по суті зв'язуються необоротно, можуть бути використані як зонди для виявлення HCV. Відповідно, винахід стосується способів виявлення NS3 у зразку, який імовірно містить HCV, що включає етапи: обробки зразка, який імовірно містить HCV, композицією, що містить сполуку за винаходом, зв'язану з міткою, і спостереження за дією зразка на активність мітки. Відповідні мітки є добре відомими в галузі діагностики і включають стабільні вільні радикали, флуорофори, радіоізотопи, ферменти, хемілюмінесцентні групи і хромогени. Сполуки за винаходом позначені традиційним способом з використанням функціональних груп, таких як гідроксильні або аміногрупи. В одному варіанті винахід забезпечує сполуку за будь-якою з формул (I) і (A1)-(A4), яка містить або яка зв'язана, або пов'язана з однією або більшою кількістю виявлюваних міток. У контексті опису винаходу зразки, які імовірно містять HCV, включають природні або штучні матеріали, такі як живі організми, тканину або клітинні культури; біологічні зразки, такі як зразки біологічного матеріалу (кров, сироватка, сеча, спинномозкова рідина, слюзи, мокрота, слина, зразки тканин, тощо); лабораторні зразки; зразки їжі, води або повітря; зразки біопродукту, такі як екстракти клітин, зокрема, рекомбінантні клітини, що синтезують бажаний глікопротеїн, тощо. Зазвичай зразок буде імовірно з підозрою на вміст HCV. Зразки можуть зберігатися в будь-якому середовищі, включаючи воду та суміші органічного розчинника/води. Зразки включають живі організми, такі як людина, і штучні матеріали, такі як клітинні культури.

Етап обробки за винаходом включає додавання сполуки за винаходом до зразка або він включає додавання попередника композиції до зразка. Етап додавання включає будь-який спосіб введення, як описано вище.

Якщо бажано, активність HCV після застосування сполуки може спостерігати будь-яким способом, включаючи прямі та опосередковані способи виявлення активності HCV. Розглядаються усі кількісні, якісні та напівкількісні способи визначення активності HCV. Типово один зі способів скринінгу, описаних вище, застосовується, проте будь-який інший спосіб, такий як спостереження за фізіологічними властивостями живого організму, є також застосовними.

Багато організмів містять HCV. Сполуки за даним винаходом використовуються для лікування або профілактики станів, пов'язаних з активацією HCV у тварин або людини.

Тим не менш, в процесі скринінгу сполук, здатних інгібувати активність HCV, слід мати на увазі, що результати ферментних аналізів не завжди можуть корелюватися з аналізами клітинної культури. Таким чином, аналіз на основі клітин має бути, як правило, первинним інструментом скринінгу.

Фармацевтичні композиції

Сполуки за винаходом утворюють форми зі звичайними носіями і наповнювачами, які будуть вибрані відповідно до звичайної практики. Таблетки будуть містити ексципієнти, речовини, що сприяють ковзанню, наповнювачі, зв'язувальні речовини тощо. Водні композиції готують у стерильній формі, а якщо вони призначені для доставки іншим ніж пероральним способом введення, зазвичай вони будуть ізотонічними. Усі композиції будуть необов'язково містити наповнювачі, такі як визначені у Довіднику фармацевтичних наповнювачів (Handbook of Pharmaceutical Excipients) (1986). Наповнювачі включають аскорбінову кислоту та інші

антиоксиданти, хелатоутворюючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA), вуглеводи, такі як декстрин, гідроксіалкілцелюлоза, гідрооксіалкілметилцелюлоза, стеаринова кислота тощо. Значення рН композицій знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 11, але зазвичай приблизно від 7 до 10. Типово, сполуку вводять в дозі від 0,01 мг до 2 г. В одному варіанті доза буде складати від приблизно 10 мг до 450 мг. В іншому варіанті доза буде складати від приблизно 25 мг до приблизно 250 мг. В іншому варіанті доза становитиме близько 50 мг або 100 мг. В одному варіанті доза становитиме близько 100 мг. Передбачається, що сполука може бути введена один, два або три рази на добу.

Попри можливе введення активних інгредієнтів окремо, краще представити їх у фармацевтичних композиціях. Композиції за винаходом, як у ветеринарії, так і для використання людиною, включають принаймні один активний інгредієнт, як визначено вище, разом з одним або декількома прийнятними носіями для нього і, необов'язково інші терапевтичні інгредієнти. Носій(и) має бути "прийнятним" в сенсі сумісності з іншими інгредієнтами композиції і має бути фізіологічно нешкідливим для його реципієнта.

Композиції включають такі композиції, що є прийнятними для вищезазначених способів введення. Композиції можуть бути зручно представлені у формі одиничної дози і можуть бути приготовані будь-яким із способів, добре відомих в галузі фармації. Способи і склади зазвичай можна знайти в "Remington Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такі способи включають етап поєднання активного інгредієнта з носієм, який складається з одного або декількох допоміжних інгредієнтів. Загалом, композиції отримують шляхом рівномірного і ретельного змішування активного інгредієнта з рідкими носіями або тонко подрібненими твердими носіями або обома, а потім, якщо необхідно, шляхом формування продукту.

Композиції даного винаходу, придатні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, таких як капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить певну визначену кількість активного інгредієнта у вигляді порошку або гранул, у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або у вигляді рідкої емульсії "олія в воді" або рідкої емульсії "вода в олії". Активний інгредієнт може бути також введений у вигляді болюсу, лікарської кашки або пасти.

Таблетка виготовляється шляхом пресування або формуванням, необов'язково з одним або більшою кількістю допоміжних інгредієнтів. Пресовані таблетки можуть бути отримані шляхом пресування у відповідній машині активного інгредієнта у вільно-плинній формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаного зі зв'язувальною речовиною, змащувальною речовиною, інертним розчинником, консервантом, поверхнево-активним або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можуть бути виготовлені шляхом формування у відповідній машині суміші порошкоподібного активного інгредієнта, зволоженого інертним рідким розріджувачем. Таблетки необов'язково можуть мати покриття або нанесені насічки і, необов'язково сформовані таким чином, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення активного інгредієнта з неї.

Для введення в око або інші зовнішні тканини, наприклад, рот і шкіру, композиції переважно наносять у вигляді місцевої мазі або крему, які містять активний інгредієнт(и) в кількості, наприклад, від 0,075 до 20 % ваг./ваг. (включаючи активний інгредієнт(и) в діапазоні від 0,1 до 20 % з кроком в 0,1 % ваг./ваг., наприклад, 0,6 % ваг./ваг., 0,7 % ваг./ваг. і т. д.), переважно від 0,2 до 15 % ваг./ваг., і більш переважно від 0,5 до 10 % ваг./ваг. При приготуванні у вигляді мазі активні інгредієнти можуть бути використані або з парафіною, або з водорозчинною мазевою основою. Альтернативно, активні інгредієнти можуть бути приготовані у вигляді крему з кремовою основою "олія в воді".

Якщо бажано, водна фаза кремової основи може включати, наприклад, принаймні 30 % ваг./ваг. багатоатомного спирту, тобто спирту, що має дві або більше гідроксильних груп, таких як пропіленгліколь, бутан 1,3-діол, манітол, сорбіт, гліцерин і поліетиленгліколь (включаючи PEG 400), а також їх суміші. Склади для місцевого застосування можуть при бажанні включати сполуку, яка збільшує поглинання або проникнення активного інгредієнта через шкіру або інші уражені ділянки. Приклади таких підсилювачів проникнення через шкіру включають диметилсульфоксид та споріднені аналоги.

Олійна фаза емульсії за даним винаходом може бути сформована з відомих інгредієнтів відомим способом. Хоча фаза може містити тільки емульгатор (інакше відомий як емульгент), бажано, щоб вона містила суміш принаймні одного емульгатора з жиром або олією, або як і з жиром, так і олією. Переважно, гідрофільний емульгатор включають разом з ліпофільним емульгатором, який діє як стабілізатор. Також переважно слід включати як олію, так і жир. Разом, емульгатор(и) із стабілізатором(ами) або без нього утворює так званий емульгуючий віск, а віск разом з олією і жиром утворюють так звану емульгуючу мазеву основу, яка утворює олійну дисперсну фазу кремових форм.

Емульгатори та стабілізатори емульсії, придатні для використання у композиції за винаходом, включають Tween® 60, Span® 80, цетостеариловий спирт, бензиловий спирт, міристиловий спирт, гліцерилмоностеарат і лаурилсульфат натрію.

Вибір відповідних масел або жирів для композиції ґрунтується на досягненні бажаних косметичних властивостей. Крем повинен бути переважно нежирним, не залишати плям і змиватися з прийнятною консистенцією, щоб уникнути витоку з тюбиків та інших контейнерів. Моно- або двоосновні складні алкілові ефіри з прямим або розгалуженим ланцюгом, такі як діізоадипат, ізоцетіловий стеарат, пропіленгліколь діефір жирних кислот кокосової олії, ізопропілміристат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутілстеарат, 2-етілгексилпальмітат або суміш складних ефірів з розгалуженим ланцюгом, відомих як Crodamol CAP, можуть бути використані, при чому останні три є складними ефірами, яким надається перевага. Вони можуть бути використані окремо або в поєднанні, залежно від необхідних властивостей. Альтернативно, використовуються ліпіди з високою температурою плавлення, такі як білий м'який парафін і/або рідкий парафін, або інші мінеральні оливи.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом включають одну або більше сполук за винаходом разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами і необов'язково іншими терапевтичними агентами. Фармацевтичні композиції, що містять активний інгредієнт, можуть знаходитися в будь-якій формі, придатній для передбачуваного способу введення. При використанні для перорального застосування можуть бути приготовлені, наприклад, таблетки, пастилки, льодяники, водні або олійні суспензії, диспергуючі порошки або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути отримані відповідно до будь-якого способу, відомого в даній галузі для виробництва фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більше агентів, включаючи підсолоджувачі, ароматизатори, барвники і консерванти, з тим щоб забезпечити препарат з приємним смаком. Таблетки, що містять активний інгредієнт в суміші з нетоксичним фармацевтично прийнятним наповнювачем, які придатні для виготовлення таблеток, є прийнятними. Ці ексципієнти можуть бути, наприклад, інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію або карбонат натрію, лактоза, моногідрат лактози, кроскармелоза натрію, повідон, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючими і дезінтегруючими агентами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальними агентами, такими як целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, желатин або аравійська камедь, і змащувальними агентами, такими як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути непокритими або можуть бути покриті відомими способами, включаючи мікрокапсулювання з метою затримати дезінтеграцію і адсорбцію в шлунково-кишковому тракті, і тим самим забезпечити пролонговану дію протягом більш тривалого періоду. Наприклад, може бути використаний матеріал тимчасової затримки, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдістеарат, один або разом з воском.

Композиції для перорального застосування можуть 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 водою або олійним середовищем, таким як арахісова олія, рідкий парафін або оливкова олія.

Водні суспензії винаходу містять активні матеріали в суміші з наповнювачами, придатними для отримання водних суспензій. Такі наповнювачі включають суспендуєчий агент, такий як натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та аравійська камедь, і диспергуючі або зволожуючі агенти, такі як природні фосфатиди (наприклад, лецитин), продукт конденсації алкіленоксиду з жирною кислотою (наприклад, поліоксіетіленстеарат), продукт конденсації етиленоксиду з довголанцюжковим аліфатичним спиртом (наприклад, гептадекаетиленоксидетанол), продукт конденсації етиленоксиду з неповним ефіром, отриманим з жирної кислоти, і гексит ангідрид (наприклад, поліоксіетіленсорбітанмоноолеат). Водна суспензія може також містити один або більше консервантів, таких як етил або н-пропіл-п-гідроксибензоат, один або більше барвників, один або кілька ароматизуючих агентів, і один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

Олійні суспензії можуть бути приготовані шляхом суспендування активного інгредієнта в рослинній олії, наприклад, арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Суспензії для перорального введення можуть містити загущувач, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетилловий спирт. Підсолоджувачі, такі як зазначені вище, і ароматизатори можуть бути додані, щоб забезпечити приємний смак перорального препарату. Ці композиції можуть бути збережені шляхом

додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Дисперсні порошки та гранули за винаходом, придатні для отримання водної суспензії шляхом додавання води, забезпечують активний інгредієнт в суміші з диспергуючим або зволожувальним агентом, суспендуєчим агентом і одним або декількома консервантами.

5 Придатні диспергуючі або зволожуючі агенти і суспендуєчі агенти представлені тими, що описані вище. Додаткові ексципієнти, наприклад, підсолоджувачі, смакові добавки та барвники, також можуть бути присутніми.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути також у формі емульсій "олія в воді". Олійна фаза може бути рослинною олією, наприклад, оливковою олією або арахісовою олією, мінеральним маслом, наприклад, рідким парафіном, або їх сумішшю. Відповідні емульгатори включають природні камеді, такі як аравійська камедь і трагакантова камедь, природні фосфатиди, наприклад, соєвий лецитин, складні ефіри або неповні ефіри, отримані з жирних кислот і гексит ангідриди, наприклад, моноолеат сорбітану, і продукти конденсації цих неповних ефірів з етиленоксидом, наприклад, моноолеат поліоксіетиленсорбітану. Емульсія може також містити підсолоджувачі та ароматизатори. Сиропоподібні еліксири можуть бути приготовані з підсолоджувачами, наприклад, гліцерином, сорбітом або сахарозою. Такі композиції можуть також містити засіб, що зменшує подразнення, консервант, ароматизатор або барвник.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути у формі стерильного ін'єкційного препарату, наприклад, стерильні ін'єкційні водні або маслянисті суспензії. Ці суспензії можуть бути отримані відповідно до відомих способів з використанням відповідних диспергуючих або зволожуючих агентів і суспендуєчих агентів, які були згадані вище. Стерильний ін'єкційний препарат може також бути стерильним ін'єкційним розчином або суспензією в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин у 1,3-бутандіолі або приготований у вигляді ліофілізованого порошку. Серед прийнятних носіїв і розчинників, які можна використовувати, слід вказати воду, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі олії можуть традиційно використовуватися у якості розчинника або суспендуєчого середовища. Для цієї цілі може використовуватися будь-яка м'яка нелетка олія, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, також можуть використовуватися для приготування препаратів для ін'єкцій.

Кількість активного інгредієнта, який може комбінуватися з матеріалом носія для отримання одиничної дозованої форми, буде змінюватись залежно від суб'єкта, який піддається лікуванню, і конкретного способу введення. Наприклад, композиція з повільним вивільненням, призначена для перорального введення людині, може містити приблизно від 1 до 1000 мг активної речовини, змішаної з відповідною і прийнятною кількістю матеріалу носія, який може варіюватися приблизно від 5 до приблизно 95 % від загальної композиції (вага: вага). Фармацевтична композиція може бути отримана для забезпечення легко вимірної кількості для введення. Наприклад, водний розчин, призначений для внутрішньовенної інфузії може містити від близько 3 до 500 мкг активного інгредієнта на мілілітр розчину для здійснення інфузії відповідного обсягу зі швидкістю приблизно 30 мл/годину.

Композиції, придатні для введення в око, включають очні краплі, в яких активний інгредієнт розчинений або суспендований у відповідному носії, зокрема, у водному розчиннику для активного інгредієнта. Активний компонент переважно присутній в таких композиціях в концентрації від 0,5 до 20 %, більш переважно від 0,5 до 10 %, зокрема близько 1,5 % ваг./ваг.

Композиції, придатні для місцевого застосування у порожнині рота, включають льодяники, що містять активний інгредієнт на ароматизованій основі, зазвичай цукрозу та аравійську камедь або трагакант, пастилки, що містять активний інгредієнт в інертній основі, такий як желатин і гліцерин, або цукрозу і аравійську камедь; і полоскання, що містять активний інгредієнт у прийнятному рідкому носії.

Композиції для ректального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторію з відповідною основою, яка містить, наприклад, какао масло або саліцилат.

Композиції, придатні для внутрішньолегеневого або назального введення мають розмір частинок, наприклад, в діапазоні від 0,1 до 500 мкм (включаючи розміри частинок в діапазоні між 0,1 і 500 мкм з кроком мікронів, наприклад, 0,5, 1, 30 мкм, 35 мкм, і т. д.), які вводяться шляхом швидкої інгаляції через носовий хід або шляхом інгаляції через рот так, щоб досягати альвеолярних мішків. Відповідні композиції включають водні або олійні розчини активного інгредієнта. Композиції, придатні для введення аерозолі або сухого порошку, можуть бути отримані у відповідності зі звичайними способами і можуть бути доставлені з іншими терапевтичними агентами, такими як сполуки, які до цих пір використовуються для лікування або профілактики станів, пов'язаних з активністю HCV.

Композиції, придатні для вагінального введення, можуть бути представлені у вигляді

вагінальних супозиторіїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спреїв, які містять на додаток до активного інгредієнта такі носії, які є відомими в даній галузі техніки як доречні.

Композиції, придатні для парентерального введення включають водні та неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати і розчинені речовини, які надають композиції ізотонічності з кров'ю передбачуваного реципієнта, а також водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуючі агенти та загусники.

Композиції представлені в контейнерах з одиничною дозою або в багатодозових контейнерах, наприклад, ампулах та флаконах, і можуть зберігатися у висушеному заморожуванні (ліофілізованому) стані, що вимагає тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій безпосередньо перед використанням. Розчини та суспензії для ін'єкцій, приготовані для негайного прийому, одержують із стерильних порошків, гранул і таблеток раніше описаного типу. Переважні рецептури з одиничним дозуванням є ті, які містять денну дозу або одиничну денну субдозу, як описано вище, або відповідну її частину, активного інгредієнта.

Слід розуміти, що на додаток до інгредієнтів, які конкретно згадувалися вище, композиції за винаходом можуть включати інші агенти, традиційні в даній області, з урахуванням типу розглянутої композиції, наприклад, придатні для перорального введення можуть включати смакові агенти.

Винахід також забезпечує ветеринарні композиції, що містять принаймні один активний інгредієнт, як визначено вище, разом з його ветеринарним носієм.

Ветеринарними носіями є матеріали, використовувані для цілей введення композиції, які можуть бути твердими, рідкими або газоподібними речовинами, які інакше є інертними або прийнятними у ветеринарії і сумісні з активним інгредієнтом. Ці ветеринарні композиції можуть вводитися перорально, парентерально або будь-яким іншим бажаним шляхом.

Сполуки за даним винаходом можуть бути також приготовлені для забезпечення контрольованого вивільнення активного інгредієнта, щоб дозволити менш часте дозування або поліпшити фармакокінетичний профіль або профіль токсичності активного інгредієнта. Відповідно, винахід також забезпечує композиції, що містять одну або кілька сполук за винаходом, приготовлені для уповільненого або контрольованого вивільнення.

Ефективна доза активного інгредієнта залежить принаймні від природи стану, що підлягає лікуванню, токсичності, чи сполука використовується профілактично (менші дози), способу доставки, а також фармацевтичної композиції, і буде визначена лікуючим лікарем з використанням традиційних досліджень з ескалацією дози.

Шляхи введення

Одна або більше сполук за винаходом (названих тут активними інгредієнтами) вводяться будь-яким шляхом, відповідним стану, що підлягає лікуванню. Відповідні шляхи включають пероральний, ректальний, назальний, місцевий (включаючи букальний і сублінгвальний), вагінальний або парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, інтратекальний і епідуральний) тощо. Слід розуміти, що шлях, якому надається перевага, може змінюватися в залежності, наприклад, від стану реципієнта. Перевага сполук за даним винаходом полягає в тому, що вони є біодоступними при пероральному введенні і можуть дозуватися перорально.

Комбінована терапія HCV

В іншому варіанті, приклади, що не мають обмежувального характеру, придатних комбінацій включають комбінації однієї або більшої кількості сполук за формулами (I) і (A1-A4) з одним або декількома інтерферонами, рибавирином або його аналогами, інгібіторами протеази NS3 HCV, інгібіторами альфа-глюкозидази 1, гепатопротекторами, нуклеозидними або нуклеотидними інгібіторами полімерази NS5B HCV, ненуклеозидними інгібіторами полімерази NS5B HCV, інгібіторами NS5A HCV, агоністами TLR-7, інгібіторами циклофіліну, інгібіторами ділянки внутрішньої посадки рибосоми (IRES) HCV, фармакокінетичними підсилювачами та іншими препаратами або терапевтичними агентами для лікування HCV.

Більш конкретно, одна або більше сполук, описаних тут, може комбінуватися з однією або більшою кількістю сполук, вибраних з групи, що складається з:

1) пегільованого rIFN альфа-2b (PEG-Інtron), пегільованого rIFN-альфа-2a (Пегасис), rIFN альфа-2b (Інtron А), rIFN-альфа-2a (Роферон-А), інтерферону альфа (MOR-22, OPC-18, Альфаферон, Альфанатів, Мультиферон, субалін), інтерферону альфакон-1 (Інферген), інтерферону альфа-n1 (Велферон), інтерферону альфа-n3 (Алферон), бета-інтерферону (Авонекс, DL-8234), омега-інтерферону (омега Duros, Biomed 510), альбінтерферону альфа-2b (Альбуферон), IFN альфа-2b XL, BLX-883 (Локтерон), DA-3021, глікозильованого інтерферону альфа-2b (AVI-005), PEG-Інферген, пегільованого інтерферону лямбда-1 (Пегильований IL-29),

та белерофону;

2) рибавіріну та його аналогів, наприклад, рибавірин (Ребетол, Копегус) і тарибавірин (Вірамідин);

3) інгібіторів протеази NS3 HCV, наприклад, боцепревір (SCH-503034, SCH-7), телепревір (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ABT-450, ACH-1625, ITMN-191, MK5172, MK6325, і MK2748;

4) інгібіторів альфа-глюкозидази 1, наприклад, селгозівір (MX-3253), Міглітол і UT-231B;

5) гепатопротекторів, наприклад, емеріказан (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), силибілін і MitoQ;

6) нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів полімерази NS5B HCV, наприклад, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, валопіцитабін (NM-283), MK-0608, софосбувір (GS-7977 (раніше PSI- 7977)), та INX-189 (зараз BMS986094);

7) ненуклеозидних інгібіторів полімерази NS5B HCV, 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 (несбувір), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, ABT-072, ABT-333, GS-9669, PSI-7792, і GS-9190;

8) інгібіторів NS5A HCV, наприклад, AZD-2836 (A-831), BMS-790052, ACH-3102, ACH-2928, MK8325, MK4882, MK8742, PSI-461, IDX719, і A-689;

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

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

11) інгібіторів IRES HCV, наприклад, MCI-067;

12) фармакокінетичних підсилювачів, наприклад, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 та рокситроміцин; і

13) інших препаратів для лікування гепатиту С (HCV), наприклад, тимозин альфа-1 (Задаксин), нітазоксанид (Alinea, NTZ), BIVN-401 (віростат), PYN-17 (алтирекс), KPE02003002, актилон (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, сивацир, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, 971 ANA, NOV-205, тарвацин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Бавітуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), Оглуфанід і VX-497 (меримеподіб).

Більш конкретно, одна або більше сполук, описаних тут, можуть комбінуватися з однією або більшою кількістю сполук, вибраних з групи, що складається з ненуклеозидних інгібіторів полімерази NS5B HCV (ABT-072 і ABT-333), інгібіторів NS5A HCV (ACH-3102 і ACH-2928) та інгібіторів протеази NS3 HCV (ABT-450 і ACH-1625).

У ще одному варіанті дана заявка описує фармацевтичні композиції, що містять сполуку, як описано тут, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, і/або її складний ефір у комбінації принаймні з одним додатковим терапевтичним агентом, і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Відповідно до одного варіанту, терапевтичним агентом, використовуваним в комбінації зі сполукою, як описано тут, може бути будь-який агент, що має терапевтичний ефект при використанні в комбінації зі сполукою, як описано тут. Наприклад, терапевтичним агентом, використовуваним в комбінації зі сполукою, як описано тут, можуть бути інтерферони, аналоги рибавіріну, інгібітори протеази NS3, інгібітори полімерази NS5B, інгібітори альфа-глюкозидази 1, гепатопротектори, ненуклеозидні інгібітори HCV, а також інші лікарські засоби для лікування HCV.

В іншому варіанті ця заявка забезпечує фармацевтичні композиції, які включають сполуку за формулою (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, і/або складний ефір у комбінації принаймні з одним додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з пегільованого rIFN альфа-2b, пегільованого rIFN-альфа-2a, rIFN альфа-2b, IFN альфа-2b XL, rIFN-альфа-2a, IFN-альфа консенсусу, Інфергену, ребіфу, локтерону, AVI-005, PEG-Інфергену, пегільованого IFN-бета, перорального альфа-інтерферону, ферону, реаферону, Інтермакс альфа, r-IFN-бета, інфергену + актимуну, IFN-омега з DUROS, альбуферону, ребетолу, копегусу, левовіріну, VX-497, вірамідину (тарибавіріну), A-831, A-689, NM-283, валопіцитабіну, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Телепревіру), ITMN-191, і BILN-2065, MX-3253 (селгозівіру), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ і LB-84451, похідних бензімідазолу, похідних бензо-1,2,4-тіадіазину та похідних фенілаланіну, задаксину, нітазоксаниду (Alinea), BIVN-401 (віростату), DEBIO-025, VGX-410C EMZ-702, AVI 4065, Бавітуксимабу, оглуфаніду, PYN-17, KPE02003002, актилону (CPG-10101), KRN-7000, сівациру, GI-5005, ANA-975 (ізаторибіну), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, тарвацину, EHC-18 і NIM811, та фармацевтично

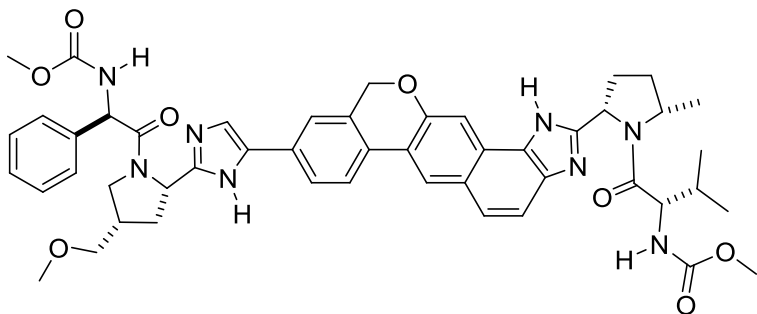
прийнятний носій або наповнювач.

У ще одному варіанті ця заявка забезпечує комбінацію фармацевтичного агента, що включає:

а) першу фармацевтичну композицію, яка містить сполуку за формулою (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або складний ефір; і

б) другу фармацевтичну композицію, яка містить принаймні один додатковий терапевтичний агент, вибраний з групи, що складається зі сполук, які інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інтерферонів, аналогів рибавіріну, інгібіторів протеази NS3, інгібіторів альфа-глюкозидази 1, гепатопротекторів, нуклеозидних інгібіторів HCV, а також інших лікарських засобів для лікування HCV, та їх комбінацій.

В іншому варіанті забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку за формулою (I), як описано тут, та нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV і, необов'язково, інтерферон або рибавірін. В одному варіанті сполукою є метил{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-фенілацетил]-4-(метоксиметил) піролідин-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d] імідазол-2-іл)-5-метилпіролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат, що має формулу:



а інгібітором є софосбувір.

Комбінації сполук за формулою I та додаткові активні терапевтичні агенти можуть бути вибрані для лікування пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С та інших захворювань, таких як ВІЛ-інфекцій. Відповідно, сполуки за формулою I можуть комбінуватися з однією або більшою кількістю сполук, що використовуються у лікуванні ВІЛ, наприклад, сполуки, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітори інтегрази ВІЛ, інгібітори gp41, інгібітори CXCR4, інгібітори gp120, інгібітори CCR5, інтерферони, аналоги рибавіріну, інгібітори протеази NS3, інгібітори полімерази NS5B, інгібітори альфа-глюкозидази 1, гепатопротектори, нуклеозидні інгібітори HCV, а також інші лікарські засоби для лікування HCV.

Більш конкретно, одна або більше сполук за формулами (I) або (A1) - (A4) можуть комбінуватися з однією або більшою кількістю сполук, вибраних з групи, що складається з 1) інгібіторів протеази ВІЛ, наприклад, ампренавір, атазанавір, фосампренавір, індинавір, лопінавір, ритонавір, лопінавір + ритонавір, нелфінавір, саквінавір, типранавір, брекранавір, дарунавір, TMC-126, TMC-114, мозенавір (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, і GW640385X, DG17, PPL-100, 2) нуклеозидного інгібітору зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, каправірін, емівірін, делавіридин, ефавіренц, невірапін, (+) каланолід А, етравірін, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 і TMC-120, TMC-278 (рилпівірін), ефавіренц, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) нуклеозидного інгібітору зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, зидовудин, емтрицитабін, диданозин, ставудин, залцитабін, ламівудин, абакавір, амдоксовір, елвудитабін, аловудін, MIV-210, рацивір (±-FTC), D-d4FC, емтрицитабін фосфазид, фоцивудін, тидохіл, фозалвудин, тидоксил, априцитибін (AVX754), амдоксовір, KP-1461, абакавір + ламівудин, абакавір + ламівудин + зидовудин, зидовудин + ламівудин, 4) нуклеотидного інгібітору інтегрази ВІЛ, наприклад, тенофовір, тенофовір дизопроксил фумарат + емтрицитабін, тенофовір дизопроксил фумарат + емтрицитабін + ефавіренц, і адефовір, 5) інгібітору інтегрази ВІЛ, наприклад, куркумін, похідні куркуміну, хіорова кислота, похідні хіорової кислоти, 3,5-дикафеойлхінна кислота, похідні 3,5-дикафеойлхінної кислоти, ауринтрикарбонова кислота, похідні ауринтрикарбонової кислоти, фенетил ефір кавової кислоти, похідні фенетил

ефіру кавової кислоти, тірфостин, похідні тірфостину, кверцетин, похідні кверцетину, S-1360, цинтевір (AR-177), L-870812 і L-870810, МК-0518 (ралтегравір), BMS-707035, МК-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) інгібітору gp41, наприклад, енфувіртид, сульфувіртид, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX і REP 9, 7) інгібітору CXCR4, наприклад, AMD -070, 8) інгібітору входу, наприклад, SP01A, TNX-355, 9) інгібітору gp120, наприклад, BMS-488043 і BlockAide/CR, 10) інгібітору G6PD і NADH-оксидази, наприклад, імунітин, 10) інгібітору CCR5, наприклад, аплавірок, вікрівірок, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 і маравірок, 11) інтерферону, наприклад, пегільований rIFN альфа-2b, пегільований rIFN-альфа-2a, rIFN альфа-2b, IFN альфа-2b XL, rIFN-альфа-2a, консенсус IFN альфа, інферген, ребіф, локтерон, AVI-005, PEG-Інферген, пегільованих IFN-бета, пероральний інтерферон альфа, ферон, реаферон, інтермакс альфа, r-IFN-бета, інферген + актимун, IFN-омега з DUROS, і альбуферон, 12) аналогів рибавіріну, наприклад, ребетол, копегус, левовірін, VX-497, і вірамідін (тарибавірін) 13) інгібіторів NS5a, наприклад, A-831, A-689 і BMS-790052, 14) інгібіторів полімерази NS5b, наприклад, NM-283, Валопіцитабін, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, МК-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 і XTL-2125, 15) інгібіторів протеази NS3, наприклад, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Телепревір), ITMN-191, і BILN-2065, 16) інгібіторів альфа-глюкозидази 1, наприклад, MX-3253 (селгосівір) і UT-231B, 17) гепатопротекторів, наприклад, IDN-6556, ME 3738, MitoQ і LB-84451, 18) нунуклеозидних інгібіторів HCV, наприклад, похідні бензімідазолу, бензо-1,2,4-тіадіазин і похідні фенілаланіну, 19) інших препаратів для лікування гепатиту С, наприклад, задаксин, нітазоксанид (Alinea), BIVN-401 (віростат), DEBIO-025, VGX-410C, EM3-702, AVI 4065, Бавітуксимаб, оглуфанід, PYN-17, KPE02003002, актилон (CPG-10101), KRN-7000, сивацир, GI-5005, ANA-975 (ізаторибін), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18, і NIM811, 19) фармакокінетичних підсилювачів, наприклад, BAS-100 і SPI452, 20) інгібіторів Н рибонуклеази, наприклад, ODN-93 і ODN-112, 21) інших анти-BIL агентів, наприклад, VGV-1, PA-457 (бевіримат), ампліген, HRG214, цитолін, полімун, VGX-410, KD247, AM3 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (іплімумаб), PBS119, ALG889 і PA-1050040.

Передбачається, що другий терапевтичний агент буде вводитися у такий спосіб, що є відомим в даній галузі, а доза може бути вибрана фахівцем в даній галузі техніки. Наприклад, другий агент може вводитися в дозі від приблизно 0,01 мг до приблизно 2 г на добу.

Метаболіти сполук

Також підпадають під обсяг даного винаходу метаболічні продукти *in vivo* сполук, описаних в даному документі. Такі продукти можуть утворюватися, наприклад, внаслідок окиснення, відновлення, гідролізу, амідування, етерифікації, тощо сполуки, що вводиться, насамперед через ферментативні процеси. Відповідно, винахід включає сполуки, отримані за способом, який включає контактування сполуки за винаходом з ссавцем протягом часу, достатнього для отримання його метаболічного продукту. Такі продукти типово визначаються шляхом приготування міченої радіоактивним ізотопом (наприклад, C^{14} або H^{3}) сполуки за винаходом, її введення парентерально у виявлюваній дозі (наприклад, більше ніж приблизно 0,5 мг/кг) тваринам, таким як щур, миша, морська свинка, мавпа, або людині, забезпечуючи достатній час для того, щоб відбувся обмін речовин (зазвичай від близько 30 секунд до 30 годин), і виділення його продуктів переробки з сечі, крові або інших біологічних зразків. Ці продукти легко виділити, оскільки вони помічені (інші ізольовані за допомогою антитіл, здатних зв'язувати епітопи, що вижили в метаболіті). Структури метаболіту визначаються традиційним способом, наприклад, шляхом аналізу MS (мас-спектрометрії) або NMR (ядерної магнітно-резонансної спектрометрії). Загалом, аналіз метаболітів здійснюється таким же чином, як і традиційні дослідження метаболізму ліків, добре відомі фахівцям в даній галузі. Продукти переробки, доти, доки вони інакше не знайдені *in vivo*, є корисними в діагностичних аналізах для терапевтичного дозування сполук за винаходом, навіть якщо вони не володіють HCV-інгібуючою активністю самі по собі.

Способи визначення стабільності сполук у сурогатних шлунково-кишкових секретах є відомими.

Ілюстративні способи отримання сполук

Даний винахід також стосується способів отримання композицій за винаходом. Ці композиції отримують за допомогою будь-якого із застосовних способів органічного синтезу. Багато таких способів добре відомі в даній галузі. Проте багато з відомих способів детально опрацьовані у "Збірці органічних синтетичних методів" (Compendium of Organic Synthetic Methods) (John Wiley & Sons, New York), Том 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; Том 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; Том 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977; Том 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Том 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; і Том 6, Michael B. Smith; а також у Марч, Дж., "Поглиблена органічна хімія", третє видання (March, J., Advanced Organic Chemistry, Third

Edition, John Wiley & Sons, New York, 1985), "Комплексний органічний синтез. Вибірковість, стратегія і ефективність у сучасній органічній хімії" У 9 томах, Баррі М. Трост, головний редактор (Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, друк 1993 р.). Інші способи, придатні для отримання сполук за винаходом, описані в міжнародній патентній заявці за номером публікації WO 2006/020276.

Ряд ілюстративних способів отримання композицій за винаходом наведено у схемах і прикладах нижче. Ці способи призначені для ілюстрації природи таких препаратів і не призначені для обмеження обсягу застосованих способів.

Загалом, умови реакції, такі як температура, час реакції, розчинники, процедури обробки, тощо, будуть загальноприйнятими в цій галузі для конкретної реакції, що має бути виконана. Наведений довідковий матеріал, разом із матеріалом, наведеним у ньому, містить докладні описи таких умов. Типово температура буде становити від -100 до 200 °С, розчинники будуть апротонними або протонними, а час реакції буде складати від 10 секунд до 10 днів. Обробка типово складається з гасіння будь-яких реагентів, що не прореагували, з наступним розділенням між системою води/органічного шару (екстракція) та розділення шару, що містить продукт.

Реакції окиснення та відновлення зазвичай виконуються при температурі, близькій до кімнатної температури (близько 20 °С), хоча для металогідридного відновлення часто температура знижується від 0 до -100 °С, розчинники є зазвичай апротонними для відновлення, і можуть бути як протонними, так і апротонними для окиснення. Час реакції регулюють для досягнення бажаних перетворень.

Реакції конденсації зазвичай виконуються при температурах, близьких до кімнатної температури, хоча для незрівноважувальних, кінетично контрольованих конденсацій знижені температури (від 0 до -100 °С) є також поширеними. Розчинники можуть бути або протонними (поширені у зрівноважувальних реакціях) або апротонними (поширені в кінетично контрольованих реакціях).

Стандартні синтетичні способи, такі як азеотропне видалення побічних продуктів реакції і використання безводних умов реакції (наприклад, середовища інертного газу) є загальнопоширеними в даній галузі і будуть застосовуватися, коли це доречно.

Терміни "оброблений", "оброблення", "обробка", тощо, якщо використовуються у зв'язку з хімічною синтетичною операцією, означають контактування, змішування, реагування, введення в реакцію, приведення до контакту та інші терміни, поширені в цій галузі техніки для зазначення того, що одна або більше хімічних сполук обробляються таким чином, щоб перетворити їх в одну або більше інших хімічних сполук. Це означає, що "обробка сполуки один сполукою два" є синонімом "введення сполуки один в реакцію зі сполукою два", "контактування сполуки один зі сполукою два", "реагування сполуки один зі сполукою два" та інших виразів, загальноприйнятих в галузі органічного синтезу, для належного позначення того, що сполука один була "оброблена", "вступила в реакцію", "її ввели в реакцію" і т. д., зі сполукою два. Наприклад, оброблення визначає належний і звичайний спосіб, у який органічні хімічні речовини вводять в реакцію. Якщо не зазначене інше, передбачені нормальні концентрації (від 0,01 М до 10 М, типово від 0,1 М до 1М), температури (від -100 до 250 °С, типово від -78 до 150 °С, більш типово від -78 до 100 °С, ще більш типово від 0 до 100 °С), реакційні посудини (типово, скло, пластик, метал), розчинники, тиск і середовища (типово повітря для реакцій, нечутливих до кисню і води, або азот чи аргон для реакцій, чутливих до кисню або води) і т. д. Знання подібних реакцій, відомих в галузі органічного синтезу, використовується при виборі умов і пристрою для "обробки" в даному процесі. Зокрема, фахівець в галузі органічного синтезу обирає умови і пристрій, від яких обґрунтовано слід очікувати успішного виконання хімічних реакцій описаних процесів на основі знань у даній галузі.

Модифікації кожної з ілюстративних схем і в Прикладах (далі "ілюстративні схеми") призводять до отримання різних аналогів конкретних ілюстративних матеріалів. Наведені вище посилання, що описують придатні способи органічного синтезу, є застосовними до таких модифікацій.

У кожній з ілюстративних схем може бути корисно відокремлювати продукти реакції одне від одного і/або від вихідних матеріалів. Цільові продукти кожного етапу або ряду етапів відокремлюються і/або очищуються (далі відокремлені) до бажаного ступеню однорідності за допомогою способів, загальноприйнятих в даній галузі. Типово такі розділення передбачають багатofазну екстракцію, кристалізацію з розчинника або суміші розчинників, дистиляцію, сублімацію або хроматографію. Хроматографія може включати в себе будь-яку кількість способів, включаючи, наприклад, способи і пристрій рідинної хроматографії з зворотною фазою

і нормальною фазою; ексклюзивної хроматографії; іонообмінної хроматографії; рідинної хроматографії високого, середнього і низького тиску; маломасштабної аналітичної; з псевдорухомим шаром (SMB) і препаративної тонкошарової або товстошарової хроматографії, а також способи маломасштабної тонкошарової і флеш-хроматографії.

Інший клас способів розділення передбачає обробку суміші реагентом, вибраним для того, щоб зв'язувати або інакшим чином зробити відокремлюваним бажаний продукт, вихідний матеріал, який не прореагував, побічний продукт реакції або тому подібне. Такі реагенти включають адсорбенти або абсорбенти, такі як активоване вугілля, молекулярні сита, іонообмінні середовища або їм подібні. Альтернативно, реагенти можуть бути кислотами в разі лужного матеріалу, лугами у випадку кислотного матеріалу, зв'язувальними реагентами, такими як антитіла, зв'язувальними білками, селективними хелатуючими агентами, такими як краун-ефіри, рідинно-рідинними іоноекстракційними реагентами (LIX), або їм подібними.

Вибір відповідних способів розділення залежить від природи використовуваних матеріалів. Наприклад, точка кипіння і молекулярна вага у дистиляції і сублімації, наявність або відсутність полярних функціональних груп у хроматографії, стабільність матеріалів в кислому і лужному середовищі у багатофазній екстракції, тощо. Фахівець у даній галузі буде застосовувати ті способи, що є найбільш прийнятними для досягнення бажаного розділення.

Окремий стереоізомер, наприклад, енантіомер, практично вільний від його стереоізомеру, може бути отриманий шляхом розділення рацемічної суміші з використанням такого способу, як утворення діастереомерів з використанням оптично активних розділяючих агентів ("Сtereoхімія вуглецевих сполук") (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113, 3) 283-302). Рацемічні суміші хіральних сполук за винаходом можуть бути розділені і ізолювані будь-яким придатним способом, включаючи: (1) утворення іонних діастереомерних солей з хіральними сполуками і розділення шляхом фракційної кристалізації або іншими способами, (2) утворення діастереомерних сполук з хіральними дериватизуючими реагентами, розділення діастереомерів і перетворення у чисті стереоізомери, і (3) розділення, по суті, чистих або збагачених стереоізомерів безпосередньо у хіральних умовах.

За способом (1), діастереомерні солі можуть бути отримані шляхом реакції енантіомерно чистих хіральних основ, таких як бруцин, хінін, ефедрин, α -метил- β -фенілетиламін (амфетамін), тощо з асиметричними сполуками, що мають кислі функціональні можливості, такі як карбонові кислоти і сульфонові кислоти. Діастереомерні солі можуть піддаватися розділенню шляхом фракційної кристалізації або іонної хроматографії. Для 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.

Альтернативно, за способом (2), субстрат, який необхідно розділити, вступає у реакцію з одним енантіомером хіральної сполуки для утворення діастереомерної пари ("Сtereoхімія органічних сполук") (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Діастереомерні сполуки можуть бути отримані шляхом реакції асиметричних сполук з енантіомерно чистими хіральними дериватизуючими реагентами, такими як похідні ментилу, з наступним розділенням діастереомерів і гідролізом для отримання вільного, енантіомерно збагаченого субстрату. Спосіб визначення оптичної чистоти включає отримання хіральних складних ефірів, таких як ментиловий ефір, наприклад, (-) ментиловий ефір хлормурашиної кислоти в присутності основи, або складного ефіру Мошера, α -метокси- α -(трифторметил)феніл ацетату (Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165) рацемічної суміші, і аналіз NMR-спектра на наявність двох атропізомерних діастереомерів. Стабільні діастереомери атропізомерних сполук можуть бути розділені і ізолювані за допомогою хроматографії з нормальною і оберненою фазою відповідно до способів розділення атропізомерних нафтил-ізохінолінів (Hoyle, T., WO 96/15111). За способом (3), рацемічна суміш двох енантіомерів може бути розділена за допомогою хроматографії з використанням хіральної стаціонарної фази ("Хіральна рідинна хроматографія") (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378). Збагачені або очищені енантіомери можливо виділити способами, які використовуються для виділення інших хіральних молекул з асиметричними атомами вуглецю, таких як оптичне обертання і циркулярний дихроїзм.

Схеми і приклади

Загальні аспекти цих ілюстративних способів описані нижче і в Прикладах. Кожен з продуктів наступних процесів необов'язково розділяється, ізолюється і/або очищується перед його використанням в подальших процесах.

Ряд ілюстративних способів отримання сполук за винаходом представлені в описі, наприклад, у наведених нижче Прикладах. Ці способи призначені для ілюстрації природи таких препаратів і не призначені для обмеження обсягу застосовних способів. Деякі сполуки за винаходом можуть бути використані в якості проміжних сполук для отримання інших сполук даного винаходу. В ілюстративних способах, описаних тут, фрагмент E-V- також може бути записаний у вигляді R9-. PG являє собою захисну групу, спільну для даної функціональної групи, до якої вона прикріплена. Введення і видалення захисної групи може здійснюватися з використанням стандартних способів, таких як описані у "Захисних групах в органічному синтезі" (Wuts, P.G.M., Greene, T. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2007).

Схема 1. Репрезентативний синтез E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E

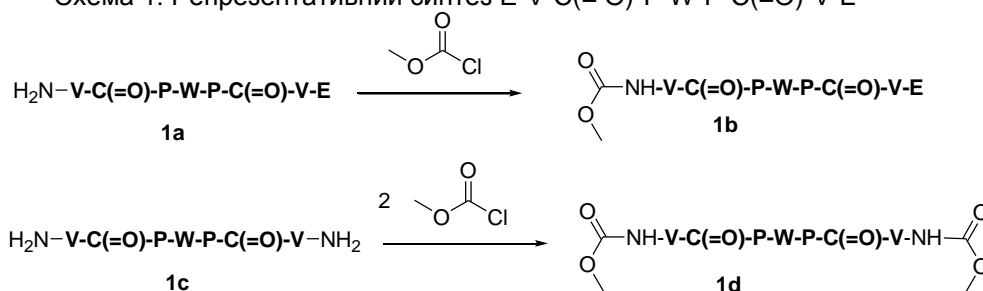


Схема 1 зображує загальний синтез E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E молекули за винаходом, де, в ілюстративних цілях, E є метоксикарбоніламіно. Обробка або 1a або 1c одним або двома еквівалентами відповідно метилхлорформіату в лужних умовах (наприклад, гідроксид натрію) забезпечує молекулу 1b або 1d.

Схема 2. Репрезентативний синтез E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E

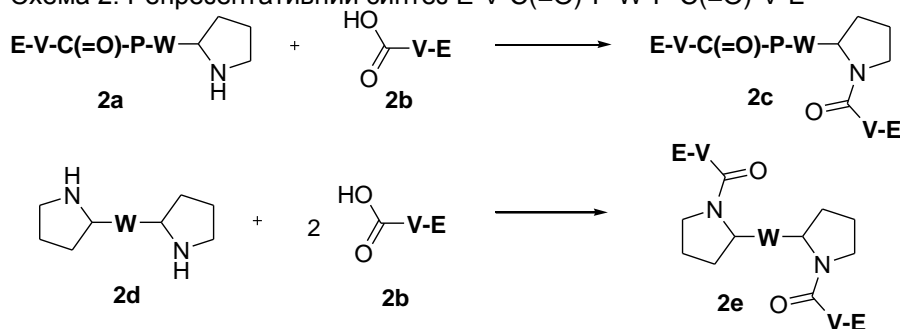


Схема 2 зображує загальний синтез E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E молекули за винаходом, де, в ілюстративних цілях, P є піролідіном. З'єднання аміну 2a з кислотою 2b здійснюється за допомогою пептидного зв'язувального реагенту (наприклад, HATU) для отримання 2c. Альтернативно, амін 2d з'єднується з двома еквівалентами 2b в аналогічних умовах для отримання 2e.

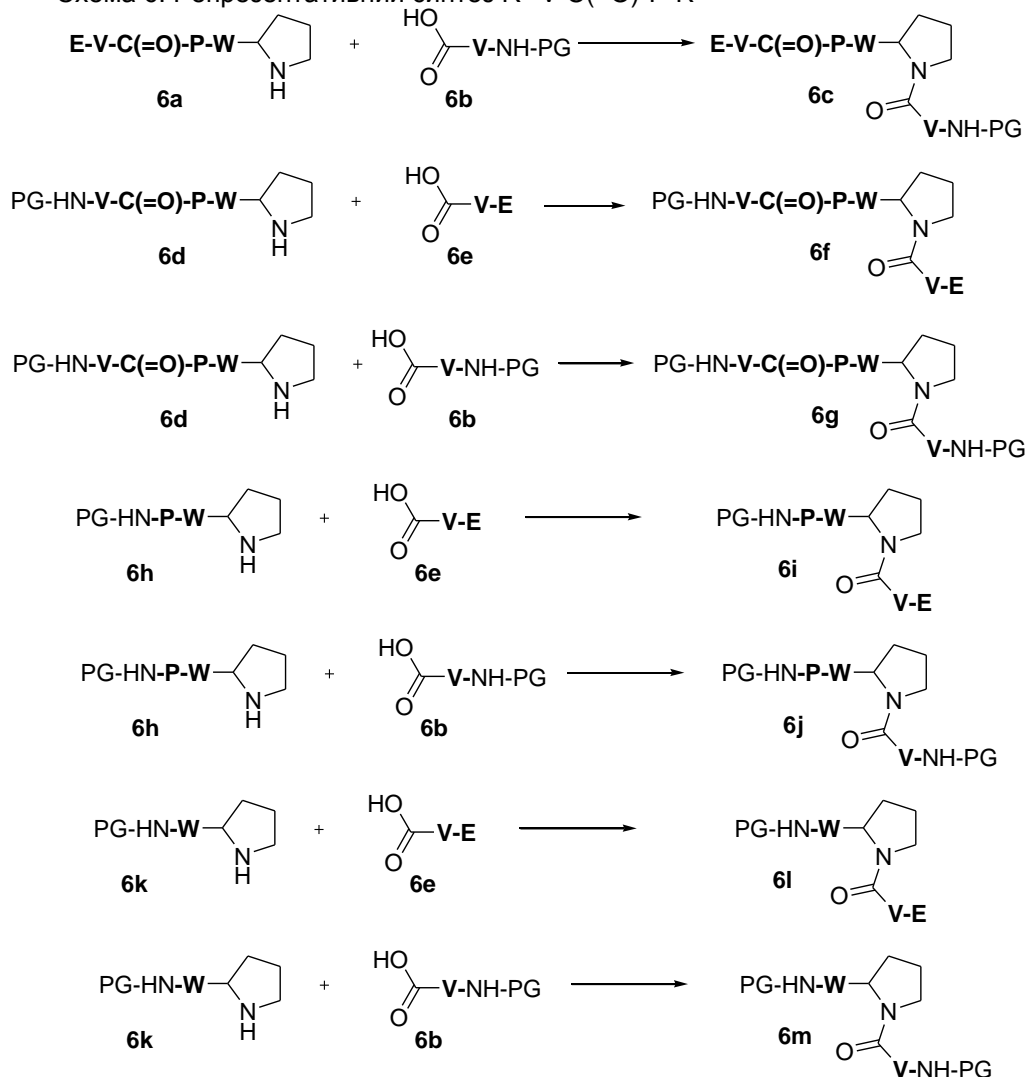
Схема 6. Репрезентативний синтез R^1 -V-C(=O)-P-R²

Схема 6 зображує загальний синтез проміжної сполуки R^1 -V-C(=O)-P-R², де, в ілюстративних цілях, Р є піролідинам, R¹ є спорідненою групою, яка зображена або як -E, або як амінозахисна група, і R² є спорідненою групою, яка зображена як W-P-C(=O)-V-E, -W-P-C(=O)-V-NH-PG, -W-P-NH-PG або -W-NH-PG. З'єднання аміну 6a (або 6d, 6h, 6k) з кислотою 6b або 6e здійснюється з використанням пептидного зв'язувального реагенту (наприклад, HATU) для отримання 6c (або 6f, 6g, 6i, 6j, 6l, 6m), відповідно.

10

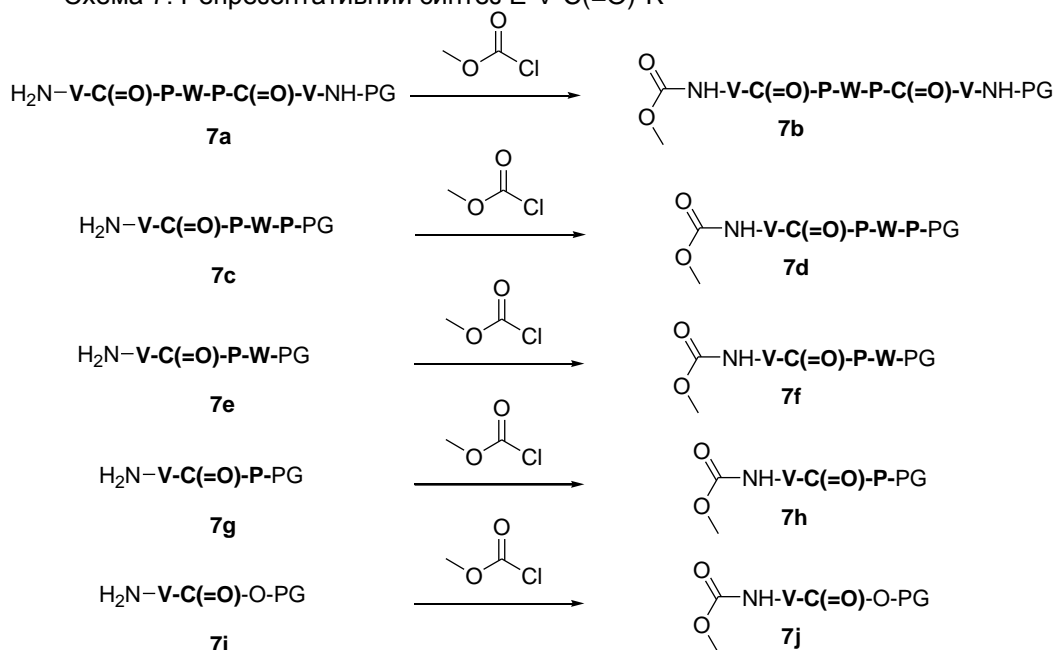
Схема 7. Репрезентативний синтез E-V-C(=O)-R¹

Схема 7 зображує загальний синтез проміжної сполуки E-V-C(=O)-R¹, де, в ілюстративних цілях, E є метоксикарбоніламіно, і R¹ є спорідненою групою, яка зображена або як -P-W-P-C(=O)-V-NH-PG, -P-W-P-PG, -P-W-PG, -P-PG, або як -O-PG. Обробка 7a (або 7c, 7e, 7g, 7i) метиловим ефіром хлормурашиної кислоти в лужних умовах (наприклад, гідроксид натрію) забезпечує молекулу 7b (або 7d, 7f, 7h, 7j).

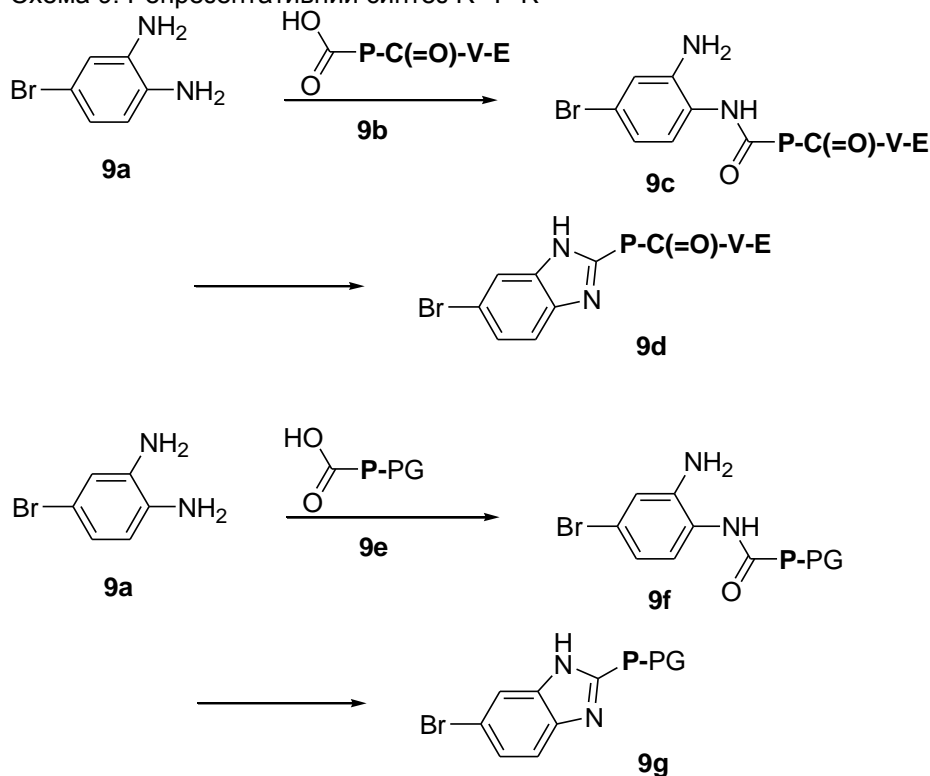
Схема 9. Репрезентативний синтез R¹-P-R²

Схема 9 зображує загальний синтез проміжної сполуки R¹-P-R², де, в ілюстративних цілях, R¹ є -C(=O)-V-E або захисною групою, і R² є заміщеним бензімідазолом. Утворення бензімідазолу досягається шляхом з'єднання кислоти 9b або 9e з ариламином 9a, з використанням пептидного зв'язувального реагенту, такого як HATU, для отримання 9c або 9d. Циклізація амідів в присутності кислоти (наприклад, оцтової кислоти) дає бензімідазол, який

містить молекулу 9d або 9g.

Утворення численних бензімідазолів здійснюється таким же чином, починаючи з біс-діаміну, для отримання відповідного біс-бензімідазолу.

Схема 20. Репрезентативний синтез R^1 -P-W-P- R^2

5

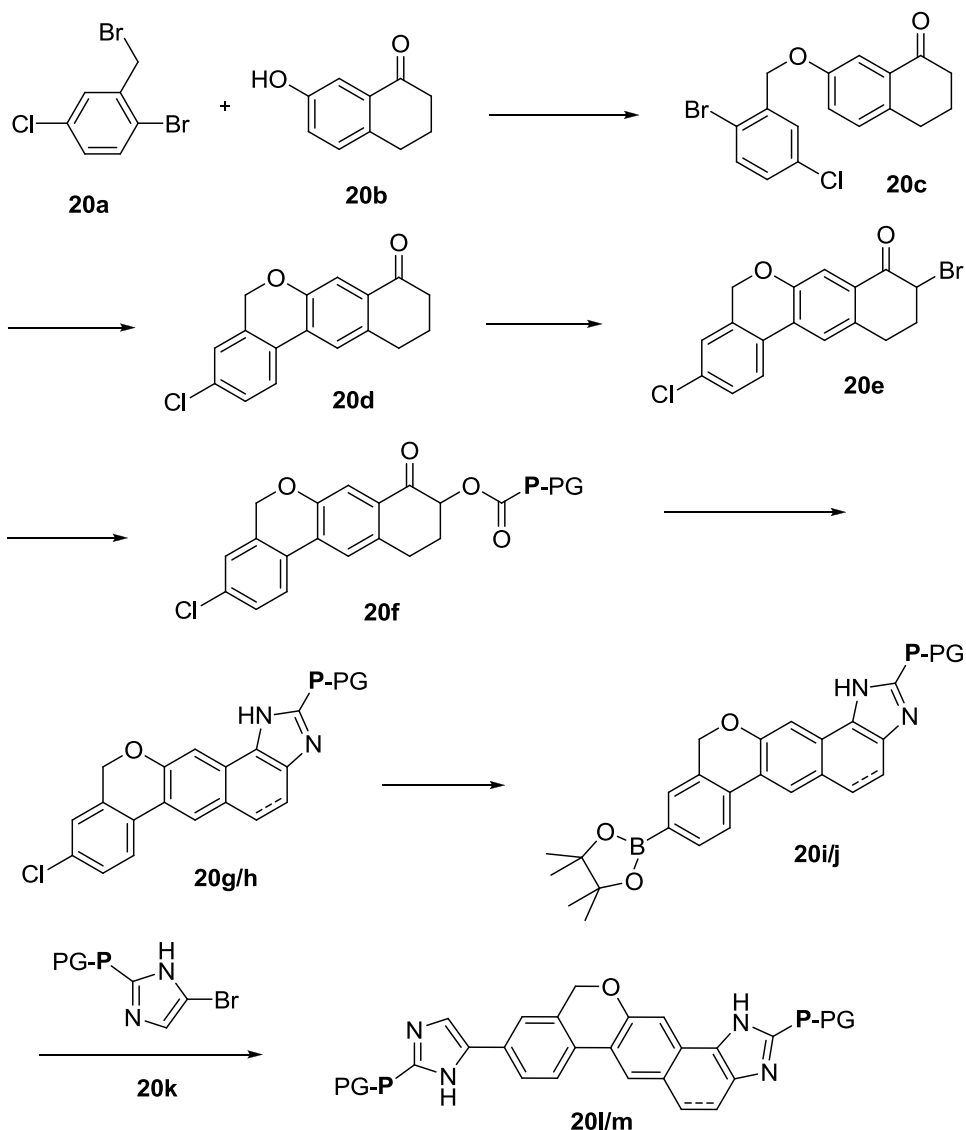


Схема 20 зображує загальний синтез проміжної сполуки за винаходом R^1 -P-W-P- R^2 , де, в ілюстративних цілях, R^1 і R^2 є незалежними захисними групами, і W являє собою блок з двох ароматичних кілець, побудований за допомогою циклізації, опосередкованої перехідним металом. Алкілювання фенолу 20b з алкілбромідом, наприклад, 20a, забезпечує ефір 20c. Циклізація ароматичних кілець в присутності паладієвого каталізатора дає сполуку 20d. Обробка 20d $CuBr_2$ дає α -галогенкетон 20e, який дає 20f при додаванні кислоти в лужних умовах (наприклад, Et_3N). Реакція 20f з аміном або сіллю аміну (наприклад, ацетат амонію) дає молекулу 20g, що містить імідазол. Окиснення 20g, 20i, або 20l може здійснюватися шляхом нагрівання в присутності MnO_2 для отримання 20h, 20j або 20m відповідно. Конвертування 20g або 20h з паладієвим каталізатором, таким як Pd_2dba_3 та X-Phos, і джерелом бору, таким як біс(пінаколато)дибор забезпечує борний ефір 20i і 20j. Борний ефір з'єднується з відповідним зв'язувальним партнером (наприклад, 20k) з використанням паладієвого каталізатора, такого як $Pd(PPh_3)_4$ або $PdCl_2(dppf)$ для отримання 20l або 20m. Для кожної реакції крос-поєднання, опосередкованої перехідним металом, ролі нуклеофілу і електрофілу можуть обертатися для забезпечення однакового зв'язувального продукту. Інші крос-поєднання, опосередковані перехідним металом, які забезпечують формування W, але використовують альтернативні зв'язувальні партнери і реагенти, включають, але не обмежуються, з'єднання Negishi (Negishi),

Кумада (Kumada), Стіле (Stille) і Ульмана (Ullman). Для підготовки альтернативних груп W, що містять два ароматичні кільця, ця загальна схема може бути застосована шляхом відповідного вибору вихідних реагентів.

Схема 21. Репрезентативний синтез R^1 -P-W-P- R^2

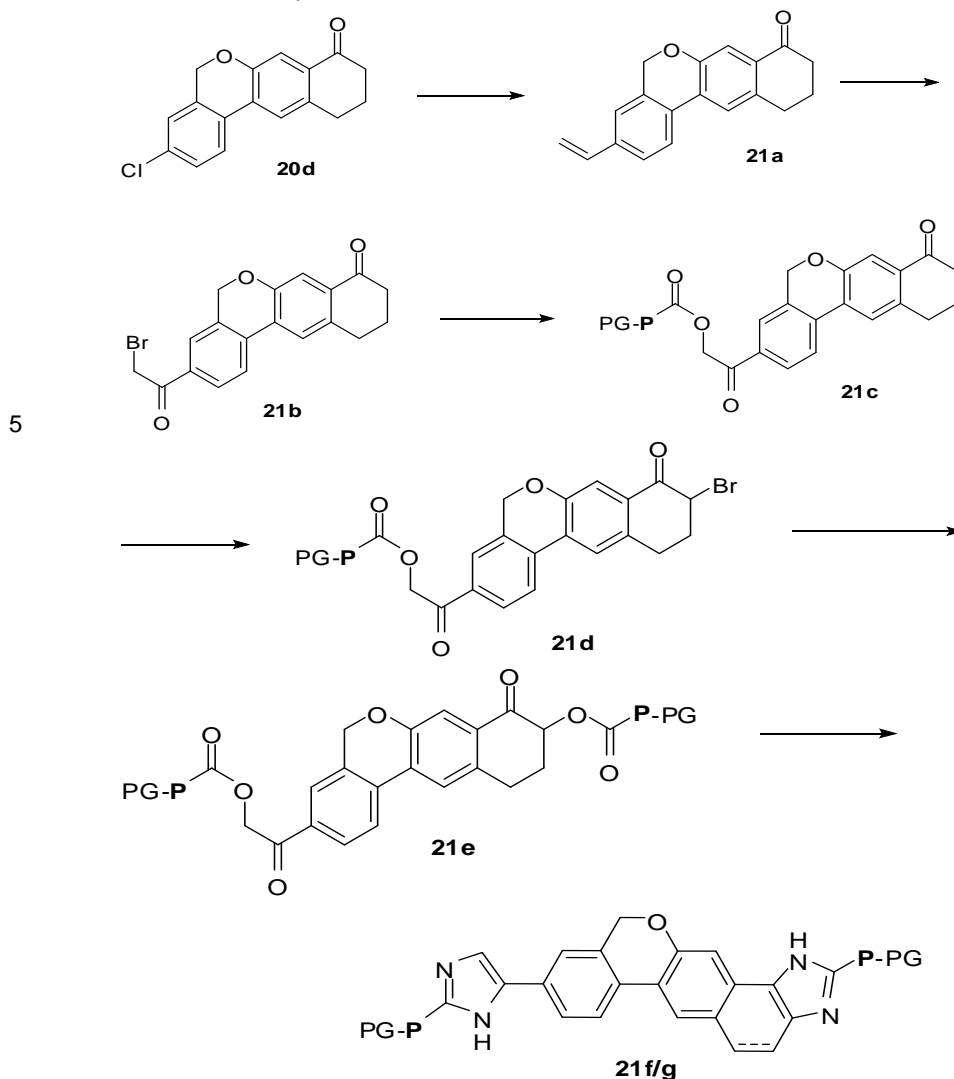


Схема 21 зображує загальний синтез проміжної сполуки за винаходом R^1 -P-W-P- R^2 , де, в ілюстративних цілях, R^1 і R^2 є незалежними захисними групами, і W являє собою блок з двох ароматичних кілець, побудований за допомогою циклізації, опосередкованої перехідним металом. Обробка 20d активованим вініловим реагентом (наприклад, вінілтрифторборат калію) у присутності паладієвого каталізатора (наприклад, ацетат паладію і S-Phos), забезпечує вінілову сполуку 21a. Перетворення у відповідний α -галогенкетон може здійснюватися шляхом бромовання з N-бромсукцинімідом, з подальшим окисненням з MnO_2 . Зміщення α -галогенкетону відбувається шляхом додавання кислоти в лужних умовах (наприклад, Et_3N). Бромовання 21d відбувається при обробці трибромистим піридинієм, з подальшим додаванням другої кислоти в лужних умовах для отримання дієфіру 21e. Реакція 21e з аміном або сіллю аміну (наприклад, ацетат амонію) дає молекулу 21f, що містить імідазол. Окиснення 21f може здійснюватися у присутності MnO_2 для отримання 21g.

Схема 22. Репрезентативний синтез E-V-C(=O)-P-W-P-R

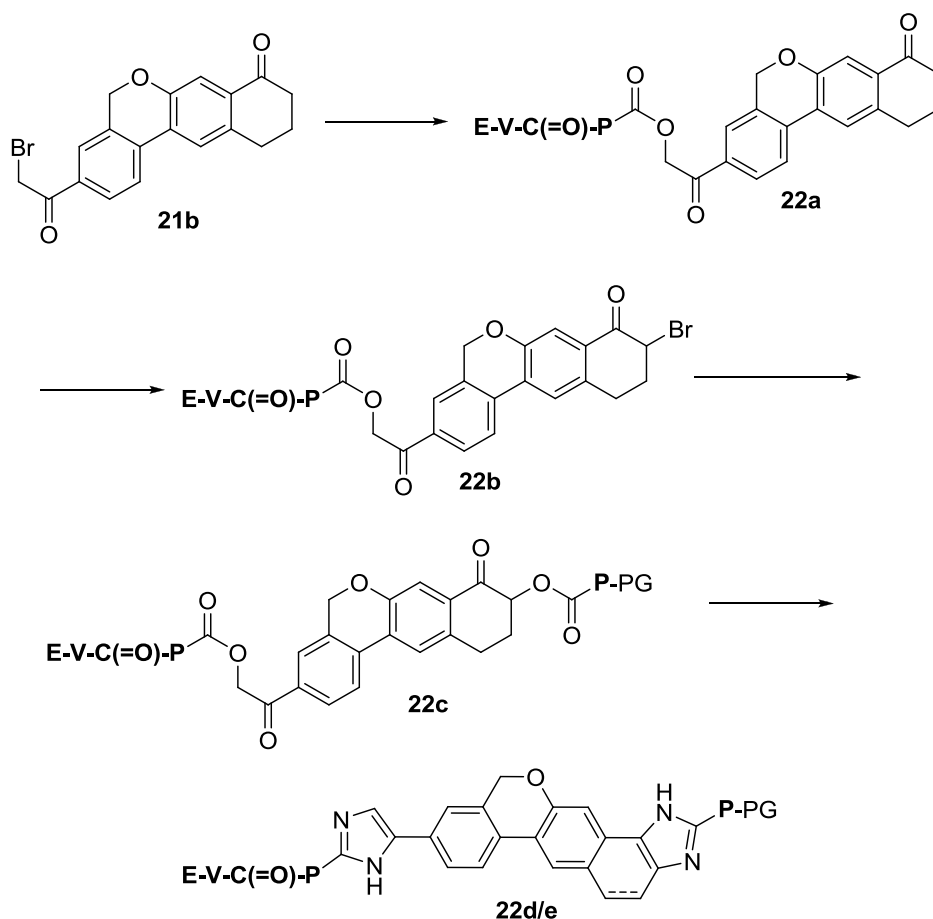


Схема 22 зображує загальний синтез проміжної сполуки за винаходом E-V-C(=O)-P-W-P-R, де, в ілюстративних цілях, R є захисною групою, і W являє собою блок з двома ароматичними кільцями. Зміщення α -галогенкетону 21b відбувається шляхом додавання кислоти в лужних умовах (наприклад, Et_3N). Бромовання 22b відбувається при обробці трибромистим піридинієм, з подальшим додаванням другої кислоти в лужних умовах для отримання дієфіру 22c. Реакція 22e з аміном або сіллю аміну (наприклад, ацетат амонію) дає молекулу 22d, що містить імідазол. Окиснення 22d може здійснюватися у присутності MnO_2 для отримання 22e.

Схема 23. Репрезентативний синтез R-P-W-P-C(=O)-V-E

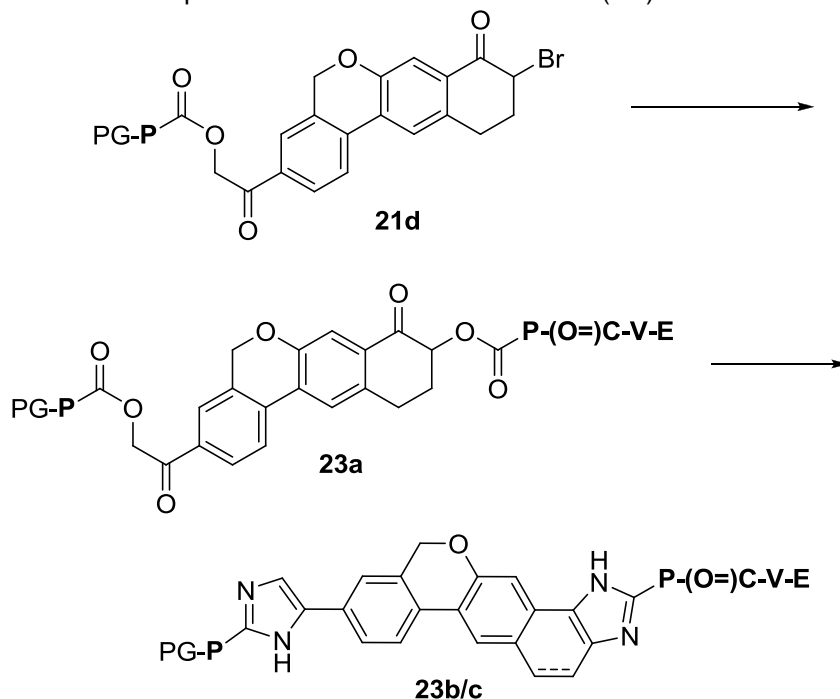


Схема 23 зображує загальний синтез проміжної сполуки за винаходом E-V-C(=O)-P-W-P-R, де, в ілюстративних цілях, R є захисною групою, і W являє собою блок з двома ароматичними кільцями. Зміщення α -галогенкетону **21d** відбувається шляхом додавання кислоти в лужних умовах (наприклад, Et_3N). Реакція **23a** з аміном або сіллю аміну (наприклад, ацетат амонію) дає молекулу **23b**, що містить імідазол. Окиснення **23b** може здійснюватися у присутності MnO_2 для отримання **23c**.

Схема 25. Репрезентативний синтез E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E

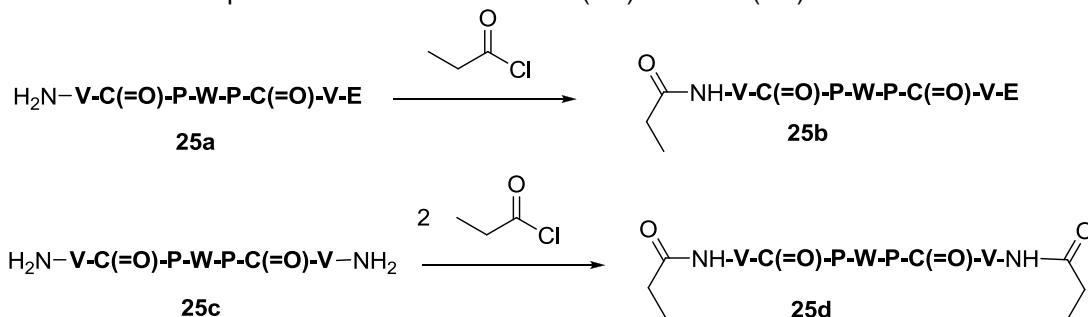
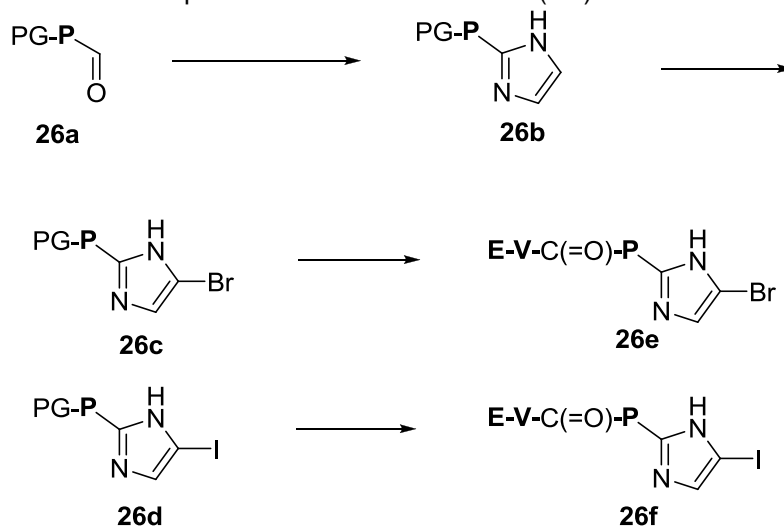


Схема 25 зображує загальний синтез молекули за винаходом E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E, де, в ілюстративних цілях, E є етилкарбоніламіно. Обробка або **25a** або **25c** одним або двома еквівалентами відповідно пропіонілхлориду в лужних умовах (наприклад, гідроксид натрію) забезпечує молекули **25b** або **25d**.

Схема 26. Репрезентативний синтез E-V-C(=O)-P-R і R¹-P-R

5 Схема 26 зображує загальний синтез молекули за винаходом E-V-C(=O)-P-R і R¹-P-R, де, в
 ілюстративних цілях, R є галогенімідазолом. Обробка альдегіду 26a гліоксалем у присутності
 гідроксиду амонію забезпечує імідазол 26b. Обробка або N-бромсукцинамідом, або йодом, дає
 відповідний галогенімідазол 26c і 26d відповідно. Відокремлення від відповідної біс-
 галогенованої сполуки може здійснюватися за допомогою препаративної вискоєфективної
 10 рідинної хроматографії (HPLC). Конвертування біс-галогенімідазолу у моно-галогенімідазол
 також може здійснюватися при нагріванні в присутності сульфату натрію. Подальша
 функціоналізація групи P може бути досягнута шляхом видалення захисної групи і з'єднання з
 відповідною кислотою (E-V-C(=O)-OH).

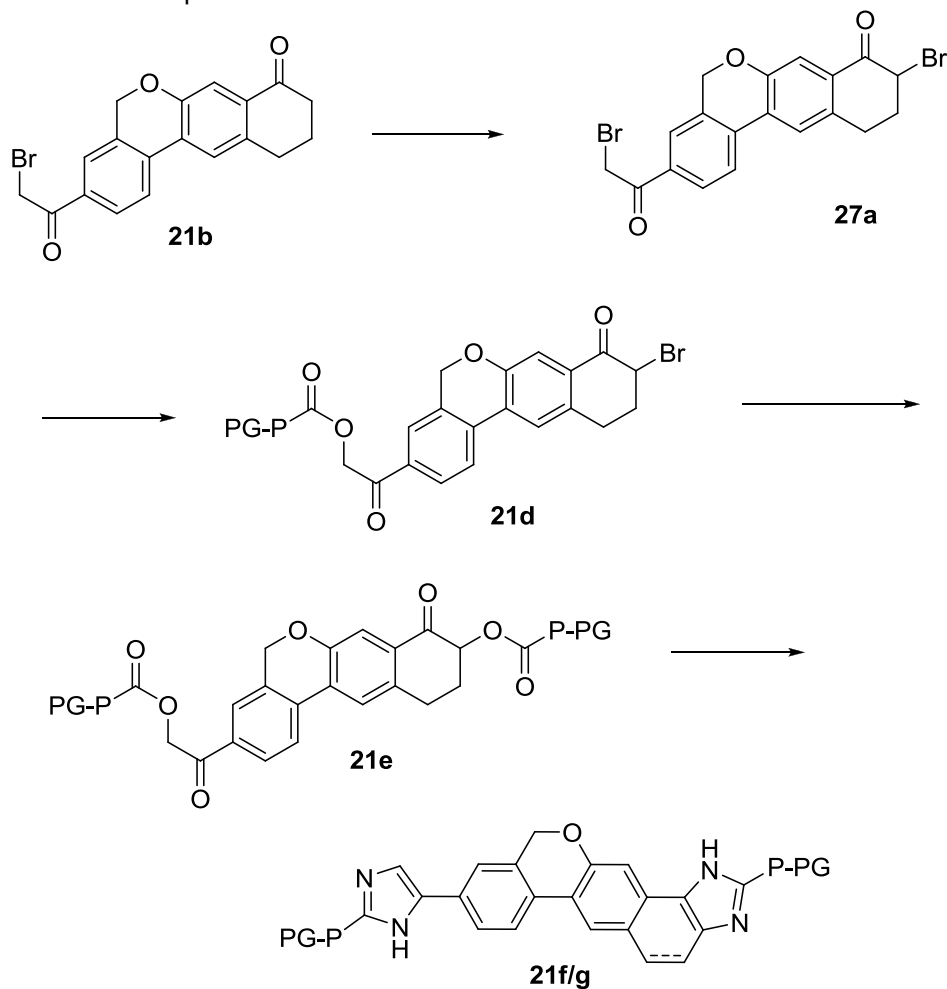
Схема 27. Репрезентативний синтез R^1 -P-W-P- R^2 

Схема 27 зображує загальний синтез проміжної сполуки за винаходом R^1 -P-W-P- R^2 , де, в ілюстративних цілях, R^1 і R^2 є незалежними захисними групами, і W являє собою блок з двох ароматичних кілець, побудований за допомогою циклізації, опосередкованої перехідним металом. Бромовання **21b** за допомогою бромуючого агента (наприклад, трибромистий піридиній) забезпечує дибромід **27a**. Зміщення первинного броміду відбувається потім шляхом додавання кислоти в лужних умовах (наприклад, K_2CO_3) для отримання **21d**. Конверсія у **21f** і **21g** може здійснюватися відповідно до способів, описаних у схемі 21.

Схема 28. Репрезентативний синтез E-V-C(=O)-P-W-P-R

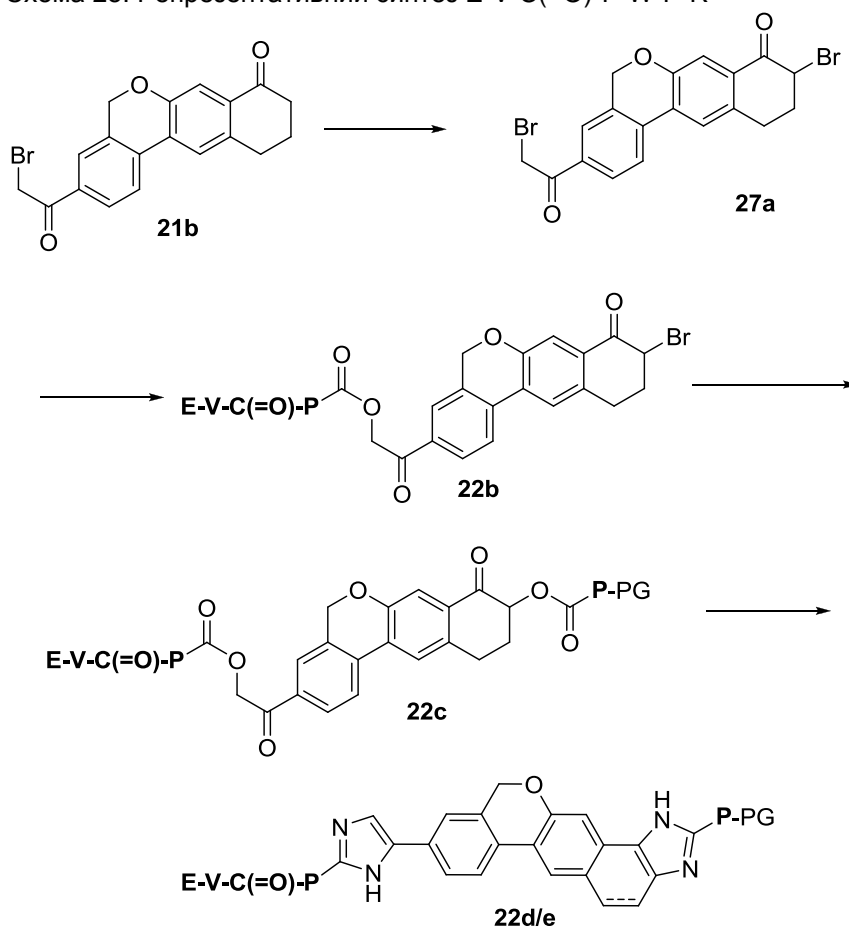
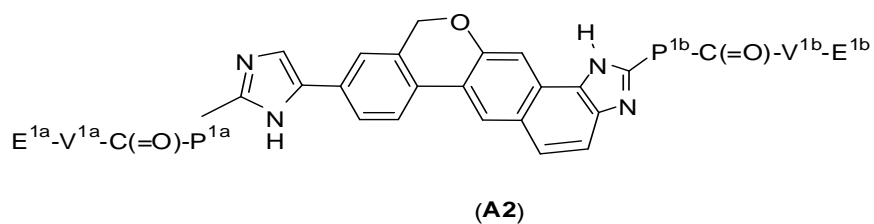
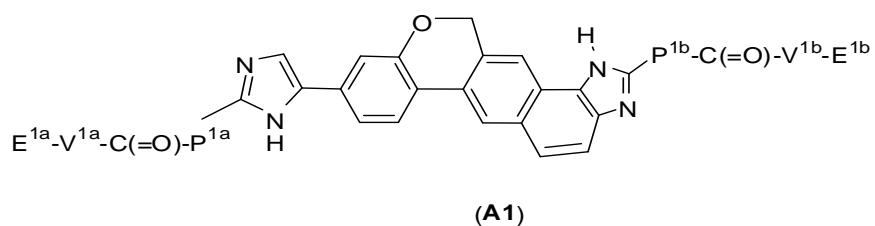
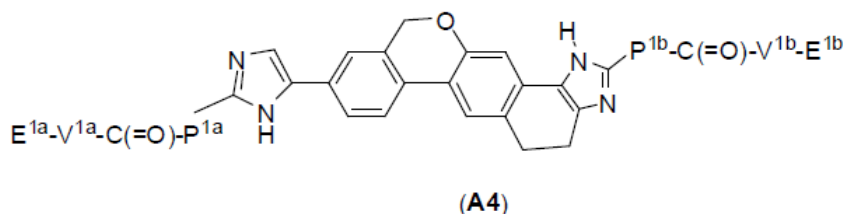
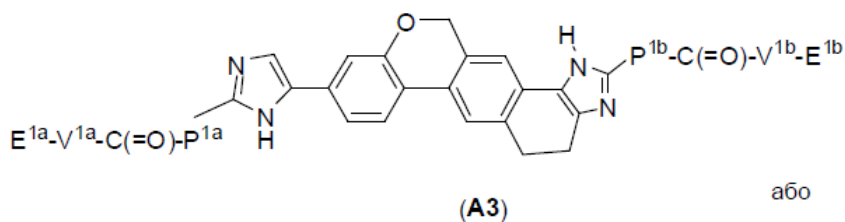


Схема 28 зображує загальний синтез проміжної сполуки за винаходом E-V-C(=O)-P-W-P-R, де, в ілюстративних цілях, R є захисною групою, і W являє собою блок з двох ароматичних кілець. Бромовання 21b за допомогою бромуючого агента (наприклад, трибромистий піридиній) забезпечує дибромід 27a. Зміщення первинного броміду відбувається потім шляхом додавання кислоти в лужних умовах (наприклад, K_2CO_3) для отримання 22d. Конверсія у 22d або 22e може здійснюватися відповідно до способів, описаних у схемі 22.

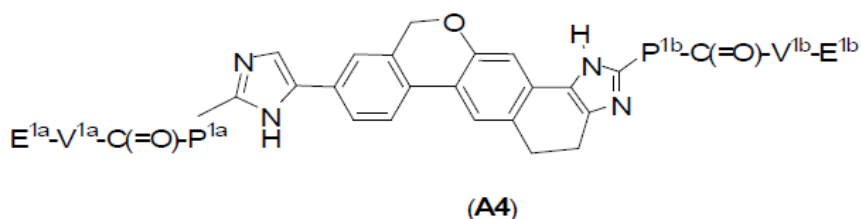
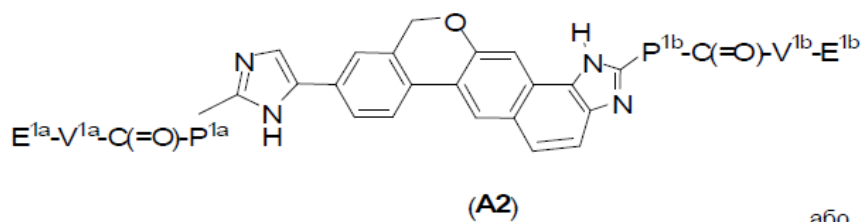
Конкретні варіанти

В одному варіанті винахід забезпечує сполуку, яка має формулу:

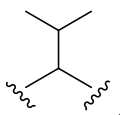




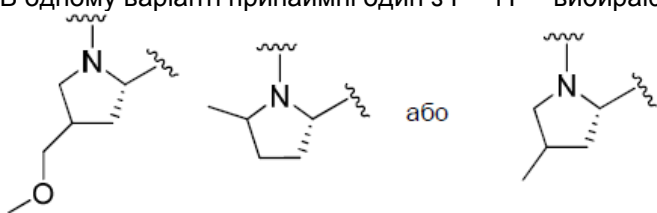
- 5 де кільце імідазолу, зображене у формулі A1, A2, A3 і A4, необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з галогену, галогеналкілу, ціано або алкілу; або їх фармацевтично прийнятної солі або проліків.
В одному варіанті винахід забезпечує сполуку, яка має формулу:



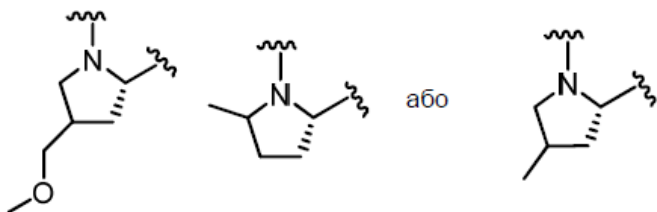
- 10 де кільце імідазолу, зображене у формулі A2 і A4, необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з галогену, галогеналкілу, ціано або алкілу; або їх фармацевтично прийнятної солі або проліків.
В одному варіанті принаймні один з E^{1a} і E^{1b} є -N(H)(алкоксикарбонілом).
В одному варіанті принаймні один з E^{1a} і E^{1b} є -N(H)C(=O)OMe.
15 В одному варіанті обидві з E^{1a} і E^{1b} є -N(H)C(=O)OMe.
В одному варіанті принаймні один з E^{1a} і E^{1b} є -N(H)(циклоалкілкарбонілом) або -N(H)(циклоалкілоксикарбонілом).
В одному варіанті принаймні один з E^{1a} і E^{1b} є циклопропілкарбоніламіно, циклобутилкарбоніламіно, циклопропілоксикарбоніламіно або циклобутилоксикарбоніламіно.
20 В одному варіанті E^{1a} і E^{1b}, кожен незалежно, вибрані з циклопропілкарбоніламіно, циклобутилкарбоніламіно, циклопропілоксикарбоніламіно або метоксикарбоніламіно.
В одному варіанті принаймні один з V^{1a} і V^{1b} є:



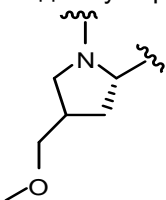
В одному варіанті $E^{1a}-V^{1a}$, взяті разом, є R^{9a} або де $E^{1b}-V^{1b}$, взяті разом, є R^{9b} .
В одному варіанті принаймні один з P^{1a} і P^{1b} вибираються з:



5 В одному варіанті P^{1a} і P^{1b} , кожен незалежно, вибрані з:

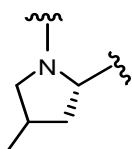


В одному варіанті один з P^{1a} і P^{1b} є:



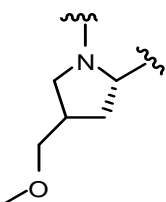
10

та інший з P^{1a} і P^{1b} є:



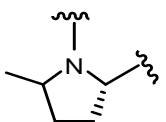
15

В одному варіанті один з P^{1a} і P^{1b} є:

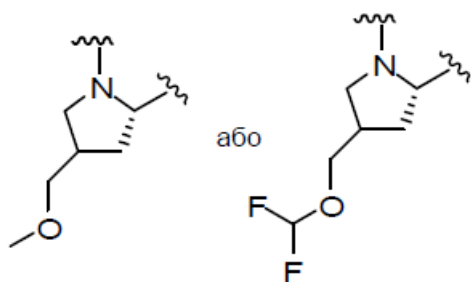


та інший з P^{1a} і P^{1b} є:

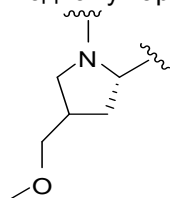
20



В одному варіанті принаймні один з P^{1a} і P^{1b} є:

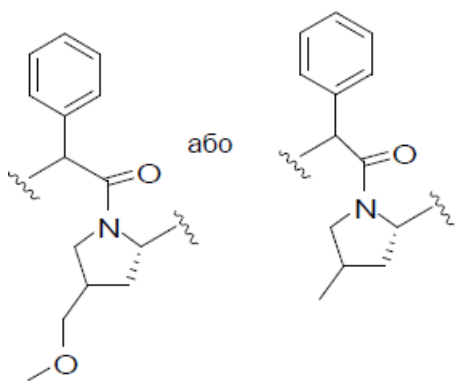


В одному варіанті принаймні один з P^{1a} і P^{1b} є:

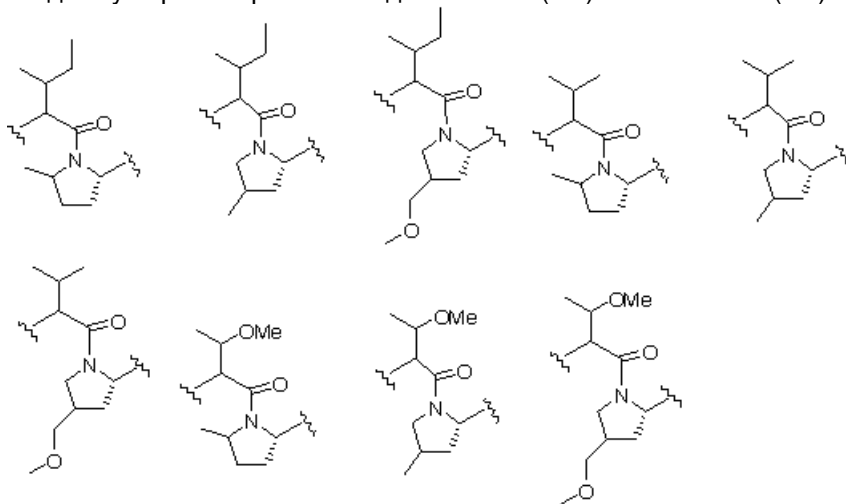


5

В одному варіанті принаймні один з $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ та $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ є:

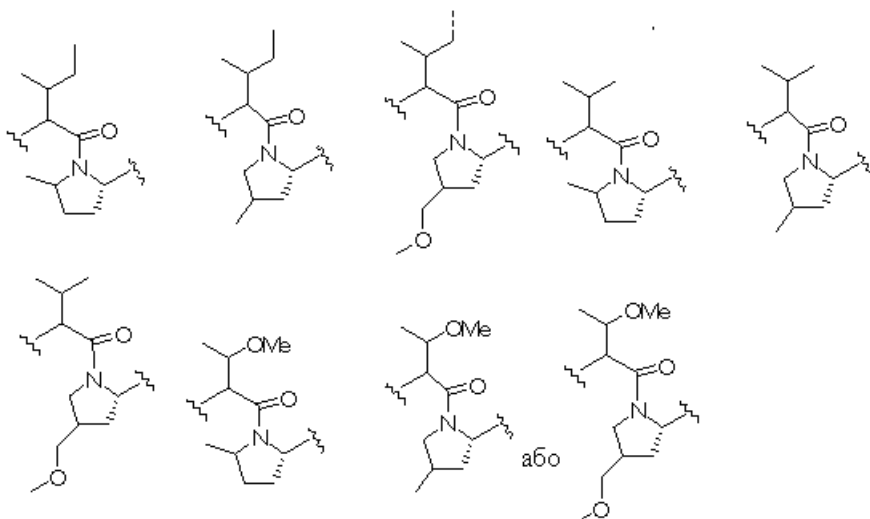


В одному варіанті принаймні один з $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ та $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ є:

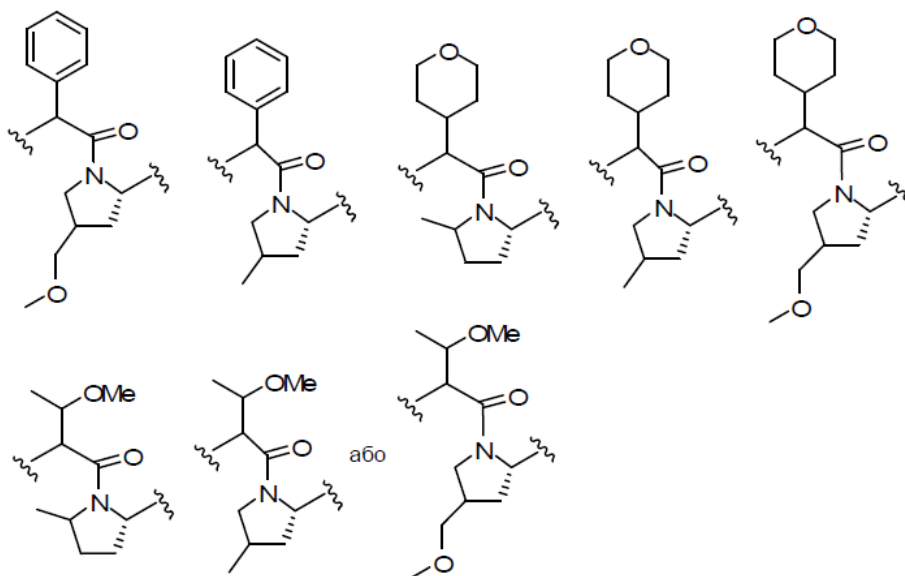


10

В одному варіанті обидва $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ та $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ незалежно вибрані з:

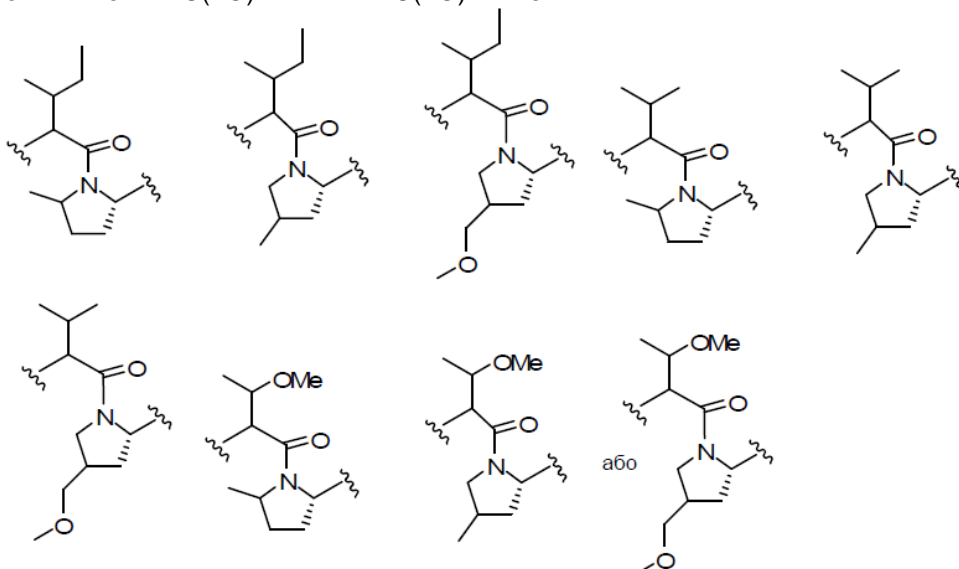


В одному варіанті один з $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ та $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ є:

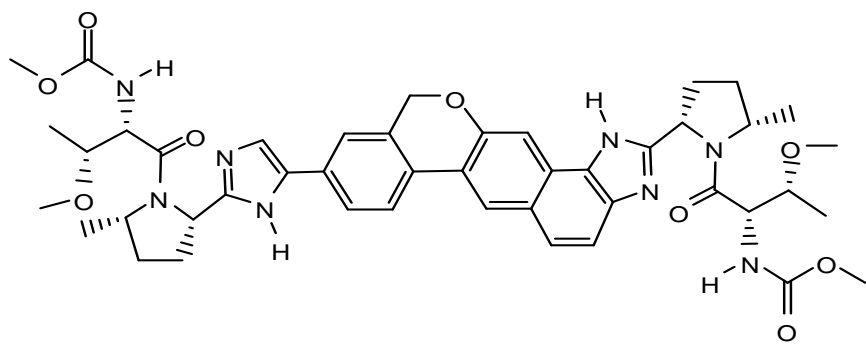
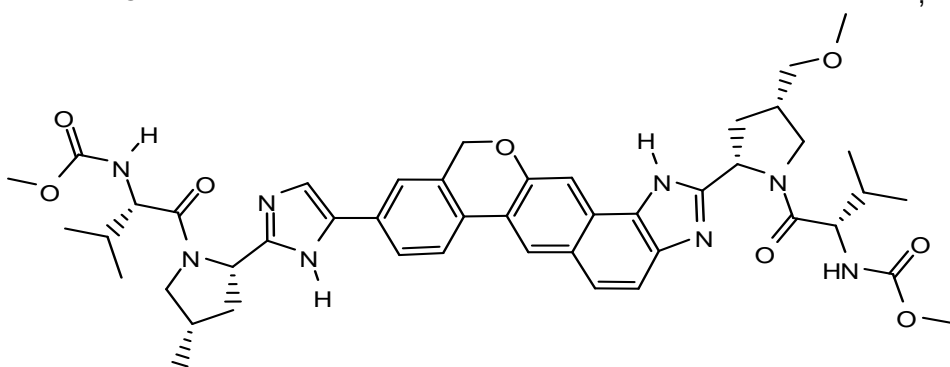
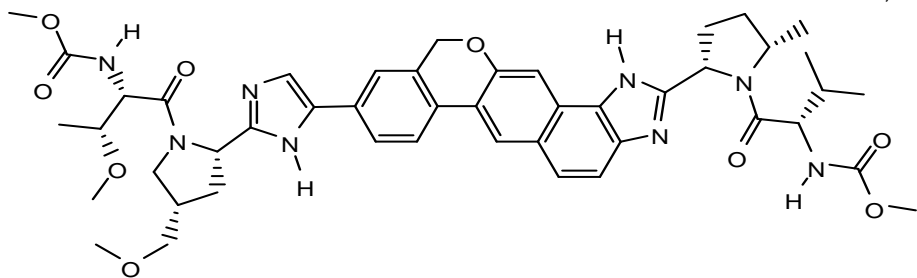
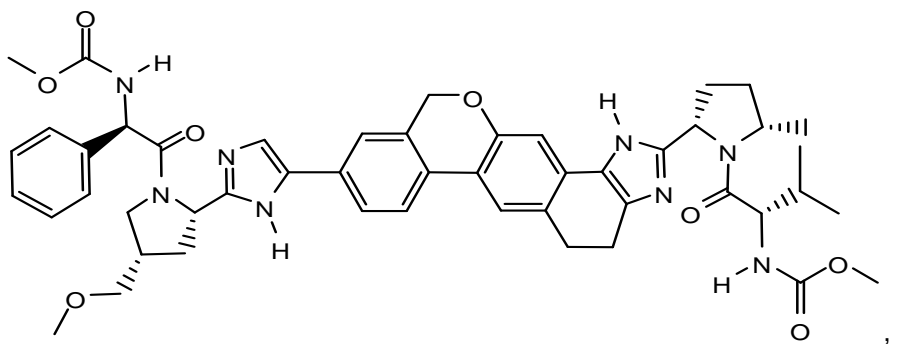
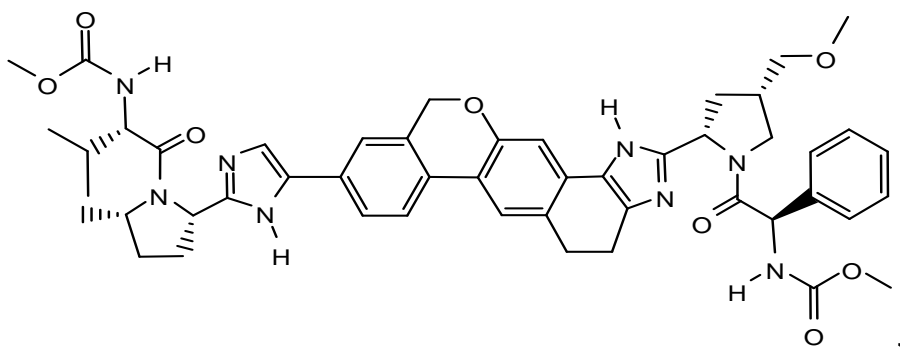


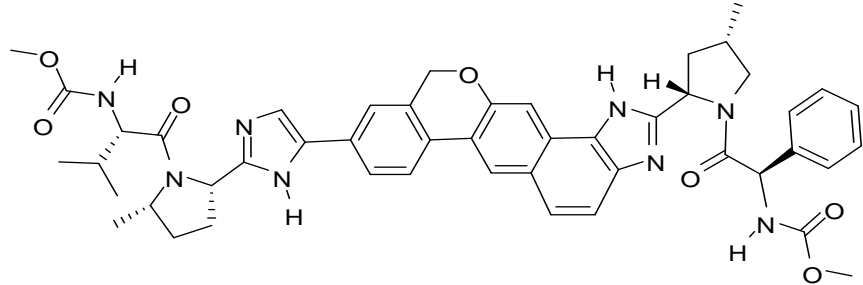
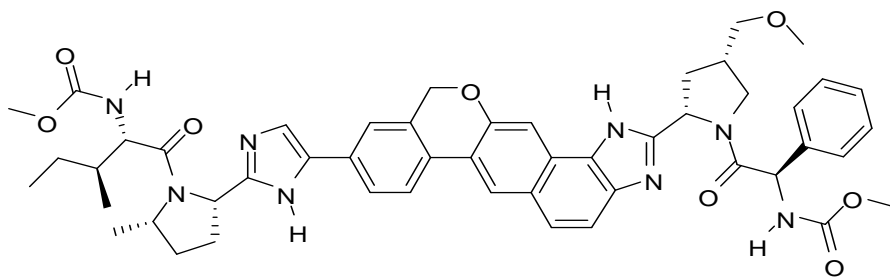
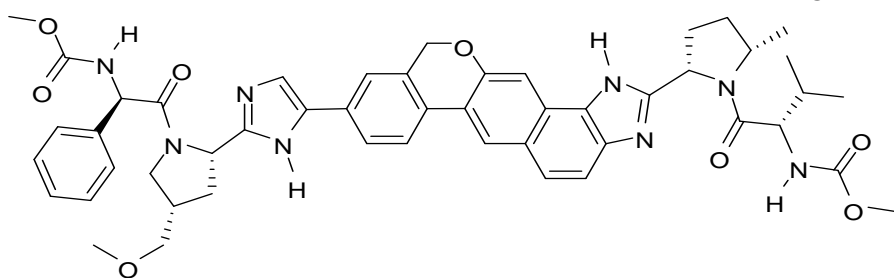
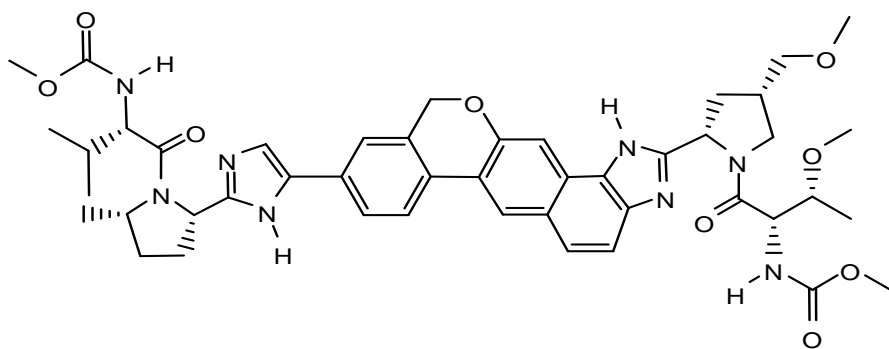
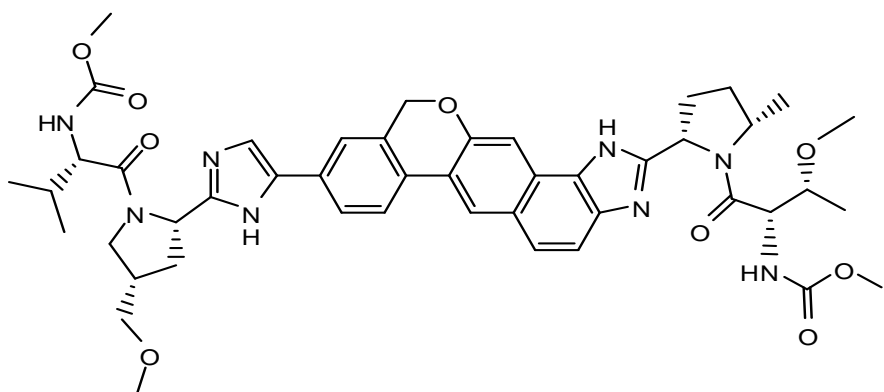
5

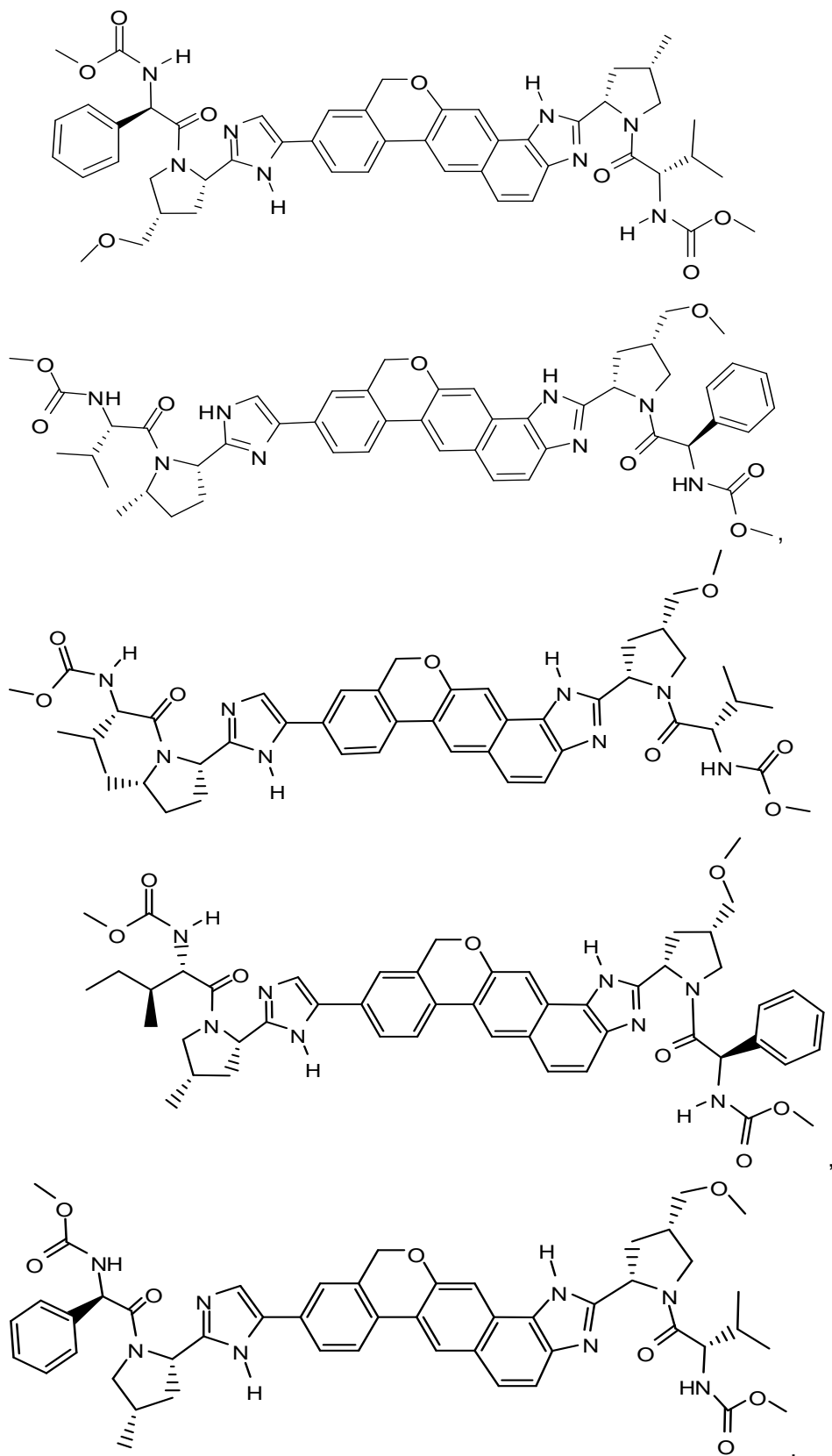
та інший з $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ і $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ є:



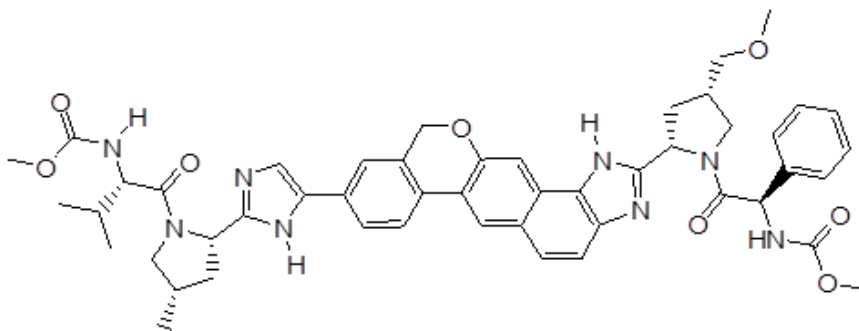
В одному варіанті винахід забезпечує сполуку за формулою:





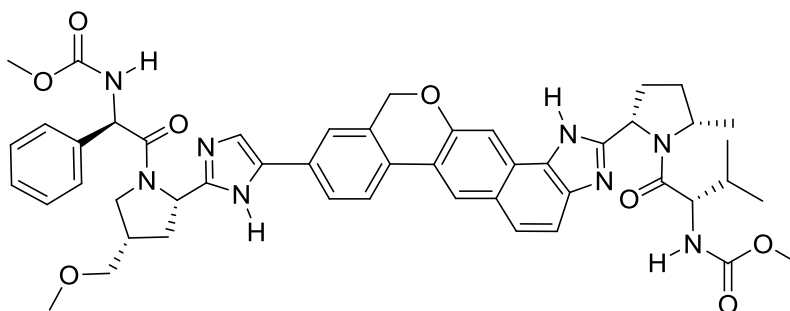


a60



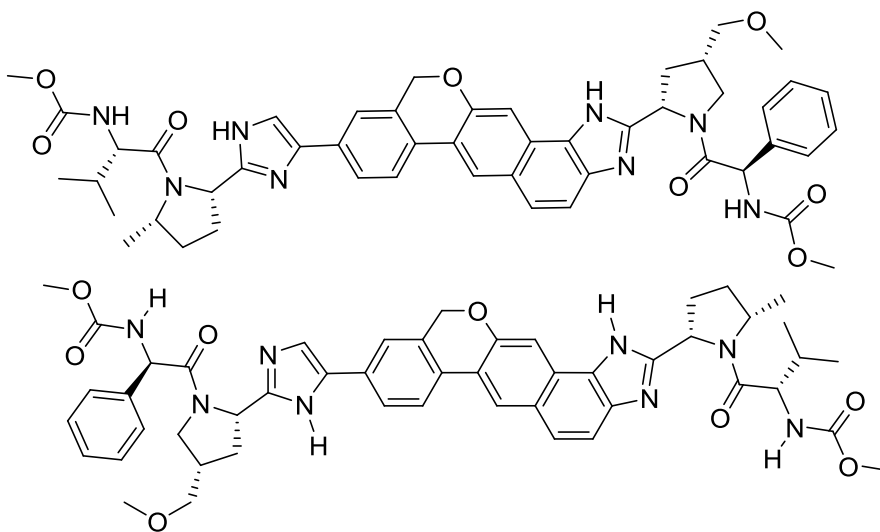
або її фармацевтично прийнятну сіль або проліки.
В одному варіанті винахід забезпечує сполуку за формулою:

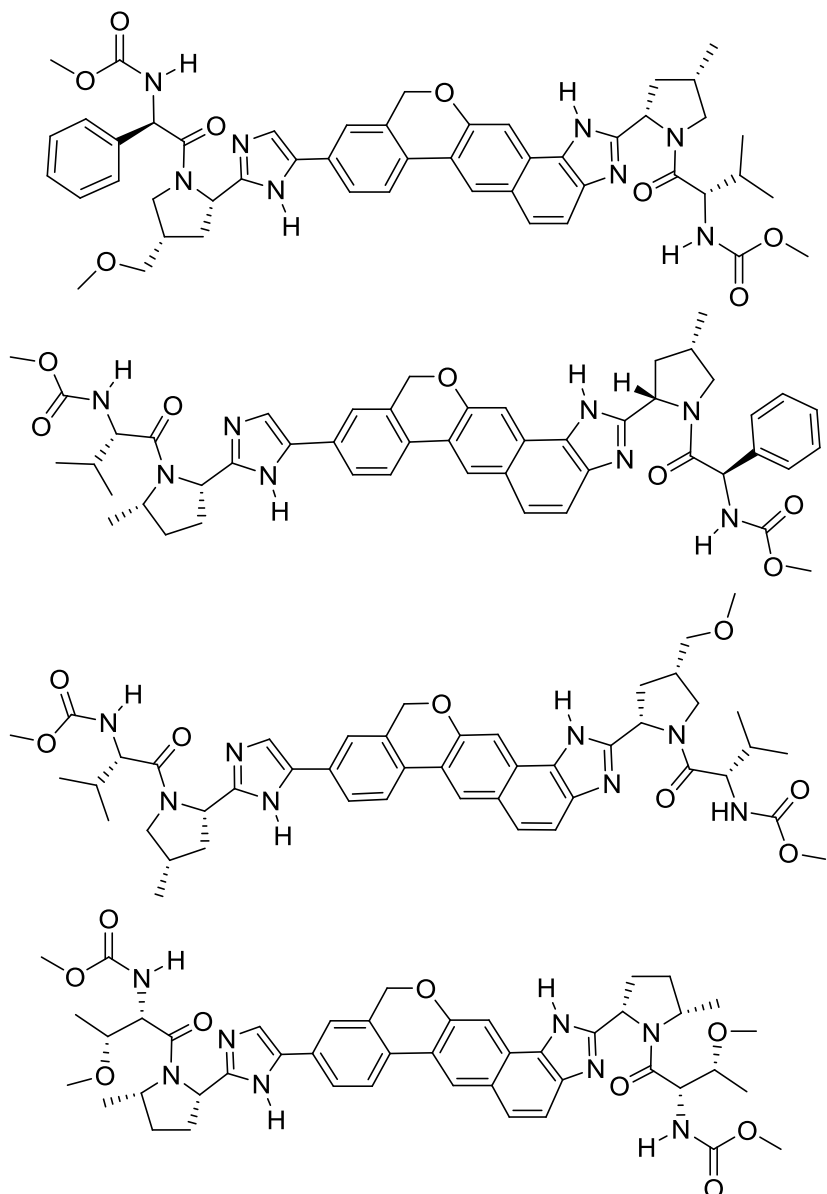
5



або її фармацевтично прийнятну сіль або проліки.
В одному варіанті винахід забезпечує сполуку за формулою:

10





- 5 або її фармацевтично прийнятну сіль або проліки.
Винахід буде проілюстровано наступними Прикладами, які не мають обмежувального характеру. Наступні аббревіатури використовуються у даному описі, включаючи Приклади.

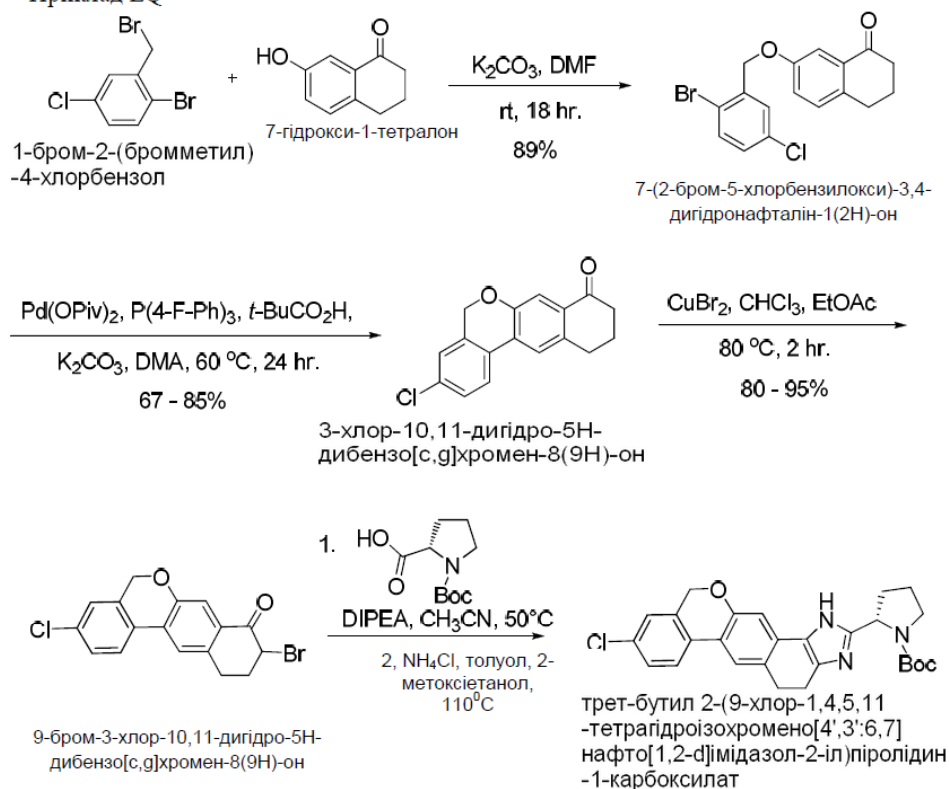
| (aq) (водн.) | Водний |
|---|--|
| (g) | Газ |
| (s) | Твердий |
| °C | Градуси Цельсія |
| Ac | Ацетат |
| ACN | Ацетонітрил |
| apprx (приблиз.) | Приблизний |
| Bis-pinB/(Bpin) ₂ /(pinB) ₂ | Біс(пінаcolato)дибор |
| BOC/Boc | трет-бутоксикарбоніл |
| розрах. | Розрахований |
| CC ₅₀ | 50% концентрація цитотоксичності |
| COMU | 1-[(1-(ціано-2-етокси-2-оксоетиліденаміноокси) диметиламіноморфоліно)]гексафторфосфат уронію |
| d | Дублет |
| dba | добензальацетон |
| DCM | Дихлорметан |

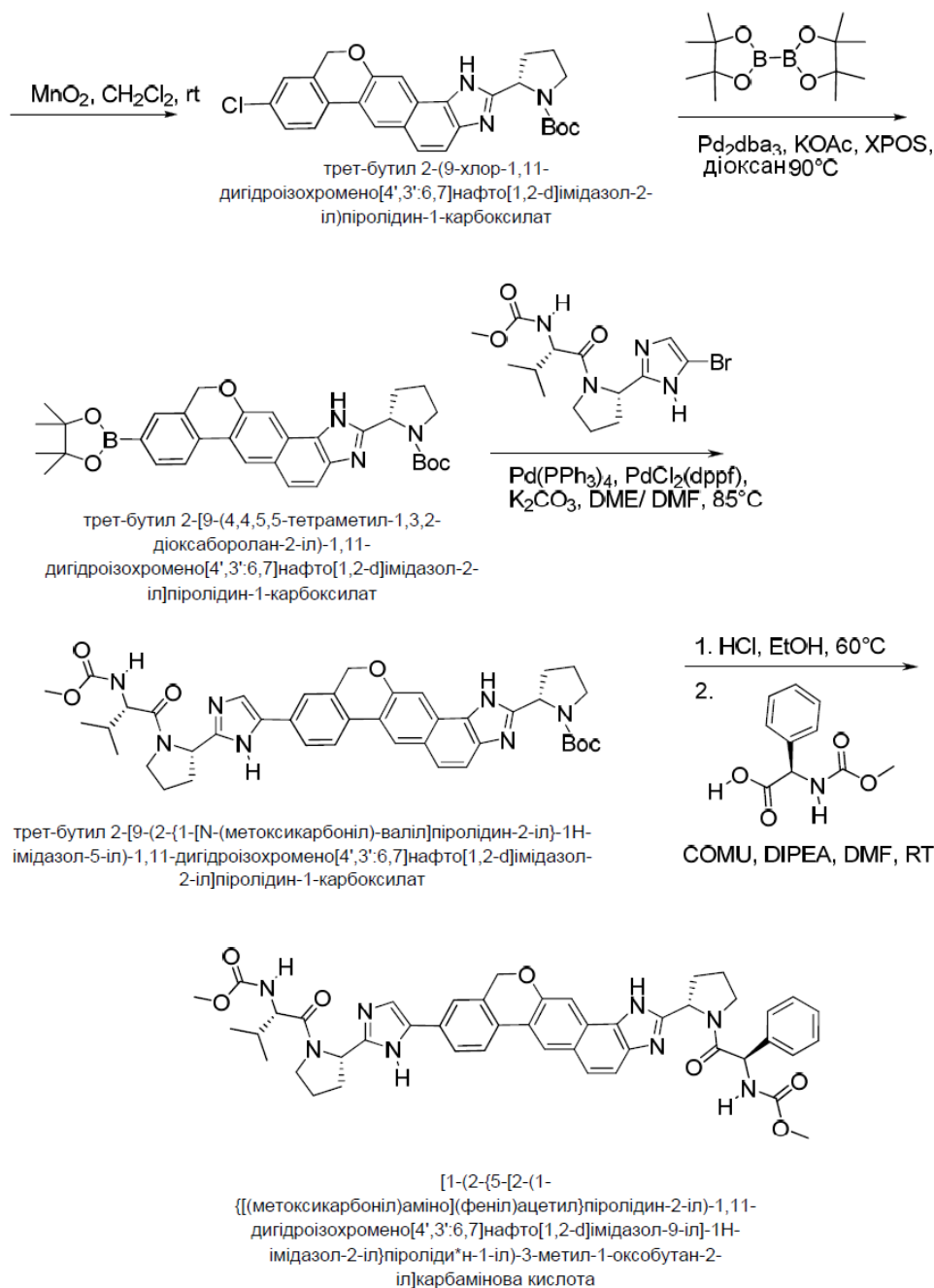
| | |
|-------------------|--|
| dd | Дублет дублетів |
| ddd | Дублет дублетів |
| DIPEA/DIEA | N,N-діізопропілетиламін |
| DMA | N,N-диметилацетамід |
| DMAP | 4-Диметиламінопіридин |
| DME | Диметоксітан |
| DMEM | Мінімальне есенційне середовище Ігла |
| DMF | Диметилформамід |
| DMSO/dmso | Диметилсульфоксид |
| dppf | 1,1'-біс(дифенілфосфаніл)фероцен |
| dt | Дублет триплетів |
| EC ₅₀ | Напівмаксимальна ефективна концентрація |
| ESI | Іонізація електророзпиленням |
| Et | Етил |
| ext. (зовн.) | Зовнішній |
| FBS | Фетальна (ембріональна) бичача сироватка |
| г | Грам |
| HATU | 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилгексафторфосфат уронію метанаміній |
| HPLC (ВЕРХ) | Високоєфективна рідинна хроматографія |
| hr/h/год. | Година |
| Гц | Герц |
| J | Константа взаємодії |
| LCMS | Рідинна хроматомас-спектрометрія |
| M | Молярний |
| m | Мультиплет |
| m/z | Відношення маси до заряду |
| M+ | Масовий пік |
| Me | Метил |
| mg (мг) | Міліграм |
| МГц | Мегагерц |
| хв. | Хвилина |
| mL (мл) | Мілілітр |
| mmol (ммоль) | Мілімоль |
| Мос | Метоксикарбоніл |
| MS | Мас-спектрометрія |
| MTBE | Метил-трет-бутиловий ефір |
| N | Нормальний |
| NADPH | Нікотинамід-аденін-динуклеотидфосфат |
| NBS | N-Бромсукцінімід |
| NMM | N-метилморфолін |
| NMR (ЯМР) | Ядерний магнітний резонанс |
| o/n | На ніч |
| Papp | Ефективна магнітна проникність |
| PBS | Фосфатна буферна система |
| Pd/C | Паладієвий каталізатор на вуглецевому носіїві |
| Ph | Феніл |
| Phg/PhGly | Фенілгліцин |
| Piv | Півалат |
| Pro | Пролін |
| pyr | Піридин |
| q | Квартет |
| qd | Квартет дублетів |
| quant (кількісн.) | Кількісний |
| quint (квінт.) | Квінтет |
| rt/RT | Кімнатна температура |
| s | Синглет |
| SPhos | 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл |

| | |
|---------------------|---|
| t | Триплет |
| t-Bu | трет-бутил |
| TEMPO | (2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)оксил |
| Tf | Трифторметансульфонат |
| TFA | Трифтороцтова кислоти |
| THF | Тетрагідрофуран |
| Thr | Треонін |
| TLC | Тонкошарова хроматографія |
| tol. | Толуол |
| UV | Ультрафіолетовий |
| Val | Валін |
| w/v (ваг./об.) | Вага на об'єм |
| w/w (ваг./ваг.) | Вага на вагу |
| X-Phos/XPOS/Xphos | 2-Дидиклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл |
| δ | Хімічний зсув |
| μg (мкг) | Мікрограм |
| μL (мкл) | Мікролітр |

ПРИКЛАДИ

Приклад LQ





7-(2-бром-5-хлорбензилокси)-3,4-дигідронафталін-1(2H)-он

- До перемішаного розчину 7-гідрокси-1-тетралону (13,9 г, 85,7 ммоль) і 1-бром-2-
 5 (бромметил)-4-хлорбензолу (25,6 г, 90,0 ммоль) у диметилформаміді (850 мл) додавали карбонат калію (24 г, 172 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону протягом 18 годин, потім розбавляли етилацетатом (1 л). Органічний шар промивали три рази водою і один раз сольовим розчином. Органічний шар потім висушували з сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. До отриманої олії додали метанол (500 мл) і суспензію
 10 перемішували протягом тридцяти хвилин. 7-(2-бром-5-хлорбензилокси)-3,4-дигідронафталін-1(2H)-он (27,8 г, вихід 89 %) був ізольований шляхом фільтрації.

3-хлор-10,11-дигідро-5H-добензо[с,г]хромен-8(9H)-он

- У 1-літрову колбу, що містить півалат паладію (II) (1,18 г, 3,8 ммоль), три(4-фторфеніл)фосфін (1,20 г, 3,8 ммоль) триметилоцтову кислоту (2,33 г, 22,8 ммоль) і карбонат калію (31,8 г; 228 ммоль), додали розчин 7-(2-бром-5-хлорбензилокси)-3,4-дигідронафталін-1
 15 (2H)-ону (27,8 г, 76,2 ммоль) у диметиацетаміді (380 мл). Колбу вакуумували і знову заповнювали аргонем 5 разів, а потім перемішували в атмосфері аргону при 60 °C протягом 24

годин. Реакційна суміш була охолоджена до кімнатної температури і розбавлена МТБЕ і водою. Отриману двофазну суміш перемішували протягом 3 годин і фільтрували через Целіт, промиваючи МТБЕ. Органічний шар фільтрату був відокремлений і потім промивався двічі водою і один раз сольовим розчином. Органічну фазу потім сушили із сульфатом магнію, фільтрували, концентрували і очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (Гексани/DCM), щоб отримати 3-хлор-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он (14,4 г, вихід 67 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

9-Бром-3-хлор-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он

До суміші 3-хлор-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-ону (14,8 г, 52 ммоль) в хлороформі (50 мл) і етилацетату (50 мл) був доданий бромід міді(II), (24,3 г, 104 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С протягом 2 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш була розбавлена дихлорметаном і промивалася двічі 5:1 насиченим водним розчином хлориду амонію і водним розчином гідроксиду амонію (~ 38 %), та промивалася один раз водою. Органічний шар сушили із сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, щоб отримати 9-бром-3-хлор-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8 (9Н)-он (18,5 г, вихід > 95 %) з чистотою >95 %.

Примітка: Ця реакція не завжди є такою чистою. Іноді спостерігається надмірне бромовання та іноді спостерігається значний вміст вихідного матеріалу. Ці домішки можуть бути вилучені за допомогою колонкової флеш-хроматографії.

Трет-бутил-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат

До розчину (1R)-2-(трет-бутоксикарбоніл)циклопентанкарбонової кислоти (10,17 г, 47,25 ммоль) та 9-бром-3-хлор-10,11-дигідро-6Н-нафто[2,3-с]хромен-8(9Н)-ону (5,7 мг, 15,7 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) додали діізопропілетиламін (11,11 мл, 64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 4 годин, а потім розбавили етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і концентрували. Отриманий неочищений залишок було очищено за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (2S)-1-трет-бутил 2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-нафто[с,г]хромен-9-іл) піролідін-1,2-дикарбоксилат (4,52 г, 58%). До розчину (2S)-1-трет-бутил 2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-6Н-нафто[2,3-с]хромен-9-іл) піролідін-1,2-дикарбоксилату (3,27 мг, 6,56 ммоль) в суміші толуолу (11 мл) і 2-метоксіетанолу (0,7 мл) додали ацетат амонію (5,06 г, 65,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 110°C протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури і розбавили етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати трет-бутил-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (1,95 г, 61 %). LCMS-ESI⁺: обчислено для C₂₇H₂₈ClN₃O₃ 42: 477,98; спостерігали [M+1]⁺: 478,47.

Трет-бутил-2-(9-хлор-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (1,9 г, 3,96 ммоль) у дихлорметані (35 мл) додавали оксид марганцю(IV) (17 г, 198 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, розбавили етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Неочищений залишок було очищено за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати трет-бутил-2-(9-хлор-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (1,52 г, 81%). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₂₇H₂₆ClN₃O₃ 42: 475,9; спостерігали [M+1]⁺: 476,45.

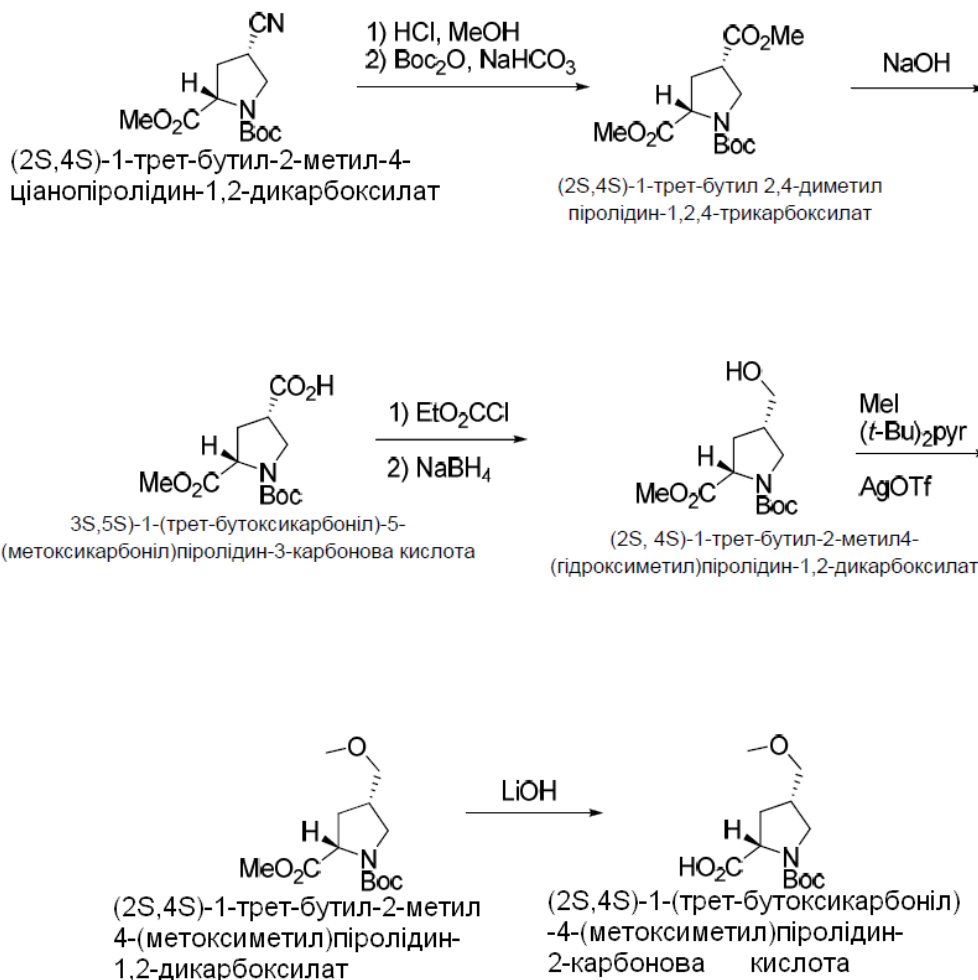
Трет-бутил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилат

Дегазовану суміші трет-бутил-2-(9-хлор-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (1,52 г, 3,17 ммоль), біс(пінаколато)дибору (1,21 г, 4,75 ммоль), ацетату калію (934 мг, 9,52 ммоль), тріс(добензиліденацетон)паладію (116 мг, 0,13 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-і-пропіл-1,1'-біфенілу (121 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-діоксані (16 мл) нагрівали до 90°C протягом 1,5 години, охолоджували до кімнатної температури і розбавили етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати трет-бутил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилат (1,7 г, 94 %).

Трет-бутил-2-[9-(2-{1-[N-(метоксикарбоніл)-валіл]піролідін-2-іл}-1Н-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилат

- До розчину метил-(S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл карбамату (1,48 г, 3,97 ммоль), трет-бутил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилату (1,88 г, 1,48 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (191 мг, 0,16 ммоль) і дихлор[1,1'-
- 5 біс(дифенілфосфіно)фероцен] паладію (II) (242 мг, 0,33 ммоль) в суміші 1,2-диметоксітану (37,0 мл) і диметилформаміду (6 мл) додали розчин карбонату калію (2М у воді, 5 мл, 9,93 ммоль). Отриману суміш дегазували і потім нагрівали до 85°C в атмосфері аргону протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і концентрували.
- 10 Неочищений залишок було очищено за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати трет-бутил-2-[9-(2-{1-[N-(метоксикарбоніл)-валіл]піролідін-2-іл}-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилат (1,45 мг, 59%). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₁H₄₇N₇O₆ 733,86; спостерігали [M + 1]⁺: 734,87.
- [1-(2-{5-[2-(1-[(метоксикарбоніл)аміно](феніл)ацетил]піролідін-2-іл)-1,11-
- 15 дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамінова кислота
- Розчин трет-бутил-2-[9-(2-{1-[N-(метоксикарбоніл)-валіл]піролідін-2-іл}-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилаті (462 мг, 0,63 ммоль), етанолу (6 мл) і концентрованої HCl (2 мл) нагрівали до 60°C протягом 1 години.
- 20 Реакційна суміш концентрувалася і сирий продукт розчинили у DCM (6 мл). Цей розчин концентрували і до цього матеріалу додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (172 мг, 0,82 ммоль) і COMU (311 мг, 0,73 ммоль) у DMF (6 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (330 мкл, 1,89 ммоль). Після перемішування протягом 18 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш розбавили етилацетатом,
- 25 промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали за допомогою препаративної хроматографії HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 45 % ACN/H₂O + 0,1% TFA). Фракції продукту були ліофілізовані для отримання [1-(2-{5-[2-(1-[(метоксикарбоніл)аміно](феніл)ацетил]піролідін-2-іл)-1,11-
- 30 дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамінової кислоти (231 мг, 45 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; спостерігали [M + 1]⁺: 826,00.

Приклад LR



(2S,4S)-1-трет-бутил-2,4-диметилпіролідин-1,2,4-трикарбоксилат

До розчину (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-ціанопіролідин-1,2-дикарбоксилату (9,0 г, 35,4 ммоль) у MeOH (196 мл) додали HCl (4 М у 1,4-діоксані, 100 мл, 403 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і концентрували *in vacuo*. Неочищену проміжну сполуку розчинили в EtOAc (180 мл) і підлучували водним розчином бікарбонату (насич.). Додали ди-трет-бутилдікарбонат (8,5 г, 38,9 ммоль) і двофазний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім шари були розділені і водний шар був екстрагований назад з EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищена олія очищалася за допомогою хроматографії на силікагелі (від 15 до 40 до 100% EtOAc/Гексанів), щоб отримати (2S,4S)-1-трет-бутил-2,4-диметилпіролідин-1,2,4-трикарбоксилат (9,56 г, 94 %).

(3S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-(метоксикарбоніл)піролідин-3-карбонова кислота

До розчину (2S,4S)-1-трет-бутил-2,4-диметилпіролідин-1,2,4-трикарбоксилату (9,56 г, 33,3 ммоль) у THF (70 мл) при 0 °C (зовнішня температура, крижана баня) додавали NaOH (1N водний, 33 мл, 33,3 ммоль) краплина за краплиною протягом 15 хвилин. Розчин перемішували при 0 °C протягом 5 годин перед підкисленням HCl (1N). Розчин екстрагували з EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищена олія була очищена за допомогою хроматографії на силікагелі (від 2 до 5 % до 10 % MeOH/CH₂Cl₂), щоб отримати (3S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-(метоксикарбоніл)піролідин-3-карбонову кислоту (6,38 г, 70 %).

(2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(гідроксиметил)піролідин-1,2-дикарбоксилат

До розчину (3S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-(метоксикарбоніл)піролідин-3-карбонової кислоти (6,38 г, 23,3 ммоль) у THF (116 мл) при 0 °C (зовнішня температура, крижана баня) додали Et₃N (4,9 мл, 35,0 ммоль) і етилхлорформіат (2,7 мл, 28,0 ммоль). Отриманий розчин

перемішували при 0 °C протягом 45 хвилин, протягом яких утворився білий осад. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували.

Неочищену проміжну сполуку розчинили у THF (59 мл) і охолодили до 0 °C (зовнішня температура, крижана баня). Повільно додавали NaBH_4 (4,41 г, 116,7 ммоль) у H_2O (59 мл) і отриманий розчин перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Реакційна суміш була розбавлена EtOAc і промита з H_2O . Водний шар екстрагувався назад EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрувалися. Неочищена олія була очищена за допомогою хроматографії на силікагелі (від 42 до 69 % до 100 % EtOAc/Гексани), щоб отримати (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(гідроксиметил)піролідін-1,2-дикарбоксилат (3,63 г, 60 %).

(2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(метоксиметил)піролідін-1,2-дикарбоксилат

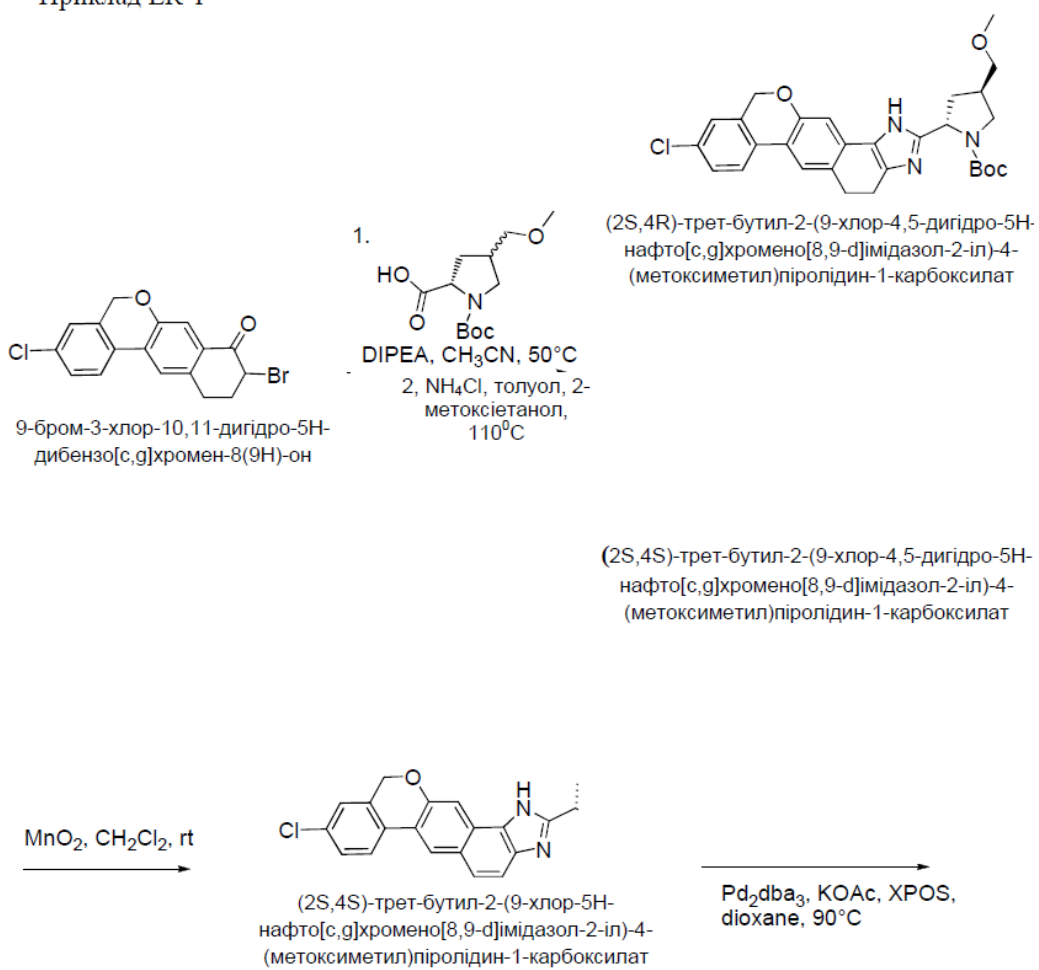
До розчину (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(гідроксиметил)піролідін-1,2-дикарбоксилат (2,57 г, 9,9 ммоль) у CH_2Cl_2 (50 мл) додали AgOTf (4,07 г, 15,8 ммоль) і 2,6-ди-трет-бутилпіридин (4,4 мл, 19,8 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C (зовнішня температура, крижана баня) і повільно додавали MeI (0,98 мл, 15,8 ммоль). Отриману суспензію перемішували при 0 °C протягом 1,5 години і при кімнатній температурі протягом 1,5 годин.

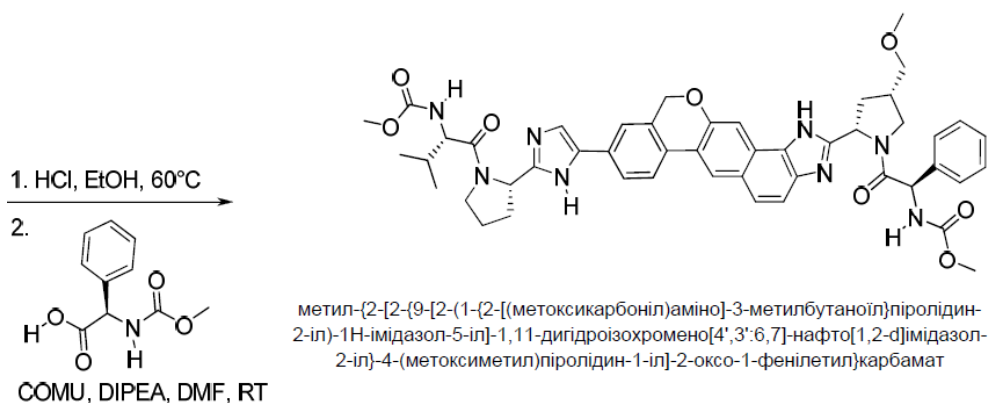
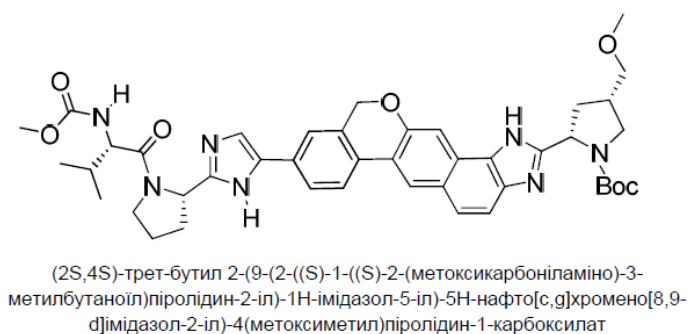
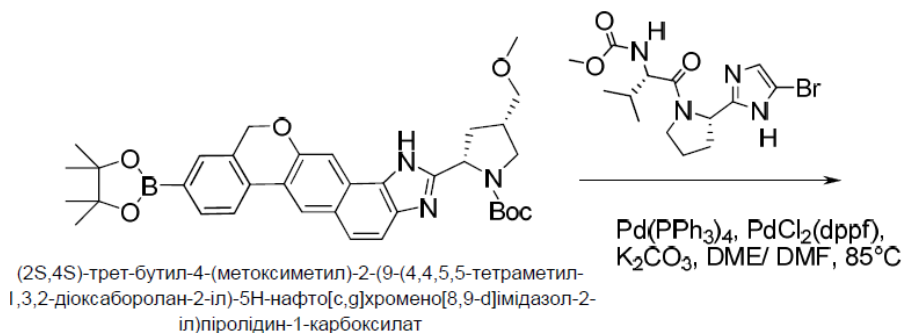
Суспензію розбавили CH_2Cl_2 і фільтрували через целіт. Отриманий фільтрат концентрували досуха, розчинили в Et_2O і промивали HCl (1N) і сольовим розчином. Водні шари екстрагувалися назад з Et_2O та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищена олія очищала за допомогою хроматографії на силікагелі (від 10 до 75 до 100 % EtOAc/Гексани), щоб отримати (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(метоксиметил)піролідін-1,2-дикарбоксилат (2,11 г, 78 %) $^1\text{H-NMR}$: 400 МГц (CDCl_3) δ : (суміш ротамерів, основні занотовані) 4,20 4.20 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (t, 1H), 2,43 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонова кислота

До розчину (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(метоксиметил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (2,11 г, 7,7 ммоль) в суміші THF (38 мл) і MeOH (15 мл) додали LiOH (2,5 M водний, 15 мл, 38,6 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, і підкислювали водною HCl (1N). Бажаний продукт екстрагували з CH_2Cl_2 (4x). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували, щоб отримати (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонову кислоту (2,0 г, 99 %) $^1\text{H-NMR}$: 400 МГц (CDCl_3) δ : (суміш ротамерів, основні занотовані) 4,33 (t, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,16 (t, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Приклад LR-1





(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигідро-5H-нафто[2,3-с]хромено[8,9-д]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

- 5 До розчину ((S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонової кислоти (5,9 г, 23,1 ммоль) та 9-бром-3-хлор-10,11-дигідро-5H-нафто[с,г]хромен-8(9H)-ону (5,6 мг, 15,4 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) додали діізопропілетиламін (5,35 мл, 30,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин, а потім розвели етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і концентрували. Отриманий
- 10 неочищений залишок було очищено за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (2S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-6H-нафто[2,3-с]хромен-9-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1,2-дикарбоксилат (5,12 г, 61 %). До розчину (2S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-6H-нафто[2,3-с]хромен-9-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (5,11 мг, 9,42 ммоль) в суміші толуолу (94 мл) і 2-метоксіетанолу (0,1 мл)
- 15 додали ацетат амонію (23,5 г, 304 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 110°C протягом 18 годин, охолоджували до кімнатної температури і розбавили етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Неочищений залишок було очищено за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (2S,4R)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигідро-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-д]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат
- 20 (1,05 г, 21 %) і (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигідро-5H-нафто[2,3-с]хромено[8,9-д]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (2,0 г, 41 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_4$; 522,0; спостерігали $[\text{M} + 1]^+$: 522,2.

(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигідро-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (1,99 г, 3,82 ммоль) у дихлорметані (30 мл) додали оксид марганцю(IV) (10 г, 115 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, розбавили етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Неочищений залишок було очищено за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-6H-нафто[2,3-с]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (1,05 г, 21 %) і (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигідро-6H-нафто[2,3-с]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (1,64 г, 82 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{ClN}_4$: 520,02; спостерігали $[\text{M}+1]^+$: 520,97.

(2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат

Дегазовану суміші -(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (649 мг, 1,25 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (635 мг, 2,5 ммоль), ацетату калію (368 мг, 3,7 ммоль), тріс(добензиліденацетон)паладію (46 мг, 0,05 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-і-пропіл-1,1'-біфенілу (60 мг, 0,12 ммоль) у 1,4-діоксані (7 мл) нагрівали до 90°C протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури і розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Неочищений залишок було очищено за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (467 мг, 61 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{BN}_3\text{O}_6$: 611,54; спостерігали $[\text{M}+1]^+$: 612,96.

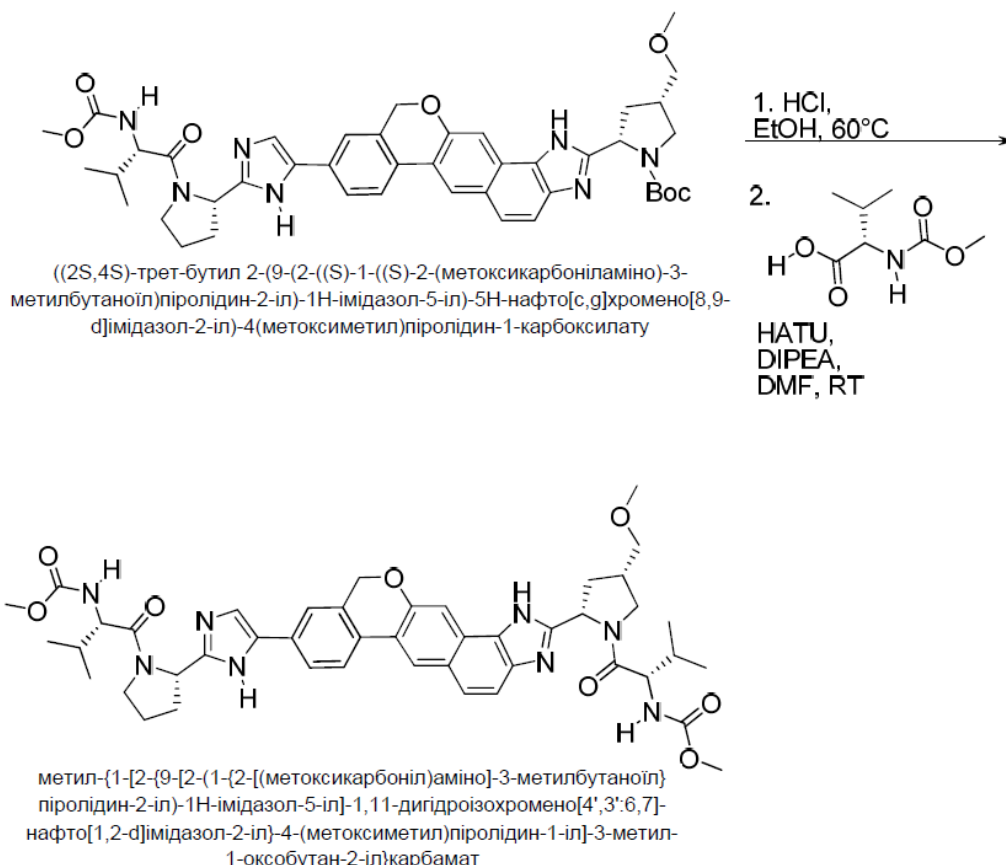
(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (467 мг, 0,76 ммоль), метил(S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл карбамату (342 мг, 0,92 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (44 мг, 0,04 ммоль) і дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (56 мг, 0,07 ммоль) в суміші 1,2-диметоксіетану (11,0 мл) і диметилформаміду (1,9 мл) додали розчин карбонату калію (2M у воді, 1,15 мл, 2,29 ммоль). Отриману суміш дегазували і потім нагрівали до 85°C в атмосфері аргону протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Неочищений залишок було очищено за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (180 мг, 67 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_7$: 777,91; спостерігали $[\text{M}+1]^+$: 778,84.

метил-{2-[2-{9-[2-(1-{2-[(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]-нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

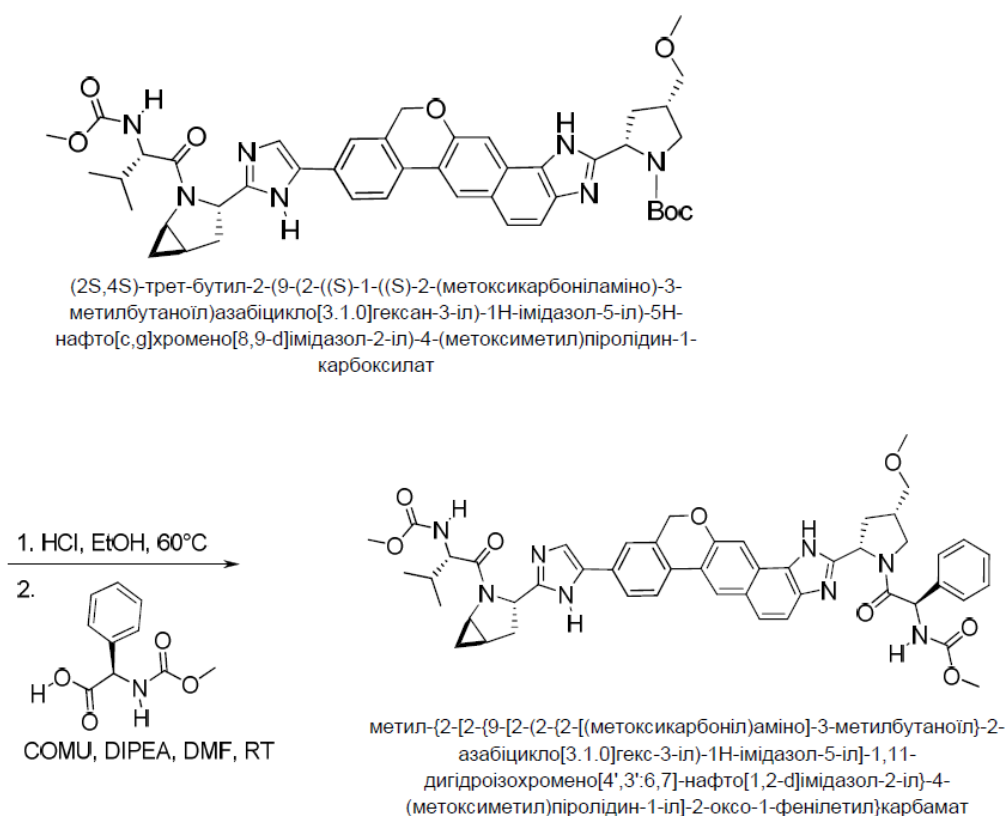
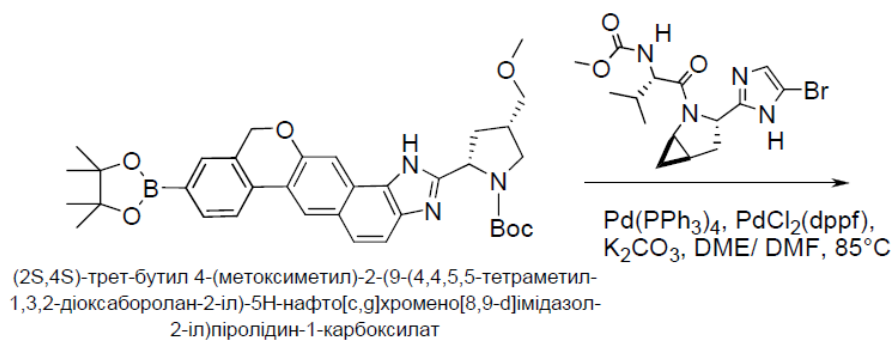
Розчин (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (196 мг, 0,25 ммоль), етанолу (3 мл) і концентрованої HCl (1 мл) нагрівали до 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і сирий продукт розчинили у DCM (6 мл). Цей розчин концентрували і до цього матеріалу додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (69 мг, 0,33 ммоль) і COMU (124 мг, 0,29 ммоль) у DMF (4 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (130 мкл, 0,76 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 45 % ACN/ H_2O + 0,1 % TFA). Фракції продукту ліофілізували, щоб отримати метил-{2-[2-{9-[2-(1-{2-[(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]-нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат (84 мг, 39 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_8$: 868,98; спостерігали $[\text{M}+1]^+$: 870,11.

Приклад LS



- Метил-{1-[2-{9-[2-(1-{2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл}піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]-нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат
- Розчин (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[с,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (116 мг, 0,15 ммоль), етанолу (5 мл) і концентрованої HCl (1 мл) нагрівали до 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і сирий матеріал розчинили в DCM (10 мл). Цей розчин концентрували і до цього матеріалу додали розчин 2-метоксикарбоніламіно-3-метилоліїної кислоти (38 мг, 0,22 ммоль) і HATU (79 мг, 0,21 ммоль) у DMF (1,4 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (270 мкл, 1,5 ммоль). Після перемішування протягом 18 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 45 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). Фракції продукту ліофілізували для отримання метил-{1-[2-{9-[2-(1-{2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл}піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]-нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамату (58 мг, 13 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,96; спостерігали [M + 1]⁺: 835,70.

Приклад LT



(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)метилбутаноїл)азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

- До розчину (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (557 мг, 0,91 ммоль), метил-(S)-1-((1S,3S,5S)-3-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл карбамату (350 мг, 0,91 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (53 мг, 0,04 ммоль) і дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (67 мг, 0,07 ммоль) в суміші з 1,2-диметоксіетаном (11,0 мл) і диметилформамідом (1,9 мл) додали розчин карбонату калію (2M у воді, 1,37 мл, 2,7 ммоль). Отриману суміш дегазували і потім нагрівали до 85°C в атмосфері аргону протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (271 мг, 38 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_7$ 789,92; спостерігали $[\text{M}+1]^+$: 790,76.

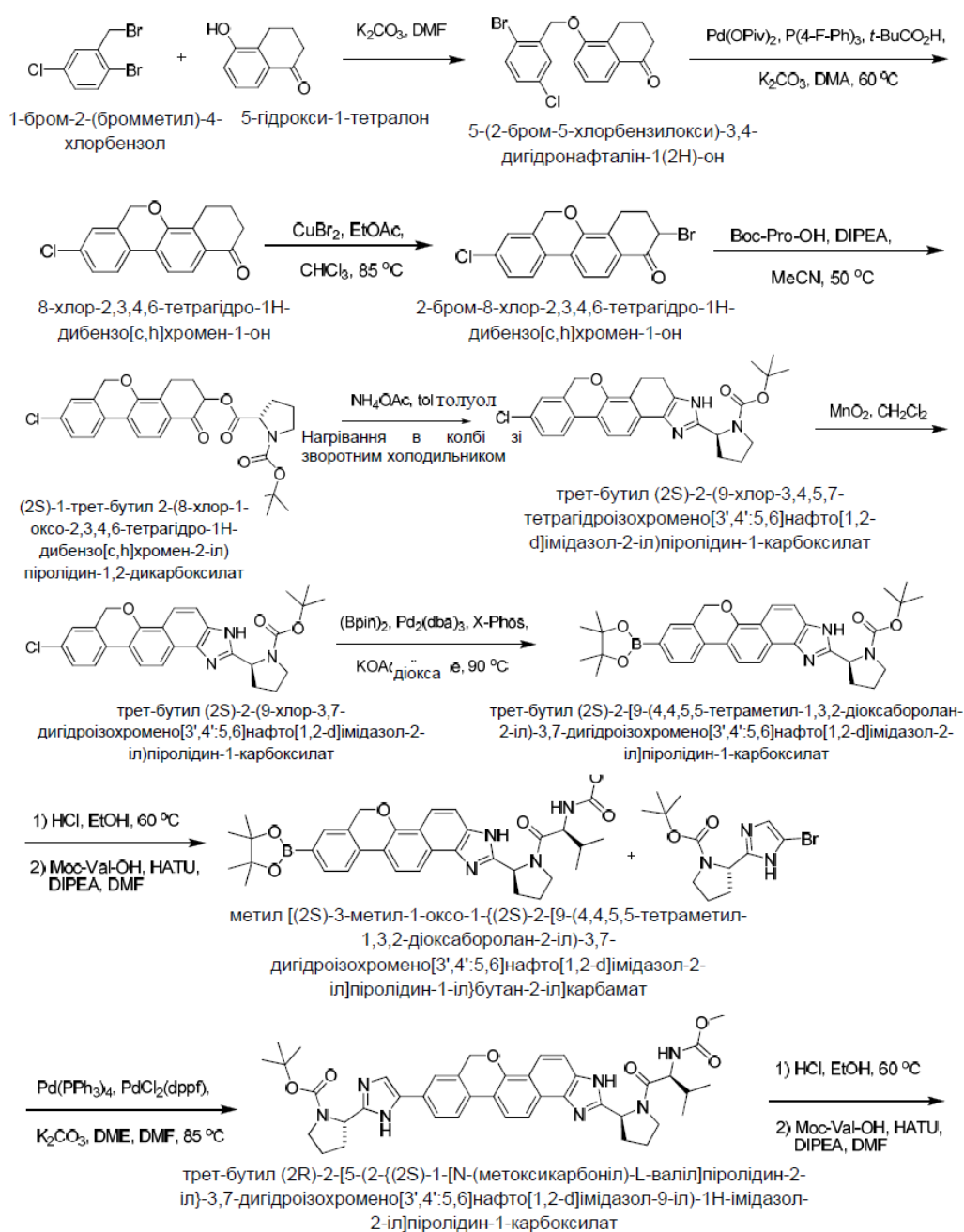
- Метил-2-[2-[9-[2-(2-2-((метоксикарбоніл)аміно)-3-метилбутаноїл)-2-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]-нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-

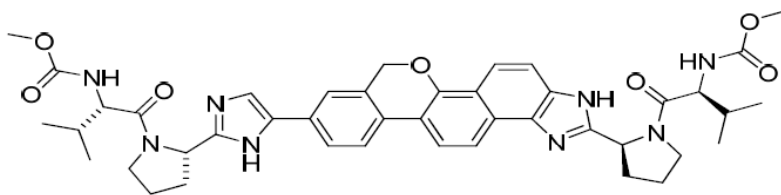
(метоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

Розчин

(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[с,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату (196 мг, 0,25 ммоль), етанолу (3 мл) і концентрованої HCl (1 мл) нагрівали до 60 °C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і сирий продукт розчинили у дихлорметані (6 мл). Цей розчин концентрували і до цього матеріалу додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (69 мг, 0,33 ммоль) і COMU (124 мг, 0,29 ммоль) у DMFA (4 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (130 мкл, 0,76 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 45 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). Фракції продукту ліофілізували, щоб отримати метил-{2-[2-(9-[2-(2-((метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл)-2-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]-нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат (84 мг, 39 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₉H₅₂N₈O₈: 880,99; спостерігали [M+]⁺: 882,09.

Приклад LZ





метил ((2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл]-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

5-(2-бром-5-хлорбензилокси)-3,4-дигідронафталін-1(2H)-он

До перемішаного розчину 5-гідрокси-1-тетралону (2,0 г, 12,3 ммоль) і 1-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензолу (3,6 г, 12,7 ммоль) у диметилформаміді (125 мл) додали карбонат калію (3,5 г, 25,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону протягом 1 години, потім розбавили етилацетатом (1 л). Органічний шар промивали три рази водою і один раз сольовим розчином. Органічний шар потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. До отриманої олії додали метанол (100 мл) і суспензію перемішували протягом тридцяти хвилин. 5-(2-бром-5-хлорбензилокси)-3,4-дигідронафталін-1(2H)-он (4,25 г, вихід 94 %) було ізольовано шляхом фільтрування.

8-хлор-2,3,4,6-тетрагідро-1H-дibenзо[с,г]хромен-1-он

У колбу, що містить півалат паладію(II) (68 мг, 0,22 ммоль), три-(4-фторфеніл)фосфін (70 мг, 0,22 ммоль), півалінову кислоту (135 мг, 1,3 ммоль) і карбонат калію (1,83 г, 13,1 ммоль) додали розчин 5-(2-бром-5-хлорбензилокси)-3,4-дигідронафталін-1(2H)-ону (1,61 г, 4,4 ммоль) у диметіацетаміді (23 мл). Колбу вакуумували і заповнили аргonom 5 разів, а потім перемішували в атмосфері аргону при 60°C протягом 24 годин. Реакційну суміш налили безпосередньо у колонку з силікагелем і очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (гексани/DCM), щоб отримати 8-хлор-2,3,4,6-тетрагідро-1H-дibenзо[с,г]хромен-1-он (1,22 г, вихід 97 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

2-бром-8-хлор-2,3,4,6-тетрагідро-1H-дibenзо[с,г]хромен-1-он

До суміші 8-хлор-2,3,4,6-тетрагідро-1H-дibenзо[с,г]хромен-1-ону (2,58 г, 9,1 ммоль) у хлороформі (9,1 мл) і етилацетату (9,1 мл) додали бромід міді(II) (4,65 г, 19,9 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 5 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розбавили дихлорметаном і промили двічі 5:1 насиченим водним розчином хлориду амонію і водним розчином гідроксиду амонію (~ 28 %), та промили один раз водою. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (гексани/DCM), щоб отримати 2-бром-8-хлор-2,3,4,6-тетрагідро-1H-дibenзо[с,г]хромен-1-он (2,45 г, 75 % вихід).

(2S)-1-трет-бутил-2-(8-хлор-1-оксо-2,3,4,6-тетрагідро-1H-дibenзо[с,г]хромен-2-іл) піролідін-1,2-дикарбоксилат

До розчину 2-бром-8-хлор-2,3,4,6-тетрагідро-1H-дibenзо[с,г]хромен-1-ону (1,05 г, 2,9 ммоль) і Вос-Pro-OH (1,75 г, 8,1 ммоль) в ацетонітрилі (9,0 мл) додали діізопропілетиламін (1,5 мл, 8,7 ммоль). Розчин перемішували в атмосфері аргону при 50°C протягом двох годин. Додаткові Вос-Pro-OH (620 мг, 2,9 ммоль) і діізопропілетиламін (0,5 мл, 2,9 ммоль) були додані, і реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Неочищений матеріал було очищено за допомогою колонкової флеш-хроматографії і продукт (2S)-1-трет-бутил-2-(8-хлор-1-оксо-2,3,4,6-тетрагідро-1H-дibenзо[с,г]хромен-2-іл)піролідін-1,2-дикарбоксилат було ізольовано у вигляді суміші діастереомерів (0,99 г, вихід 69 %).

трет-бутил-(2S)-2-(9-хлор-3,4,5,7-тетрагідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S)-1-трет-бутил-2-(8-хлор-1-оксо-2,3,4,6-тетрагідро-1H-дibenзо[с,г]хромен-2-іл)піролідін-1,2-дикарбоксилату (2,2 г, 4,4 ммоль) у толуолі (40 мл) додали ацетат амонію (7 г, 91 ммоль). Реакційну суміш енергійно кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Неочищений матеріал було очищено за допомогою колонкової флеш-хроматографії, щоб отримати трет-бутил-(2S)-2-(9-хлор-3,4,5,7-тетрагідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (1,13 г, вихід 54 %), а також відновлений (2S)-1-трет-бутил-2-(8-хлор-1-оксо-2,3,4,6-тетрагідро-1H-дibenзо[с,г]хромен-2-іл)піролідін-1,2-дикарбоксилат (0,8 г, 36 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₂₇H₂₈N₃O₃: 477,98; спостерігали [M+1]⁺: 478,54.

трет-бутил-(2S)-2-(9-хлор-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат

До розчину проміжного трет-бутил-(2S)-2-(9-хлор-3,4,5,7-тетрагідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (1,43 г, 3,0 ммоль) у дихлорметані (30 мл) додали оксид марганцю(IV) (15 г, 198 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом чотирьох годин при кімнатній температурі, потім фільтрували через Целіт. MnO_2 ретельно промили дихлорметаном і увесь фільтрат концентрували, щоб отримати трет-бутил-(2S)-2-(9-хлор-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (1,37 г, 96 % вихід). Цей матеріал використовували без подальшого очищення.

Трет-бутил-(2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-(2S)-2-(9-хлор-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (1,4 г, 2,9 ммоль) у діоксані (20 мл) додали біс(пінаколато)дибор (1,5 г, 5,9 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (110 мг, 0,12 ммоль), X-Phos (145 мг, 0,30 ммоль) і ацетат калію (870 мг, 8,9 ммоль). Суміш дегазували струмом аргону протягом десяти хвилин. Дегазовану реакційну суміш нагрівали в атмосфері аргону до 90°C протягом 2,5 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Неочищений матеріал очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (DCM/EtOAc), щоб отримати трет-бутил (2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто [1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (1,5 г, вихід 90 %).

Метил-[(2S)-3-метил-1-оксо-1-((2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)бутан-2-іл]карбамат.

Розчин трет-бутил-(2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (0,98 г, 1,7 ммоль), концентрованої HCl (2 мл) і етанолу (20 мл) нагрівали до 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували і розчинили в мінімальній кількості метанолу. Додали однаковий об'єм дихлорметану і розчин знову концентрували. Дихлорметан додали до отриманого залишку і концентрували ще два рази. Отриманий неочищений матеріал розчинили в диметилформаміді (17 мл). До цього розчину додали (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанову кислоту (455 мг, 2,6 ммоль), HATU (955 мг, 2,5 ммоль) і діізопропілетиламін (3 мл, 17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години, потім розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою (2 рази) і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії, щоб отримати проміжний метил-[(2S)-3-метил-1-оксо-1-((2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)бутан-2-іл]карбамат (780 мг, вихід 72 % у 2 етапи).

Трет-бутил-(2R)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат

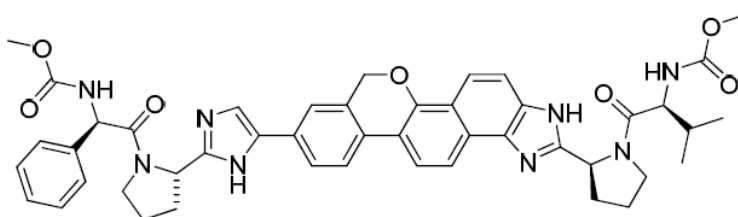
Суміш пентациклічного проміжного метил-[(2S)-3-метил-1-оксо-1-((2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто [1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)бутан-2-іл]карбамату (780 мг, 1,3 ммоль), (S)-трет-бутил-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (450 мг, 1,4 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (30 мг, 0,03 ммоль), $PdCl_2$ (dppf) (60 мг, 0,08 ммоль), 2 M водного карбонату калію (1,9 мл, 3,9 ммоль), диметоксітану (10 мл) і диметилформаміду (2 мл) дегазували аргонном протягом 15 хвилин. Потім реакційну суміш нагрівали до 85°C протягом 3 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили етилацетатом і фільтрували через Целіт. Фільтрат промили водою і сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Отриманий неочищений матеріал очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc/MeOH), щоб отримати проміжний трет-бутил-(2R)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (390 мг, вихід 43 %).

Метил-((2S)-1-[(2R)-2-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

Суміш проміжного трет-бутил-(2R)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (390 мг, 0,53 ммоль), концентрованої HCl (2 мл) і етанолу (10 мл) нагрівали до 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували і знову розчинили в мінімальній кількості

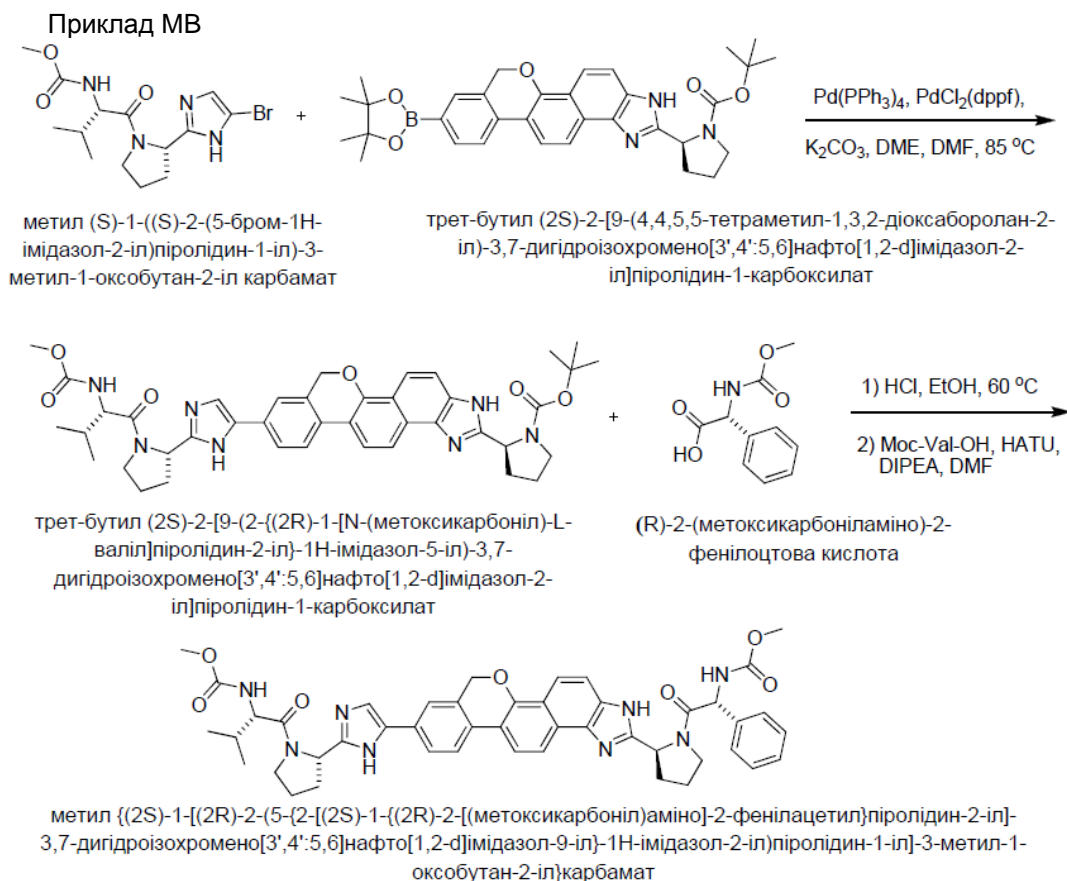
метанолу. Додали однаковий об'єм дихлорметану і розчин знову концентрували. Дихлорметан додали до отриманого залишку і концентрували ще два рази. Одну половину неочищеного продукту (~ 0,27 ммоль) розчинили у диметилформаміді (2,5 мл). До цього розчину додали (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанову кислоту (66 мг, 0,38 ммоль), HATU (140 мг, 0,37 ммоль) і діізопропілетиламін (0,48 мл, 2,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім розбавили ацетонітрилом (2 мл) і метанолом (2 мл). До цього розчину додали десять крапель 5М водного розчину NaOH і перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавили етилацетатом і органічний шар промили водою і сольовим розчином. Об'єднані водні промивки екстрагували три рази етилацетатом, а об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄) і концентрували. Сирий продукт очистили за допомогою HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 45 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA), щоб отримати метил-((2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл]-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат (140 мг, вихід 67 % за 2 етапи). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₃H₅₀N₈O₇: 790,91; спостерігали [M+1]⁺: 791,71.

Приклад MA



метил-((1R)-2-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл]-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксо-1-фенілетил)карбамат

Цю сполуку отримують аналогічним способом, що і метил-((2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл]-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат, заміщаючи на (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтову кислоту замість (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанової кислоти і, заміщаючи на COMU замість HATU на кінцевому етапі зв'язування амідів. LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; спостерігали [M+1]⁺: 825,72.



трет-бутил-(2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат

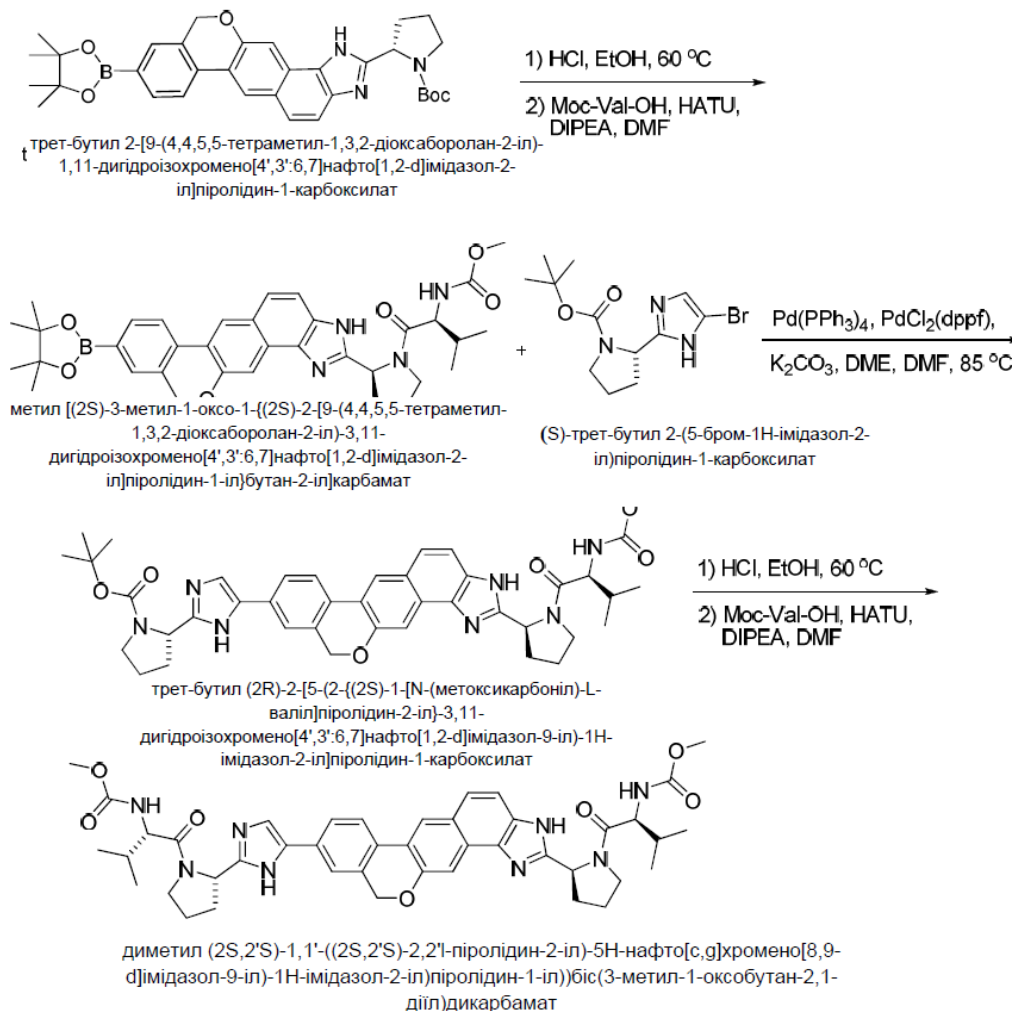
- 5 Суміш трет-бутил-(2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (450 мг, 0,79 ммоль), метил-(S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл карбамату (325 мг, 0,87 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (30 мг, 0,02 ммоль), PdCl₂(dppf) (35 мг, 0,05 ммоль), 2 М водного карбонату калію (1,2 мл, 2,4 ммоль), диметоксітану (6,8 мл) і диметилформаміду (1,2 мл) дегазували аргоном протягом 15 хвилин. Потім реакційну суміш нагрівали до 85°C протягом 2,5 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили етилацетатом і фільтрували через Целіт. Фільтрат промили водою і сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і концентрували. Отриманий неочищений матеріал очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc/MeOH), щоб отримати трет-бутил-(2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл) піролідін-1-карбоксилат (270 мг, вихід 46 %).

- 20 метил-((2S)-1-[(2R)-2-(5-[2-((2R)-1-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-фенілацетил)піролідін-2-іл]-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

- 25 Суміш трет-бутил-(2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл) піролідін-1-карбоксилату (270 мг, 0,37 ммоль), концентрованої HCl (1,5 мл) і етанолу (8 мл) нагрівали до 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і розчинили в мінімальній кількості метанолу. Додали однаковий об'єм дихлорметану і розчин знову концентрували. Дихлорметан додали до отриманого залишку і концентрували ще два рази. Неочищений матеріал розчинили у 5:1 дихлорметані/диметилформаміді (3,8 мл). До цього розчину додали (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтову кислоту (96 мг, 0,46 ммоль), COMU (190 мг, 0,44 ммоль) і діізопропілетиламін (0,20 мл, 1,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, потім нагріли до кімнатної температури. Після завершення реакції реакційну суміш розбавили ацетонітрилом (2 мл) і метанолом (2 мл). До цього розчину додали десять крапель 5М водного розчину NaOH, і перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавили етилацетатом і органічний шар промили водою і сольовим розчином.

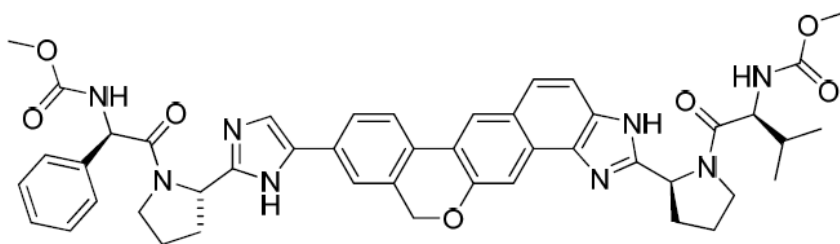
- Об'єднані водні промивки екстрагували три рази етилацетатом, а об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4) і концентрували. Неочищений матеріал очистили за допомогою HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 45 % $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0,1 % TFA), щоб отримати метил-((2S)-1-
 5 [[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-фенілацетил]піролідін-2-іл]-3,7-
 дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-3-метил-1-
 оксобутан-2-іл]карбамат (155 мг, вихід 51 % за 2 етапи). LCMS-ESI⁺: розраховано для $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_7$: 824,92; спостерігали $[\text{M}+1]^+$: 825,67.

Приклад МС



- 10 диметил-(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-піролідін-2-іл)-5H-нафто[с,g]хромено[8,9-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)біс(3-метил-1-оксобутан-2,1-дііл)дикарбамат
- Цю сполуку отримують аналогічним способом, що і метил-((2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл]-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат, заміщаючи на 7-гідрокси-1-тетралон замість 5-гідрокси-1-тетралону на першому етапі послідовності. Всі реакції при синтезі дали подібні виходи продукту, що і при синтезі
- 15 метил-((2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл]-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамату. LCMS-ESI⁺: розраховано для $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_7$: 790,91; спостерігали $[\text{M}+1]^+$: 791,6.
- 20

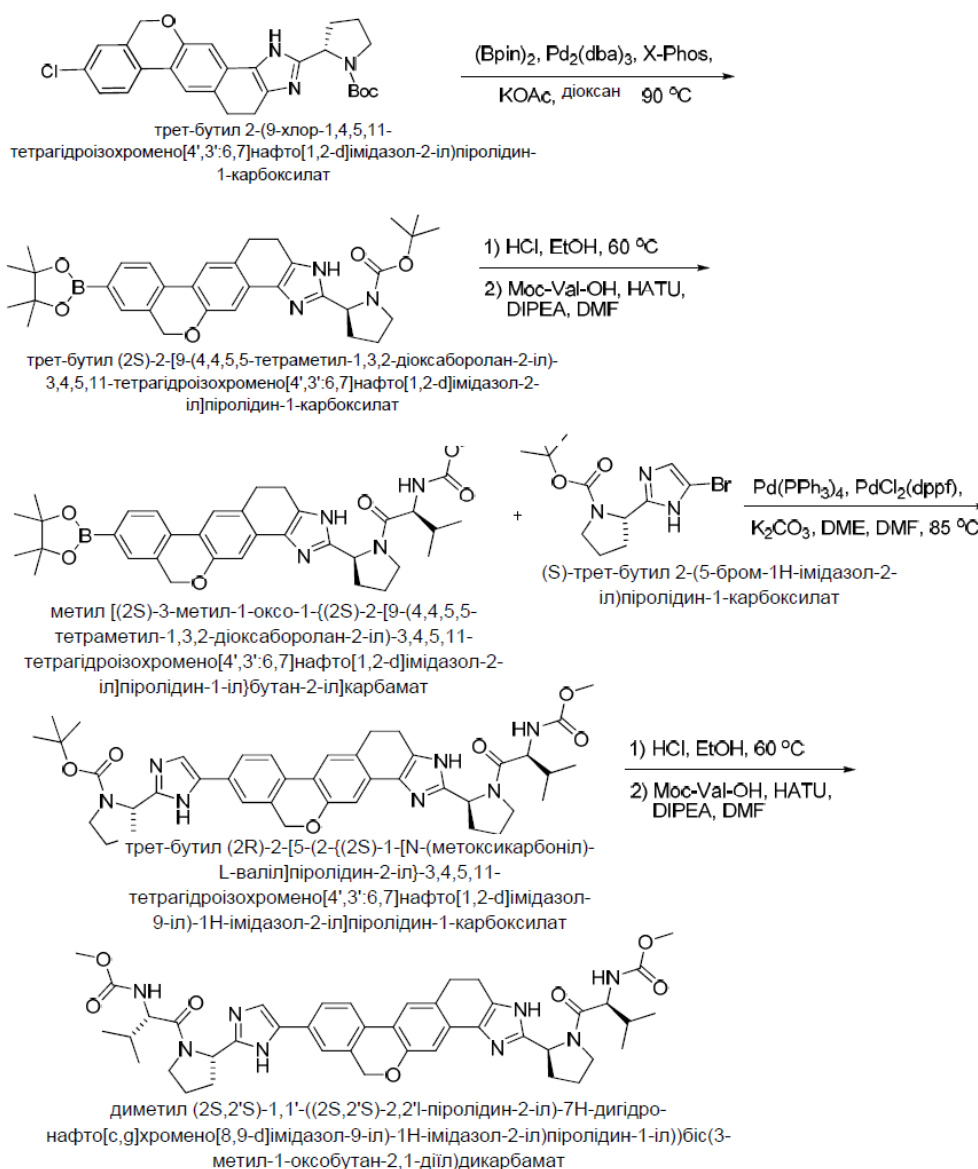
Приклад MD



метил[1-(2-{5-[2-(1-[[метоксикарбоніл)аміно]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-феніл-1-оксоацет-2-іл]карбамат

- 5 Цю сполуку було отримано аналогічним способом, що і диметил-(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-піролідин-2-іл)-5H-нафто[с,g]хромено[8,9-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)біс(3-метил-1-оксобутан-2,1-дііл)дикарбамат, заміщаючи на (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтову кислоту замість (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанової кислоти і, заміщаючи на COMU замість HATU на кінцевому етапі зв'язування аміду. LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; спостерігали [M+1]⁺: 825,67.

Приклад МЕ

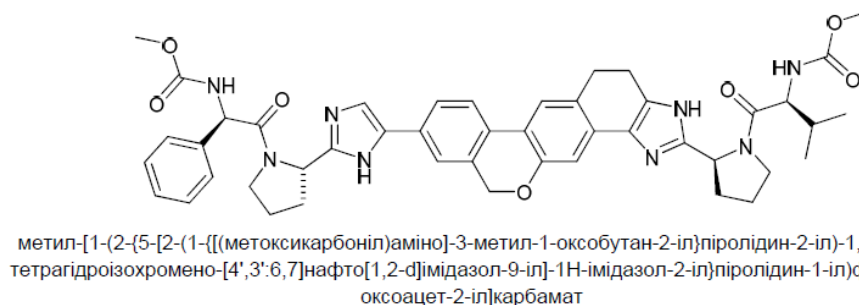


диметил-(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-піролідін-2-іл)-7H-дигідро-нафто[с,g]хромено[8,9-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл))біс(3-метил-1-оксобутан-2,1-дііл)дикарбамат

Цю сполуку отримали аналогічним способом, що і диметил-(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-піролідін-2-іл)-5H-нафто[с,g]хромено[8,9-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл))біс(3-метил-1-оксобутан-2,1-дііл)дикарбамат, опускаючи MnO_2 окиснення трет-бутил-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату.

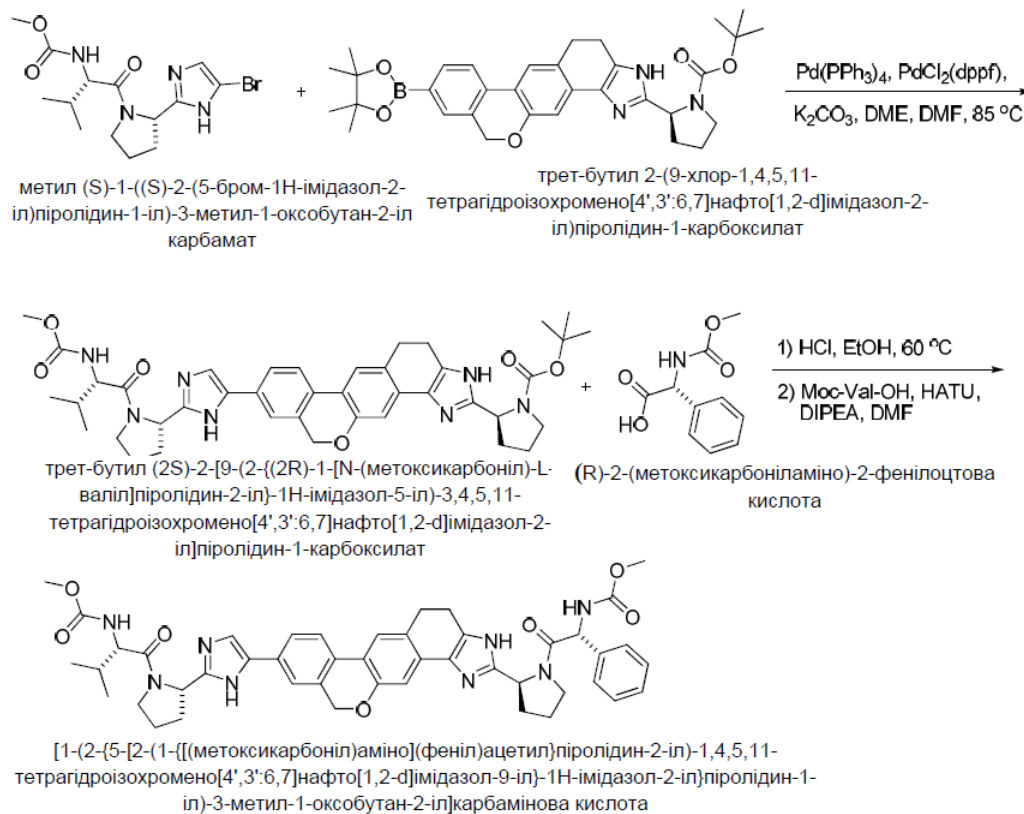
LCMS-ESI⁺: розраховано для $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_7$: 792,40; спостерігали $[\text{M}+1]^+$: 793,69.

Приклад MF



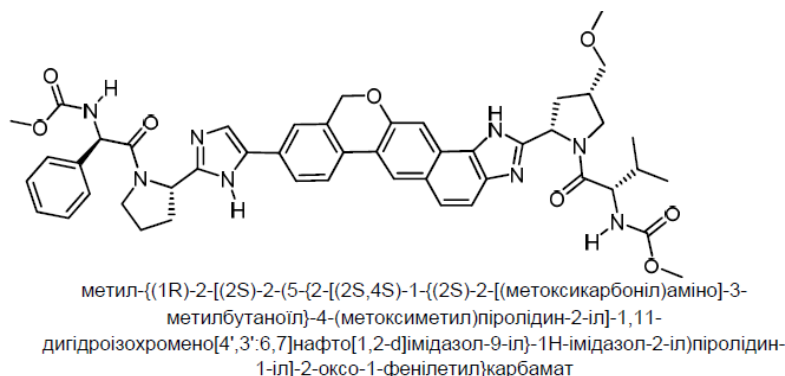
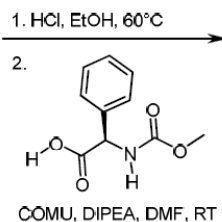
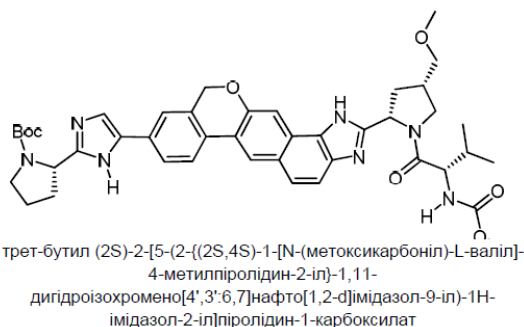
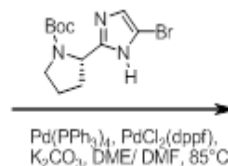
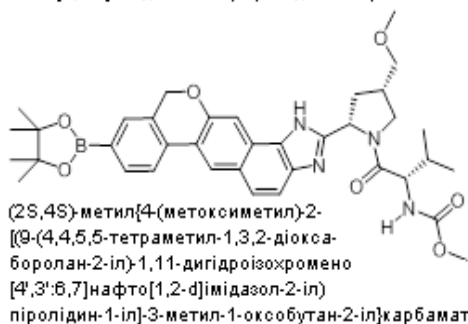
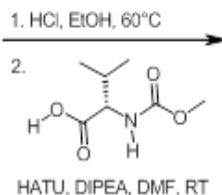
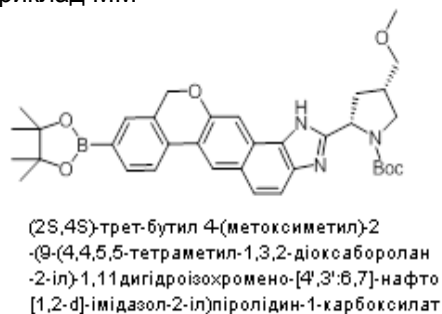
- Цю сполуку отримали аналогічним способом, що і диметил-(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-піролідін-2-іл)-7Н-дигідро-нафто[с,г]хромено[8,9-д]імідазол-9-іл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)біс(3-метил-1-оксобутан-2,1-дііл)дикарбамат, заміщаючи на (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтову кислоту замість (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанової кислоти і, заміщаючи на COMU замість HATU на кінцевому етапі зв'язування аміду. LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₆H₅₀N₈O₇: 826,94; спостерігали [M+1]⁺: 827,71.

Приклад MG



- Цю сполуку отримали аналогічним способом, що і метил-((2S)-1-((2R)-2-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-((метоксикарбоніл)аміно)-2-фенілацетил)піролідін-2-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-д]імідазол-9-іл)-1Н-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат, заміщаючи на трет-бутил-(2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)-3,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат замість трет-бутил-(2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)-3,7-дигідроізохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-д]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату. LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₆H₅₀N₈O₇: 826,94; спостерігали [M+1]⁺: 827,64.

Приклад ММ



- 5 (2S,4S)-метил{4-(метоксиметил)-2-[(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

Розчин (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено-[4',3':6,7]-нафто[1,2-d]-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилату (424 мг, 0,69 ммоль), етанолу (6 мл) і концентрованої HCl (2 мл) нагрівали до 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчинили в DCM (10 мл). Цей розчин концентрували і до цього матеріалу додали розчин 2-метоксикарбоніламіно-3-метилоліїної кислоти (152 мг, 0,86 ммоль) і HATU (303 мг, 0,79 ммоль) у DMF (6 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (360 мкл, 2,08 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили 5 % розчином NaHCO₃, водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), концентрували і сушили у вакуумі, щоб отримати (2S,4S)-метил{4-(метоксиметил)-2-[(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

іл}карбамат.

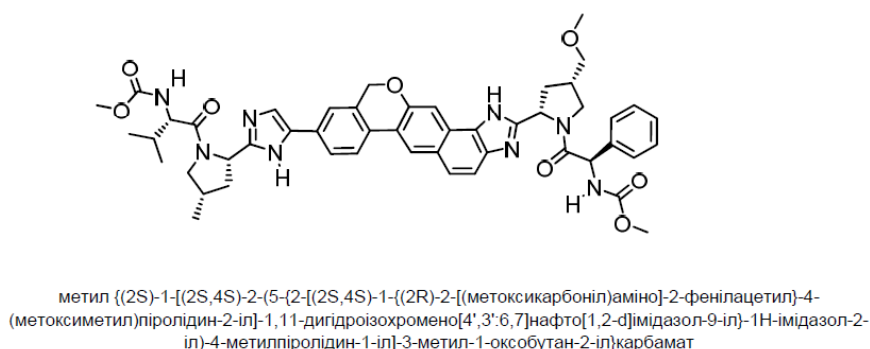
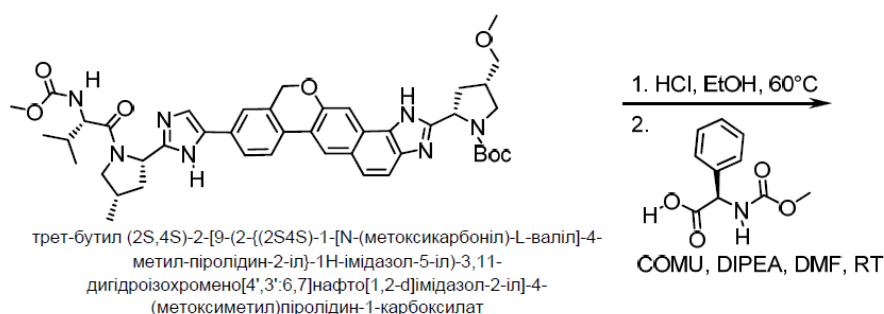
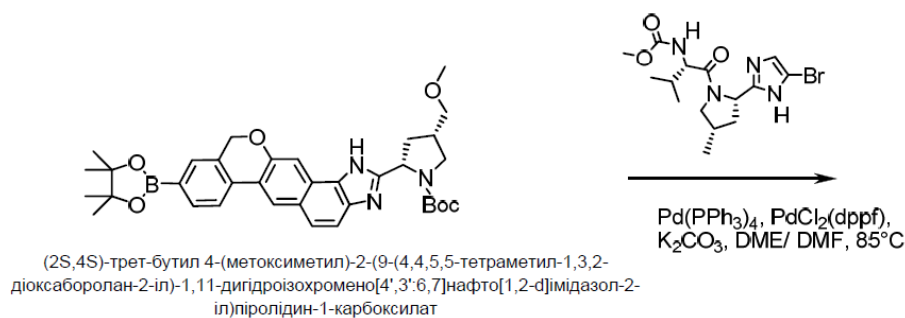
Трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S,4S)-метил{4-(метоксиметил)-2-[(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамату (0,69 ммоль), (S)-трет-бутил-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (220 мг, 0,69 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (24 мг, 0,02 ммоль) і дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (31 мг, 0,04 ммоль) в суміші 1,2-диметоксіетану (6,0 мл) і диметилформаміду (1,0 мл) додали розчин карбонату калію (2M у воді, 1,04 мл, 2,0 ммоль). Отриману суміш дегазували і потім нагрівали до 85°C в атмосфері аргону протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилат (145 мг, 27 %).

Метил-((1R)-2-[(2S)-2-(5-(2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

Розчин (трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилату (145 мг, 0,18 ммоль), етанолу (3 мл) і концентрованої HCl (1 мл) нагрівали до 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчинили у DCM (6 мл). Цей розчин концентрували і до цього матеріалу додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (51 мг, 0,24 ммоль) і COMU (92 мг, 0,21 ммоль) у DMF (3 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (100 мкл, 0,56 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 43 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). Фракції продукту ліофілізували, щоб отримати метил-((1R)-2-[(2S)-2-(5-(2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат (68 мг, 39 %). МС (ESI) *m/z* 870 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 8 Гц), 8,09 (m, 1H), 7,88-7,63 (m, 6H), 7,36-7,29 (m, 6H), 5,41 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 5,30-5,24 (m, 2H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,13 -3,09 (m, 15H), 2,47-1,80 (m, 8H), 0,80 (dd, 6H, J = 6,4 Гц, J = 23 Гц).

Приклад MN



трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-3,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

- 5 До розчину (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (438 мг, 0,72 ммоль), метил-(S)-1-((2S,4S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл карбамату (276 мг, 0,72 ммоль),
- 10 тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (41 мг, 0,04 ммоль) і дихлор [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (52 мг, 0,07 ммоль) у суміші 1,2-диметоксіетану (8,6 мл) і диметилформаміду (1,5 мл) додали розчин карбонату калію (2M у воді, 1,07 мл, 2,15 ммоль). Отриману суміш дегазували і потім нагрівали до 85°C в атмосфері аргону протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етилацетатом.
- 15 Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-3,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (182 мг, 32 %).

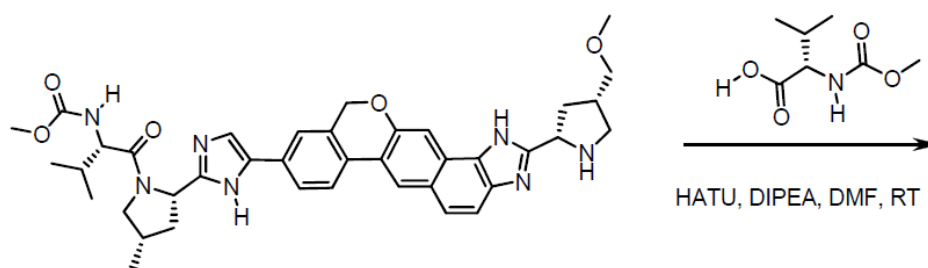
- 20 Метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-фенілацетил]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

Розчин трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-

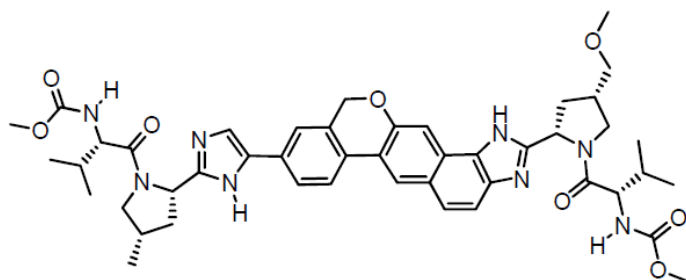
2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-3,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (182 мг, 0,18 ммоль), етанолу (3 мл) і концентрованої HCl (1 мл) нагрівали до 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчинили у DCM (6 мл). Цей розчин концентрували і до цього матеріалу додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (47 мг, 0,23 ммоль) і COMU (85 мг, 0,2 ммоль) у DMF (3 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (90 мкл, 0,52 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 49 % ACN/H₂O + 0,1% TFA). Фракції продукту ліофілізували, щоб отримати метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-фенілацетил]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено [4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат (32 мг, 39 %). МС (ESI) *m/z* 884 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 МГц, dmsO) δ 8,70 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, *J* = 8 Гц), 8,08 (s, 1H), 7,90-7,64 (m, 6H), 7,34-7,31 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,4 Гц), 5,47 (d, 1H, *J* = 7,6 Гц), 5,28-5,25 (m, 3H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,19-4,04 (m, 3H), 3,67-3,15 (m, 15H), 2,51 -2,46 (m, 4H), 1,9 5-1,92 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,10 (d, 3H, *J* = 6 Гц), 0,75 (dd, 6H, *J* = 6,8 Гц, *J* = 14 Гц).

Приклад МО



метил {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4--(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат



метил {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метоксиметилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

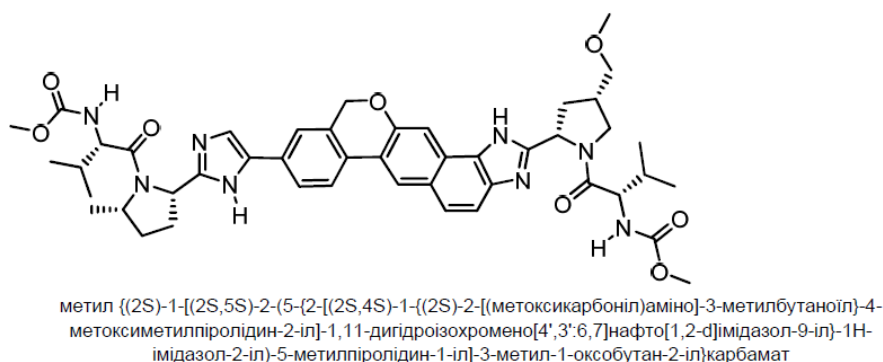
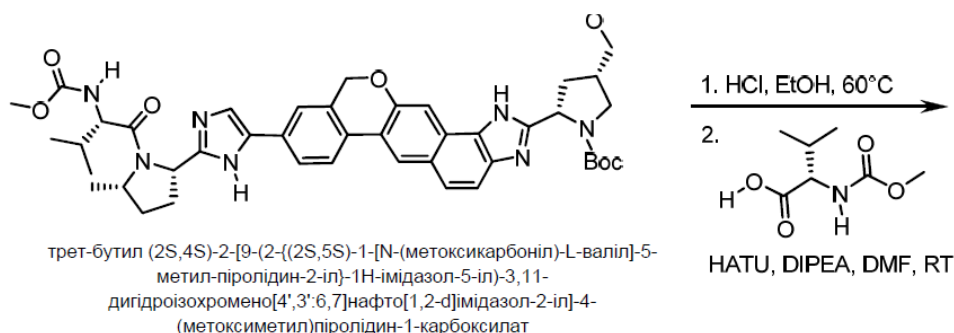
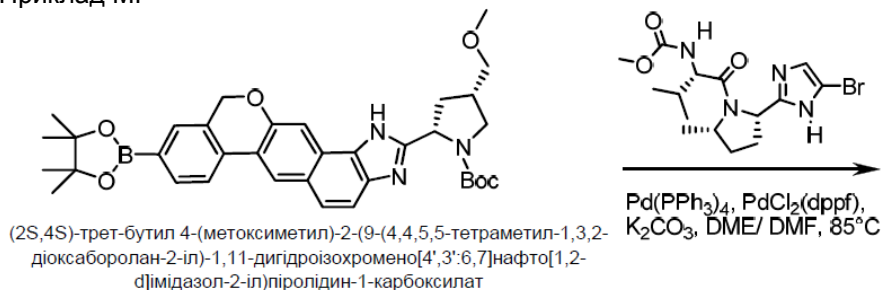
Метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метоксиметилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

До розчину метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4--(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамату (57 мг, 0,08 ммоль), 2-метоксикарбоніламіно-3-метилоїної кислоти (19 мг, 0,1 ммоль), HATU (303 мг, 0,79 ммоль) у DMF (1 мл) додали діізопропілетиламін (43 мкл, 0,24 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили 5% розчином NaHCO₃, водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 43 % ACN/H₂O + 0,1% TFA). Фракції продукту, ліофілізували, щоб отримати метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метоксиметилпіролідін-2-іл]-1,11-

дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат (13 мг, 19%). МС (ESI) m/z 850 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 МГц, dmsO) δ 8,66 (s, 1H), 8,28-8,13 (m, 1H), 8,12-7,99 (m, 1H), 7,90-7,75 (m, 3H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,34-7,19 (m, 2H), 5,30-5,24 (m, 2H), 5,21-4,95 (m, 2H), 4,33-3,93 (m, 6H), 3,23-3,58 (m, 12H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,02-1,73 (m, 6H), 1,12-1,07 (m, 3H), 0,86-0,68 (m, 12H).

Приклад МР



Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-3,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (217 мг, 0,35 ммоль), метил-(S)-1-((2S,5S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл карбамату (170 мг, 0,39 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (21 мг, 0,02 ммоль) і дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (26 мг, 0,04 ммоль) в суміші 1,2-диметоксіетану (4,3 мл) і диметилформаміду (0,75 мл) додали розчин карбонату калію (2M у воді, 0,53 мл, 1,06 ммоль). Отриману суміш дегазували і потім нагрівали до $85^\circ C$ в атмосфері аргону протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-3,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (110 мг, 39 %).

Метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноіл]-4-метоксиметилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-

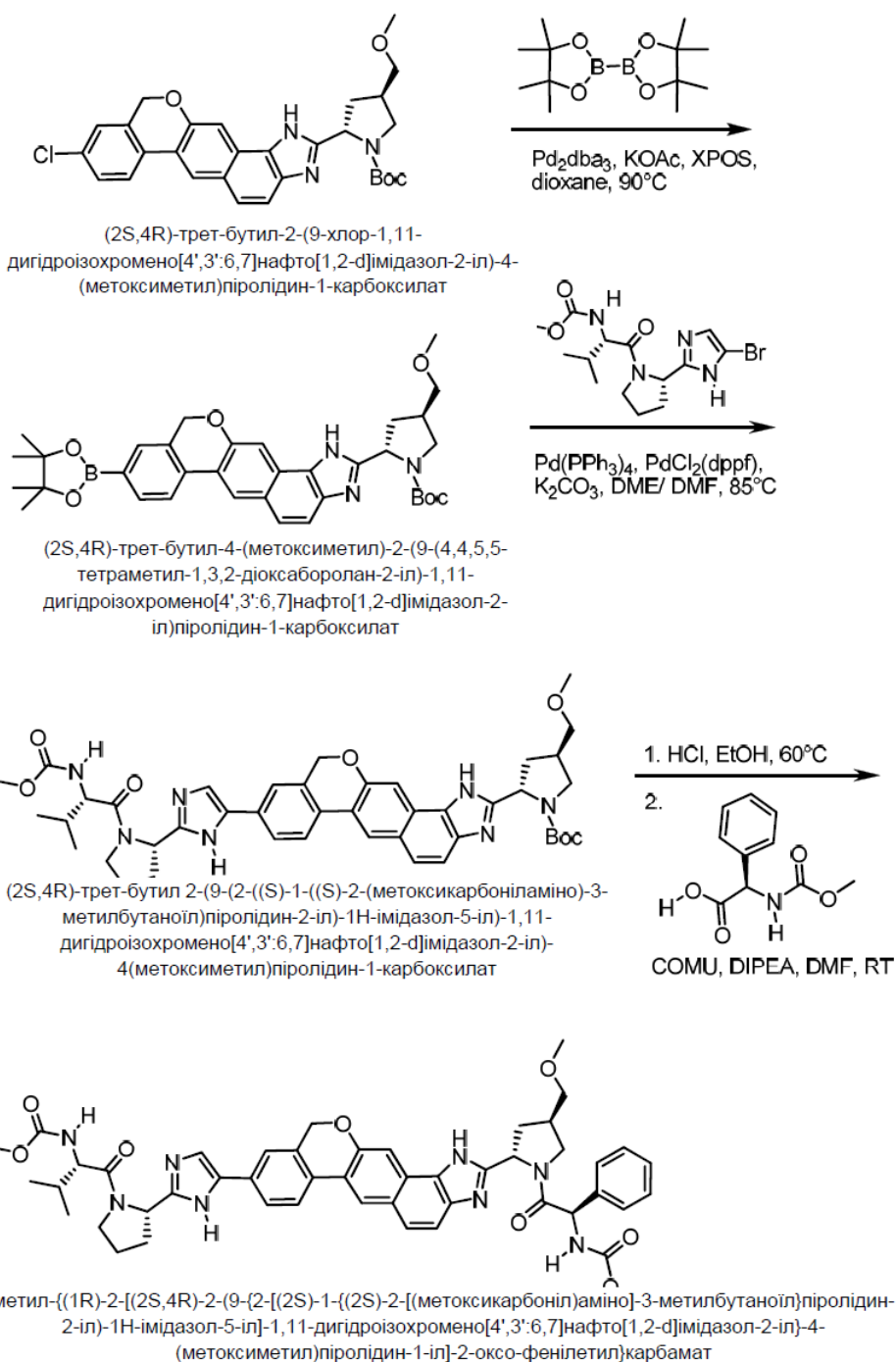
імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

Розчин трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-3,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-

5 (метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (108 мг, 0,14 ммоль), етанолу (2 мл) і концентрованої HCl (0,7 мл) нагрівали до 60 °C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчинили в DCM (10 мл). Цей розчин концентрували і до цього матеріалу додали розчин 2-метоксикарбоніламіно-3-метилолійної кислоти (31 мг, 0,18 ммоль) і HATU (60 мг, 0,16 ммоль) у DMF (2 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (70 мкл, 0,41 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили 5 % розчином NaHCO₃, водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 43 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). Фракції продукту ліофілізували, щоб отримати метил-((2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метоксиметилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат (52 мг, 45%). MS (ESI) *m/z* 850 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 МГц, dmso) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J* = 7,6 Гц), 7,99-7,86 (m, 4H), 7,72 (s, 1 H), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,8 Гц), 7,51 (d, 1H, *J* = 8 Гц), 7,23 (d, 1H, *J* = 8,4 Гц), 5,29 (s, 2H), 5,22-5,18 (m, 1H), 5,01-4,70 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,59-3,08 (m, 14H), 2,67-1,83 (m, 7H), 1,43 (d, 3H, *J* = 6,4 Гц), 0,91-0,71 (m, 12H).

Приклад MQ



(2S,4R)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат

- 5 Дегазовану суміш (2S,4R)-трет-бутил-2-(9-хлор-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (335 мг, 0,64 ммоль), біс(пінаcolato)дйбору (246 мг, 0,96 ммоль), ацетату калію (190 мг, 1,9 ммоль), тріс(дйбензіліденацетон)паладію (24 мг, 0,02 ммоль) і 2-дйцйклогексілфосфіно-2',4',6'-трі-і-пропіл-1,1'-бйфенілу (31 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-дйоксані (3,3 мл) нагрівали до 90°C протягом 3
- 10 годин, охолодили до кімнатної температури і розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (2S,4R)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (379 мг, 96 %).

(2S,4R)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-

іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

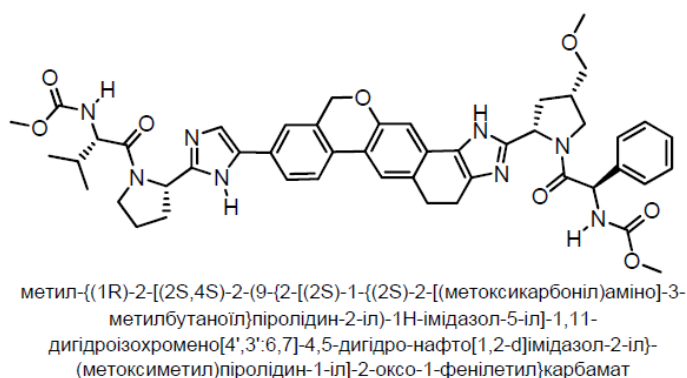
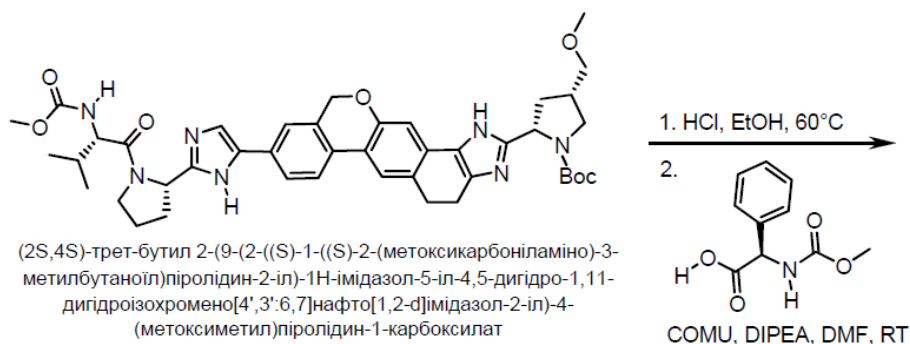
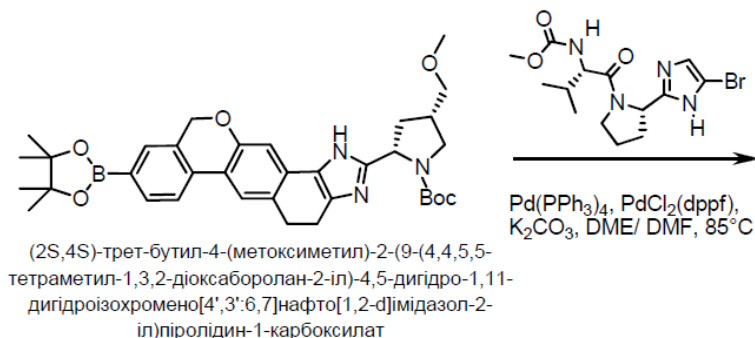
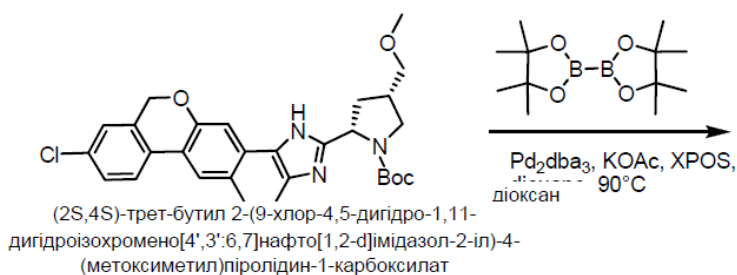
До розчину (2S,4R)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7] нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (299 мг, 0,49 ммоль), метил-(S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілу карбамату (217 мг, 0,58 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (28 мг, 0,02 ммоль) і дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (35 мг, 0,04 ммоль) в суміші 1,2-диметоксітану (4,3 мл) і диметилформаміду (0,75 мл) додали розчин карбонату калію (2M у воді, 0,73 мл, 1,46 ммоль). Отриману суміш дегазували і потім нагрівали до 85 °C в атмосфері аргону протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (2S,4R)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (170 мг, 45 %).

Метил-((1R)-2-[(2S,4R)-2-(9-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-фенілетил}карбамат

Розчин (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7] нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (170 мг, 0,22 ммоль), етанолу (3 мл) і концентрованої HCl (1 мл) нагрівали до 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчинили у DCM (6 мл). Цей розчин концентрували і до цього матеріалу додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (59 мг, 0,28 ммоль) і COMU (108 мг, 0,25 ммоль) у DMF (3 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (110 мкл, 0,66 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 44 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). Фракції продукту ліофілізували, щоб отримати метил-((1R)-2-[(2S,4R)-2-(9-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-фенілетил} карбамат (67 мг, 35%). МС (ESI) *m/z* 870 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 МГц, dmsO) δ 8,71 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 8,4 Гц), 8,01 (m, 1H), 7,91-7,64 (m, 6H), 7,38 - 7,28 (m, 6H), 6,85 (s, 1H), 5,51 (d, 1H, *J* = 7,2 Гц), 5,39-5,29 (m, 3H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,11 - 3,04 (m, 15H), 2,77 - 1,98 (m, 8H), 0,79 (dd, 6H, *J* = 6,8 Гц, *J* = 12,8 Гц).

Приклад MR



(2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилат

- 5 Дегазовану суміші (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигідро-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату (322 мг, 0,61 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (235 мг, 0,92 ммоль), ацетат калію (182 мг, 1,9 ммоль), тріс(добензиліденацетон)паладію (23 мг, 0,02 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-і-пропіл-1,1'-біфенілу (29 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-діоксані (3,3 мл) нагрівали до 90°C протягом
- 10 3 годин, охолодили до кімнатної температури і розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7] нафто[1,2-д]імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилат (267 мг, 70 %).

(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-4,5-дигідро-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (267 мг, 0,52 ммоль), метил-(S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілу карбамату (195 мг, 0,52 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (25 мг, 0,02 ммоль) і дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (32 мг, 0,04 ммоль) в суміші 1,2-диметоксіетану (4,3 мл) і диметилформаміду (0,75 мл) додали розчин карбонату калію (2М у воді, 0,65 мл, 1,3 ммоль). Отриману суміш дегазували і потім нагрівали до 85°C в атмосфері аргону протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-4,5-дигідро-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (75 мг, 22 %).

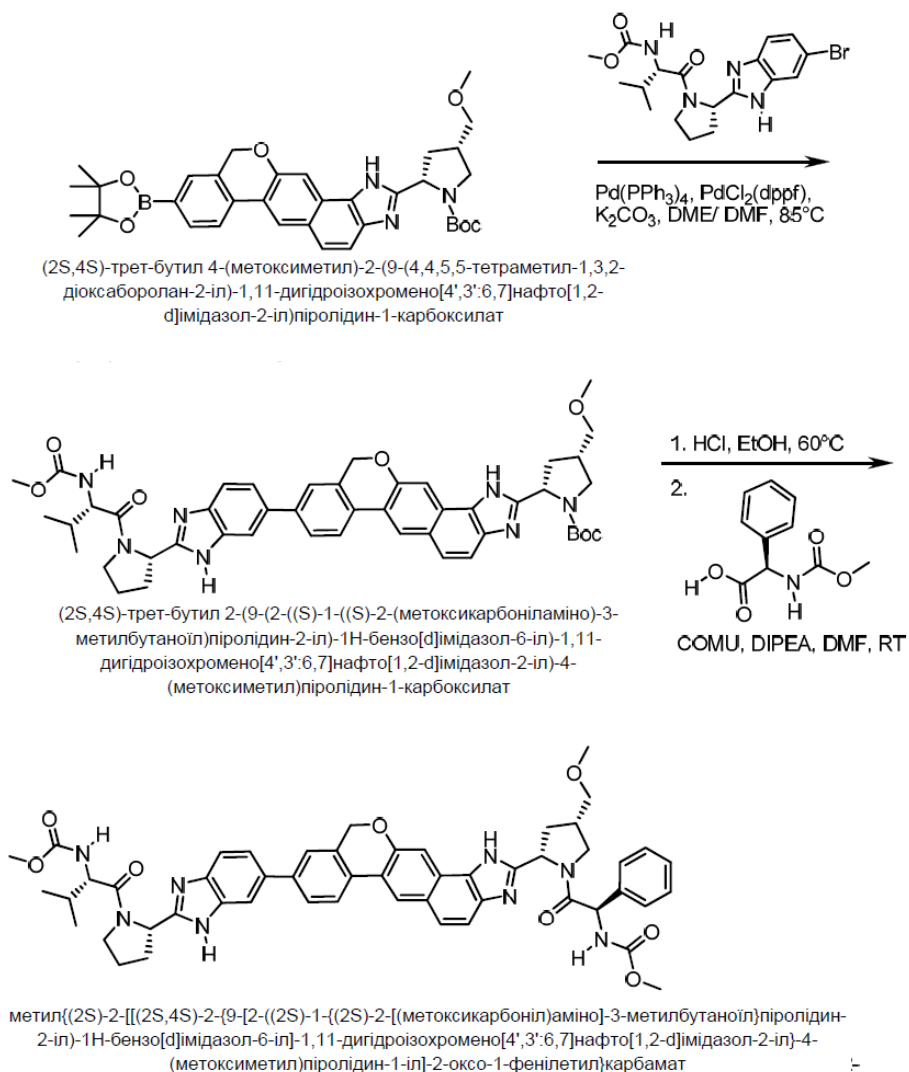
Метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]-4,5-дигідро-нафто[1,2-d]імідазол-2-іл})-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат

Розчин (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-4,5-дигідро-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (75 мг, 0,09 ммоль), етанолу (2 мл) і концентрованої HCl (0,6 мл) нагрівали до 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчинили у DCM (6 мл). Цей розчин концентрували і до цього матеріалу додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (26 мг, 0,13 ммоль) і COMU (47 мг, 0,11 ммоль) у DMF (2 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (50 мкл, 0,29 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 44 % ACN/H₂O + 0,1% TFA). Фракції продукту ліофілізували, щоб отримати метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]-4,5-дигідро-нафто[1,2-d]імідазол-2-іл})-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат (15 мг, 18 %).

MS (ESI) *m/z* 872 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 МГц, dmsO) δ 7,95-7,63 (m, 6H), 7,35 - 7,25 (m, 7H), 6,97 (s, 1H), 5,42 (d, 1H, *J* = 6,8 Гц), 5,18 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,28 -2,63 (m, 19H), 2,47 - 1,80 (m, 8H), 0,77 (dd, 6H, *J* = 4,8 Гц, *J* = 12,4 Гц).

Приклад MS



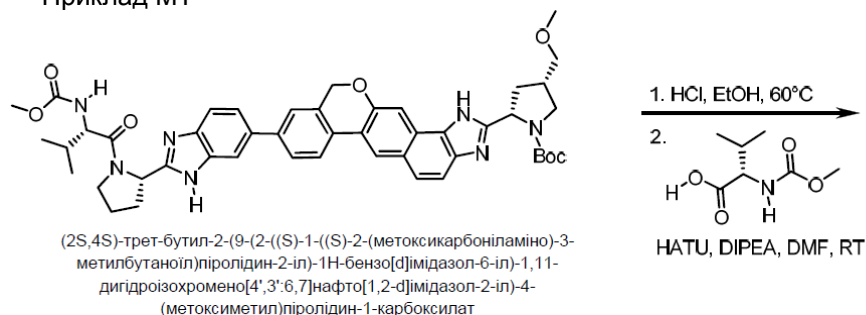
(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

- До розчину (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (400 мг, 0,85 ммоль), метил-(S)-1-((S)-2-(6-бром-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксбутан-2-ілу карбамату (360 мг, 0,85 ммоль),
- тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (38 мг, 0,03 ммоль) і дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (48 мг, 0,07 ммоль) в суміші 1,2-диметоксітану (8,0 мл) і диметилформаміду (1,4 мл) додали розчин карбонату калію (2M у воді, 0,98 мл, 1,96 ммоль). Отриману суміш дегазували і потім нагрівали до 85°C в атмосфері аргону протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етилацетатом.
- Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (156 мг, 29 %).
- Метил{(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-(9-[2-((2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил]карбамат

Розчин (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (156 мг, 0,18 ммоль), етанолу (3 мл) і концентрованої HCl (1 мл) нагрівали до 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчинили у DCM (6 мл). Цей розчин концентрували і до (90 мг, 0,12 ммоль) цього матеріалу додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (34 мг, 0,16 ммоль) і COMU (61 мг, 0,14 ммоль) у DMF (2 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (60 мкл, 0,37 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 49 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). Фракції продукту ліофілізували, щоб отримати метил{(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил]карбамат (62 мг, 56 %). MS (ESI) *m/z* 920 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 МГц, dmsO) δ 8,73 (s, 1H), 8,17 (d, 2H, *J* = 8,4 Гц), 7,94 (d, 3H, *J* = 8,8 Гц), 7,84-7,67 (m, 6H), 7,37 - 7,29 (m, 6H), 5,48 (d, 1H, *J* = 7,6 Гц), 5,35-5,20 (m, 5H), 4,14 -3,12 (m, 15H), 2,52 - 1,92 (m, 8H), 0,80 (dd, 6H, *J* = 6,8 Гц, *J* = 6,4 Гц).

Приклад МТ



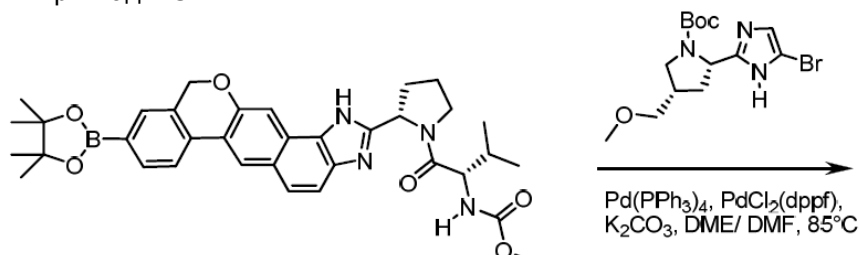
Метил{(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат

Розчин (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (156 мг, 0,18 ммоль), етанолу (3 мл) і концентрованої HCl (1 мл) нагрівали до 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчинили у DCM (6 мл). Цей розчин концентрували і до (68 мг, 0,09 ммоль) цього матеріалу додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (21 мг, 0,12 ммоль) і COMU (41 мг, 0,1 ммоль) в DMF (1 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (50 мкл, 0,28 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 44 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). Фракції продукту ліофілізували, щоб отримати метил{(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-

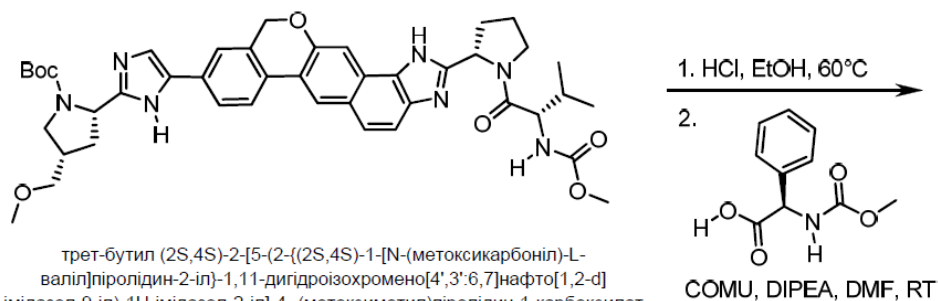
(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат (32 мг, 40 %). МС (ESI) m/z 886 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 МГц, dmsO) δ 8,71 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, $J = 8$ Гц), 7,95-7,64 (m, 8H), 7,28 (dd, 2H, $J = 8,8$ Гц, $J = 14,4$ Гц), 5,31 (s, 2H), 5,23-5,19 (m, 2H), 4,09-3,85 (m, 5H), 3,58 -3,28 (m, 14H), 2,47-1,89 (m, 9H), 0,83-0,72 (m, 12H).

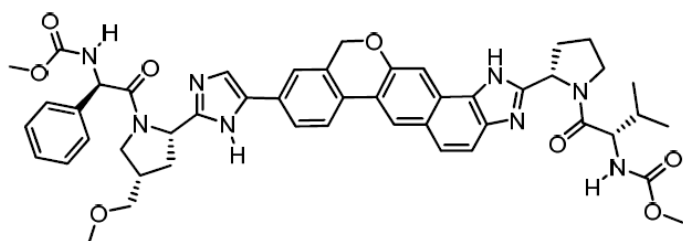
Приклад МУ



(2S)-метил {2-[(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамату



трет-бутил (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4- (метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат



метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-2-((метоксикарбоніл)аміно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-

10 (метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S)-метил-{2-[(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамату (460 мг, 0,74 ммоль), (2S,4S)-трет-бутил-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (250 мг, 0,61 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (35 мг, 0,03 ммоль) і дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (II) (45 мг, 0,06 ммоль) в суміші 1,2-диметоксіетану (9,0 мл) і диметилформаміду (1,5 мл) додали розчин карбонату калію (2М у воді, 0,92 мл, 1,84 ммоль). Отриману суміш дегазували і потім нагрівали до 85°C в атмосфері аргону протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етилацетатом.

20 Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1,11-

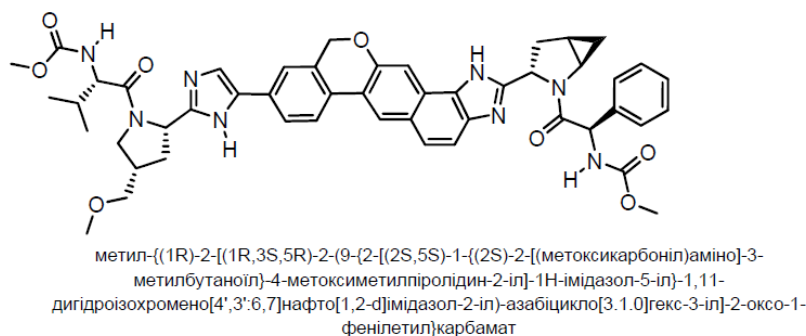
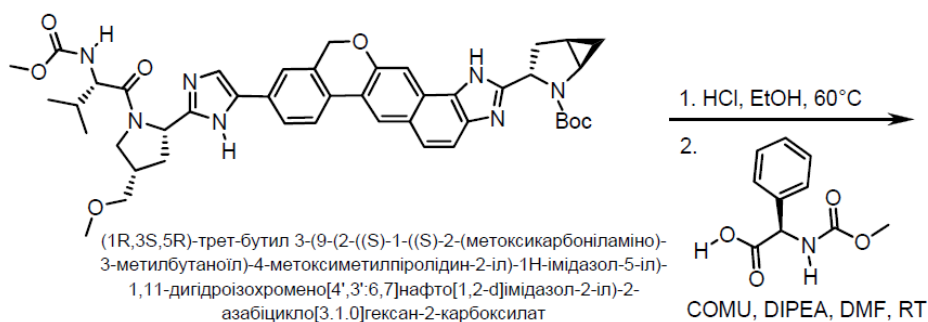
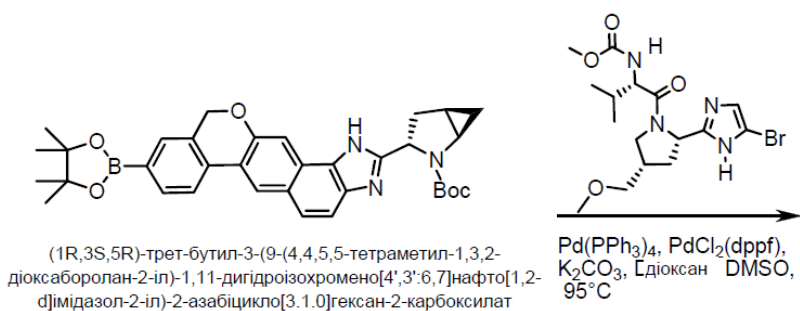
дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто [1,2-d] імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-
(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилат (123 мг)

метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-
метилбутаноїл)піролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-
5 імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

Розчин трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл)піролідин-2-іл]-
1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-
(метоксиметил)піролідин карбоксилату (122 мг; 0,16 ммоль), етанолу (3 мл) і концентрованої
HCl (1 мл) нагрівали до 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і неочищений
10 матеріал розчинили у DCM (3 мл). Цей розчин концентрували і до цього матеріалу додали
розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (43 мг, 0,2 ммоль) і COMU (77 мг,
0,18 ммоль) у DMF (3 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (80 мкл, 0,37
15 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш
розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄),
концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від
15 до 44 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). Фракції продукту ліофілізували, щоб отримати метил-((1R)-2-
[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл)піролідин-2-іл]-1,11-
дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-
(метоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат (60 мг, 44 %). MC (ESI) *m/z* 870 [M +
20 H]⁺.

¹H NMR (400 МГц, dmsO) δ 8,71 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, *J* = 8 Гц), 8,09 (m, 1H), 7,88-7,63 (m, 6H),
7,36 - 7,29 (m, 6H), 5,41 (d, 1H, *J* = 8,4 Гц), 5,30-5,24 (m, 2H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,13 -3,09 (m,
15H), 2,47 - 1,80 (m, 8H), 0,80 (dd, 6H, *J* = 6,4 Гц, *J* = 23 Гц).

Приклад MV



(1R,3S,5R)-трет-бутил-3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-4-метоксиметилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат

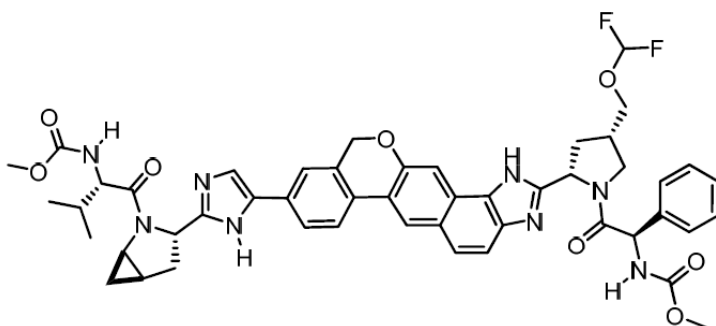
До розчину (1R,3S,5R)-трет-бутил-3-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилату (213 мг, 0,37 ммоль), метил-(S)-1-((2S,4S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл карбамату (142 мг, 0,31 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (35 мг, 0,03 ммоль) і дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (22 мг, 0,03 ммоль) в суміші 1,4-діоксану (3,0 мл) і диметилсульфоксиду (3,0 мл) додали розчин карбонату калію (2М у воді, 0,46 мл, 0,9 ммоль). Отриману суміш дегазували і потім нагрівали до 95°C в атмосфері аргону протягом 7 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етилацетатом. Органічний шар промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (1R,3S,5R)-трет-бутил-3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-4-метоксиметилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (101 мг, 42 %).

Метил-((1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-[2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метоксиметилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат

Розчин (1R,3S,5R)-трет-бутил-3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-4-метоксиметилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилату (101 мг, 0,16 ммоль), етанолу (3 мл) і концентрованої HCl (1 мл) нагрівали до 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчинили у DCM (3 мл). Цей розчин концентрували і до цього матеріалу додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (35 мг, 0,17 ммоль) і COMU (63 мг, 0,15 ммоль) у DMF (3 мл). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (70 мкл, 0,38 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (Gemini, від 15 до 44 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). Фракції продукту ліофілізували, щоб отримати метил-((1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-[2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метоксиметилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат (71 мг, 63). MS (ESI) *m/z* 882 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 МГц, dmsO) δ 8,66 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, *J* = 8,8 Гц), 8,04 (s, 1H), 7,87-7,59 (m, 6H), 7,39 - 7,22 (m, 6H), 5,72 (d, 1H, *J* = 7,6 Гц), 5,68 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,13-5,01 (m, 2H), 4,12 -4,00 (m, 2H), 3,81-3,00 (m, 13H), 2,60 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 3H), 1,92 -1,82 (m, 3H), 0,83-0,58 (m, 7H), 0,59 (s, 1H), 0,00 (s, 1H).

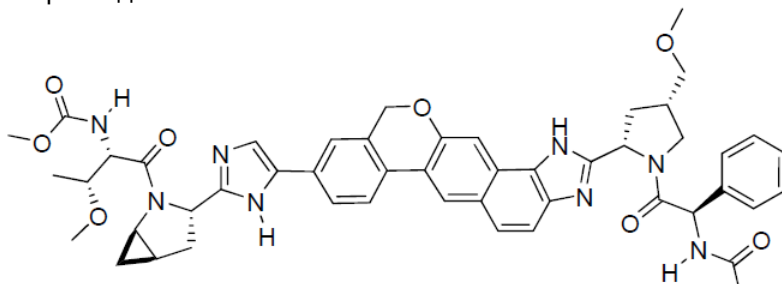
Приклад MW



метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-[2-[(1R,3S,5R)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-5-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(дифторметокси)метилпіролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат

Цю сполуку синтезували за тих же умов, що і у прикладі ОО, заміщуючи відповідною (1R,3S,5R)-2-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоною кислотою та (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(дифторметокси)метилпіролідін-2-карбоною кислотою відповідно. MS (ESI) *m/z* 918 [M + H]⁺.

Приклад МХ

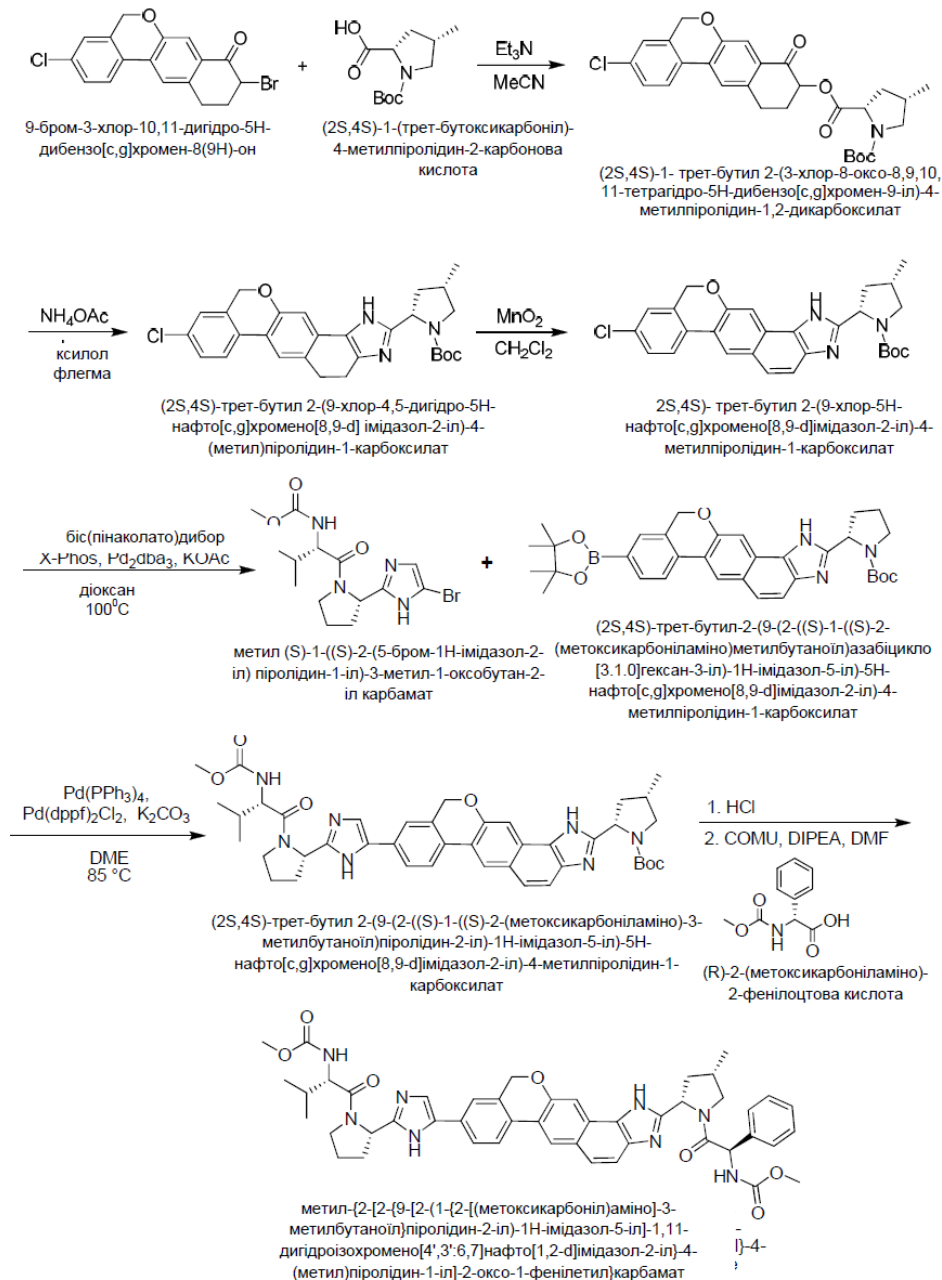


метил-((1R)-2-((2S,4S)-2-(9-((2-((1R,3S,5R)-1-((2S,3S)-3-метокси-2-
 [(метоксикарбоніл)аміно]бутаноїл)-5-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-
 дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(дифторметокси)метилпіролідин-1-іл)-2-
 оксо-1-фенілетил)карбамат

Цю сполуку синтезували за тих же умов, що і у прикладі ОО, заміщуючи відповідною
 5 карбоною кислотою та (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбоніламіно)бутаною кислотою
 відповідно.

MS (ESI) m/z 898 $[M + H]^+$.

Приклад МУ



(2S,4S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-добензо[с,г]хромен-9-іл)-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

- 5 До розчину 9-бром-3-хлор-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-ону (1,32 г, 3,63 ммоль) у MeCN (40 мл) додали (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метилпіролідін-2-карбонову кислоту (1,0 г, 4,36 ммоль) і DIPEA (0,7 мл, 3,99 ммоль). Після перемішування протягом 18 годин розчин розбавили EtOAc і промили послідовно насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 10 до 40 % EtOAc/гексанів), щоб отримати (2S,4S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-добензо[с,г]хромен-9-іл)-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (1,31 г, 70 %).

- 10 (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигідро-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-д] імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

- 15 До (2S,4S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-добензо[с,г]хромен-9-іл)-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилату (1,31 г, 2,56 ммоль) додали ксилол (25 мл) і ацетат амонію (3,95 г, 51,2 ммоль), розчин нагріли до 136°C і перемішували протягом ночі. На наступний ранок, розчин охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc, промивали послідовно

водою, насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 60 до 100 % EtOAc /гексанів), щоб отримати (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигідро-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-

метилпіролідін-1-карбоксилат (711 мг, 56 %).

(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигідро-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (935 мг, 1,9 ммоль) у CH_2Cl_2 (20 мл) додали MnO_2 (8,25 г, 95 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, а потім фільтрували через целіт. Осад на фільтрі промили значною кількістю CH_2Cl_2 і MeOH , і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 0 до 10 % MeOH/EtOAc), щоб отримати (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (692 мг, 74 %).

(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)метилбутаноїл)азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

До (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилату (692 мг, 1,41 ммоль) у діоксані (15 мл) додали біс(пінаколато)дифтор (1,07 г, 4,23 ммоль), KOAc (415 мг, 4,23 ммоль), X-Phos (52 мг, 0,11 ммоль) і Pd_2dba_3 (26 мг, 0,03 ммоль). Розчин дегазували з N_2 протягом 10 хвилин, потім нагрівали до 100 °C протягом 16 годин. Розчин охолодили до кімнатної температури, розбавили EtOAc , промили насиченим водним розчином NaHCO_3 , сольовим розчином, сушили над MgSO_4 і концентрували. Очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0 до 30 % MeOH/EtOAc), щоб отримати (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)метилбутаноїл)азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (821 мг, кількісний вихід).

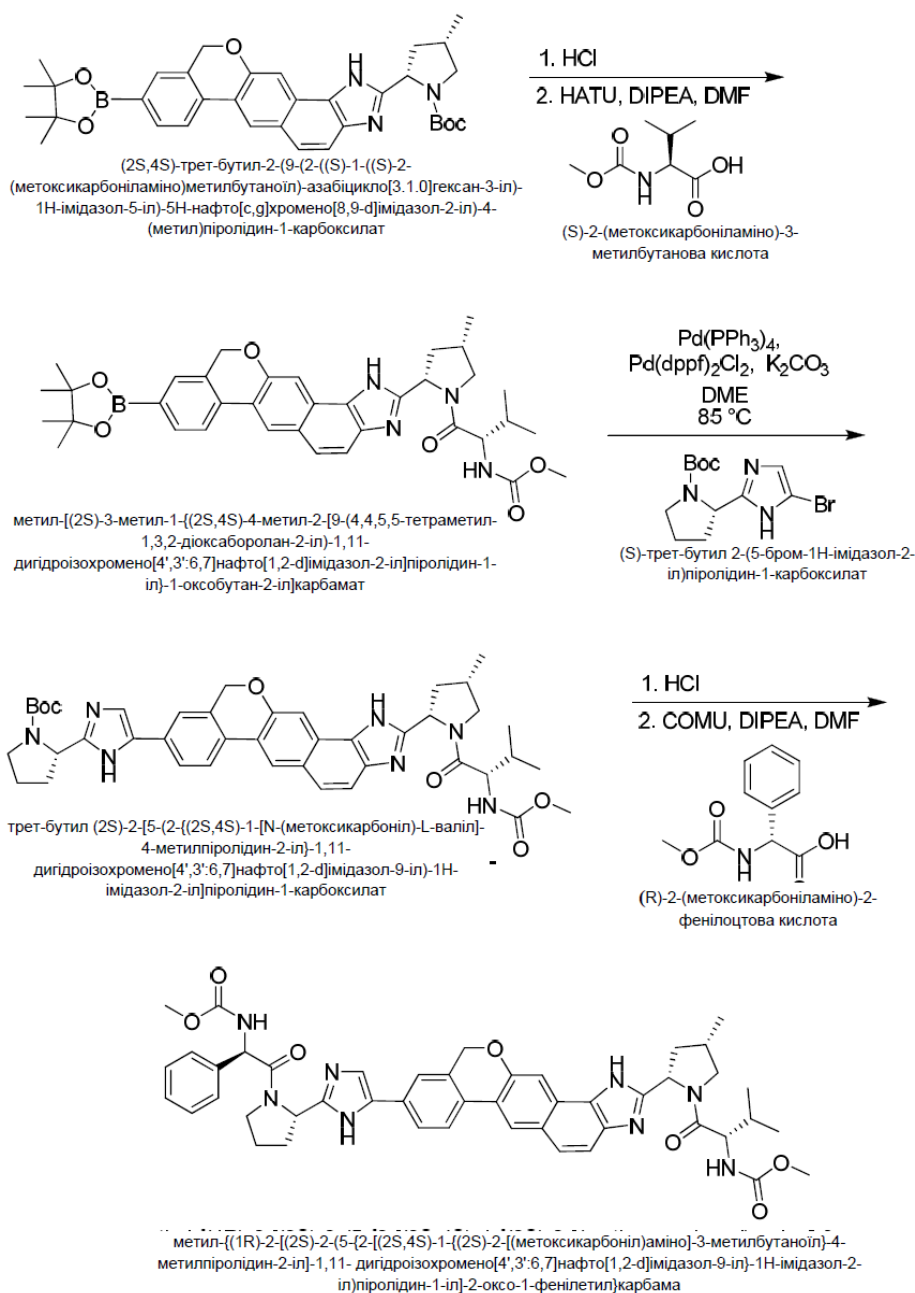
(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метил)піролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)метилбутаноїл)азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилату (821 мг, 1,41 ммоль), метил-(S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл) піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл карбамату (1,05 г, 2,82 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (162 мг, 0,14 ммоль) і дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (102 мг, 0,14 ммоль) в ДМЕ (15 мл) додали розчин карбонату калію (2M у воді, 2,32 мл, 4,65 ммоль). Отриману суміш дегазували і потім нагрівали до 85 °C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етилацетатом. Органічний шар промили насиченим розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином, сушили над MgSO_4 і концентрували. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії, щоб отримати (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метил)піролідін-1-карбоксилат (386 мг, 37 %).

Метил-{2-[2-{9-[2-(1-{2-[(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

Розчин (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метил)піролідін-1-карбоксилат (386 мг, 0,52 ммоль), CH_2Cl_2 (8 мл), MeOH (2 мл) і HCl (4 M у діоксані, 2 мл) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчинили в DMF (8 мл). Цей розчин концентрували і до цього матеріалу додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (108 мг, 0,52 ммоль) і COMU (248 мг, 0,52 ммоль). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (0,45 мл, 2,6 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавили 10 % MeOH/EtOAc , промили насиченим NaHCO_3 , водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), концентрували і очищали за допомогою HPLC, щоб отримати метил-{2-[2-{9-[2-(1-{2-[(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат (27 мг, 6 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для $\text{C}_{47}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_7$: 838,38; спостерігається $[\text{M} + 1]^+$: 840,12

Приклад NB



Метил-[(2S)-3-метил-1-((2S,4S)-4-метил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-1-оксобутан-2-іл]карбамат

(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)метилбутаноїл)-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[с,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-(метил)піролідин-1-карбоксилат (950 мг, 1,63 ммоль) розчинили в DCM (12 мл), MeOH (3 мл) і HCl (4 M у діоксані, 3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутановою кислотою (285 мг, 1,63 ммоль), HATU (620 мг, 1,63 ммоль) і DMF (15 мл), потім DIPEA (1,42 мл, 8,15 ммоль) додали крапля за краплею. Через 1 годину суміш розбавили EtOAc і промили послідовно насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 0 до 30 % MeOH/EtOAc), щоб отримати метил-[(2S)-3-метил-1-((2S,4S)-4-метил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-1-оксобутан-2-іл]карбамат (596 мг, 57 %).

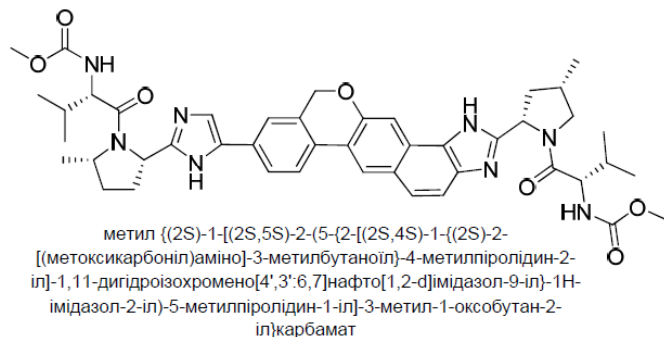
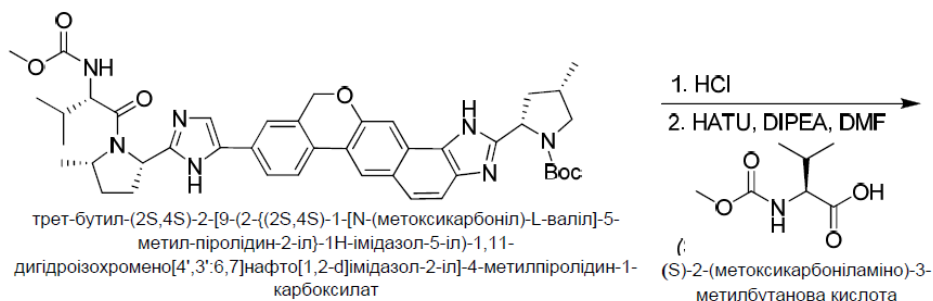
Трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідин-1-карбоксилат

Метил-[(2S)-3-метил-1-((2S,4S)-4-метил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідин-1-іл)-1-оксобутан-2-іл]карбамат (298 мг, 0,47 ммоль), (S)-трет-бутил-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилат (443 мг, 1,4 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (54 мг, 0,05 ммоль), PdCl₂(dppf)₂ (36 мг, 0,05 ммоль) і K₂CO₃ (2М у H₂O, 0,78 мл, 1,55 ммоль) з'єднали в DME (5 мл). Суміш дегазували із барботуванням N₂ протягом 10 хвилин, потім нагрівали до 85°C протягом 16 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавили EtOAc і промили послідовно насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 0 до 30 % MeOH/EtOAc), щоб отримати трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідин-1-карбоксилат (84 мг, 24 %).

Метил-((1R)-2-[(2S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл)-4-метилпіролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат

Трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідин-1-карбоксилат (84 мг, 0,11 ммоль) розчинили в DCM (2,5 мл), MeOH (0,5 мл) і додали HCl (4 М у діоксані, 0,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтовою кислотою (23 мг, 0,11 ммоль), COMU (53 мг, 0,11 ммоль) і DMF (3 мл), потім додали краплю за краплею DIPEA (0,10 мл, 0,56 ммоль). Через 30 хвилин суміш розбавили 10 % MeOH/EtOAc і послідовно промили насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-((1R)-2-[(2S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл)-4-метилпіролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат (41 мг, 45 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₇H₅₀N₈O₇: 838,38, спостерігали [M + 1]⁺: 839,39.

Приклад NC



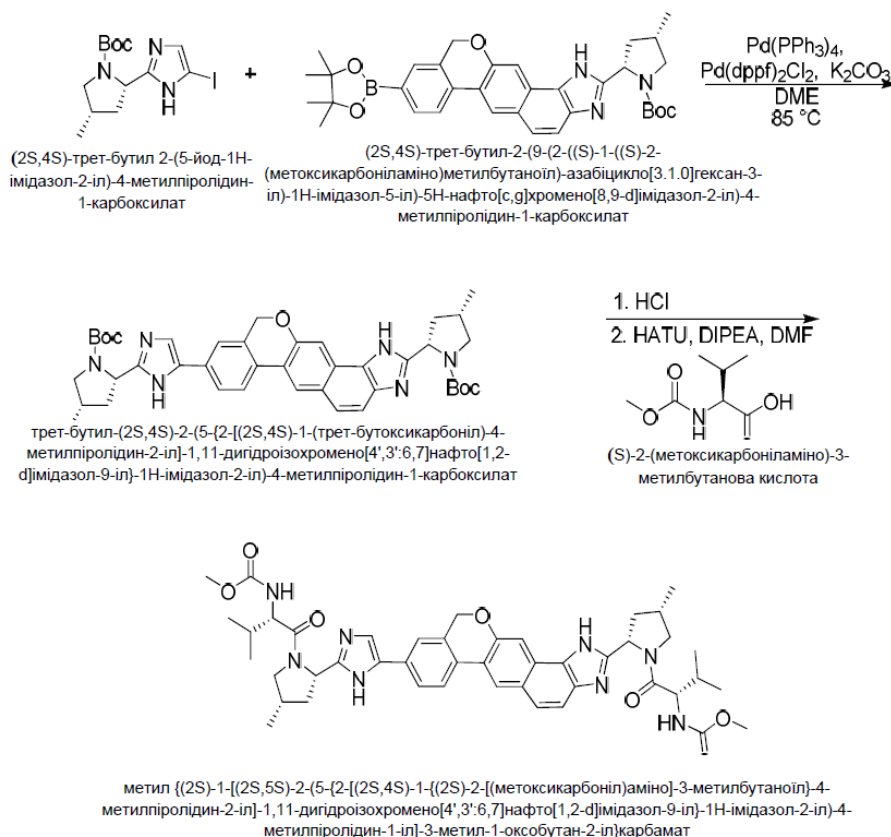
Метил-((2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл)-4-метилпіролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-метилпіролідин-1-карбоксилат (164 мг, 0,23 ммоль) розчинили в DCM (2,57 мл), MeOH (0,7 мл) і додали HCl (4 М у

діоксані, 0,7 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутановою кислотою (30 мг, 0,17 ммоль), HATU (65 мг, 0,17 ммоль) і DMF (3 мл), потім додали крапля за краплею DIPEA (0,15 мл, 0,85 ммоль). Через 45 хвилин суміш розбавили 10 % MeOH/EtOAc і послідовно промили насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-((2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат (23 мг, 16 %).

LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; спостерігали [M + 1]⁺: 820,70.

Приклад ND



Трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

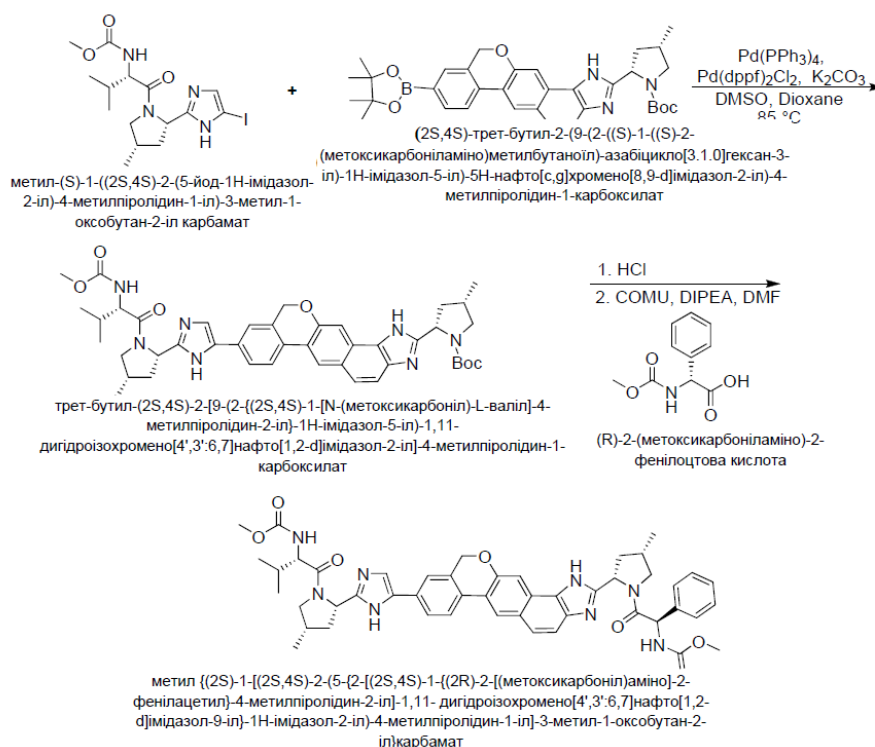
(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)метилбутаноїл)-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (293 мг, 0.078 ммоль), (2S,4S)-трет-бутил-2-(5-йод-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (300 мг, 0,52 ммоль) Pd(PPh₃)₄ (60 мг, 0,052 ммоль), PdCl₂(dppf)₂ (38 мг, 0,052 ммоль) і K₂CO₃ (2M у H₂O, 0,86 мл, 1,72 ммоль) з'єднували в ДМЕ (6 мл). Суміш дегазували з барботуванням N₂ протягом 10 хвилин, потім нагрівали до 85 °C протягом 16 год. Після охолодження реакційну суміш розбавили EtOAc і промили послідовно насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100 % EtOAc), щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (183 мг, 50 %).

Метил-((2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-

дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (183 мг, 0,26 ммоль) розчинили в DCM (4 мл), MeOH (1 мл) і додали HCl (4 M у діоксані, 1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутановою кислотою (91 мг, 0,52 ммоль), HATU (198 мг, 0,52 ммоль) і DMF (5 мл), потім додали крапля за краплею DIPEA (0,45 мл, 2,6 ммоль). Через 1 годину суміш розбавили 10 % MeOH/EtOAc і послідовно промили насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат (6 мг, 3 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; спостерігали [M +1]⁺: 819,41.

Приклад NF



Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

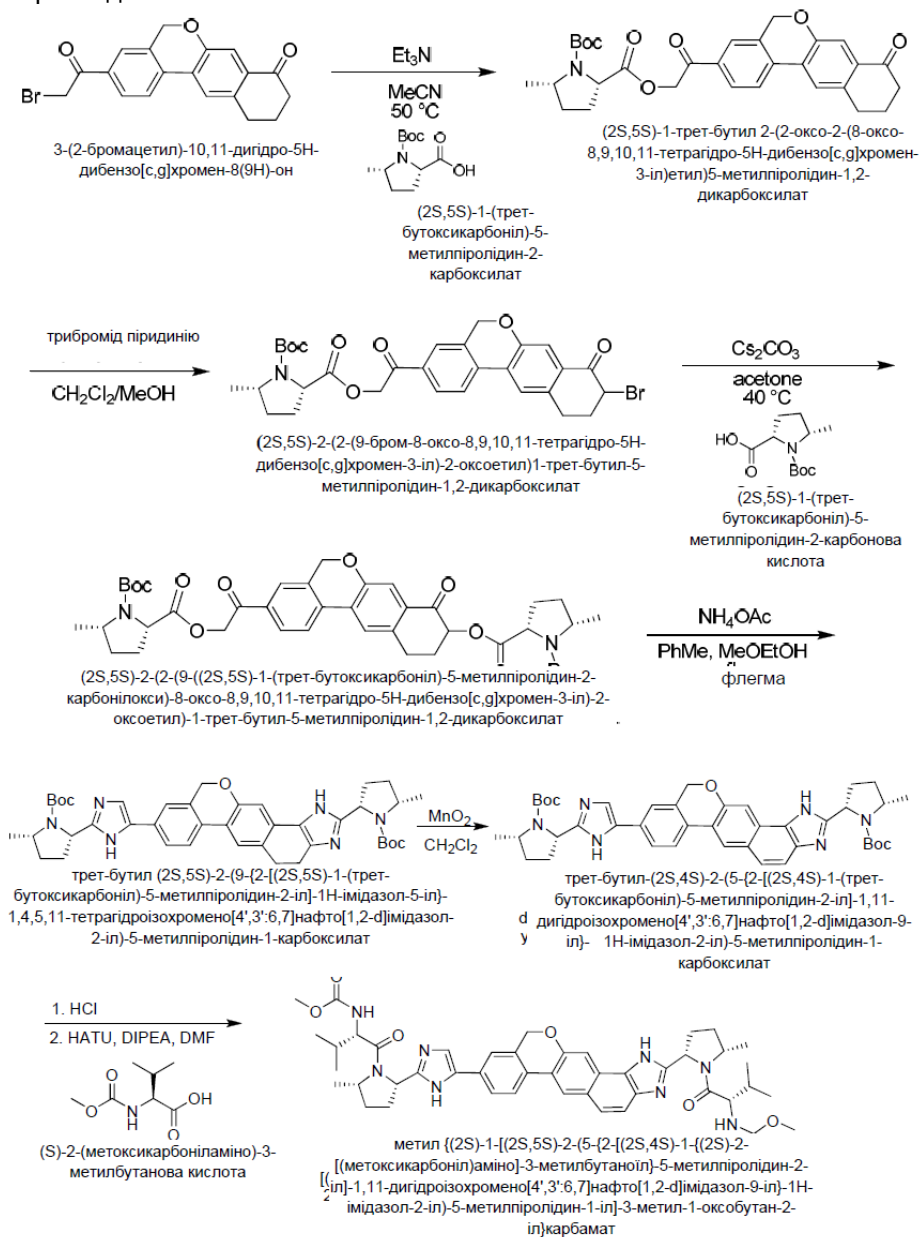
(2S,4S)-трет-бутил-2-[9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)метилбутаноїл)-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-1H-імідазол-5-іл)-5H-нафто[c,g]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (558 мг, 0,96 ммоль), метил-(S)-1-[(2S,4S)-2-(5-йод-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл карбамат (501 мг, 1,15 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (111 мг, 0,096 ммоль), PdCl₂(dppf)₂ (70 мг, 0,096 ммоль) і K₂CO₃ (2M у H₂O, 1,6 мл, 3,17 ммоль) з'єднали в DMSO (6 мл) і діоксані (6 мл). Суміш дегазували з барботуванням N₂ протягом 10 хвилин, потім нагрівали до 95 °C протягом 14 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавили EtOAc і промили послідовно насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-30 % MeOH/EtOAc), щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (257 мг, 35 %).

Метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-фенілацетил]-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (257 мг, 0,34 ммоль) розчинили в DCM (4 мл), MeOH (1 мл) і додали HCl (4 M у

діоксані, 1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтовою кислотою (71 мг, 0,34 ммоль), COMU (161 мг, 0,34 ммоль) і DMF (6 мл), потім додали крапля за краплею DIPEA (0,3 мл, 1,67 ммоль). Через 15 годин суміш розбавили 10 % MeOH/EtOAc і послідовно промили насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-фенілацетил]-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат (152 мг, 53 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₈H₅₂N₈O₇: 852,40; спостерігали [M + 1]⁺: 854,26. ¹H NMR (CD₃OD): 8,677 (s, 1H), 8,232-7,837 (m, 5H), 7,695-7,673 (m, 2H), 7,496-7,426 (m, 5H), 5,499 (s, 1H), 5,445-5,401 (m, 1H), 5,337 (s, 1H), 5,253-5,208 (q, 1H, J = 7,2 Гц), 4,870 (m, 1H), 4,230 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 3,781 (m, 1H), 3,671 (s, 3H), 3,607 (s, 3H), 3,425 (m, 3H), 2,750-2,689 (m, 2H), 2,683 (m, 2H), 2,384 (m, 1H), 1,894 (quint, 2H, J = 12 Гц), 1,249-1,151 (m, 6H), 0,974-0,890 (m, 6H).

Приклад NG



(2S,5S)-1-трет-бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-добензо[с,г]хромен-3-іл)етил)-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

До розчину 3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5H-добензо[с,г]хромен-8(9H)-ону в MeCN (30 мл) додали (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилат (1,2 г, 3,23 ммоль)

і триетиламін (0,48 мл, 3,55 ммоль), і розчин нагріли до 50°C. Після перемішування протягом 15 годин розчин охолодили до кімнатної температури, розбавили EtOAc і промили послідовно насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 20 до 50 % EtOAc/гексанів), щоб отримати (2S,5S)-1-трет-бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-іл)етил)5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (1,09 г, 65 %).

(2S,5S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)1-трет-бутил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

(2S,5S)-1-трет-бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-іл)етил)5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (1,29 г, 2,48 ммоль) розчинили в розчині DCM (17,5 мл) і метанолі (7 мл), потім обробили трибромідом піридинію (873 мг, 2,73 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, реакційну суміш розбавили DCM і 10 % HCl, і екстрагували з DCM. Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і неочищений матеріал використовували без подальшого очищення.

(2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-карбонілокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-1-трет-бутил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

(2S,5S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)1-трет-бутил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (700 мг, 1,17 ммоль) обробили розчином (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилат (375 мг, 1,64 ммоль) в ацетоні (6 мл) і Cs₂CO₃ (267 мг, 0,82 ммоль). Перемішану реакційну суміш нагрівали до 40°C протягом 16 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розбавили CH₂Cl₂ і екстрагували 3 рази. Органічну фазу промили сольовим розчином, потім сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 40 до 100 % EtOAc/гексанів), щоб отримати (2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-карбонілокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-1-трет-бутил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (464 мг, 53 %).

Трет-бутил-(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл}-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат

(2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-карбонілокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-1-трет-бутил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (464 мг, 0,62 ммоль) і NH₄OAc (8,48 г, 110,0 ммоль) суспендували в розчині 10:1 PhMe/2-метоксіетанолу (22 мл). Перемішану реакційну суміш нагрівали до 110°C протягом 20 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc. Органічну фазу промили водою, насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, потім сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою на колонкової хроматографії на силікагелі (від 0 до 30 % MeOH/EtOAc), щоб отримати трет-бутил-(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл}-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат (393 мг, 90 %).

Трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат

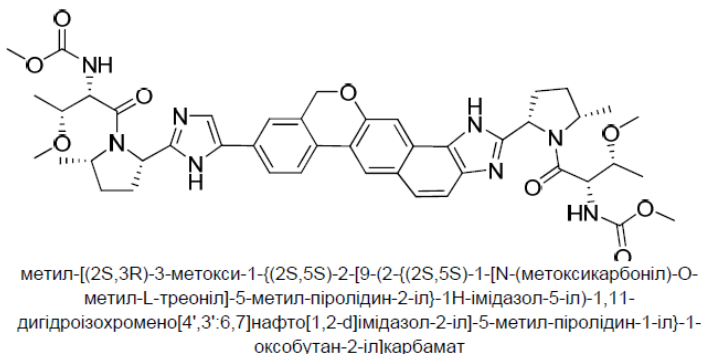
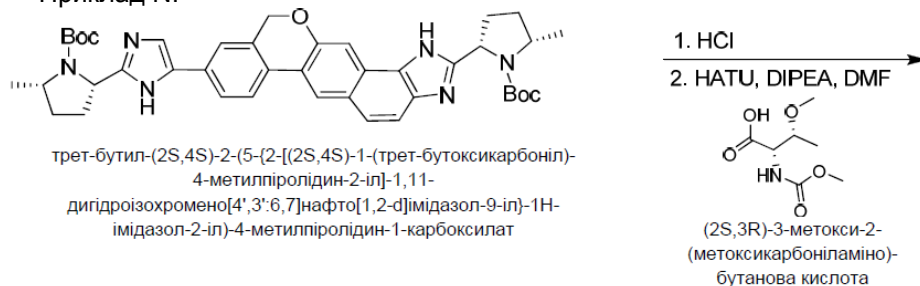
Трет-бутил-(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл}-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат (393 мг, 0,55 ммоль) суспендували в DCM (7 мл) і додали активований MnO₂ (1,45 г, 16,7 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш нагрівали до 40°C. Після перемішування протягом 2,5 годин, суміш охолодили до кімнатної температури і суспензію фільтрували через целіт. Осад на фільтрі промили значною кількістю CH₂Cl₂ і MeOH, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал використовували на наступному етапі без додаткового очищення, щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат (328 г, 85 %).

Метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат (164 мг, 0,23 ммоль) розчинили в DCM (7 мл), MeOH (1,5 мл) і додали HCl (4 M у діоксані, 1,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутановою кислотою (81 мг, 0,46 ммоль), HATU (175 мг, 0,46 ммоль) і DMF (5 мл), потім додали крапля за краплею DIPEA (0,4 мл; 2,34 ммоль). Через 35 хвилин суміш розбавили 10 % MeOH/EtOAc і послідовно промили насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат (132 мг, 69 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; спостерігали [M + 1]⁺: 820,19.

¹H NMR (CD₃OD): 8,492 (m, 1H), 8,179-7,538 (m, 7H), 5,267-5,201 (m, 3H), 5,125-5,082 (m, 1H), 4,070 (m, 1H), 3,383-3,592 (m, 4 H), 3,225 (s, 3H), 2,466-2,249 (m, 5H), 1,992-1,892 (m, 3H), 1,568 (d, 3H, J = 6,4 Гц), 1,490 (d, 3H, J = 6,8 Гц), 1,266 (m, 2H), 1,020-0,806 (m, 14H).

Приклад NI

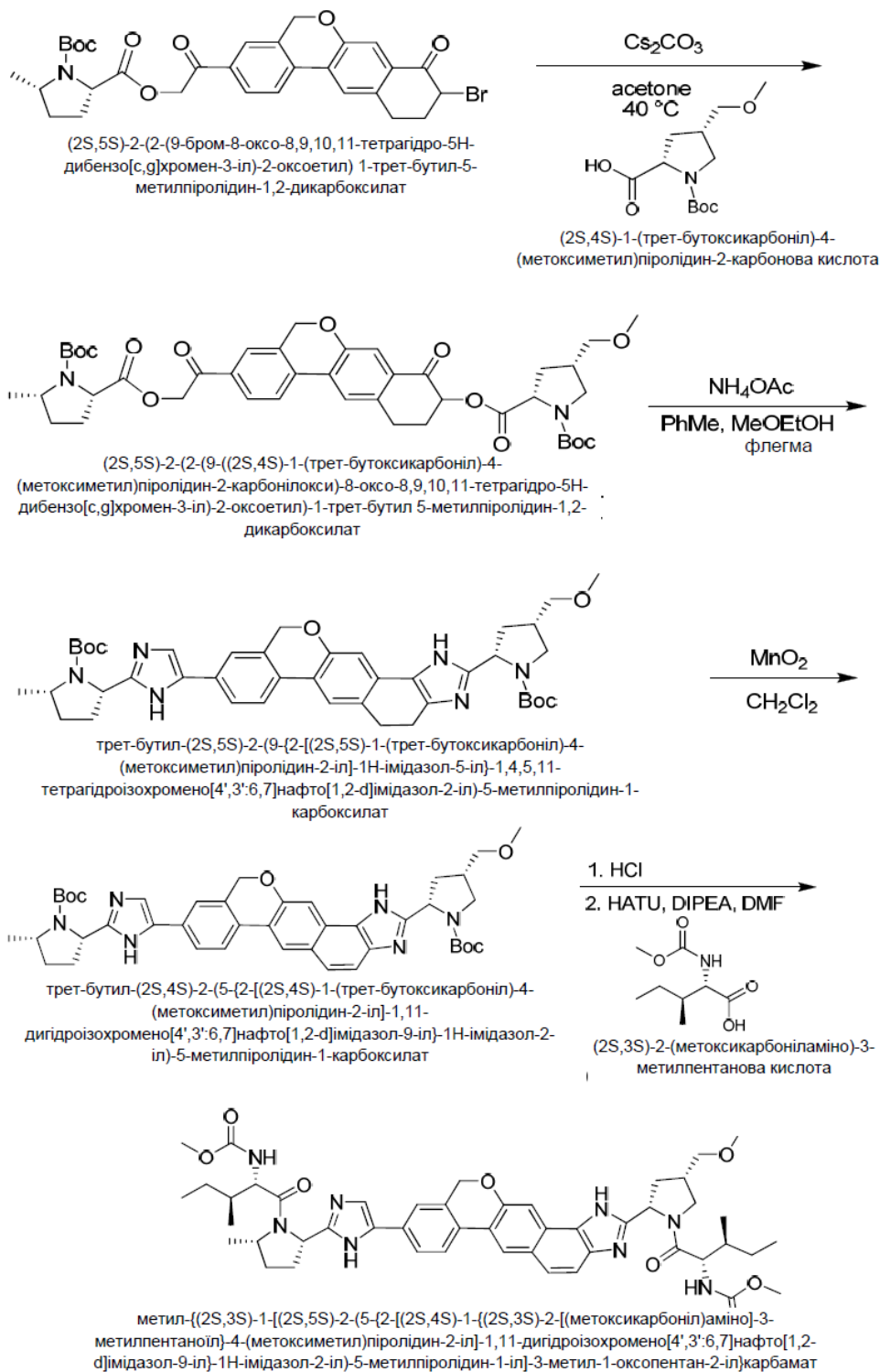


Метил-[(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-O-метил-L-треоніл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-5-метилпіролідін-1-іл]-1-оксобутан-2-іл]карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (164 мг, 0,23 ммоль) розчинили в DCM (7 мл), MeOH (1,5 мл) і додали HCl (4 M у діоксані, 1,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбоніламіно)-бутановою кислотою (90 мг, 0,46 ммоль), HATU (175 мг, 0,46 ммоль) і DMF (6 мл), потім додали крапля за краплею DIPEA (0,4 мл, 2,34 ммоль). Через 30 хвилин суміш розбавили 10 % MeOH/EtOAc і послідовно промили насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-[(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-O-метил-L-треоніл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-5-метилпіролідін-1-іл]-1-оксобутан-2-іл]карбамат (97 мг, 50 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₅H₅₄N₈O₉: 850,40, спостерігали [M + 1]⁺: 851,58.

¹H NMR (CD₃OD): 8,631 (s, 1H), 8,191-7,938 (m, 7 H), 6,100 (m, 1 H), 5,925 (m, 1H), 5,303 (m, 3H), 5,179 (t, 1H, J = 6,8 Гц), 4,406-4,358 (m, 2H), 3,754- 3,598 (m, 8H), 3,376 (s, 3H), 3,263 (s, 3H), 2,625-2,256 (m, 6H), 2,038-1,955 (m, 2H), 1,598 (d, 3H, J = 6,4 Гц), 1,530 (d, 3H, J = 6,8 Гц), 1,302-1,099 (m, 6H).

Приклад NJ



(2S,5S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонілокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-1-трет-бутил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

(2S,5S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-3-іл)-2-оксоетил) 1-трет-бутил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (800 мг, 1,34 ммоль) обробили розчином (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонової кислоти (485 мг, 1,87 ммоль) в ацетоні (6 мл) і Cs_2CO_3 (306 мг, 0,94 ммоль). Перемішану реакційну суміш нагрівали до 40 °C протягом 16 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розбавили CH_2Cl_2 і екстрагували 3 рази. Органічну фазу промили сольовим розчином, потім сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за

допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 40 до 100 % EtOAc/гексанів), щоб отримати (2S,5S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонілокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenzo[c,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-1-трет-бутил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (680 мг, 65 %).

- 5 Трет-бутил-(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл}-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат.

- (2S,5S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонілокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenzo[c,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-1-трет-бутил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (680 мг, 0,87 ммоль) і NH_4OAc (10,0 г, 130,0 ммоль) суспендували в розчині 10:1 PhMe/2-метоксіетанолу (22 мл). Перемишану реакційну суміш нагрівали до 110°C протягом 24 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc. Органічну фазу промили водою, насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, потім сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 0 до 30 % MeOH/EtOAc), щоб отримати трет-бутил-(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл}-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат (461 мг, 72 %).

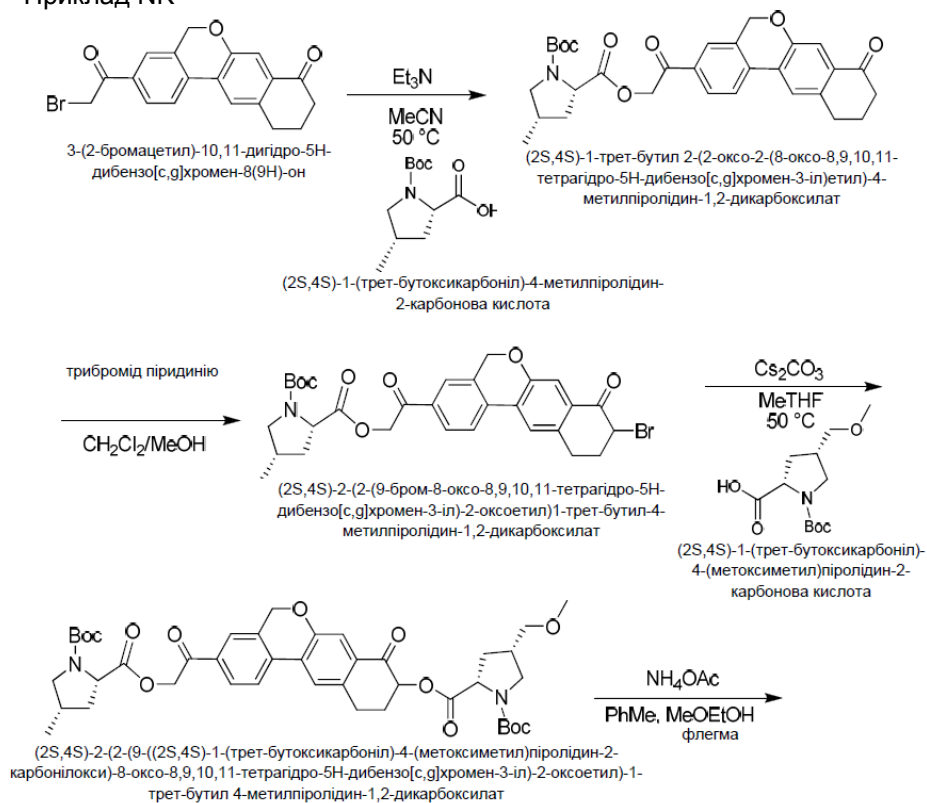
- 20 трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат

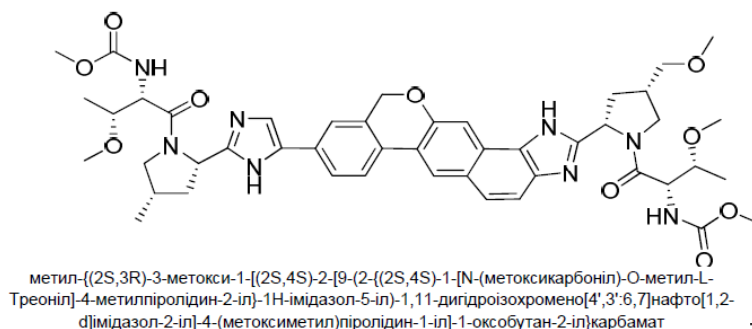
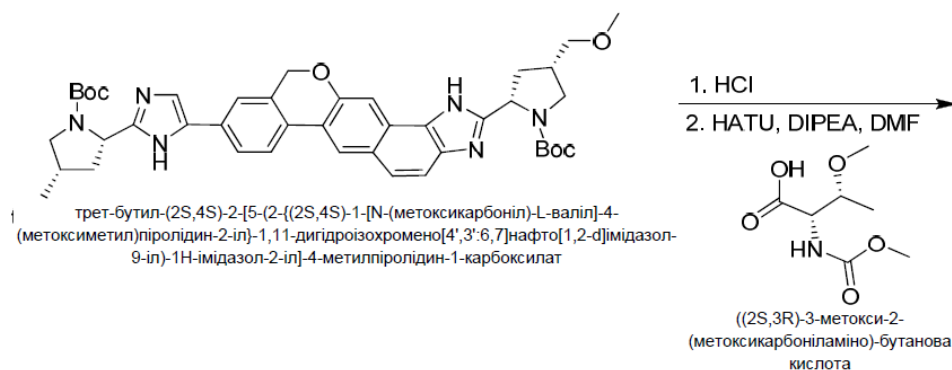
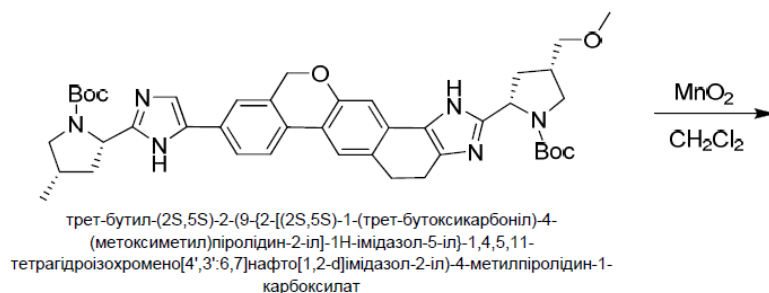
- Трет-бутил-(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл}-1,4,5,11-тетрагідроізохромено [4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат (461 мг, 0,62 ммоль) суспендували в DCM (7 мл) і додали активований MnO_2 (1,6 г, 18,8 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш нагріли до 40°C. Після перемішування протягом 5,5 годин, суміш охолодили до кімнатної температури і суспензію фільтрували через целіт. Осад на фільтрі промивали значною кількістю CH_2Cl_2 і MeOH і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал використали на наступному етапі без додаткового очищення, щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено [4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат (414 г, 90 %).

- 35 метил-{(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксопентан-2-іл}карбамат

- Трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат (207 мг, 0,28 ммоль) розчинили в DCM (4 мл), MeOH (1 мл) і додали HCl (4 M у діоксані, 1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 години і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (2S,3S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилпентановою кислотою (106 мг, 0,56 ммоль), HATU (214 мг, 0,56 ммоль) і DMF (5 мл), потім додали крапля за краплею DIPEA (0,49 мл, 2,8 ммоль). Через 30 хвилин суміш розбавили 10% MeOH/EtOAc і послідовно промили насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-{(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксопентан-2-іл}карбамат (132 мг, 69 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_7$: 876,45; спостерігали $[\text{M} + 1]^+$: 879,02

Приклад NK





(2S,4S)-1-трет-бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-іл)етил)-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

До розчину 3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5H-дibenзо[c,g]хромен-8(9H)-ону (647 мг, 1,74 ммоль) у MeCN (20 мл) додали ((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метилпіролідін-2-карбоксилат (559 мг, 2,44 ммоль) і DIPEA (0,36 мл, 2,09 ммоль), і розчин нагріли до 60°C. Після перемішування протягом 3 годин, розчин охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc і послідовно промили насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (від 20 до 50 % EtOAc/гексанів), щоб отримати (2S,4S)-1-трет-бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-іл)етил)-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (621 мг, 69 %).

(2S,4S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-1-трет-бутил-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

(2S,4S)-1-трет-бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-іл)етил)-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (621 мг, 1,19 ммоль) розчинили в розчині DCM (10 мл) і MeOH (4 мл), потім обробили трибромідом піридинію (421 мг, 1,3 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 години реакційну суміш розбавили DCM і 10 % HCl, і екстрагували з DCM. Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і неочищений матеріал використовували без подальшого очищення.

(2S,4S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонілокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-1-трет-бутил-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

(2S,4S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-1-трет-бутил-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (709 мг, 1,18 ммоль) обробили розчином (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбоксилату (614 мг, 2,36

ммоль) у Me-THF (12 мл) і Cs_2CO_3 (384 мг, 1,18 ммоль). Перемішану реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом 16 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розбавили CH_2Cl_2 і екстрагували 3 рази. Органічну фазу промили сольовим розчином, потім сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 40 до 100 % EtOAc/гексанів), щоб отримати (2S,4S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонілокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenzo[c,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-1-трет-бутил-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (651 мг, 71 %).

Трет-бутил-(2S,5S)-2-(9-(2-((2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

(2S,4S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонілокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenzo[c,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-1-трет-бутил-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (651 мг, 0,84 ммоль) і NH_4OAc (10,0 г, 129,7 ммоль) суспендували в розчині 10:1 PhMe/2-метоксіетанолу (22 мл). Перемішану реакційну суміш нагрівали до 110°C протягом 20 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc. Органічну фазу промили водою, насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, потім сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 0 до 30 % MeOH/EtOAc), щоб отримати трет-бутил-(2S,5S)-2-(9-(2-((2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (382 мг, 62 %).

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат.

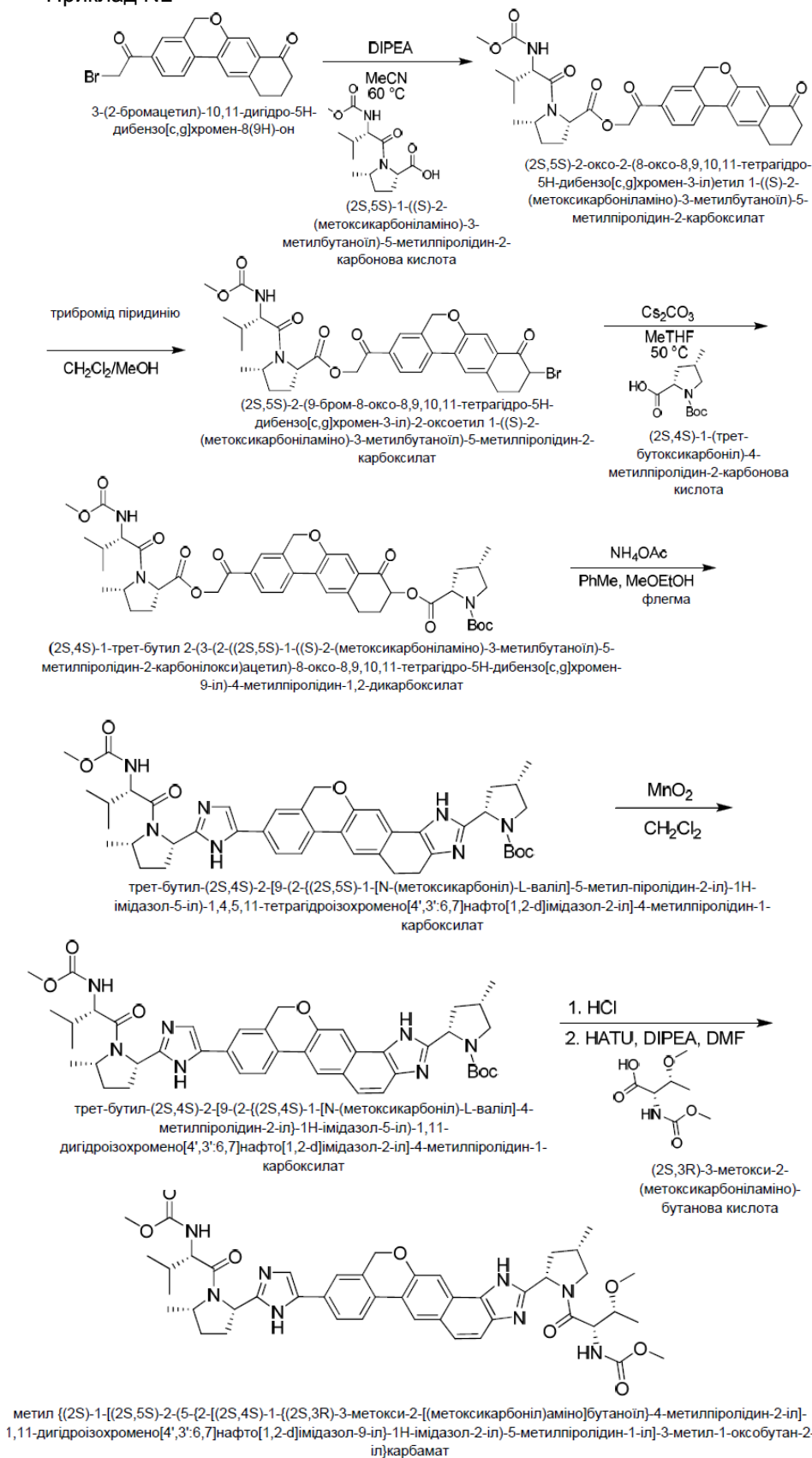
Трет-бутил-(2S,5S)-2-(9-(2-((2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (382 мг, 0,52 ммоль) суспендували в дихлорметані (8 мл) і додали активований MnO_2 (1,35 г, 15,5 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш нагріли до 35°C. Після перемішування протягом 15 годин, суміш охолодили до кімнатної температури і суспензію фільтрували через целіт. Осад на фільтрі промили великою кількістю CH_2Cl_2 і MeOH, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал використали на наступному етапі без додаткового очищення, щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (347 г, 91 %).

Метил-((2S,3R)-3-метокси-1-((2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-O-метил-L-Треоніл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл)-1-оксобутан-2-іл)карбамат.

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (174 мг, 0,24 ммоль) розчинили в DCM (4 мл), MeOH (1 мл) і додали HCl (4 M у діоксані, 1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили ((2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбоніламіно)-бутановою кислотою (92 мг, 0,48 ммоль), HATU (182 мг, 0,48 ммоль) і DMF (5 мл), потім додали крапля за краплею DIPEA (0,31 мл, 2,4 ммоль). Через 35 хвилин суміш розбавили 10 % MeOH/EtOAc і послідовно промили насиченим водним розчином NaHCO_3 і сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-((2S,3R)-3-метокси-1-((2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-O-метил-L-Треоніл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл)-1-оксобутан-2-іл)карбамат (72 мг, 34 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_{10}$: 880,41; спостерігали $[\text{M} + 1]^+$: 882,39.

¹H NMR (CD_3OD): 8,558 (s, 1H), 8,123-7,572 (m, 7H), 5,436-5,391 (dd, 1H, J = 7,2, 3,6 Гц), 5,252 (s, 2H), 5,220 (m, 1H), 4,493-4,444 (m, 2H), 4,287-4,206 (m, 2H), 3,756-3,256 (m, 21H), 2,834 (m, 1H), 2,717-2,621 (m, 2H), 2,500 (m, 1H), 2,150 (m, 1H), 1,882 (m, 1H), 1,208 (d, 3H, J = 6,4 Гц), 1,159-1,099 (m, 6H).

Приклад NL



5 (2S,5S)-2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,г]хромен-3-іл)етил-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилат

До розчину 3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5H-дibenзо[с,г]хромен-8(9H)-ону (750 мг, 2,02 ммоль) у MeCN (20 мл) додали (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-

метилпіролідін-2-карбоксилат (600 мг, 2,09 ммоль) і DIPEA (0,35 мл, 2,02 ммоль), і розчин нагріли до 60°C. Після перемішування протягом 4 годин розчин охолодили до кімнатної температури, розбавили EtOAc і промили послідовно насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при

5 зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 40 до 80 % EtOAc/гексанів), щоб отримати (2S,5S)-2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-іл)етил-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилат (1,16 г, кількісний вихід).

(2S,5S)-2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилат

10 (2S,5S)-2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-іл)етил-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилат (400 мг, 0,61 ммоль) розчинили в розчині DCM (15 мл) і MeOH (6 мл), потім обробили трибромідом піридинію (409 мг, 1,28 ммоль). Через 2 години додали додаткову порцію триброміду піридинію (40 мг). Після

15 перемішування при кімнатній температурі протягом ще 20 хвилин реакційну суміш розбавили DCM і 10 % HCl, і екстрагували з DCM. Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і неочищений матеріал використовували без подальшого очищення.

(2S,4S)-1-трет-бутил-2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбонілокси)ацетил)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-9-іл)-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

(2S,5S)-2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилат обробили

25 розчином (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метилпіролідін-2-карбоною кислотою (280 мг, 1,22 ммоль) у Me-THF (6 мл.) і Cs₂CO₃ (199 мг, 0,61 ммоль). Перемішану реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом 2,5 годин, потім охолодили до кімнатної температури, розбавили CH₂Cl₂ і екстрагували 3 рази. Органічну фазу промили сольовим розчином, потім сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за

30 допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 50 до 100 % EtOAc/гексанів), щоб отримати (2S,4S)-1-трет-бутил-2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбонілокси)ацетил)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-9-іл)-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (441 мг, 90 %).

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат.

35 (2S,4S)-1-трет-бутил-2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбонілокси)ацетил)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-9-іл)-4-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (441 мг, 0,55 ммоль) і NH₄OAc (5 г, 65,0 ммоль) суспендували в розчині 10:1 PhMe/2-метоксіетанолу (11 мл). Перемішану реакційну суміш

40 нагрівали до 110°C протягом 7 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc. Органічну фазу промили водою, насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, потім сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 0 до 30 % MeOH/EtOAc), щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (266 мг, 63 %).

45 Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (266 мг, 0,35 ммоль) суспендували в дихлорметані (7 мл) і

50 додали активований MnO₂ (908 мг, 10,45 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Після перемішування протягом 15 годин, додали додатковий активований MnO₂ (500 мг, 5,75 ммоль) однією порцією.

Після перемішування протягом 2 годин при 35°C суміш охолодили до кімнатної температури і суспензію фільтрували через целіт. Осад на фільтрі промили великою кількістю CH₂Cl₂ і MeOH, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал використовували на наступному етапі без додаткового очищення, щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено

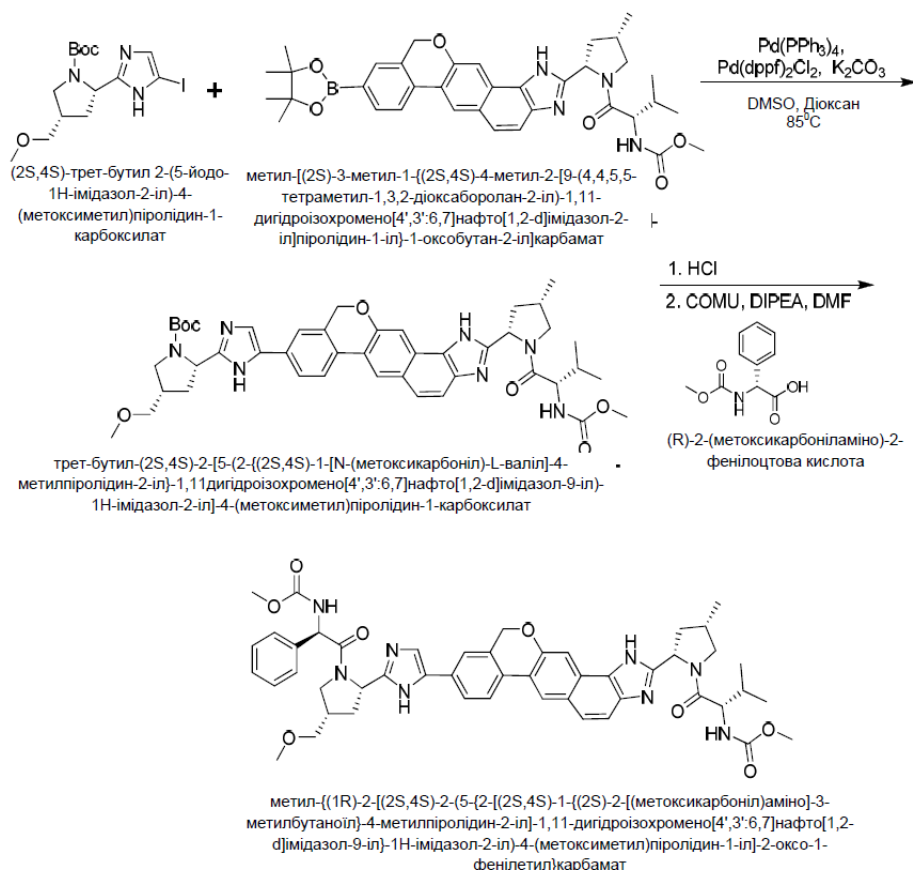
[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (266 мг, кількісний вихід).

Метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3R)-3-метокси-2-[(метоксикарбоніл)аміно]бутаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат.

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (266 мг, 0,23 ммоль) розчинили в DCM (4 мл), MeOH (1 мл) і додали HCl (4 M у діоксані, 1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 години і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбоніламіно)-бутаною кислотою (44 мг, 0,23 ммоль), HATU (87 мг, 0,23 ммоль) і DMF (5 мл), потім додали крапля за краплею DIPEA (0,3 мл, 1,75 ммоль). Через 30 хвилин суміш розбавили 10 % MeOH/EtOAc і послідовно промили насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3R)-3-метокси-2-[(метоксикарбоніл)аміно]бутаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат (59 мг, 31 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,41; спостерігали [M + 1]⁺: 836,89.

¹H NMR (CD₃OD): 8,186 (s, 1H), 7,800-7,291 (m, 7H), 5,258-5,213 (dd, 1H, J = 7,2, 3,6 Гц), 5,027-4,918 (m, 4H), 4,620 (t, 1H, J = 6,8 Гц), 4,246 (m, 1H), 4,116 (m, 1H), 3,972 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 3,701-3,675 (m, 1H), 3,503 (s, 3H), 3,479 (s, 3H), 3,177 (s, 3H), 2,554-2,191 (m, 3H), 1,906-1,821 (m, 6H), 1,392 (d, 2H, J = 6,4 Гц), 1,113-0,728 (m, 12H).

Приклад NM



Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат.

Метил-[(2S)-3-метил-1-[(2S,4S)-4-метил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-1-оксобутан-2-іл]карбамат (312 мг, 0,49 ммоль), метил-(S)-1-[(2S,4S)-2-(5-йодо-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-ілу карбамат (219 мг, 0,54 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (58 мг, 0,05 ммоль), PdCl₂(dppf)₂ (36 мг, 0,05 ммоль) і K₂CO₃ (2M у H₂O, 0,8 мл, 1,6 ммоль) з'єднали в DMSO (5 мл) і діоксані (5 мл). Суміш дегазували з барботуванням N₂ протягом 10 хвилин, потім

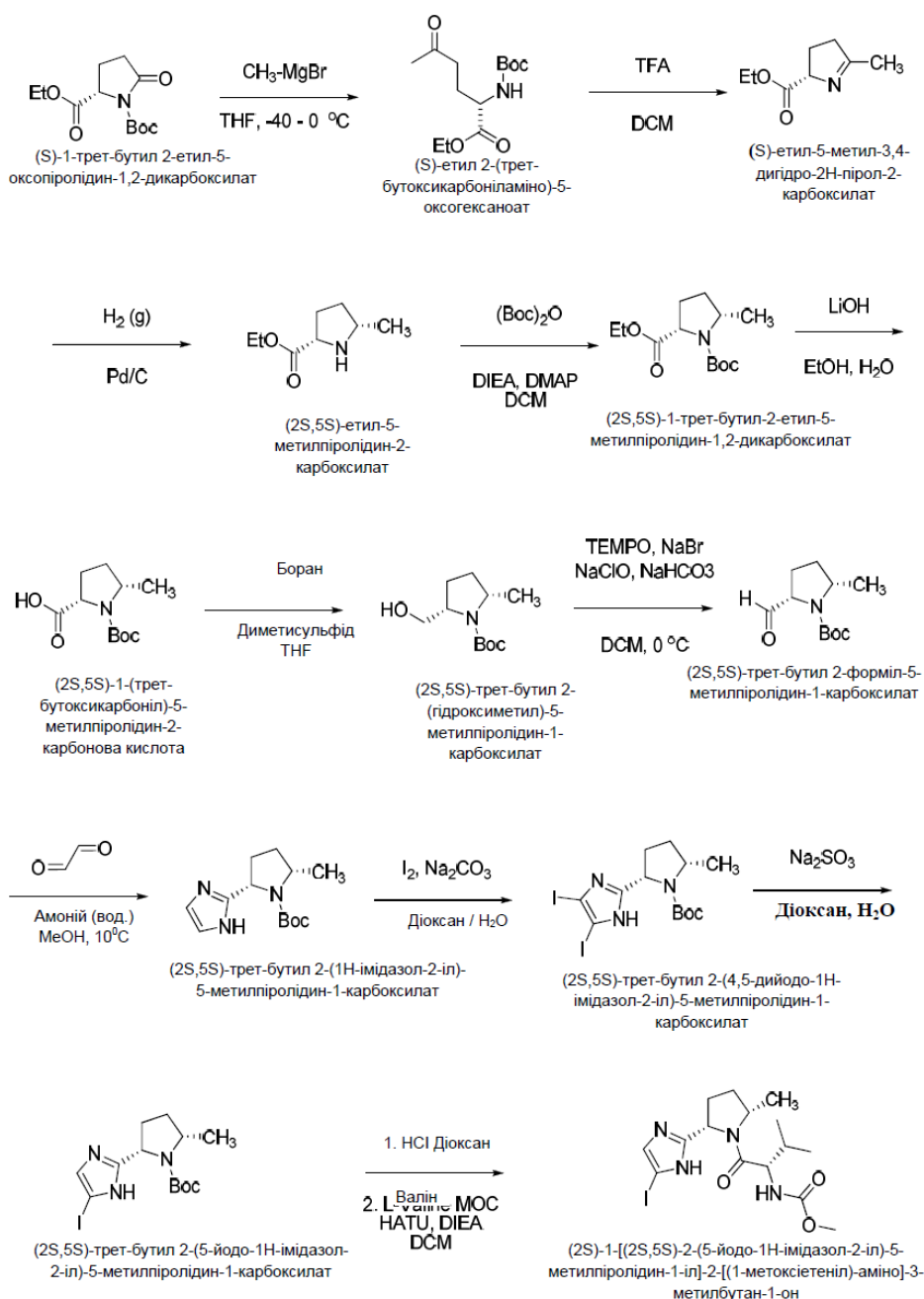
нагрівали до 95°C протягом 5 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавили EtOAc і промили послідовно насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-30 % MeOH/EtOAc), щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено [4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (166 мг, 43 %).

Метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат.

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено [4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (166 мг, 0,21 ммоль) розчинили в DCM (4 мл), MeOH (1 мл) і додали HCl (4 M у діоксані, 1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтовою кислотою (44 мг, 0,21 ммоль), COMU (100 мг, 0,21 ммоль) і DMF (5 мл), потім додали крапля за краплею DIPEA (0,18 мл, 1,05 ммоль). Через 1 годину суміш розбавили 10 % MeOH/EtOAc і послідовно промили насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат (71 мг, 38 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₉H₅₄N₈O₈: 882,41, спостерігали [M + 1]⁺: 884,34.

¹H NMR (CD₃OD): 8,462 (s, 1H), 8,029-7,471 (m, 7H), 7,394-7,343 (m, 5H), 5,410 (d, 2H, J = 6,8 Гц), 5,300 (m, 1H), 5,233 (m, 2H), 4,341 (m, 1H), 4,236 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 3,603 (s, 3H), 3,551 (s, 3H), 3,522-3,241 (m, 8H), 2,650 (m, 1H), 2,550 (m, 2H), 1,977-1,926 (m, 4H), 1,221 (d, 3H, J = 3,2 Гц), 0,897-0,779 (dd, 6H, J = 19,2, 6,8 Гц).

Приклад NO



(S)-етил-2-((трет-бутоксикарбоніламіно)-5-оксогексаноат

- 5 Розчин етил-N-Бос-(S)-піроглутамату (20,0 г, 77,7 ммоль) у безводному THF (150 мл) у круглодонній колбі з двома горловинами охолоджували в атмосфері аргону до -40°C . Розчин броміду метил-магнію (3,0 М в ефірі, 28,5 мл, 85,5 ммоль) додавали до реакційної суміші крапля за краплею протягом 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при -40°C , потім протягом 1 годин при 0°C . Реакційну суміш розділили між етилацетатом і насиченим розчином хлориду амонію і підкислили 1 N HCl. Водний шар екстрагували ще два рази етилацетатом. Органічні шари з'єднали і сушили над сульфатом натрію. Неочищений матеріал очистили за допомогою колонкової хроматографії (20-40 % EtOAc/гексанів), щоб отримати (S)-етил-2-((трет-бутоксикарбоніламіно)-5-оксогексаноат у вигляді в'язкої олії, який використовували безпосередньо на наступному етапі.

(S)-етил-5-метил-3,4-дигідро-2Н-пірол-2-карбоксилат

- 15 (S)-етил-2-((трет-бутоксикарбоніламіно)-5-оксогексаноат у колбі об'ємом 1 л, обробили розчином трифтороцтової кислоти/дихлорметану (суміш 1:1, 100 мл). Спостерігалось кипіння і суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Після чого леткі речовини

видалили in vacuo, щоб отримати (S)-етил-5-метил-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилат у вигляді олії, яку використовували безпосередньо на наступному етапі.

(2S,5S)-етил-5-метилпіролідін-2-карбоксилат

Неочищений імін в 1 л колбі розчинили в етанолі (400 мл), вакуумували і заповнили аргонем три рази (3x). Додали паладій на вуглєці (близько 750 мг, 10 % ваг./ваг., сухий), реакційну суміш вакуумували і заповнили газоподібним воднем (3x). Реакційну суміш продовжили перемішувати в атмосфері водню протягом 16 годин. Суміш фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували in vacuo. Діетиловий ефір додали до олії і утворився осад. Суміш фільтрували, щоб отримати (2S,5S)-етил-5-метилпіролідін-2-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (10,6 г, 67,4 ммоль, 86,7 % у три етапи). $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,48 (dd, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,92-3,80 (m, 1H), 2,52-2,36 (m, 1H), 2,32-2,13 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,30 (t, 3H).

(2S,5S)-1-трет-бутил-2-етил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

До розчину (2S,5S)-етил-5-метилпіролідін-2-карбоксилату (7,0 г, 44,5 ммоль) у дихлорметані (250 мл) додали послідовно дитретбутилангідрид (10,7 г, 49,0 ммоль), діізопропілетиламін (17,1 мл, 98,0 ммоль) крапля за краплею протягом 10 хвилин, і диметиламіно піридин (0,27 г, 2,23 ммоль). Спостерігалось скипання і суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш промили HCl (250 мл, 1N). Органічний шар потім сушили над сульфатом натрію. Неочищений матеріал очистили за допомогою колонкової хроматографії (5-25 % EtOAc/гексанів), щоб отримати (2S,5S)-1-трет-бутил-2-етил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат у вигляді олії (6,46 г, 25,1 ммоль, 56 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 257,16 (M^+), виявили: 258,70 ($\text{M} + \text{H}^+$).

(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилат

До розчину (2S,5S)-1-трет-бутил-2-етил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилату (6,46 г, 25,1 ммоль) в етанолі (20 мл) додали моногідрат гідроксиду літію (2,11 г; 50,2 ммоль) і деіонізовану воду (12 мл). Суміш перемішували протягом 16 годин, потім розділили між етилацетатом і сумішшю 1:1 насиченого сольового розчину і 1N HCl. Водний шар екстрагували додатковий раз етилацетатом. Органічні шари з'єднали, сушили над сульфатом натрію і видалили розчинник in vacuo, щоб отримати (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (кількісний вихід), яку використовували безпосередньо на наступному етапі.

(2S,5S)-трет-бутил-2-(гідроксиметил)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилату (5,91 г, 25,8 ммоль) у тетрагідрофурані при 0 °C додали крапля за краплею боран у диметилсульфіді в (1,0 M, 3,4 мл, 34 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при 0 °C, потім 18 годин при кімнатній температурі. Потім суміш охолодили до 0 °C і додали крапля за краплею метанол (70 мл). Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і видалили розчинник in vacuo. Залишок помістили у дихлорметан (200 мл) і екстрагували насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і видаляли розчинник in vacuo, щоб отримати (2S,5S)-трет-бутил-2-(гідроксиметил)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат у вигляді прозорої олії (5,15 г, 23,9 ммоль, 93 %), яку використовували безпосередньо на наступному етапі.

(2S,5S)-трет-бутил-2-форміл-5-метилпіролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S,5S)-трет-бутил-2-(гідроксиметил)-5-метилпіролідін-1-карбоксилату (5,15 г, 23,9 ммоль) у дихлорметані додали TEMPO (0,075 г, 0,48 ммоль), бромід натрію (0,246 г, 2,39 ммоль) і бікарбонат натрію (0,442 г, 5,26 ммоль). Додали 6 % розчину гіпохлориту натрію (2,67 г, 35,9 ммоль) і двофазну суміш енергійно перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш два рази екстрагували дихлорметаном (2x100 мл). Органічні шари з'єднали, промили насиченим розчином тіосульфату натрію, сушили над сульфатом натрію і видаляли розчинник in vacuo, щоб отримати (2S,5S)-трет-бутил-2-форміл-5-метилпіролідін-1-карбоксилат (3,9 г, 18,29 ммоль, 77 %) у вигляді олії блілого кольору, яку використовували безпосередньо на наступному етапі.

(2S,5S)-трет-бутил-2-(1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S,5S)-трет-бутил-2-форміл-5-метилпіролідін-1-карбоксилату (3,9 г, 18,30 ммоль) у MeOH (15 мл) і гідроксиду амонію (15 мл, 99,9 %), додали крапля за краплею гліюксаль (11,7 мл, 40 % ваг./об. у воді, 102,40 ммоль). Двофазна суміш набула помаранчевого кольору та стала каламутною. Реакційну суміш енергійно перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видалили in vacuo. Неочищену суміш знову розчинили в етилацетаті і промили водою. Водний шар промили додатковий раз етилацетатом. Органічні шари з'єднали, промили сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і видалили розчинник in vacuo. Неочищений матеріал очистили за допомогою колонкової хроматографії (85 до 100 %

етилацетату в гексані), щоб отримати (2S,5S)-трет-бутил-2-(1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат у вигляді бруднувато-білої твердої речовини (3,47 г, 13,8 ммоль, 75 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₁₃H₂₁N₃O₂: 251,16 (M⁺); виявили: 252,20 (M+H⁺).

(2S,5S)-трет-бутил-2-(4,5-дйодо-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат

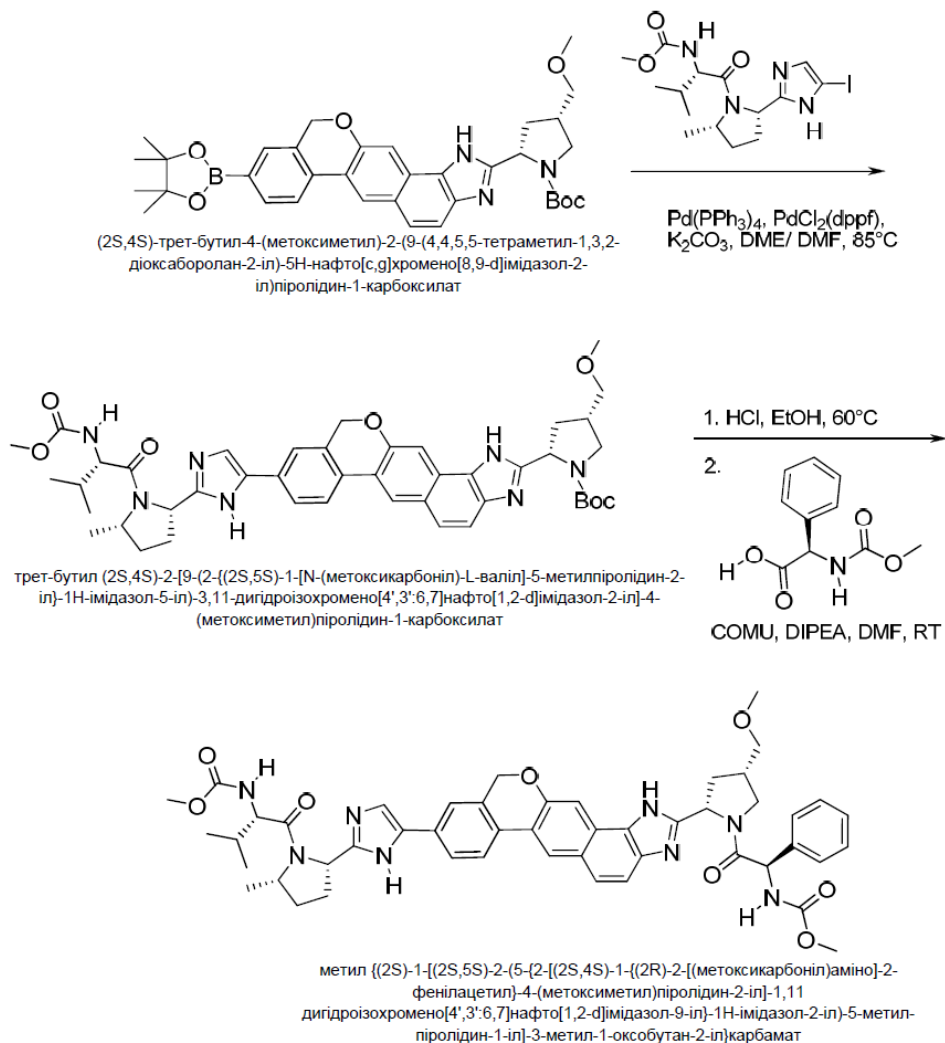
5 500 мл круглодонну колбу наповнили (2S,5S)-трет-бутил-2-(1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилатом (3,47 г, 13,8 ммоль), йодом (7,7 г, 30,4 ммоль) і карбонатом натрію (4,54 г, 42,8 ммоль). Діоксан (70 мл) і воду (45 мл) додали до суміші, і реакційну суміш енергійно перемішували протягом ночі в темноті. Потім реакційну суміш розділили між етилацетатом і 10 % водним розчином тіосульфату натрію і екстрагували. Водний шар екстрагували додатковий раз етилацетатом. Органічні шари з'єднали, сушили над сульфатом натрію і видаляли розчинник in vacuo. Неочищений матеріал фільтрували через шар силікагелю з 25% етилацетатом в гексанах, щоб отримати (2S,5S)-трет-бутил-2-(4,5-дйодо-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (4,28 г, 8,50 ммоль, 62%). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₁₃H₁₉I₂N₃O₂: 502,96 (M⁺); виявили: 503,94 (M + H⁺).

15 (2S,5S)-трет-бутил-2-(5-йодо-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат
До розчину (2S,5S)-трет-бутил-2-(4,5-дйодо-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилату (4,28 г, 8,50 ммоль) в етанолі (75 мл) і воді (75 мл) додали тіосульфат натрію (10,72 г, 85,1 ммоль), і реакційну суміш енергійно перемішували протягом 1 години при 100°C, 16 годин при 90°C і 5 годин при 100°C. Реакційну суміш розділили між етилацетатом і водою.
20 Водний шар додатково промили етилацетатом і органічні шари з'єднали. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, концентрували і неочищений матеріал очистили за допомогою за допомогою колонкової хроматографії, щоб отримати (2S,5S)-трет-бутил-2-(5-йодо-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (2,34 г, 6,20 ммоль, 73 %). ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7,04 (s, 1H), 4,89 (dd, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,91 (s, 1H),
25 2,18-2,06 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,13 (d, 3H).

(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-йодо-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-2-[(1-метоксіетеніл)-аміно]-3-метилбутан-1-он

Круглодонну колбу наповнили (2S,5S)-трет-бутил-2-(5-йодо-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилатом (1,5 г, 3,98 ммоль) і обробили з надлишком соляною кислотою (100 мл 4,0 М в діоксані). Суміш енергійно перемішували протягом 3 годин, протягом яких утворився осад, і розчинник видалили in vacuo. До суміші неочищеного проміжного продукту додали крапля за краплею (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанову кислоту (0,836 г, 4,77 ммоль), HATU (1,81 г, 4,77 ммоль) у дихлорметані (25 мл), діізопропілетиламін (3,46 мл; 19,9 ммоль), і перемішували протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш розділили між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, видаляли розчинник in vacuo. Неочищений продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії, щоб отримати (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-йодо-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-2-[(1-метоксіетеніл)-аміно]-3-метилбутан-1-он у вигляді білої твердої речовини (1,63 г, 3,75 ммоль, 94 %). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₁₅H₂₃IN₄O₃: 434,08 (M⁺),
40 виявили: 435,51 (M + H⁺).

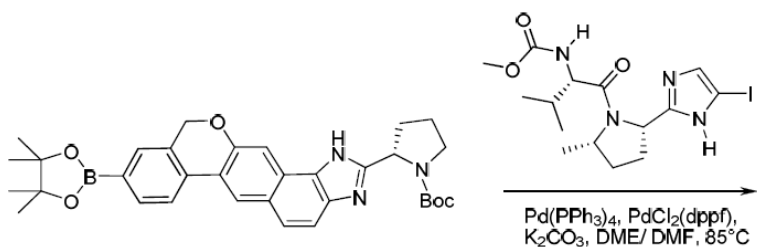
Приклад NP



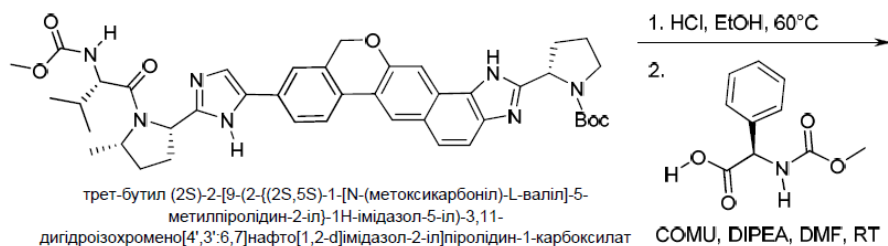
Метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-фенілацетил]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат.

Синтез цієї сполуки було підготовлено відповідно до способу за прикладом LR-1 із наступними змінами. Під час реакції з'єднання Судзукі було використано (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-йодо-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-2-[(1-метоксіетеніл)аміно]-3-метилбутан-1-он замість (2S)-1-[(2S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-2-[(1-метоксіетеніл)аміно]-3-метилбутан-1-ону. Неочищений матеріал очистили за допомогою препаративної HPLC, щоб отримати метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-фенілацетил]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат у вигляді білої твердої речовини (17 мг, 0,019 ммоль, 17 %). ^1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 6H), 5,50 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,66 (s, 6H), 3,43 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,72-1,99 (m, 9H), 1,56 (d, 3H), 1,29 (m, 1H), 0,99 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

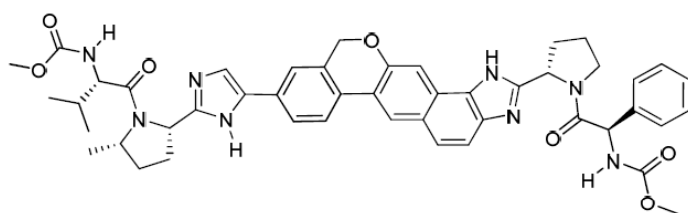
Приклад NQ



трет-бутил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-
1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-
іл]піролідін-1-карбоксилат



трет-бутил (2S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-
метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-3,11-
дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат



метил {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-
фенілацетил]піролідін-2-іл]-1,11- дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-
1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-
фенілацетил]піролідін-2-іл]-1,11- дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-
імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

5

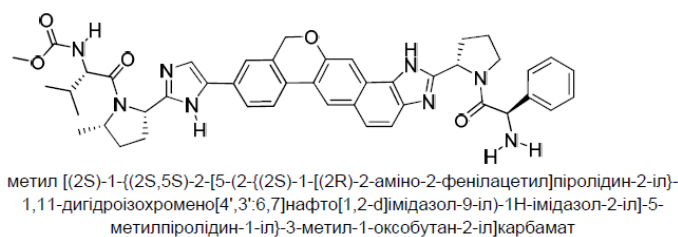
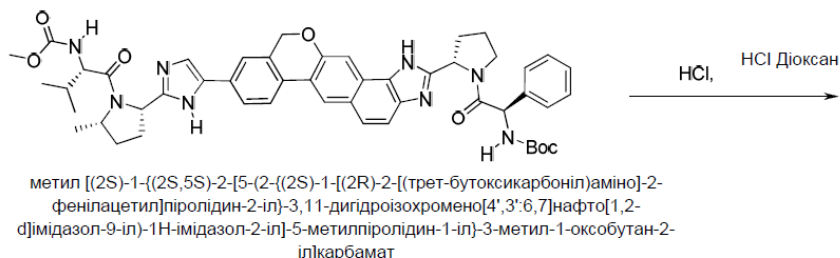
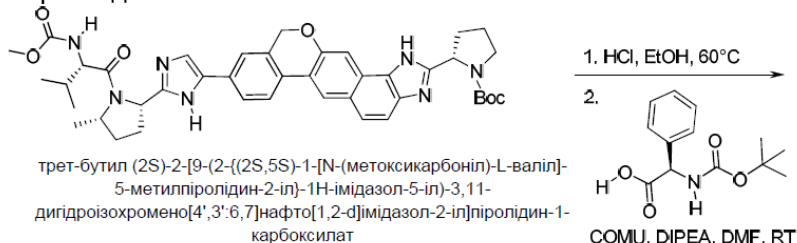
Синтез цієї сполуки було підготовлено відповідно до способу за прикладом LQ із наступними
змінами. Під час реакції з'єднання Судзукі було використано (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-йодо-1H-
імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-2-[(1-метоксіетеніл)-аміно]-3-метилбутан-1-он замість (2S)-
1-[(2S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-2-[(1-метоксіетеніл)аміно]-3-метилбутан-1-ону.

10

Неочищений матеріал очистили за допомогою препаративної HPLC, щоб отримати метил-[(2S)-
1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-фенілацетил]піролідін-2-іл]-1,11-
дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-
метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат у вигляді білої твердої речовини (110 мг, 0,131 ммоль, 57 %).
¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,67
(m, 2H), 7,46 (m, 6H), 5,59 (s, 1H), 5,50 (dd, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,22-5,09 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,74
(s, 1H), 3,65 (m, 6H), 3,52-3,37 (m, 2H), 2,60-1,89 (m, 11H), 1,56 (d, 3H), 1,29 (d, 1H), 0,99 (d, 3H),
0,88 (d, 3H).

15

Приклад НК

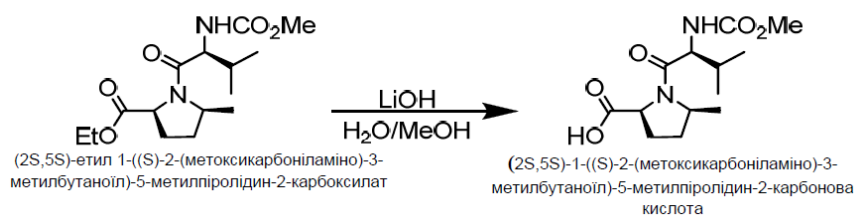
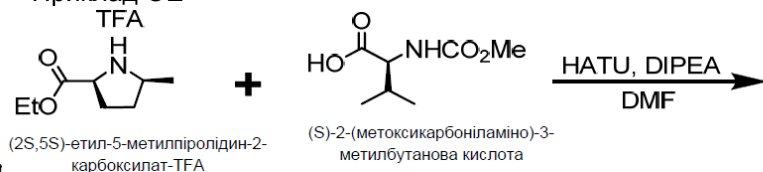


метил-[(2S)-1-((2S,5S)-2-[5-(2-((2S)-1-((2R)-2-аміно-2-фенілацетил)піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідин-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат

Синтез цієї сполуки було підготовлено відповідно до Прикладу NQ з наступними змінами. Під час реакції з'єднання аміду, (R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтову кислоту використовували замість (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти. Потім суміш обробляли із надлишком хлористоводневою кислотою (15 мл, 4,0 М в діоксані) протягом 2 годин. Неочищений продукт очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-[(2S)-1-((2S,5S)-2-[5-(2-((2S)-1-((2R)-2-аміно-2-фенілацетил)піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідин-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат у вигляді білої твердої речовини (153 мг, 0,196 ммоль, 74 %).

¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,63-7,52 (m, 5H), 5,52 (dd, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,21-5,10 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,12 (dd, 1H), 2,72-2,13 (m, 7H), 2,00 (m, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,30 (d, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

Приклад OE



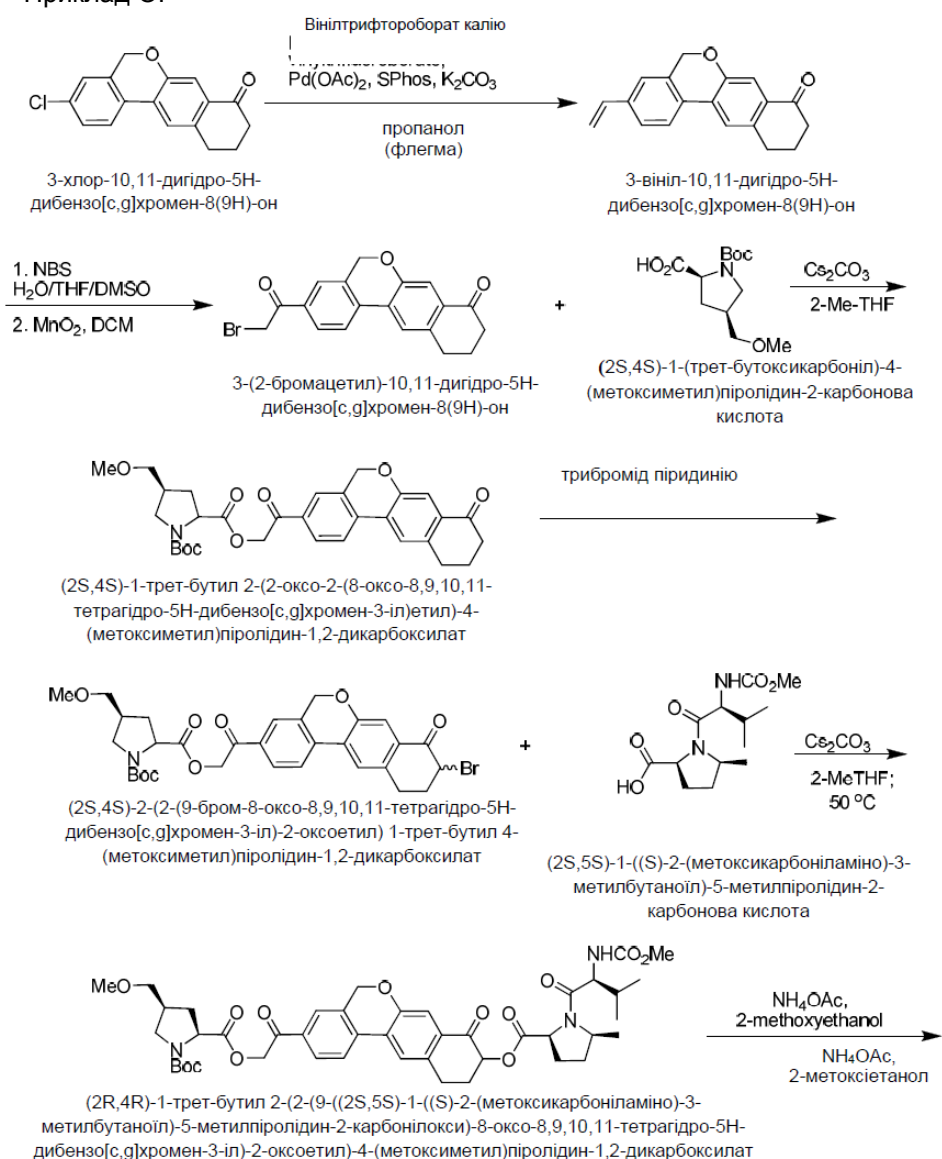
(2S,5S)-етил-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідин-2-карбоксилат

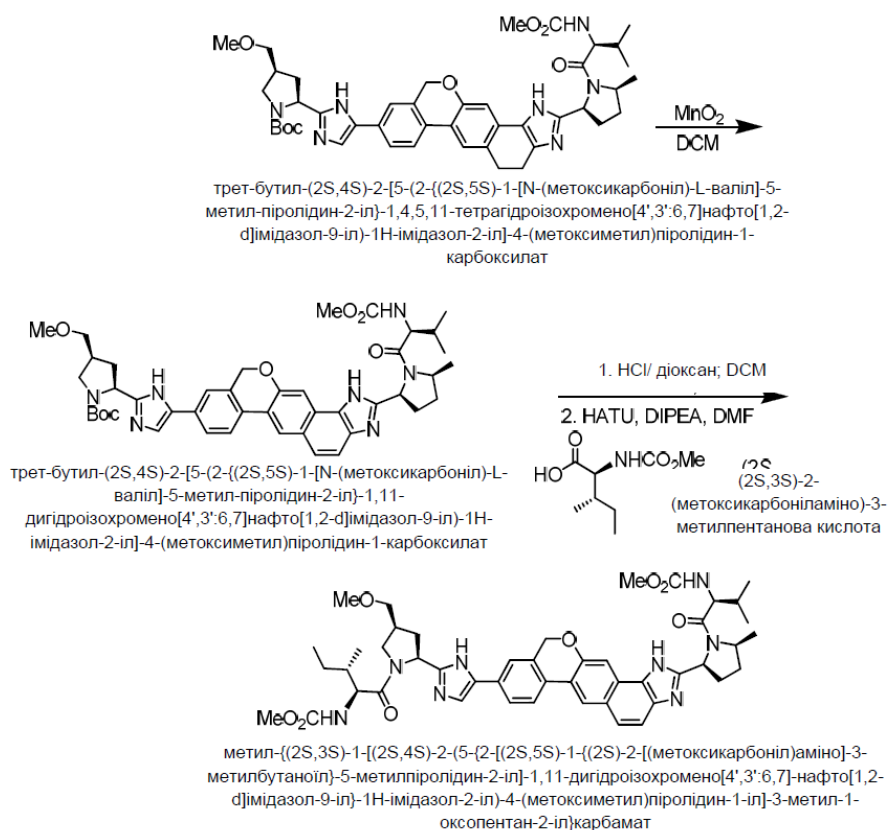
(2S,5S)-етил-5-метилпіролідин-2-карбоксилат-TFA (10,0 г, 39,3 ммоль), (S)-2-

(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанова кислота (6,88 г, 39,3 ммоль) і НАТУ (14,9 г, 39,3 ммоль) з'єднали в DMF (100 мл) і DIPEA (15,0 мл, 86,5 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі реакційну суміш розбавили EtOAc. Органічну фазу послідовно промили 10 % HCl, насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, потім сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, щоб отримати (2S,5S)-етил-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилат. Неочищений матеріал використовували без подальшого очищення.

(2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилат (2S,5S)-етил-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилат (39,3 ммоль, за умови повної конверсії від попереднього перетворення) суспендували у MeOH (200 мл) і водному розчині LiOH (1,0 M, 100 мл, 100 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім концентрували при зниженому тиску, щоб видалити більшу частину MeOH. Водний розчин промили 2 рази DCM перед підкисленням до pH~1-2 з 10 % HCl. Кислу водну фазу потім екстрагували 5 разів EtOAc. Об'єднані екстракти EtOAc сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, щоб отримати (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбоксилат (6,89 г, 56 % у 2 етапи).

Приклад OF





3-вініл-10,11-дигідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-8(9H)-он

500-мл круглодонну тригорлу колбу, висушену у сушильній шафі, охолодили в атмосфері аргону, потім наповнили 3-хлор-10,11-дигідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-8(9H)-оном (12,0 г, 42,1 ммоль), вінілтрифтороборатом калію (8,47 г, 6,32 ммоль), Pd(OAc)₂ (473 мг, 2,11 ммоль), SPhos (1,74 г, 4,25 ммоль), K₂CO₃ (17,5 г, 126 ммоль) і безводним пропанолом (120 мл). Реакційну суміш продували аргonom протягом 16 хвилин, потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5,5 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок суспендували в дихлорметані (DCM), промили H₂O і сольовим розчином. Органічний розчин сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок потім очистили за допомогою двоокису кремнію, елюючи з DCM, щоб отримати 3-вініл-10,11-дигідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-8(9H)-он (10,2 г, 87 %).

3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-8(9H)-он

3-вініл-10,11-дигідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-8(9H)-он (9,98 г, 36,1 ммоль) розчинили в розчині THF (70 мл), DMSO (70 мл) і H₂O (35 мл). Додали NBS (6,75 г, 37,9 ммоль) однією порцією і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 33 хвилин. Після завершення реакції, реакційну суміш розбавили EtOAc і двічі промили H₂O і один раз сольовим розчином. Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений бромідрин суспендували в DCM (200 мл) і обробили активованим MnO₂ (62,7 г, 722 ммоль). Після перемішування протягом 15 годин при кімнатній температурі реакційну суміш фільтрували через целіт і осад на фільтрі кілька разів промили DCM. Об'єднаний фільтрат (~400 мл) обробили MeOH (~100 мл) і суміш поступово концентрували при зниженому тиску, в результаті чого твердий матеріал випав в осад з розчину. Коли об'єм рідини досяг ~200 мл, тверду речовину відфільтрували і промивали MeOH. Послідовність концентрації / осадження / фільтрації / промивання була виконана ще 2 рази, в результаті чого було зібрано 3 врожаї порошкоподібного 3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-8(9H)-ону (7,49 г, 56 % у 2 етапи).

(4S)-1-трет-бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-іл)етил)-4-(метоксиметил)піролідін-1,2-дикарбоксилат

3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-8(9H)-он (7,47 г, 20,1 ммоль) і (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонову кислоту (5,22 г, 20,1

ммоль) суспендували в 2-Ме-THF (75 мл) і обробили Cs_2CO_3 (3,27 г, 10,1 ммоль). Після перемішування протягом 4 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавили DCM. Органічний шар промили H_2O . Водний шар потім знову екстрагували 2 рази дихлорметаном (DCM). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 10 до 50 % EtOAc/DCM), щоб отримати (4S)-1-трет-бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-іл)етил)-4-(метоксиметил)піролідin-1,2-дикарбоксилат (7,73 г, 70 %).

(2S,4S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил) 1-трет-бутил-4-(метоксиметил)піролідin-1,2-дикарбоксилат

(4S)-1-трет-бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[c,g] хромен-3-іл)етил)-4-(метоксиметил)піролідin-1,2-дикарбоксилат (7,66 г, 13,9 ммоль) розчинили в розчині DCM (100 мл) і MeOH (40 мл), потім обробили трибромідом піридинію (4,90 г, 15,3 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,75 годин реакційну суміш розбавили DCM і промили послідовно 10 % HCl, насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і неочищений матеріал використовували без подальшого очищення.

(2R,4R)-1-трет-бутил-2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідin-2-карбонілокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-4-(метоксиметил)піролідin-1,2-дикарбоксилат

(2S,4S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил) 1-трет-бутил-4-(метоксиметил)піролідin-1,2-дикарбоксилат (8,76 г, 13,94 ммоль) обробили розчином (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідin-2-карбонової кислоти (6,85 г, 23,92 ммоль) у 2-Ме-THF (70 мл) і Cs_2CO_3 (3,63 г, 11,15 ммоль). Перемішану реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом 20 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc . Органічну фазу промили з H_2O і сольовим розчином, потім сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 0 до 30 % MeOH/EtOAc), щоб отримати (2R,4R)-1-трет-бутил-2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідin-2-карбонілокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-4-(метоксиметил)піролідin-1,2-дикарбоксилат (10,47 г, 90 %).

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідin-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідin-1-карбоксилат

(2R,4R)-1-трет-бутил-2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідin-2-карбонілокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-4-(метоксиметил)піролідin-1,2-дикарбоксилат (10,47 г, 12,56 ммоль) і NH_4OAc (50,9 г, 660 ммоль) суспендували в розчині 10:1 PhMe/2-метоксіетанолу (132 мл) Перемішану реакційну суміш нагрівали до 110°C протягом 4,5 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc . Органічну фазу промили 3 рази насиченим водним розчином NaHCO_3 , потім сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 0 до 30 % MeOH/EtOAc), щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідin-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідin-1-карбоксилат (8,33 г, 84 %).

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідin-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідin-1-карбоксилат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідin-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідin-1-карбоксилат (8,33 г, 1,049 ммоль) суспендували у DCM і додали активований MnO_2 (55,0 г, 630 ммоль) однією порцією. Через 13 годин додали MeOH (200 мл) і суспензію фільтрували через целіт. Осад на фільтрі промили MeOH (600 мл) і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 0 до 45 % MeOH/EtOAc), щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідin-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідin-1-карбоксилат (4,85 г, 58 %).

Метил-((2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-

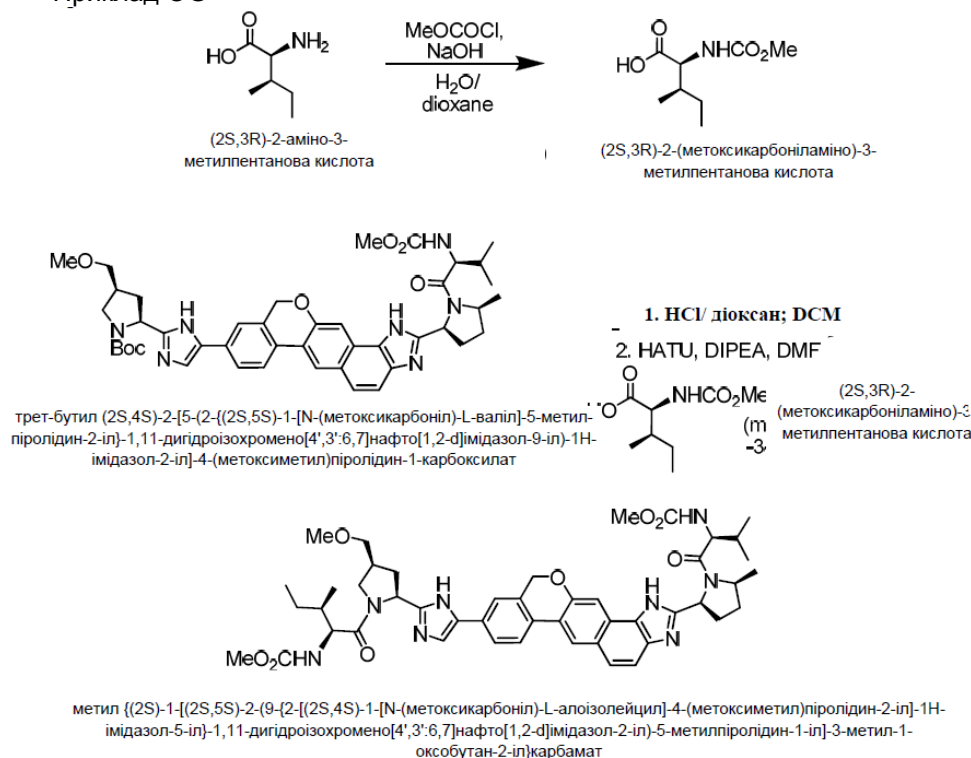
метилбутаноїл}-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]-нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксопентан-2-іл}карбамат.

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-

(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (179 мг, 0,226 ммоль) розчинили в DCM (4 мл) і додали HCl (4,0 М в діоксані, 1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок обробили (2S,3S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилпентановою кислотою (51 мг, 0,27 ммоль), HATU (95 мг, 0,25 ммоль), DMF (2 мл) і DIPEA (0,39 мл, 2,3 ммоль). Після перемішування протягом 6 хвилин реакційну суміш гасили H₂O, фільтрували і очистили за допомогою HPLC зі зворотною фазою, щоб отримати метил-{(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксопентан-2-іл}карбамат (116 мг, 59 %). MS (ESI) *m/z* 864 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (d, *J* = 14,7 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 8,15-7,98 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* = 21,8, 14,1 Гц, 2H), 7,85-7,69 (m, 2H), 7,69-7,48 (m, 2H), 5,42-5,12 (m, 5H), 4,34 (dd, *J* = 22,3, 13,7 Гц, 1H), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,87-3,73 (m, 1H), 3,73-3,63 (m, 7H), 3,62-3,48 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,95-2,70 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,55-2,20 (m, 2H), 2,20-1,91 (m, 3H), 1,77 (d, *J* = 42,0 Гц, 1H), 1,65 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,43 (t, *J* = 24,6 Гц, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,2 Гц, 1H), 1,23-1,01 (m, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 0,90 (dd, *J* = 13,1, 5,9 Гц, 10H).

Приклад OG

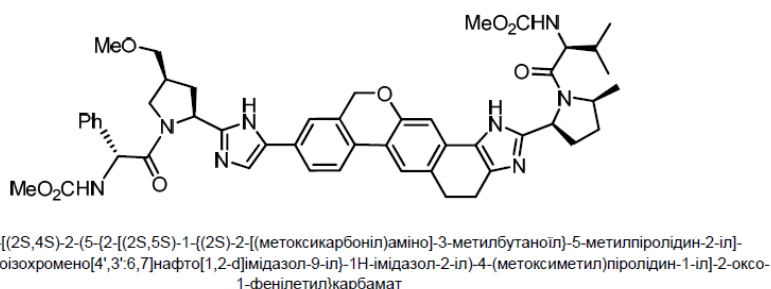
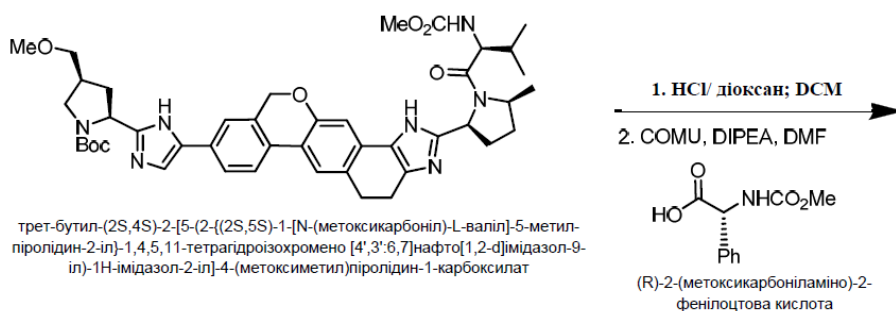


Метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-алоізолейцил]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат отримали з трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату тим же самим способом, який використовували при синтезі {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксопентан-2-іл}карбамату, замінивши (2S,3S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилпентанову кислоту на (2S,3R)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилпентанову кислоту. MS (ESI) *m/z* 864 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 8,62-8,41 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (dt, *J* = 20,1, 10,0 Гц, 1H), 7,89 (dt, *J* = 35,6, 15,6 Гц, 2H), 7,77 (dd, *J* = 20,3, 7,0 Гц, 2H), 7,68-7,48 (m, 2H), 5,95 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 5,42-5,13 (m, 4H), 4,47 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,40-4,09 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 6H), 3,57 (dt, *J* = 16,1, 9,7 Гц, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 2,81 (dd, *J* = 18,4, 12,5 Гц,

1H), 2,63 (td, $J = 13,3, 6,8$ Гц, 2H), 2,55-2,18 (m, 2H), 2,16-1,77 (m, 4H), 1,65 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,50-1,31 (m, 1H), 1,26 (dd, $J = 15,6, 6,7$ Гц, 2H), 1,17-1,03 (m, 2H), 0,98 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Гц, 5H), 0,89 (dd, $J = 15,5, 7,8$ Гц, 3H), 0,86-0,74 (m, 3H).

Приклад OH



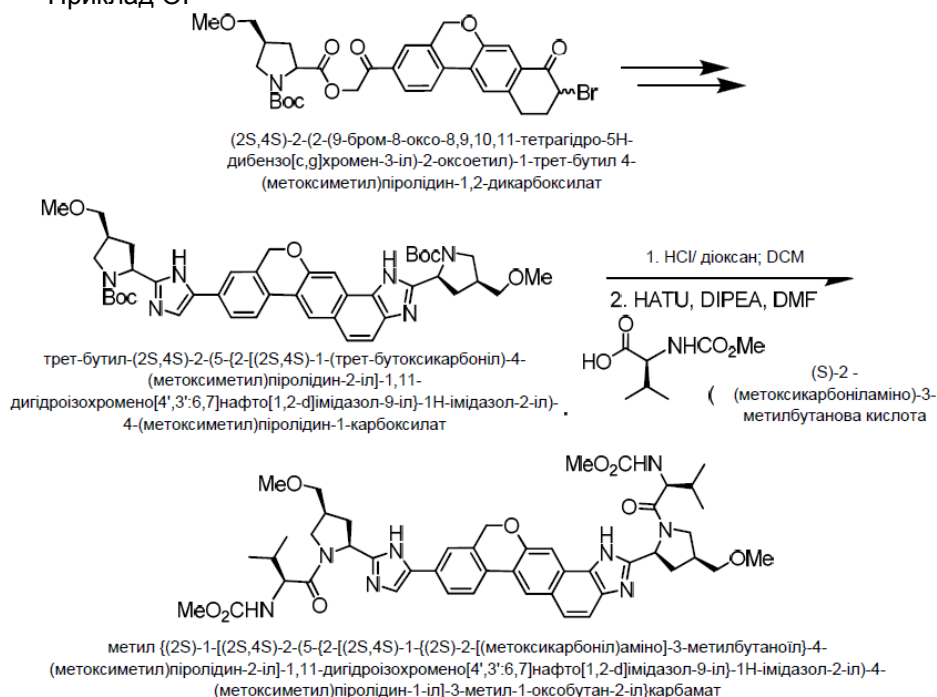
5

Метил-((1R)-2-((2S,4S)-2-(5-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((метоксикарбоніл)аміно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідин-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл)-2-оксо-1-фенілетил)карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідин-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено [4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилат (102 мг, 0,128 ммоль) розчинили в DCM (4 мл) і HCl (4,0 М в діоксані, 2,0 мл, 8,0 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок обробили (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтовою кислотою (29 мг, 0,141 ммоль), COMU (60 мг, 0,141 ммоль), DMF (3,0 мл) і DIPEA (0,223 мл, 1,28 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 хвилин реакційну суміш розбавили EtOAc. Органічний розчин промили насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, потім сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очистили за допомогою HPLC зі зворотною фазою, щоб отримати метил-((1R)-2-((2S,4S)-2-(5-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((метоксикарбоніл)аміно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідин-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл)-2-оксо-1-фенілетил)карбамат як біс-TFA-сіль (82,4 мг, 60 %), MS (ESI) m/z 866 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

^1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 7,94-7,67 (m, 4H), 7,59 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48-7,33 (m, 4H), 7,11 (d, $J = 18,7$ Гц, 1H), 5,68 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 5,48-5,33 (m, 1H), 5,23 (dd, $J = 24,1, 15,7$ Гц, 1H), 5,17-5,03 (m, 3H), 4,22 (dd, $J = 17,0, 9,6$ Гц, 1H), 4,16-4,01 (m, 1H), 3,91 (d, $J = 24,1$ Гц, 1H), 3,83-3,68 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 3H), 3,59-3,49 (m, 3H), 3,38 (ddd, $J = 15,9, 9,6, 5,7$ Гц, 2H), 3,28-3,14 (m, 5H), 3,10 (dd, $J = 14,0, 8,2$ Гц, 1H), 3,00 (dd, $J = 17,8, 9,6$ Гц, 1H), 2,92 (dd, $J = 14,5, 6,7$ Гц, 1H), 2,73-2,41 (m, 2H), 2,40-2,11 (m, 2H), 2,11-1,83 (m, 2H), 1,54 (t, $J = 9,7$ Гц, 2H), 1,24 (d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 1,06 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 0,99 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 0,85 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H).

Приклад ОІ



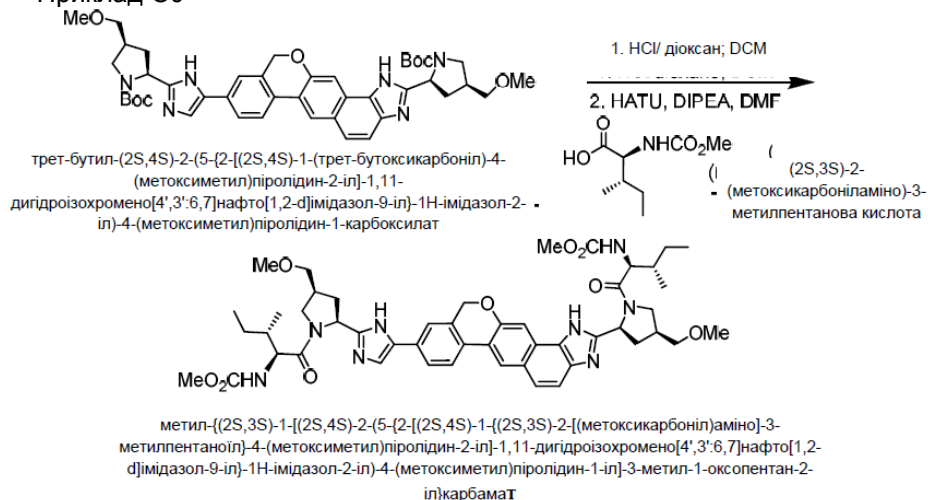
Трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилат отримали з (2S,4S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-добензо[с,г]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-1-трет-бутил-4-(метоксиметил)піролідин-1,2-дикарбоксилату тим же самим способом, що використовувався при синтезі трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату, замінюючи (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідин-2-карбонову кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідин-2-карбоною кислотою.

Метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-(метоксиметил)піролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилат (137 мг, 0,179 ммоль) розчинили в DCM (5 мл) і додали HCl (4,0 M в діоксані, 1 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 годин реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутановою кислотою (69 мг, 0,39 ммоль), HATU (149 мг, 0,393 ммоль), DMF (2,0 мл) і DIPEA (0,31 мл, 1,8 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі реакційну суміш гасили водою і очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-(метоксиметил)піролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-д]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат (123 мг). MS (ESI) m/z 880 $[M + H]^+$.

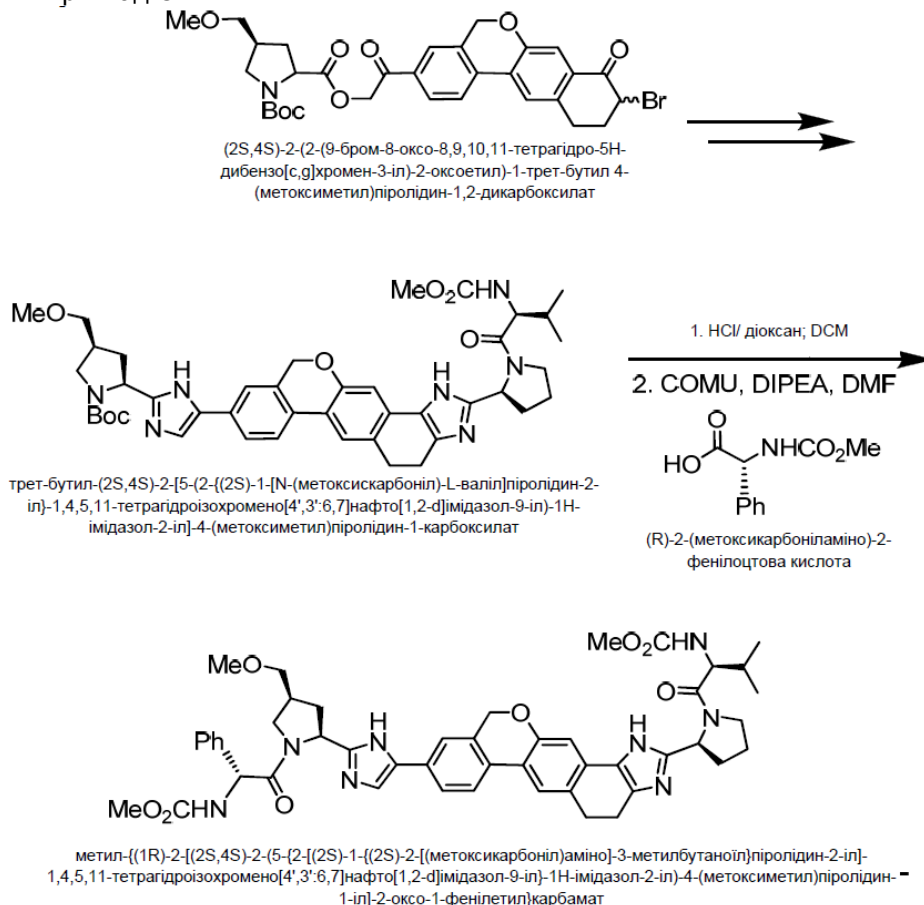
1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,05 (t, $J = 11,2$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J = 19,7, 10,1$ Гц, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,59-7,44 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 5,40 (dt, $J = 16,3, 8,1$ Гц, 1H), 5,31-5,15 (m, 3H), 4,47-4,10 (m, 4H), 3,86-3,44 (m, 12H), 3,39 (dd, $J = 13,2, 7,1$ Гц, 6H), 2,94-2,57 (m, 4H), 2,25-1,94 (m, 4H), 1,02-0,82 (m, 12H).

Приклад ОJ



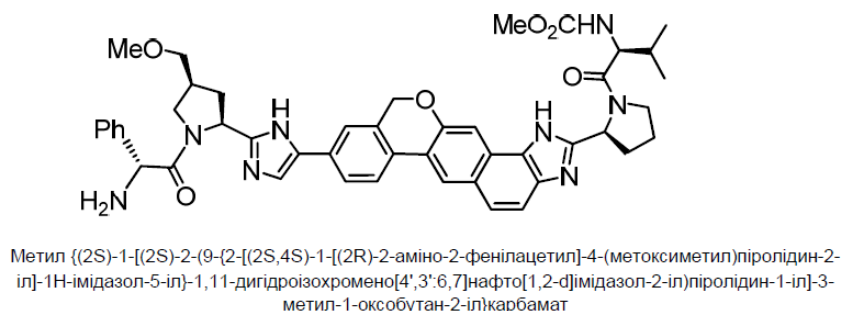
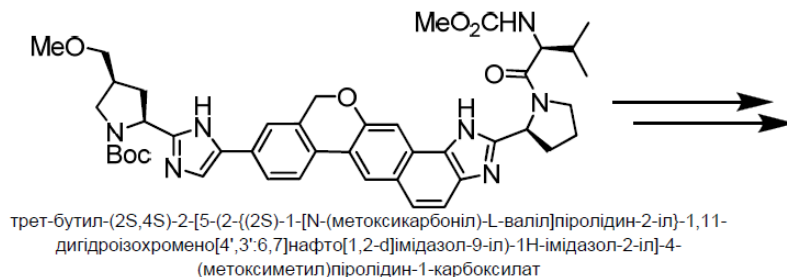
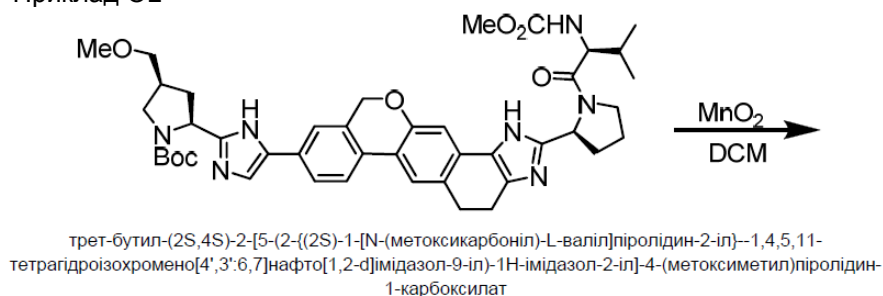
Метил-((2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(2S,3S)-2-(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл}-4-(метоксиметил)піролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксопентан-2-іл)карбамат отримали з трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату із використанням того ж самого способу, що і при синтезі метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-(метоксиметил)піролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамату, замінюючи (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанову кислоту (2S,3S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилпентановою кислотою. MS (ESI) m/z 908 $[M + H]^+$.

Приклад ОК



- Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідин-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилат синтезували з (2S,4S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5H-добензо[c,g]хромен-3-іл)-2-оксоетил)-1-трет-бутил-4-(метоксиметил)піролідин-1,2-дикарбоксилату, використовуючи ті ж самі способи, що описані для синтезу трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідин-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату, заміщаючи (S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)піролідин-2-карбонову кислоту (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідин-2-карбоною кислотою.
- Метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідин-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат синтезували з трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідин-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату з використанням того ж самого способу, що і для синтезу метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-5-метилпіролідин-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамату, заміщаючи на трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідин-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилат замість трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідин-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату. MS (ESI) m/z 871 $[M + H]^+$.
- 1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 7,87 (ddd, $J = 20,5, 15,3, 6,8$ Гц, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 5,41 (d, $J = 24,5$ Гц, 1H), 5,28 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,20 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H), 4,24 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,12 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,89 (dd, $J = 15,4, 8,6$ Гц, 1H), 3,77 (t, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,72-3,64 (m, 4H), 3,63-3,52 (m, 4H), 3,43 (qd, $J = 9,5, 5,6$ Гц, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,24-3,08 (m, 2H), 2,97 (dd, $J = 11,6, 5,4$ Гц, 2H), 2,59 (dt, $J = 21,1, 7,8$ Гц, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,11-1,85 (m, 2H), 0,92 (dd, $J = 15,8, 6,7$ Гц, 6H).

Приклад OL



Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-

- 5 (метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат одержали відповідно до способу, описаного для синтезу трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату, заміщаючи на трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат замість трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату.

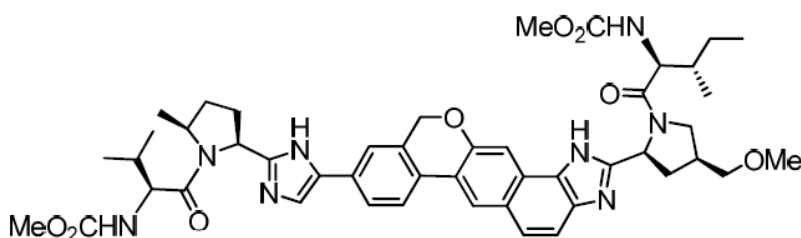
- 15 Метил-((2S)-1-[(2S)-2-(9-[2-((2S,4S)-1-[(2R)-2-аміно-2-фенілацетил]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат отримали відповідно до способу, описаного для синтезу метил-(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-аміно-2-фенілацетил)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1H,1'H-7,7'-бінафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамату, заміщаючи на метил-(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фенілацетил)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1H,1'H-7,7'-бінафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілу карбамат замість трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату. MS (ESI) m/z 811 [M + H]⁺.

25

((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-метоксикарбоніламіно-3-метоксибутаноїл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1H,1H-7,7'-бінафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілу карбамат, заміщаючи (2S,4S)-трет-бутил-2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-4-метилпіролідін-2-іл)-1H,1H-7,7'-бінафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилатом. MS (ESI) m/z 866 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (d, $J = 19,8$ Гц, 1H), 8,02 (t, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,98-7,81 (m, 3H), 7,74 (dd, $J = 22,2, 13,6$ Гц, 2H), 7,63-7,41 (m, 2H), 5,79 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,42 (dt, $J = 43,3, 21,5$ Гц, 2H), 5,31-5,10 (m, 5H), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 4,31 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,17 (dd, $J = 20,8, 8,8$ Гц, 1H), 3,80 (dt, $J = 19,0, 7,3$ Гц, 2H), 3,73-3,63 (m, 7H), 3,63-3,49 (m, 3H), 3,39 (d, $J = 9,7$ Гц, 4H), 3,35 (s, 5H), 3,28 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,84 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,72 (dd, $J = 12,5, 6,6$ Гц, 1H), 2,59-2,45 (m, 1H), 2,45-2,11 (m, 4H), 2,11-1,82 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,35-1,21 (m, 1H), 1,22-1,12 (m, 4H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

Приклад ON

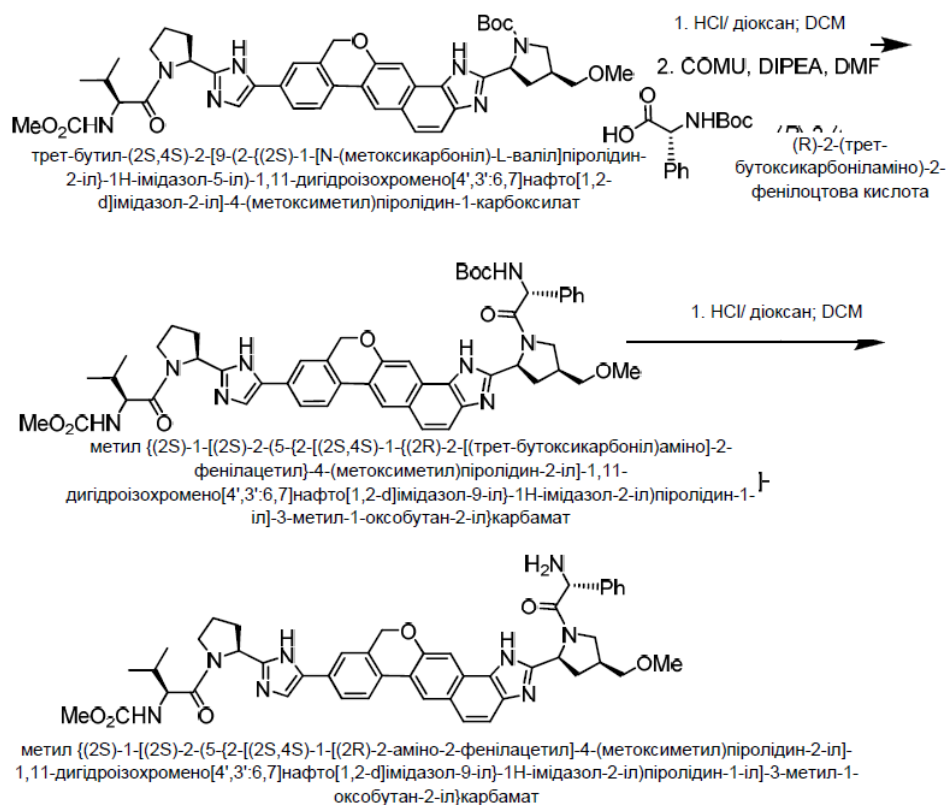


метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл)-4-(метоксиметил)-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

Метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл)-4-(метоксиметил)-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат отримали відповідно до способу, описаного для синтезу метил-((2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S,3S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксопентан-2-іл)карбамату, заміщаючи на трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат замість трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату. MS (ESI) m/z 863 $[M + H]^+$.

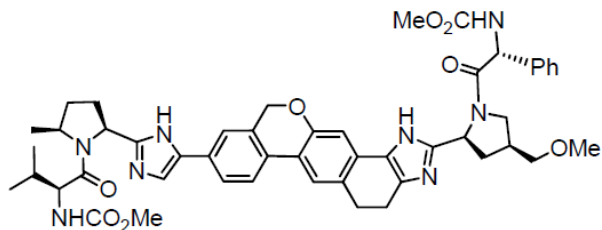
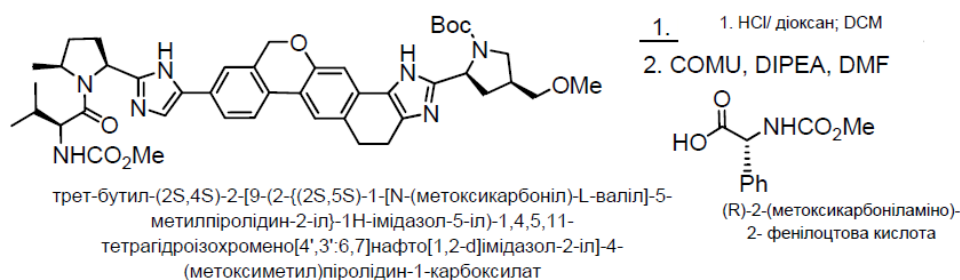
1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43 (d, $J = 24,6$ Гц, 1H), 8,01 (dt, $J = 16,1, 8,0$ Гц, 1H), 7,95-7,78 (m, 2H), 7,77-7,64 (m, 2H), 7,59-7,41 (m, 2H), 5,79 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 5,39 (dt, $J = 46,2, 23,1$ Гц, 1H), 5,27-5,07 (m, 3H), 4,85-4,72 (m, 1H), 4,42 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,17 (dd, $J = 19,7, 8,7$ Гц, 1H), 3,81 (dd, $J = 23,6, 13,3$ Гц, 1H), 3,69 (d, $J = 10,0$ Гц, 5H), 3,60 (dd, $J = 14,7, 7,8$ Гц, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,17 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,73 (dd, $J = 12,5, 6,4$ Гц, 1H), 2,62-2,48 (m, 1H), 2,45-2,14 (m, 3H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,57 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,44 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 1,34-1,23 (m, 1H), 1,20-0,96 (m, 5H), 0,90 (dt, $J = 14,8, 6,7$ Гц, 9H).

Приклад ОО



Метил-((2S)-1-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-аміно-2-фенілацетил]-4-(метоксиметил)піролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат отримали відповідно до способу, описаного для синтезу метил-(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-аміно-2-фенілацетил)-4-(метоксиметил)піролідин-2-іл)-1H,1'H-7,7'-бінафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-метилпіролідин-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамату, заміщаючи на трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилат замість (2S,4S)-трет-бутил-2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-4-метилпіролідин-2-іл)-1H,1'H-7,7'-бінафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату. MS (ESI) m/z 811 $[M + H]^+$.

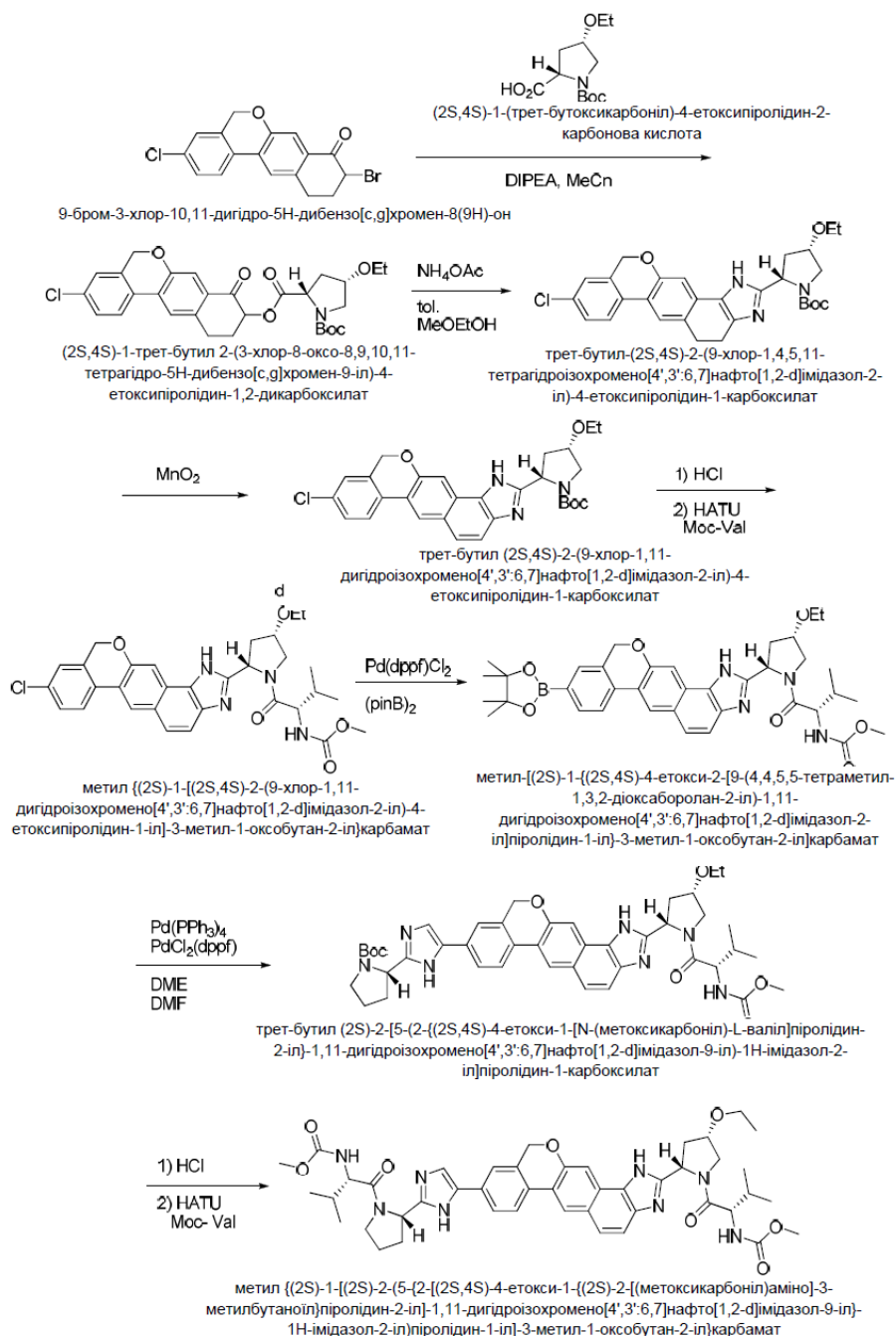
Приклад ОР



метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-5-метилпіролідин-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

- Метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-5-метилпіролідин-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат
- 5 синтезували відповідно до способу, описаного для отримання метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідин-2-іл]-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамату, заміщаючи на трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідин-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилат замість трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідин-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату. MS (ESI) m/z 886 $[M + H]^+$.
- 10
- 15 ^1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 8,02-7,85 (m, 2H), 7,85-7,68 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 21,5$ Гц, 1H), 7,55-7,35 (m, 4H), 7,31 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 5,43 (d, $J = 19,1$ Гц, 1H), 5,28 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,25-5,10 (m, 3H), 4,13 (t, $J = 9,5$ Гц, 1H), 3,93-3,54 (m, 7H), 3,42 (qd, $J = 9,5, 5,5$ Гц, 2H), 3,34 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 3,00 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 2,74-2,46 (m, 3H), 2,44-2,15 (m, 2H), 2,12-1,86 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,29 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 1,15-1,01 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 0,88 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H).
- 20

Приклад ОО



(2S,4S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-9-іл)-4-етоксипіролідін-1,2-дикарбоксилат

- 5 До суспензії 9-бром-3-хлор-10,11-дигідро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-8(9Н)-ону (2,50 г, 6,8 ммоль) у MeCN (20 мл) додали (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-етоксипіролідін-2-карбоксилат (2,68 г, 10,3 ммоль) і DIPEA (1,3 мл, 7,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при перемішуванні до 50°C протягом 18 годин. Потім реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc. Розчин промили HCl (1N) і сольовим розчином. Водні шари екстрагували назад етилацетатом і отримані органічні шари з'єднали, сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 15 до 50 % EtOAc/гексанів), щоб отримати (2S,4S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-9-іл)-4-етоксипіролідина-1,2-дикарбоксилат (2,08 г, 56 %).

- 15 Трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-етоксипіролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S,4S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-

дибензо[с,г]хромен-9-іл)-4-етоксипіролідін-1,2-дикарбоксилату (2,08 г, 3,8 ммоль) в суміші толуолу (30 мл) і метоксіетанолу (4 мл) додали ацетат амонію (2,90 г, 37,7 ммоль). Розчин нагрівали при перемішуванні до 80°C протягом 18 годин. Потім реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc. Розчин промили сольовим розчином і отриманий водний шар екстрагували назад етилацетатом. Отримані органічні шари з'єднали, сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 10 % до 75 % EtOAc (ваг./5 % MeOH)/гексанів), щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто [1,2-d]імідазол-2-іл)-4-етоксипіролідін-1-карбоксилат (0,99 г, 50 %).

Трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-хлор-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-етоксипіролідін-1-карбоксилат.

До розчину (2S,4S)-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-етоксипіролідін-1-карбоксилату (0,99 г, 1,9 ммоль) у CH₂Cl₂ (18 мл) додали MnO₂ (4,52 г, 52,0 ммоль). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промили CH₂Cl₂ і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 10 до 75 % EtOAc (ваг./5 % MeOH)/гексанів), щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-хлор-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-етоксипіролідін-1-карбоксилат (0,71 г, 72 %).

Метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-хлор-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-етоксипіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

До розчину (2S,4S)-2-(9-хлор-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-етоксипіролідін-1-карбоксилату (0,46 г, 0,9 ммоль) в суміші CH₂Cl₂ (9,0 мл) і MeOH (1,5 мл) додали HCl (у діоксані, 4M, 6,5 мл, 26,0 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин концентрували досуха при зниженому тиску. До неочищеного проміжного продукту в CH₂Cl₂ (10,0 мл) додали (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанову кислоту (0,17 г, 0,9 ммоль), HATU (0,41 г, 1,1 ммоль) і DIPEA (0,5 мл, 2,9 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин і розбавили CH₂Cl₂. Розчин промили водним розчином HCl (1N) і сольовим розчином. Водні шари екстрагували назад з CH₂Cl₂ (2x). Отримані органічні шари з'єднали, сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 20 до 100 % EtOAc (ваг./5 % MeOH)/гексанів до 80 % MeOH/EtOAc), щоб отримати метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-хлор-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-етоксипіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат (0,46 г, 90 %).

Метил-[(2S)-1-[(2S,4S)-4-етокси-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат

До розчину метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-хлор-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-етоксипіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамату (0,46 г, 0,84 ммоль) у діоксані (8,5 мл) додали 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (0,32 г, 1,3 ммоль), ацетат калію (0,25 г, 2,5 ммоль), біс(добензиліденацетон)паладій (0,032 г, 0,035 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропілбіфеніл (Xphos, 0,032 г, 0,067 ммоль). Отриманий розчин дегазували аргоном протягом 5 хвилин і нагрівали при перемішуванні до 90°C протягом 6 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили етилацетатом (EtOAc) і фільтрували через целіт. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 20 до 100 % EtOAc (ваг./5 % MeOH)/гексанів до 90 % MeOH/EtOAc), щоб отримати метил-[(2S)-1-[(2S,4S)-4-етокси-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат (0,41 г, 73 %).

Трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-4-етокси-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилат

До розчину метил-[(2S)-1-[(2S,4S)-4-етокси-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамату (0,41 г, 0,61 ммоль) в суміші DME (6,1 мл) і DMF (1,0 мл) додали (S)-трет-бутил-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (0,39 г, 1,2 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,021 г, 0,018 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (0,030 г, 0,041 ммоль) і водний розчин карбонату калію (2M, 1,0 мл, 2,0 ммоль). Розчин дегазували аргоном протягом 5 хвилин і нагрівали при перемішуванні до 85 °C протягом 6 годин. Розчин охолодили до кімнатної температури і

розбавили EtOAc. Органічний шар промили водою і сольовим розчином. Водні шари екстрагували назад з EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 20 до 100 % EtOAc (ваг./5 % MeOH)/гексанів до 80 % MeOH/EtOAc), щоб

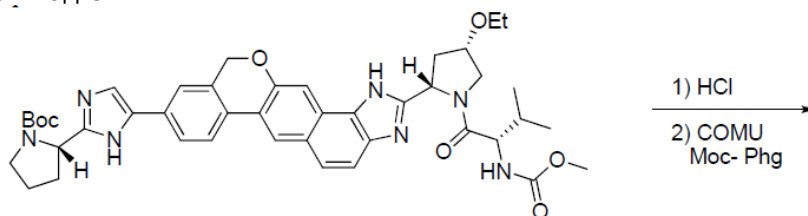
отримати трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-4-етокси-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідин-1-карбоксилат (0,16 г, 33 %).

Метил-((2S)-1-[(2S)-2-(5-(2-((2S,4S)-4-етокси-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

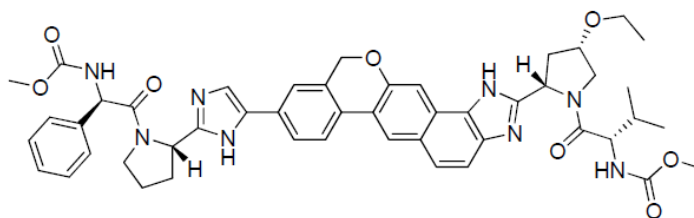
До розчину трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-4-етокси-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідин-1-карбоксилату (0,048 г, 0,062 ммоль) в суміші CH₂Cl₂ (1,0 мл) і MeOH (0,25 мл) додали HCl (у діоксані, 4M, 0,47 мл, 1,9 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім концентрували досуха при зниженому тиску. До неочищеного проміжного продукту, суспендованого в CH₂Cl₂ (1,5 мл), додали (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанову кислоту (0,012 г, 0,069 ммоль), HATU (0,029 г, 0,076 ммоль) і DIPEA (0,050 мл, 0,28 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну суміш розбавили DMF і додали водний LiOH (2,5 M, 4 краплі). Розчин концентрували, щоб видалити CH₂Cl₂ і неочищений залишок очистили за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (від 10% до 52% MeCN/вода з 0,1% TFA). Бажані фракції з'єднали і концентрували при зниженому тиску для видалення летких органічних сполук. Додавання водного розчину бікарбонату натрію при перемішуванні призвело до осадження твердої речовини білого кольору. Осад відфільтрували через мембранний фільтр і промили водою. Сушіння при зниженому тиску дозволило отримати метил-((2S)-1-[(2S)-2-(5-(2-((2S,4S)-4-етокси-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат (0,008 г, 17 %).

¹H-NMR: 400 МГц, (MeOD) δ: (суміш ротамерів) 8,37 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,37-7,76 (m, 5H), 5,38-5,54 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,14-5,16 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 4H), 3,87-4,09 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,46-3,55 (m, 2H), 2,30-2,35 (m, 3H), 2,04-2,06 (m, 3H), 1,11 (m, 2H), 0,95 (d, 3H), 0,88 (d, 3H). MS (ESI) *m/z* 836,02 [M + H]⁺.

Приклад OR



трет-бутил (2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-4-етокси-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідин-1-карбоксилат



метил-((1R)-2-[(2S)-2-(5-(2-((2S,4S)-4-етокси-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат

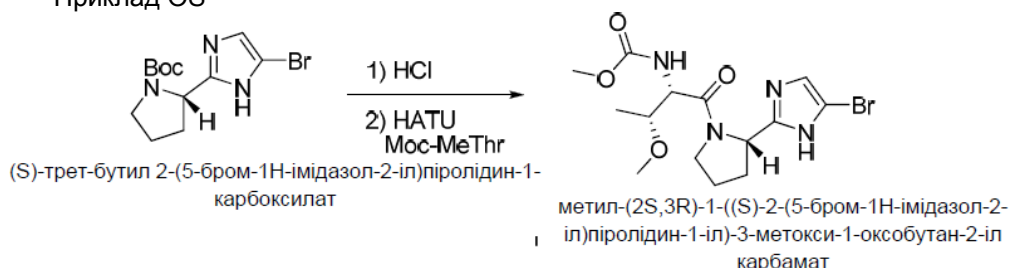
Метил-((1R)-2-[(2S)-2-(5-(2-((2S,4S)-4-етокси-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат

До розчину трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-4-етокси-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-

іл]піролідин-1-карбоксилату (0,11 г, 0,14 ммоль) в суміші CH_2Cl_2 (2,0 мл) і MeOH (0,5 мл) додали HCl (у діоксані, 4М, 1,0 мл, 4,0 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім концентрували досуха при зниженому тиску. До неочищеного проміжного продукту, суспендованого в CH_2Cl_2 (1,5 мл) додали (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтову кислоту (0,044 г, 0,21 ммоль) і DIPEA (0,075 мл, 0,43 ммоль). Отриманий розчин охолодили до -40°C і додали COMU (0,096 г, 0,22 ммоль). Реакційну суміш залишили повільно нагріватися до 0°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавили DMF. Розчин концентрували, щоб видалити CH_2Cl_2 , і неочищений залишок очистили за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (від 10% до 55% MeCN/вода з 0,1% TFA). Бажані фракції з'єднали і концентрували при зниженому тиску для видалення летких органічних сполук. Додавання водного розчину бікарбонату натрію при перемішуванні призвело до осадження твердої речовини білого кольору. Осад відфільтрували через мембранний фільтр і промили водою. Сушіння при зниженому тиску дозволило отримати метил-((1R)-2-((2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-етокси-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат (0,022 г, 18 %).

$^1\text{H-NMR}$: 400 МГц, (MeOD) δ : (суміш ротамерів) 8,28 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,52-7,70 (m, 3H), 7,28-7,38 (m, 5H), 6,90-6,96 (m, 2H), 5,44-5,47 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,16-4,48 (m, 3H), 3,81-3,19 (m, 1H), 3,62-3,76 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,42-2,57 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,81-2,41 (m, 5H), 1,04 (t, 3H), 0,87 (d, 3H), 0,81 (d, 3H). MS (ESI) m/z 869,55 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

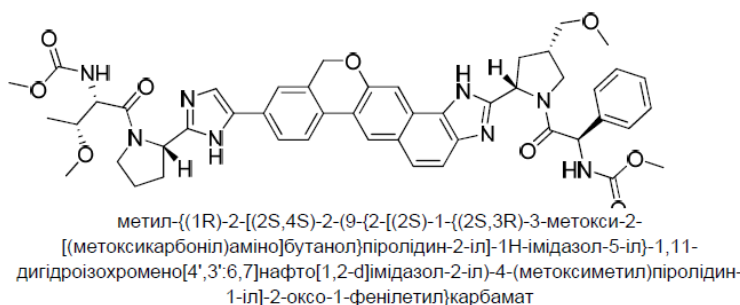
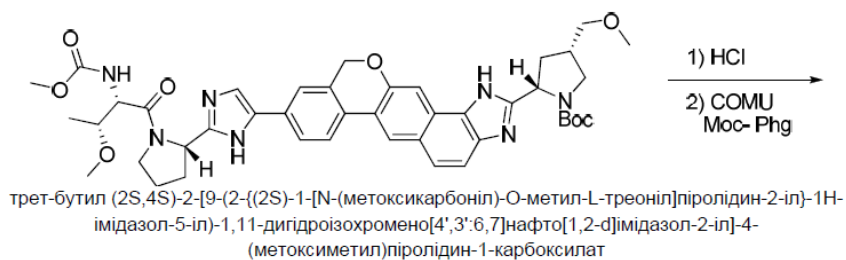
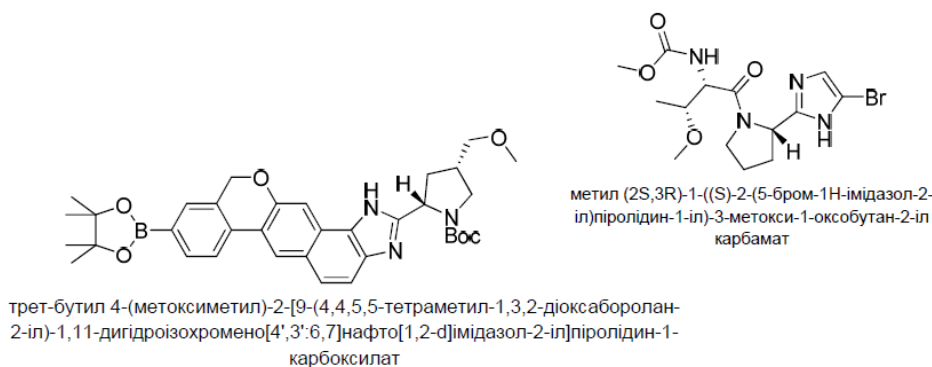
Приклад OS



Метил-(2S,3R)-1-((S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-3-метокси-1-оксобутан-2-ілу карбамат.

До розчину (S)-трет-бутил-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилату (1,00 г, 3,2 ммоль) в суміші CH_2Cl_2 (30 мл) і MeOH (5 мл) додали HCl (у діоксані, 4 М, 11,5 мл, 46,0 ммоль). Розчин перемішували при 40°C протягом 1 години, охолодили до кімнатної температури і концентрували досуха при зниженому тиску. До неочищеного проміжного продукту, суспендованого в CH_2Cl_2 (30 мл) додали (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбоніламіно)-бутанову кислоту (0,67 г, 3,5 ммоль), HATU (1,47 г, 3,8 ммоль) і DIPEA (1,00 мл, 6,0 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додали DMF (2 мл) і водний розчин LiOH (2,5 М, 1 мл) і реакційну суміш концентрували досуха при зниженому тиску. Неочищений матеріал розбавили EtOAc і промили H_2O і сольовим розчином. Водні шари екстрагували назад етилацетатом (EtOAc). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 20 до 100 % EtOAc (вар./5 % MeOH)/ CH_2Cl_2), щоб отримати метил-(2S,3R)-1-((S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл)-3-метокси-1-оксобутан-2-ілу карбамат (1,2 г, 100 %).

Приклад ОТ



Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-О-метил-L-треоніл]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилату (1,0 г, 3,2 ммоль) в суміші DMSO (2,0 мл) і діоксанів (2,0 мл) додали метил-(2S,3R)-1-((S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-3-метокси-1-оксобутан-2-іл карбамат (0,24 г, 0,62 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,050 г, 0,043 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен]дихлорпаладій (0,030 г, 0,041 ммоль) і водний розчин карбонату калію (2M, 0,65 мл, 1,3 ммоль). Розчин дегазували аргonom протягом 5 хвилин і нагрівали при перемішуванні до 85°C протягом 6 годин. Розчин охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc. Органічний шар промили водою і сольовим розчином. Водні шари екстрагували назад з EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 20 до 100 % EtOAc (ваг./5 % MeOH)/гексанів до 60 % MeOH/EtOAc), щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-О-метил-L-треоніл]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (0,20 г, 63 %).

Метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[(2S,3R)-3-метокси-2-[(метоксикарбоніл)аміно]бутанол]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат

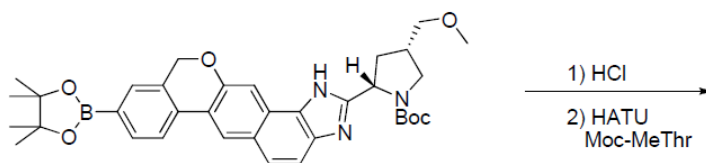
До розчину трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-О-метил-L-треоніл]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (0,20 г, 0,26 ммоль) в суміші CH₂Cl₂ (3,0 мл) і MeOH (0,5 мл) додали HCl (у діоксанах, 4M, 2,0 мл, 8,0 ммоль). Розчин перемішували при 40°C

протягом 1 години, а потім охолодили до кімнатної температури і концентрували досуха при зниженому тиску. До неочищеного проміжного продукту, суспендованого в CH_2Cl_2 (3,0 мл), додали (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтову кислоту (0,081 г, 0,39 ммоль) і DIPEA (0,150 мл, 0,86 ммоль). Отриманий розчин охолодили до -40°C і додали COMU (0,180 г, 0,42 ммоль).

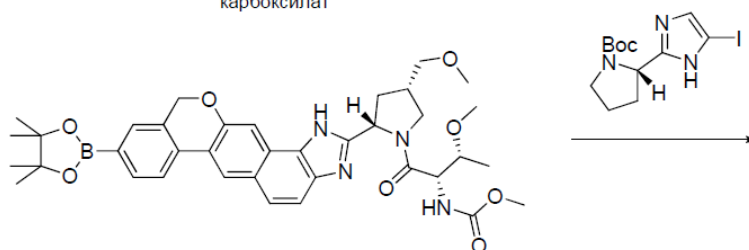
- 5 Реакційну суміш залишили повільно нагріватися до кімнатної температури протягом 30 хвилин і витримали протягом 1,5 години. Розчин розбавили CH_2Cl_2 і промили водним розчином бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували назад з CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (від 10 до 50 % MeCN/вода з 0,1% TFA).
- 10 Бажані фракції з'єднали і концентрували при зниженому тиску для видалення летких органічних сполук. Додавання водного розчину бікарбонату натрію при перемішуванні призвело до осадження твердої речовини білого кольору. Осад відфільтрували через мембранний фільтр і промили водою. Сушіння при зниженому тиску дозволило отримати метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-[(метоксикарбоніл)аміно] бутанол]піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат (0,10 г, 46 %).

$^1\text{H-NMR}$: 400 МГц, (MeOD) δ : (суміш ротамерів) 8,34 (s, 1H), 7,92-7,97 (m, 2H), 7,33-7,69 (m, 10H), 5,53 (s, 1H), 5,36-5,39 (m, 1H), 5,15-5,21 (m, 3H), 4,44 (d, 1H), 3,86-3,93 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,47-2,60 (m, 3H), 2,22-2,36 (m, 4H), 1,99-2,08 (m, 3H), 1,15 (d, 3H). MS (ESI) m/z 886,19 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

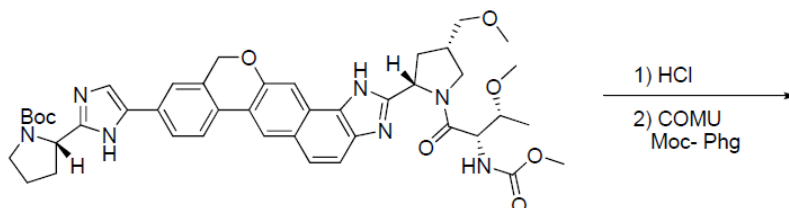
Приклад OU



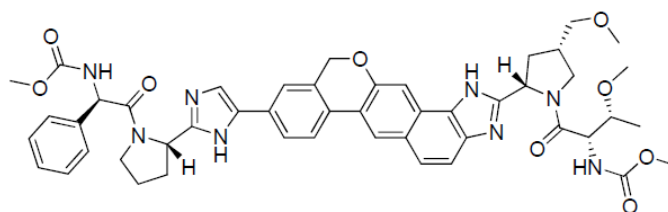
трет-бутил 4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилат



метил-(1-(4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл)-3-метокси-1-оксобутан-2-іл)карбамат



трет-бутил (2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(метоксикарбоніл)О-метил-L-треоніл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат



метил-((1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метоксибутаноїл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

Метил-(1-{4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл}-3-метокси-1-оксобутан-2-іл)карбамат

До розчину трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилату (0,25 г, 0,41 ммоль) в суміші CH_2Cl_2 (4,0 мл) і MeOH (1,0 мл) додали HCl (у діоксанах, 4М, 3,0 мл, 12,0 ммоль). Отриманий розчин перемішували при 40°C протягом 45 хвилин. Розчин охолодили до кімнатної температури і концентрували досуха при зниженому тиску. До неочищеного проміжного продукту в CH_2Cl_2 (4,0 мл) додали (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбоніламіно)бутанову кислоту (0,08 г, 0,42 ммоль), HATU (0,17 г, 0,45 ммоль) і DIPEA (0,4 мл, 2,3 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин, розбавили CH_2Cl_2 . Розчин промили сольовим розчином. Водний шар екстрагували назад з CH_2Cl_2 (2х). Отримані органічні шари з'єднали, сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 30 до 100 % EtOAc (вага./5 % MeOH)/гексанів до 80 % MeOH/EtOAc), щоб отримати метил-(1-{4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл}-3-метокси-1-оксобутан-2-іл)карбамат (0,24 г, 92 %).

Трет-бутил-(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-О-метил-L-треоніл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат

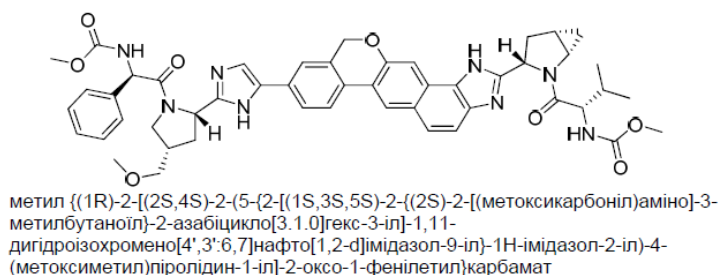
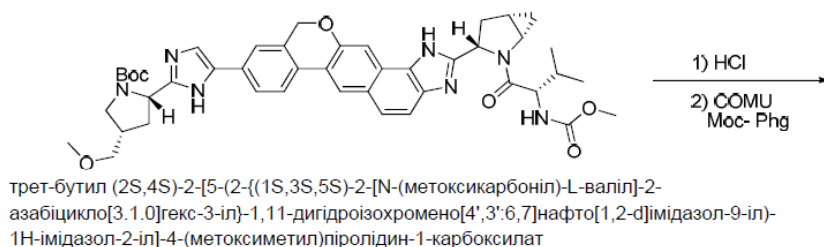
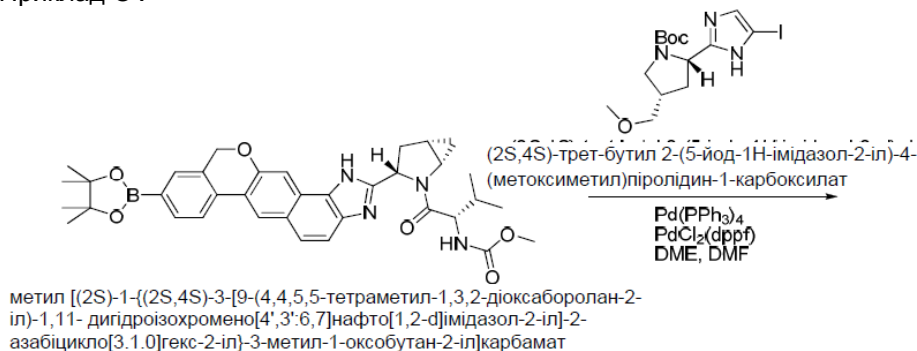
До розчину метил-(1-{4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл}-3-метокси-1-оксобутан-2-іл)карбамату (0,15 г, 0,22 ммоль) в суміші DMSO (2,0 мл) і діоксану (2,0 мл) додали (S)-трет-бутил-2-(5-йод-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (0,15 г, 0,40 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,028 г, 0,024 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (0,018 г, 0,025 ммоль) і водний розчин карбонату калію (2М, 0,35 мл, 0,70 ммоль). Розчин дегазували аргоном протягом 5 хвилин і нагрівали при перемішуванні до 90 °C протягом 6 годин. Розчин охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином. Водні шари екстрагували назад за допомогою EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (від 10 до 55 % MeCN/вода з 0,1 % TFA). Бажані фракції з'єднали і концентрували при зниженому тиску для видалення летких органічних сполук. Розчин, що залишився, підлучили водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували з CH_2Cl_2 (3х). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску, щоб отримати трет-бутил-(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-О-метил-L-треоніл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (0,013 г, 7 %).

Метил-{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метоксибутаноїл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат

До розчину трет-бутил-(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (0,013 г, 0,016 ммоль) в суміші CH_2Cl_2 (0,5 мл) і MeOH (0,02 мл) додали HCl (у діоксанах, 4М, 0,20 мл, 0,80 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім концентрували досуха при зниженому тиску. До неочищеного проміжного продукту, суспендованого в CH_2Cl_2 (0,5 мл), додали (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтову кислоту (0,006 г, 0,029 ммоль) і DIPEA (0,05 мл, 0,28 ммоль). Отриманий розчин охолодили до 0 °C і додали COMU (0,012 г, 0,028 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Розчин розбавили DMF і водним LiOH (2,5 М, 2 краплі) і концентрували при зниженому тиску для видалення CH_2Cl_2 . Неочищений залишок очистили за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (від 10 до 55 % MeCN/вод. з 0,1 % TFA). Бажані фракції з'єднали і концентрували при зниженому тиску для видалення летких органічних сполук. Додавання водного розчину бікарбонату натрію при перемішуванні призвело до осадження твердої речовини білого кольору. Осад відфільтрували через мембранний фільтр і промили водою. Сушіння при зниженому тиску дозволило отримати метил-{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метоксибутаноїл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат (0,008 г, 61 %).

¹H-NMR: 400 МГц, (MeOD) δ: (суміш ротамерів) 8,37 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 2H), 7,60-7,79 (m, 3H), 7,35-7,52 (m, 6H), 6,98-7,03 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,26-5,39 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,64 (s, 6H), 3,50-3,57 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,29-3,44 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,68-2,72 (m, 2H), 2,57-2,62 (m, 2H), 1,89-2,15 (m, 6H), 1,18 (d, 3H). MS (ESI) m/z 885,73 [M + H]⁺.

5 Приклад OV



Метил[(2S)-1-((2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[3.1.0]гекс-2-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат

10 Метил[(2S)-1-((2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[3.1.0]гекс-2-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат отримали відповідно до способу, що використовувався для метил-
15 [(2S)-1-((2S,4S)-4-етокси-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамату шляхом заміщення на (1S,3S,5S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбонову кислоту замість (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-етоксипіролідін-2-карбонової кислоти.

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((1S,3S,5S)-2-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-2-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

20 До розчину метил-[(2S)-1-((2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-2-азабіцикло[3.1.0]гекс-2-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамату (0,19 г, 0,30 ммоль) в суміші DMSO (2,0 мл) і діоксану (2,0 мл) додали (2S,4S)-трет-бутил-2-(5-йод-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (0,20 г, 0,55 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,035 г, 0,030 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (0,025 г, 0,034 ммоль) і водний розчин карбонату калію (2M, 0,5 мл, 1,0 ммоль). Розчин дегазували аргonom протягом 5 хвилин і нагрівали при
25 перемішуванні до 90°C протягом 6 годин. Розчин охолодили до кімнатної температури, розбавили EtOAc і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і
30 очищали за допомогою на колонкової хроматографії на силікагелі (2% до 25% CH₂Cl₂/MeOH) і препаративної HPLC зі зворотною фазою (від 10% до 55% MeCN/вод. з 0,1% TFA). Бажані

фракції з'єднали і концентрували при зниженому тиску для видалення летких органічних сполук. Водний шар підружили водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували з CH_2Cl_2 (3х). Органічні шари з'єднали, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску, щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((1S,3S,5S)-2-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-2-

5 азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилат (0,025 г, 11 %).

Метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(1S,3S,5S)-2-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-2-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

10 До розчину трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((1S,3S,5S)-2-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-2-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату (0,025 г, 0,032 ммоль) в суміші CH_2Cl_2 (1,0 мл) і MeOH (0,25 мл) додали HCl (у діоксанах, 4M, 0,50 мл, 2,0 ммоль). Розчин

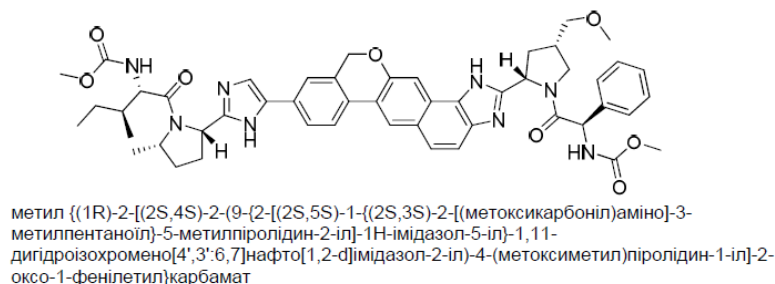
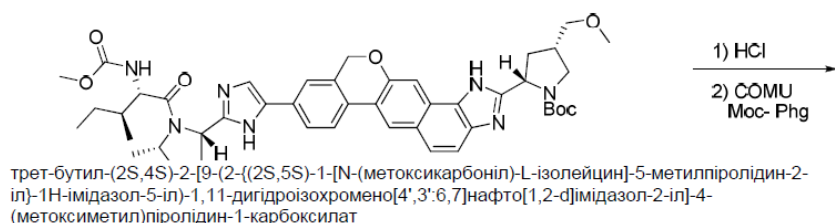
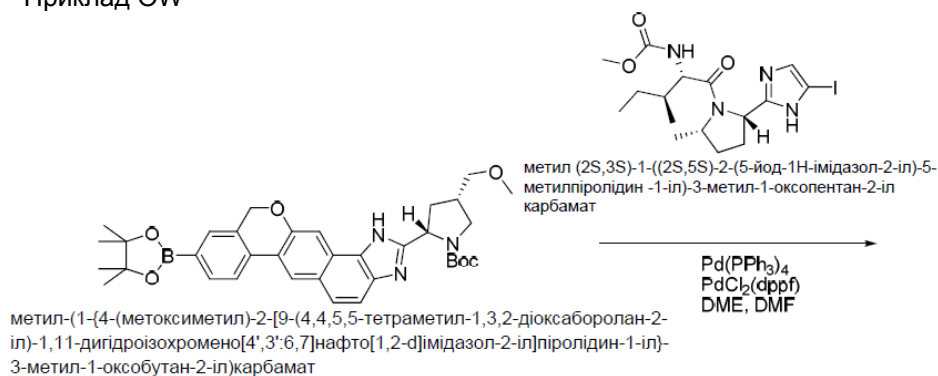
15 перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин і потім концентрували досуха при зниженому тиску. До неочищеного проміжного продукту, суспендованого в CH_2Cl_2 (0,5 мл), додали (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтову кислоту (0,012 г, 0,057 ммоль) і DIPEA (0,05 мл, 0,28 ммоль). Отриманий розчин охолодили до 0°C і додали COMU (0,023 г, 0,054 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Розчин розбавили DMF і водним

20 LiOH (2,5 M, 2 краплі) і концентрували при зниженому тиску для видалення CH_2Cl_2 . Неочищений залишок очистили за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (від 10 до 55 % MeCN/вод. з 0,1% TFA). Бажані фракції з'єднали і концентрували при зниженому тиску для

25 видалення летких органічних сполук. Додавання водного розчину бікарбонату натрію при перемішуванні призвело до осадження твердої речовини білого кольору. Осад відфільтрували через мембранний фільтр і промили водою. Сушіння при зниженому тиску дозволило отримати метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(1S,3S,5S)-2-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-2-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат (0,015 г, 55 %).

30 $^1\text{H-NMR}$: 400 МГц, (MeOD) δ : (суміш ротамерів) 8,35 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 2H), 7,54-7,78 (m, 6H), 6,93-7,00 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,14-5,16 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,42-3,49 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,41- 2,62 (m, 3H), 2,01-2,13 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 3H), 0,99-1,03 (m, 2H), 0,90 (d, 3H). MS (ESI) m/z 882,23 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад OW



Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-ізолейцин]-5-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

До розчину метил-1-(4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамату (0,47 г, 0,78 ммоль) в суміші DMSO (4,0 мл) і діоксану (4,0 мл) додали метил-(2S,3S)-1-((2S,5S)-2-(5-йод-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксепентан-2-іл)карбамат (0,26 г, 0,72 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,090 г, 0,078 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (0,061 г, 0,083 ммоль) і водний карбонат калію (2M, 1,2 мл, 2,4 ммоль). Розчин дегазували аргоном протягом 5 хвилин і нагрівали при перемішуванні до 90°C протягом 6 годин. Розчин охолодили до кімнатної температури, розбавили EtOAc і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і розбавили EtOAc. Органічний розчин промили водою і сольовим розчином і водний шари екстрагували назад EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 10% до 100% EtOAc (5% MeOH)/CH₂Cl₂), щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-ізолейцин]-5-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл)-2-оксо-1-фенілетил]карбамат (0,25 г, 40 %).

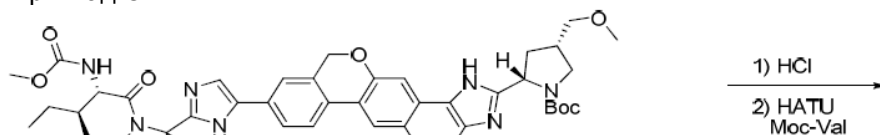
Метил-1-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл)-2-оксо-1-фенілетил]карбамат

До розчину трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-ізолейцин]-5-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл)-2-оксо-1-фенілетил]карбамату (0,175 г, 0,21 ммоль) в суміші CH₂Cl₂ (2,0 мл) і MeOH (0,5 мл) додали HCl (у діоксанах, 4M, 1,6 мл, 6,4 ммоль). Розчин перемішували при 40°C протягом 1 годин, охолодили до кімнатної температури, а потім концентрували досуха при зниженому тиску. До неочищеного проміжного продукту, суспендованого в CH₂Cl₂ (3,0 мл),

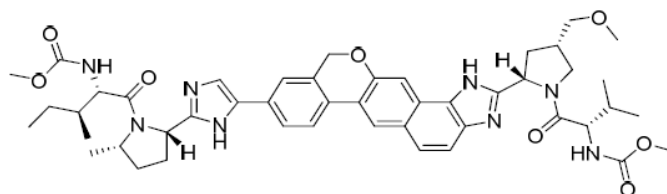
додали (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтову кислоту (0,070 г, 0,34 ммоль) і DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль). Отриманий розчин охолодили до -40 °C і додали COMU (0,15 г, 0,35 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин і розбавили CH₂Cl₂. Розчин промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували назад з CH₂Cl₂, об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (від 10% до 58% MeCN/вода з 0,1% TFA). Бажані фракції з'єднали і концентрували при зниженому тиску для видалення летких органічних сполук. Додавання водного розчину бікарбонату натрію при перемішуванні призвело до осадження твердої речовини білого кольору. Осад відфільтрували через мембранний фільтр і промили водою. Сушіння при зниженому тиску дозволило отримати метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат (0,079 г, 41 %).

¹H-NMR: 400 МГц, (MeOD) δ: (суміш ротамерів) 8,36 (m, 1H), 7,93-7,98 (m, 2H), 7,66-7,84 (m, 3H), 7,35-7,48 (m, 7H), 5,53 (s, 1H), 5,36-5,39 (m, 1H), 5,17 (d, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,14-4,35 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,46-2,60 (m, 3H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,61-1,87 (m, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,13-1,21 (m, 3H), 0,80-0,97 (m, 3H). MS (ESI) m/z 898,24 [M + H]⁺.

Приклад ОХ



трет-бутил (2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-ізолейцин]-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат



метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

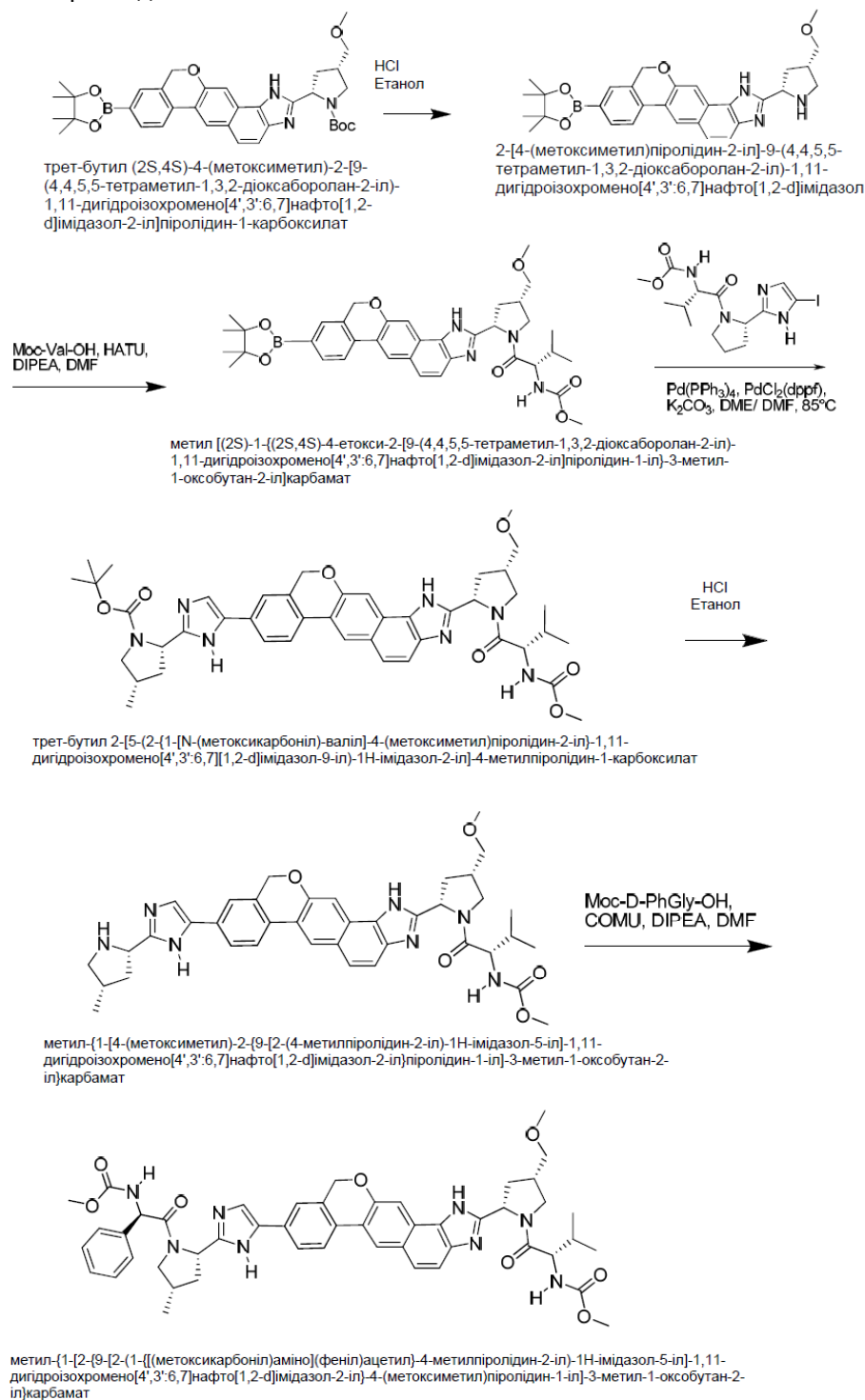
Метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

До розчину трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-ізолейцин]-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (0,075 г, 0,09 ммоль) в суміші CH₂Cl₂ (1,0 мл) і MeOH (0,25 мл) додали HCl (у діоксанах, 4M, 0,7 мл, 2,8 ммоль). Розчин перемішували при 40°C протягом 1 годин, охолодили до кімнатної температури, а потім концентрували досуха при зниженому тиску. До неочищеного проміжного продукту, суспендованого в CH₂Cl₂ (3,0 мл) додали (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанову кислоту (0,020 г, 0,14 ммоль), HATU (0,043 г, 0,11 ммоль) і DIPEA (0,10 мл, 0,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавили DMF і водним LiOH (2,5 M, 3 краплі) і видалили CH₂Cl₂ при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою препаративної HPLC зі зворотною фазою (від 10 до 58 % MeCN/вода з 0,1 % TFA). Бажані фракції з'єднали і концентрували при зниженому тиску для видалення летких органічних сполук. Додавання водного розчину бікарбонату натрію при перемішуванні призвело до осадження твердої речовини білого кольору. Осад відфільтрували через мембранний фільтр і промили водою. Сушіння при зниженому тиску дозволило отримати метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат (0,031 г, 38 %).

¹H-NMR: 400 МГц, (MeOD) δ: (суміш ротамерів) 8,34 (m, 1H), 7,91-9,97 (m, 2H), 7,50-7,81 (m,

3H), 7,35-7,38 (m, 2H), 5,17-5,26 (m, 3H), 5,08 (m, 1H), 4,14-4,33 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,51- 3,59 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 1,92-2,10 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,48 (d, 1H), 1,11-1,22 (m, 2H), 0,81-0,98 (m, 12H). MS (ESI) m/z 864,27 $[M + H]^+$.

5 Приклад PF



Трет-бутил-(2S,4S)-4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилат

10 Зазначену в заголовку сполуку отримали, як у прикладі LQ, але з використанням (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонової кислоти замість (S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-карбонової кислоти.

2-[4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол

Трет-бутил-(2S,4S)-4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилат (310 мг, 0,507 ммоль) обробили 2 мл 1.25N HCl в етанолі і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім при 50 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, щоб отримати тверду речовину темно-жовтого кольору, яку використовували безпосередньо на наступному етапі.

Метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-4-етокси-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

Суміш (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанової кислоти (107 мг, 0,608 ммоль), HATU (231 мг, 0,608 ммоль) і 6 мл 10 % DIPEA в DMF попередньо активували протягом 5 хвилин, потім додали сіль аміну з вищезгаданого етапу, і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розділили між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (103 мг).

Трет-бутил-2-[5-(2-{1-[N-(метоксикарбоніл)-валіл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7][1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку отримали, як у прикладі LQ, але з використанням метил-[(2S)-1-[(2S,4S)-4-етокси-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамату (103 мг, 0,154 ммоль) замість трет-бутил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилату і метил-(S)-1-((S)-2-(5-йод-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамату (58 мг, 0,154 ммоль) замість метил-(S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілу карбамату (50,0 мг).

Метил-{1-[4-(метоксиметил)-2-{9-[2-(4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

Трет-бутил-2-[5-(2-{1-[N-(метоксикарбоніл)-валіл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7][1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (50 мг, 0,063 ммоль) обробили 2 мл 1.25N HCl в етанолі і нагрівали при 60°C протягом 2 годин, потім концентрували при зниженому тиску, сушили під високим вакуумом і використовували безпосередньо на наступному етапі.

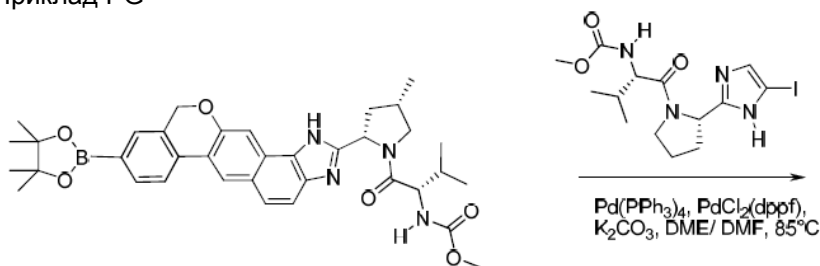
Метил-{1-[2-{9-[2-(1-[(метоксикарбоніл)аміно](феніл)ацетил]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

Суміш (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (13 мг, 0,063 ммоль), COMU (30 мг, 0,069 ммоль) у 0.500 мл DMF і DIPEA (0,033 мл, 0,189 ммоль) попередньо активували протягом 15 хвилин, перш ніж її додали до твердої неочищеної солі аміну з попереднього етапу і перемішували протягом ночі. Продукт очистили за допомогою HPLC зі зворотною фазою. Продукт перетворили на вільну основу шляхом розчинення в 2 мл 1:1 ацетонітрилу:метанолу і проходження через попередньо наповнений картридж із карбонатом на полімерній підкладці. Концентрування та сушіння дозволили отримати брудно-білий порошок (23,3 мг).

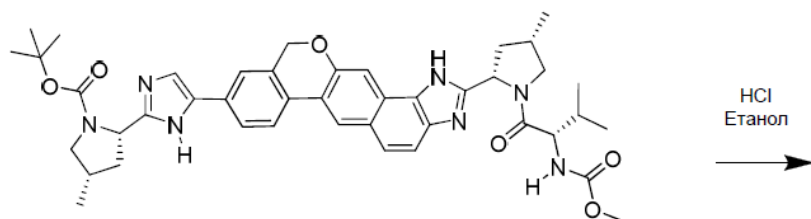
MS (ESI) m/z 883,8 [M + H]⁺.

¹H NMR (CD₃CN) 8,176 (s, 1H), 7,778 (m, 1H), 7,596-7,521 (m, 4H), 7,455-7,347 (m, 6H), 7,218 (s, 1H), 5,482 (s, 1H), 5,310 (m, 1H), 5,192 (m, 1H), 4,999 (q, 2H, J = 14 Гц), 4,372 (d, 1H, J = 6,4 Гц), 4,279 (m, 1H), 3,800-3,697 (m, 2H), 3,632 (s, 3H), 3,597-3,445 (m, 7H), 3,355 (s, 3H), 2,876 (m, 2H), 2,761 (m, 1H), 2,583 (m, 2H), 2,220 (m, 2H), 1,764 (m, 1H), 1,070 (d, 3H, J = 6,4 Гц), 1,020 (d, 3H, J = 6,4 Гц), 0,898 (d, 3H, J = 6,4 Гц).

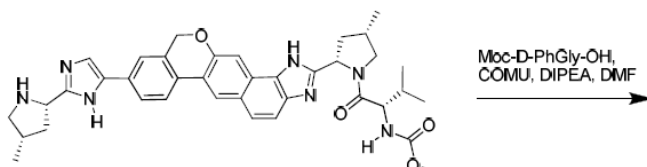
Приклад PG



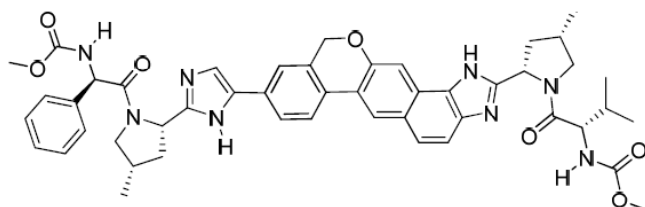
метил [(2S)-3-метил-1-[(2S,4S)-4-метил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-1-оксобутан-2-іл]карбамат



трет-бутил (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат



метил {(2S)-3-метил-1-[(2S,4S)-4-метил-2-[9-(2-[(2S,4S)-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-1-оксобутан-2-іл]карбамат



метил-[(1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноіл)-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетіл]карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку отримали, як у прикладі LQ, але з використанням метил-[(2S)-3-метил-1-[(2S,4S)-4-метил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-1-оксобутан-2-іл]карбамату (307 мг, 0,481 ммоль) замість трет-бутил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилату і метил-(S)-1-((S)-2-(5-йод-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамату (181 мг, 0,481 ммоль) замість метил-(S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілу карбамату (200,8 мг).

Метил-[(2S)-3-метил-1-[(2S,4S)-4-метил-2-[9-(2-[(2S,4S)-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-1-оксобутан-2-іл]карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (200 мг, 0,262 ммоль) обробили 2 мл 1.25N HCl в етанолі і нагрівали при 60 °C

протягом 2 годин, потім концентрували при зниженому тиску, сушили під високим вакуумом і використовували безпосередньо на наступному етапі.

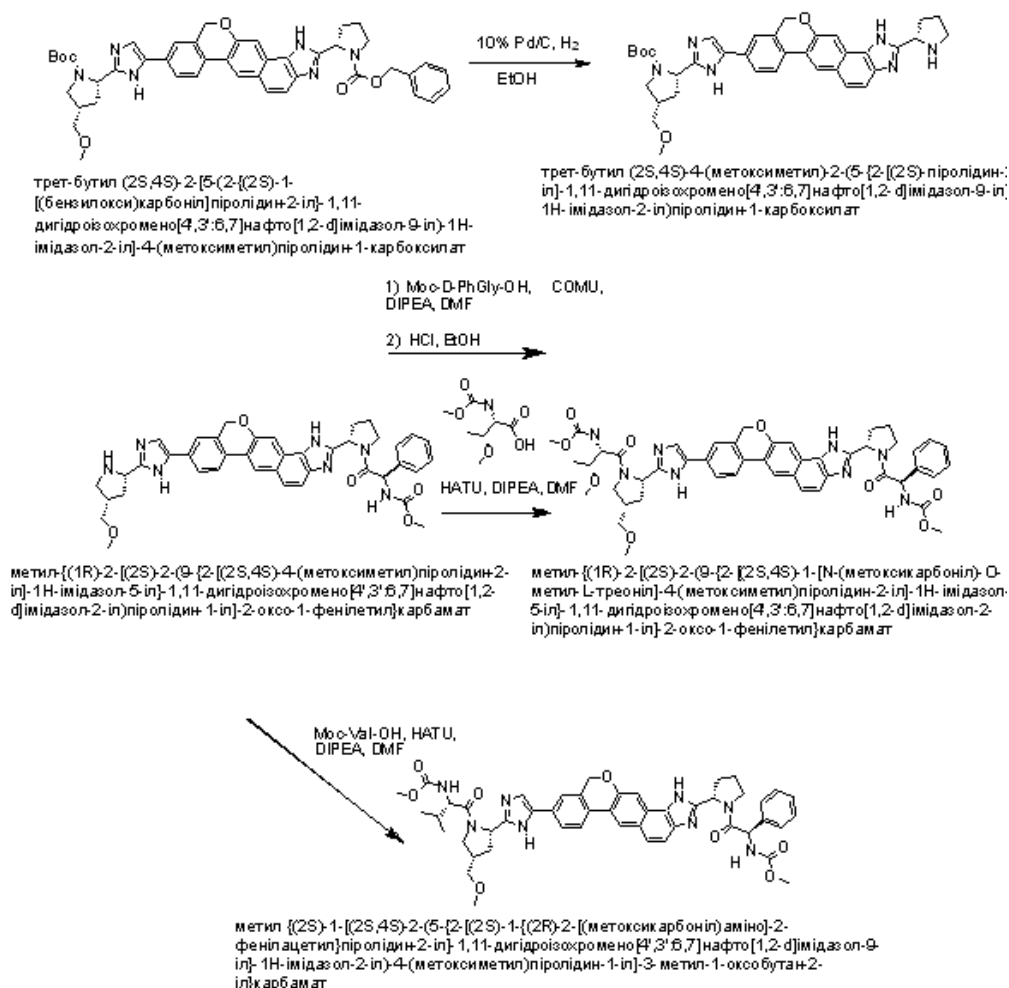
Метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

Суміш (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (13 мг, 0,063 ммоль), COMU (30 мг, 0,069 ммоль) в 1,5 мл DMF попередньо активували протягом 5 хвилин, перш ніж її додали до розчину солі аміну з попереднього прикладу в 1,5 мл DMF і DIPEA (0,137 мл, 0,786 ммоль) і перемішували протягом ночі. Продукт очистили за допомогою HPLC зі зворотною фазою. Продукт перетворили на вільну основу шляхом розчинення в 2 мл 1:1 ацетонітрилу:метанолу та проходження через попередньо наповнений картридж із карбонатом на полімерній підкладці. Концентрування та сушіння дозволили отримати брудно-білий порошок (25,8 мг).

MS (ESI) m/z 853,8 $[M + H]^+$.

1H NMR (CD_3CN) 8,164 (s, 1H), 7,781 (m, 1H), 7,609 (m, 2H), 7,535 (m, 2H), 7,433-7,305 (m, 6H), 7,229 (s, 1H), 5,482 (s, 1H), 5,290 (m, 1H), 5,191 (m, 1H), 4,997 (m, 2H), 4,372 (d, 1H, $J = 6,4$ Гц), 4,267 (m, 1H), 3,735-3,445 (m, 10H), 2,573 (m, 4H), 2,197 (m, 2H), 2,017 (m, 1H), 1,760 (m, 1H), 1,204 (d, 3H, $J = 6,4$ Гц), 1,068 (d, 3H, $J = 6,4$ Гц), 1,010 (d, 3H, $J = 6,8$ Гц), 0,887 (d, 3H, $J = 6,8$ Гц).

Приклад PH



Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-((бензилокси)карбоніл)піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл)-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

Зазначену в заголовку сполуку отримали, як у прикладі OF (сполука трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл)-2-оксо-1-фенілетил}карбамату), але з використанням (S)-1-(бензилоксикарбоніл)піролідін-2-карбонової кислоти замість (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбонової кислоти на етапі 6.

Трет-бутил-(2S,4S)-4-(метоксиметил)-2-(5-{2-[(2S)-піролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилат
Суміш трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[(бензилокси)карбоніл]піролідин-2-іл}-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-

5 (метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату (724 мг, 0,96 ммоль) і 70 мг 10% Pd/C в 20 мл етанолу гідрогенізували при 1 атм. протягом ночі. Додали додатково 10% Pd/C (300 мг) і частину твердого NaHCO₃, і гідрогенізацію продовжили протягом 4 годин. Фільтрування через целіт і концентрування фільтрату при зниженому тиску дозволили отримати продукт у вигляді темно-коричневої твердої речовини, 454 мг. Очищення за допомогою HPLC зі зворотною фазою

10 дозволило отримати 65 мг очищеного продукту.
Метил-{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(метоксиметил)піролідин-2-іл]-1H-імідазол-5-іл}-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

Суміш (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (22 мг, 0,105 ммоль), COMU (45 мг, 0,069 ммоль) і трет-бутил-(2S,4S)-4-(метоксиметил)-2-(5-{2-[(2S)-піролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-карбоксилату (65 мг, 0,105 ммоль) в 1,5 мл 10% DIPEA в DMF перемішували протягом 1,5 години. Реакційну суміш розділили між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену

20 проміжну сполуку обробили 8 мл 1.25N HCl в етанолі при 50 °C протягом 4 годин. Додали насичений розчин бікарбонату натрію і екстрагували вільну основу в дихлорметан (106 мг).
Метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-фенілацетил]піролідин-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

25 Суміш метил-{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(метоксиметил)піролідин-2-іл]-1H-імідазол-5-іл}-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамату (55 мг, 0,077 ммоль), (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанової кислоти (14 мг, 0,077 ммоль), HATU (32 мг, 0,085 ммоль) і 0,4 мл 10% DIPEA в DMF перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Продукт очистили за допомогою HPLC зі зворотною фазою. Продукт перетворили на вільну основу шляхом розчинення в 2 мл 1:1 ацетонітрилу:метанолу і проходження через попередньо наповнений картридж із карбонатом на полімерній підкладці. Елюент концентрували, помістили в 1% TFA в суміші 1:1 ацетонітрил:вода, заморозили і ліофілізували, щоб отримати продукт у вигляді солі трифторацетату (30,7 мг).

35 MS (ESI) m/z 869,9 [M + H]⁺.

Метил-{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-О-метил-L-треоніл]-4-(метоксиметил)піролідин-2-іл]-1H-імідазол-5-іл}-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

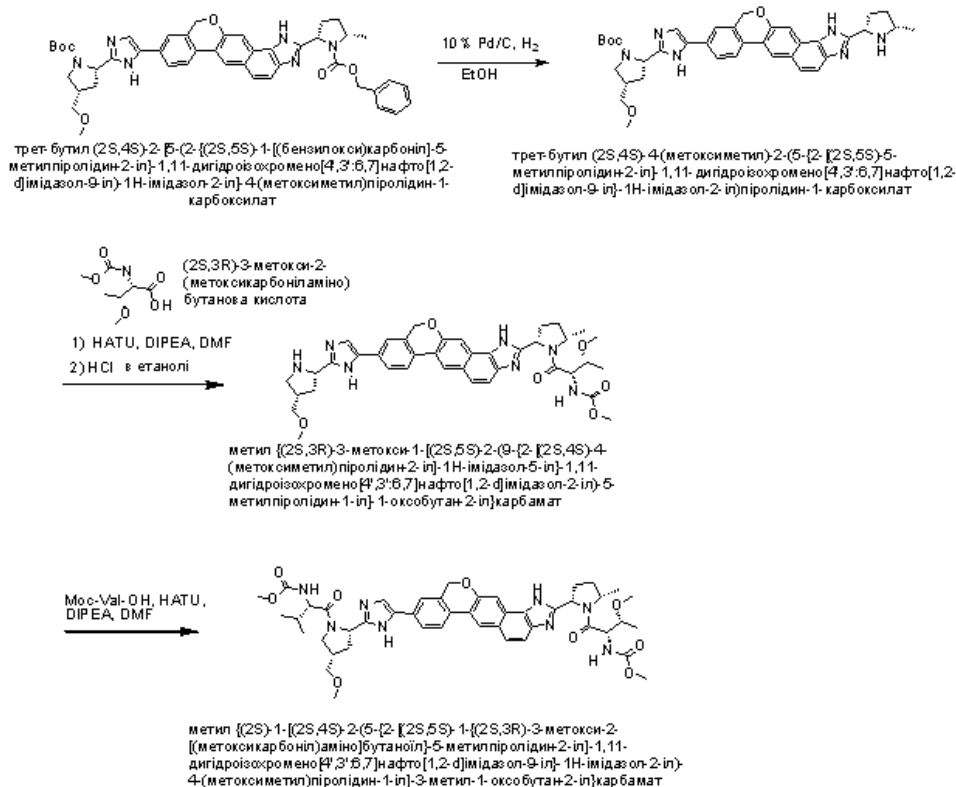
40 Суміш метил-{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(метоксиметил)піролідин-2-іл]-1H-імідазол-5-іл}-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамату (51 мг, 0,072 ммоль), (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбоніламіно)бутанової кислоти (14 мг, 0,072 ммоль), HATU (30 мг, 0,079 ммоль) і 0,4 мл 10% DIPEA в DMF перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Продукт очистили за допомогою HPLC зі зворотною фазою. Продукт перетворили на вільну основу шляхом розчинення в 2 мл 1:1 ацетонітрилу:метанолу і проходження через попередньо наповнений картридж із карбонатом на полімерній підкладці. Елюент концентрували, помістили в 1% TFA в суміші 1:1 ацетонітрилу:води, заморозили і ліофілізували, щоб отримати продукт у вигляді солі трифторацетату (24 мг).

MS (ESI) m/z 885,8 [M + H]⁺;

50 ¹H NMR (CD₃CN) 7,635 (s, 1H), 7,434 (m, 3H), 7,330 (m, 4H), 7,233 (m, 1H), 7,164 (m, 1H), 6,983 (m, 1H), 6,747 (m, 2H), 6,127 (m, 1H), 5,584 (d, 1H, J = 6,4 Гц), 5,431 (m, 1H), 5,145 (m, 1H), 4,729 (s, 2H), 4,442 (m, 1H), 4,029 (m, 2H), 3,838 (m, 1H), 3,662-3,534 (m, 2H), 3,572 (s, 3H) 3,552 (s, 3H), 3,444-3,310 (m, 3H), 3,240 (s, 3H), 3,225 (s, 3H), 2,618 (m, 1H), 2,464 (m, 1H), 2,304 (m, 1H), 2,129 (m, 1H), 2,041 (m, 1H), 1,899 (m, 2H), 1,107 (d, 3H, J = 6,4 Гц).

55

Приклад PI



Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[(бензилокси)карбоніл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку отримують, як у прикладі OF (сполука трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-O-метил-L-треоніл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,4,5,11-тетрагідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату), але з використанням (2S,5S)-1-(бензилоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-карбонової кислоти замість (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбонової кислоти.

Трет-бутил-(2S,4S)-4-(метоксиметил)-2-(5-{2-[(2S,5S)-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[(бензилокси)карбоніл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (830 мг, 1,08 ммоль) і 100 мг 10% Pd/C в 20 мл етанолу гідрогенізували при 1 атм протягом ночі. Додали додатково 10% Pd/C (300 мг) і частину твердого NaHCO₃, і гідрогенізацію продовжили протягом 4 годин. Фільтрування через целіт і концентрування фільтрату при зниженому тиску дозволили отримати продукт у вигляді темно-коричневої твердої речовини, 722 мг. Очищення за допомогою HPLC зі зворотною фазою дозволило отримати 100 мг очищеного продукту.

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-O-метил-L-треоніл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-(2S,4S)-4-(метоксиметил)-2-(5-{2-[(2S,5S)-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (101 мг, 0,159 ммоль), (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбоніламіно)бутанової кислоти (30 мг, 0,159 ммоль), HATU (61 мг, 0,159 ммоль) і 2 мл 10% DIPEA в DMF перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Додали насичений розчин бікарбонату натрію і продукт екстрагували в дихлорметан, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Цей неочищений продукт обробили 5 мл 1.25N HCl в етанолі при 50°C протягом 4 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Додали насичений розчин бікарбонату натрію і продукт екстрагували в дихлорметан, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску (74,6 мг).

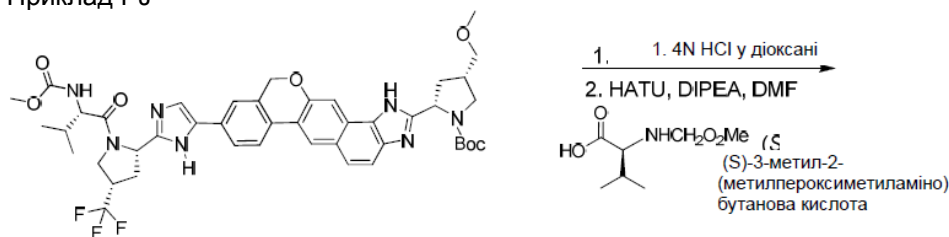
Метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3R)-3-метокси-2-

[(метоксикарбоніл)аміно]бутаноїл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл]-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

Суміш метил-{(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-1-оксобутан-2-іл}карбамату (74,6 мг, 0,105 ммоль), (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанової кислоти (18,5 мг, 0,105 ммоль), HATU (44 мг, 0,116 ммоль) і 0,6 мл 10% DIPEA в DMF перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Продукт очистили за допомогою HPLC зі зворотною фазою (48,1 мг).

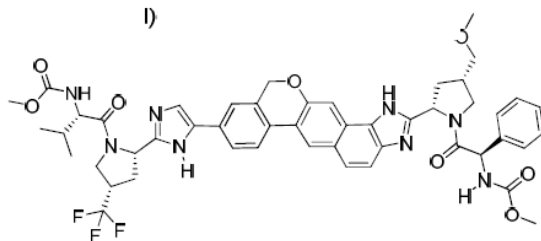
MS (ESI) m/z 866,1 [M + H]⁺.

Приклад PJ



трет-бутил (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-(трифторметил)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

l)



метил {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-(трифторметил)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-(трифторметил)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

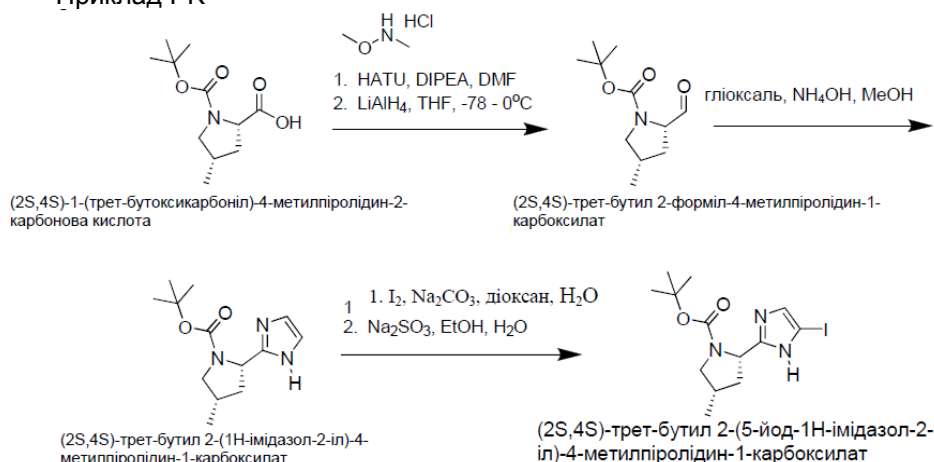
Зазначену в заголовку сполуку отримали, як у прикладі OF для сполуки трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату, використовуючи (2S,4S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-4-(трифторметил)піролідін-2-карбонову кислоту замість (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонової кислоти та (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонову кислоту замість (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл)-5-метилпіролідін-2-карбонової кислоти.

Метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-(трифторметил)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-4-(трифторметил)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (<0,412 ммоль, неочищений з попереднього етапу) обробили 6 мл 4N HCl в діоксані при кімнатній температурі протягом ночі і потім при 50°C протягом 1 години. Додали діетиловий ефір (20 мл) і осад хлористоводневої солі зібрали шляхом вакуумної фільтрації. (126 мг, 0,16 ммоль). Цей матеріал з'єднали з (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтовою кислотою (34 мг, 0,16 ммоль), COMU (70 мг, 0,16 ммоль) і 1,6 мл 10% DIPEA в DMF. Після 1 години при кімнатній температурі суміш крапля за краплею додали у 25 мл насиченого розчину бікарбонату натрію при перемішуванні, отриманий осад зібрали шляхом вакуумної фільтрації і промили 2 мл води. Продукт очистили, а потім повторно очистили за допомогою HPLC зі зворотною фазою (3,5 мг).

MS (ESI) m/z 938,1 $[M + H]^+$.

Приклад PK



(2S,4S)-трет-бутил-2-форміл-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

5 Суміш (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метилпіролідін-2-карбонової кислоти (5,2 г, 22,7 ммоль), O,N-диметилгідроксиаміну (2,4 г, 24,9 ммоль), HATU (10,4 г, 27,2 ммоль) і DIPEA (9,5 мл, 54,5 ммоль) у 114 мл DMF перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш екстрагували в етилацетат і промили насиченим розчином бікарбонату і води, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Потім суміш розчинили в діетиловому ефірі

10 (100 мл) і промили водою для видалення залишкового DMF, сушили, фільтрували і концентрували, щоб отримати блідо-жовту олію (5,30 г, 19,5 ммоль) (2S,4S)-трет-бутил-2-(метокси(метил)карбамоіл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилату.

(2S,4S)-трет-бутил-2-(метокси(метил)карбамоіл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (5,30 г, 19,5 ммоль) розчинили в 120 мл THF, охолодили до -78°C і обробили алюмогідридом літію (1M в THF, 19,5 мл, 19,5 ммоль) крапля за краплею через крапельну лійку. Через 1 годину суміш довели до 0°C і витримали при цій температурі протягом 2 годин. Її гасили шляхом додаванням крапля за краплею 50 мл розчину 3,0 г KHSO₄ у воді, зняли з крижаної бані і перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Продукт екстрагували трьома 75 мл порціями етилацетату і промили сольовим розчином. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, щоб отримати неочищений (2S,4S)-трет-бутил-2-форміл-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (4,89 г).

(2S,4S)-трет-бутил-2-(1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

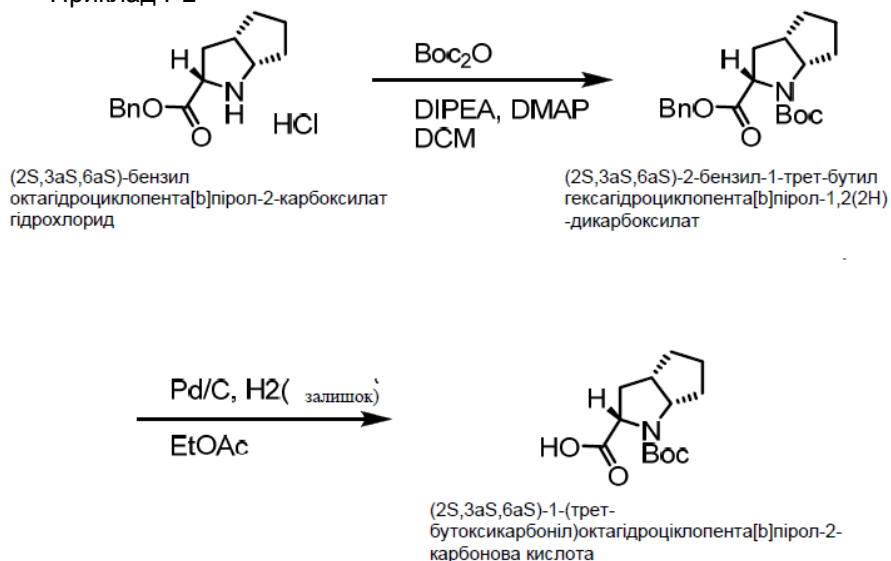
До розчину (2S,4S)-трет-бутил-2-форміл-4-метилпіролідін-1-карбоксилату (4,89 г, 22,9 ммоль), гідроксиду амонію (17 мл) і води (17 мл) додали крапля за краплею глюксаль (40% у воді, 14,6 мл, 128 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додали насичений розчин бікарбонату натрію (100 мл) і суміш екстрагували чотирма 75 мл порціями дихлорметану. Органічну фазу промили водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, а потім очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, щоб отримати загалом 3,76 г продукту.

(2S,4S)-трет-бутил-2-(5-йод-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

Суміш (2S,4S)-трет-бутил-2-(1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилату (1,0 г, 3,97 ммоль), йоду (2,22 г, 8,75 ммоль) і карбонату натрію (1,3 г, 12,31 ммоль) у 20 мл діоксану і 13,25 мл води була покрита фольгою і перемішувалася при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавили етилацетатом і обробили 10% розчином тіосульфату натрію (5 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Органічну фазу промили сольовим розчином, а потім водну фазу екстрагували назад етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, щоб отримати неочищений (2S,4S)-трет-бутил-2-(4,5-дйодо-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (2,25 г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Розчин (2S,4S)-трет-бутил-2-(4,5-дйодо-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилату (2,25 г, 4,4 ммоль) у 18 мл етанолу та 18 мл води обробили розчином сульфату натрію (5,59 г, 44,4 ммоль) і нагрівали при 90°C протягом ночі. Суміш розділили між етилацетатом і водою. Водну фазу екстрагували додатковою кількістю етилацетату і об'єднану органічну фазу промили сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, щоб отримати 766 мг (2S,4S)-трет-бутил-2-(5-йод-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилату.

Приклад PL



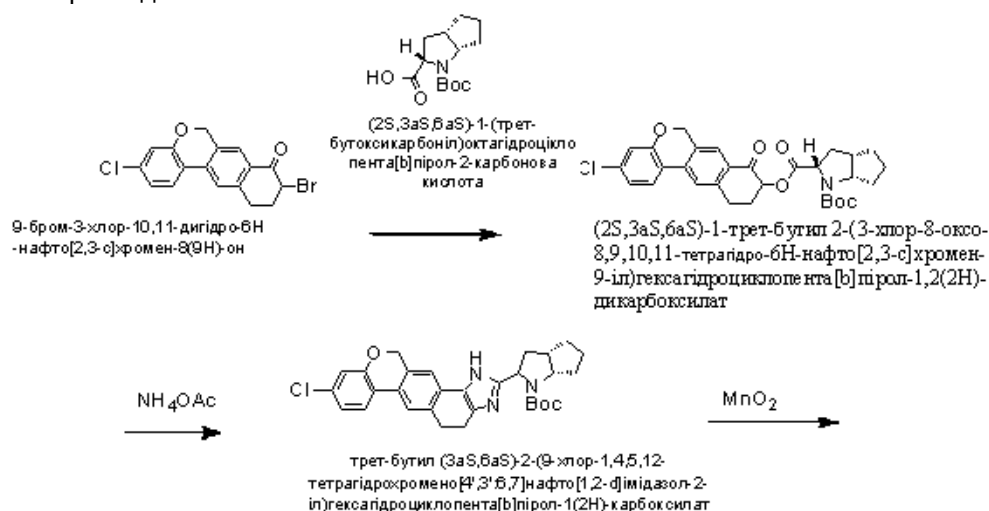
(2S,3aS,6aS)-2-бензил-1-трет-бутил-гексагідроциклопента[б]пірол-1,2(2H)-дикарбоксилат

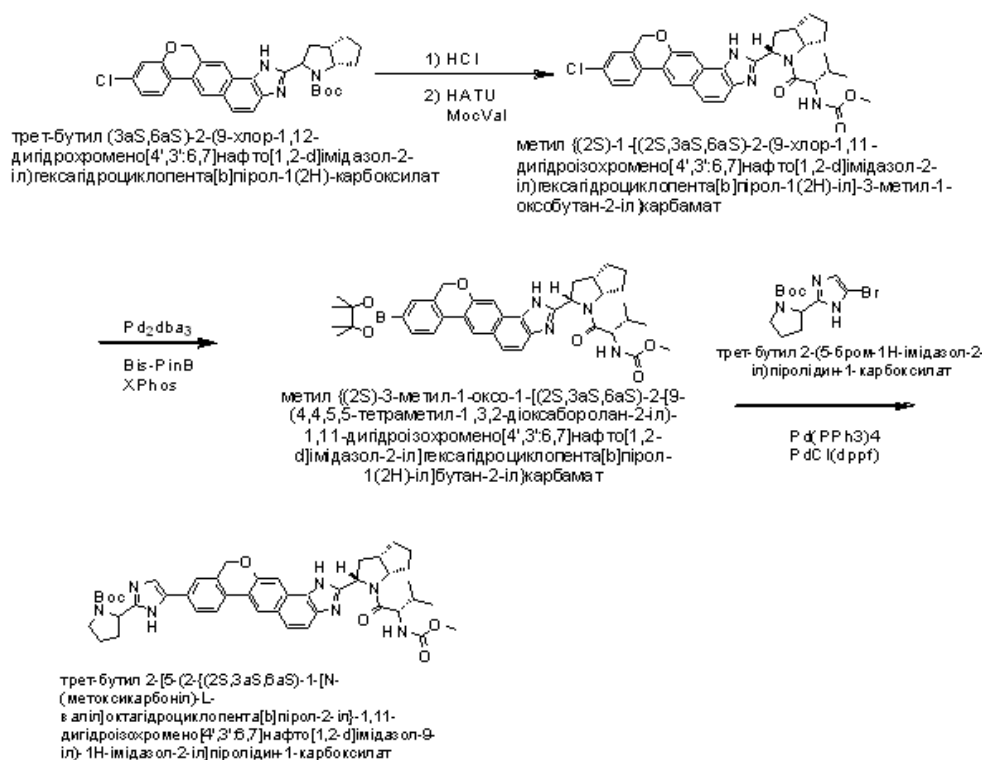
До розчину, що є доступним у вільному продажу, (2S,3aS,6aS)-2-бензил-1-трет-бутил-гексагідроциклопента[б]пірол-1,2(2H)-дикарбоксилату (4,70 г, 16,68 ммоль) в метиленхлориді (42 мл) додали ди-трет-бутилдикарбонат (7,28 г, 33,36 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (5,82 мл, 33,36 ммоль) і 4-(диметиламіно)піридин (0,20 г, 1,67 ммоль). Розчин перемішували в атмосфері повітря протягом 16 годин. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі (in vacuo), розбавили етилацетатом і промили 1N HCl. Водні шари екстрагували назад двічі етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (5-40% етилацетату в гексанах), щоб отримати (2S,3aS,6aS)-2-бензил-1-трет-бутил-гексагідроциклопента[б]пірол-1,2(2H)-дикарбоксилат, який використовували без подальшого очищення. MS (ESI) m/z 368,47 [M + Na]⁺.

(2S,3aS,6aS)-1-(трет-бутоксикарбоніл)октагідроциклопента[б]пірол-2-карбонова кислота

У 250 мл круглодонну колбу помістили магнітну мішалку, наповнили (2S,3aS,6aS)-2-бензил-1-трет-бутил-гексагідроциклопента[б]пірол-1,2(2H)-дикарбоксилатом (5,76 г, 16,68 ммоль) і додали 10% паладій на вуглєці (1,77 г). Етанол вилили на суміш, реакційну суміш вакуумували і тричі продули газоподібним воднем. Суспензію перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 24 годин. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували, щоб отримати (2S,3aS,6aS)-1-(трет-бутоксикарбоніл)октагідроциклопента[б]пірол-2-карбонову кислоту (4,45 г, >99%). MS (ESI) m/z 256,21 [M + H]⁺.

Приклад PM

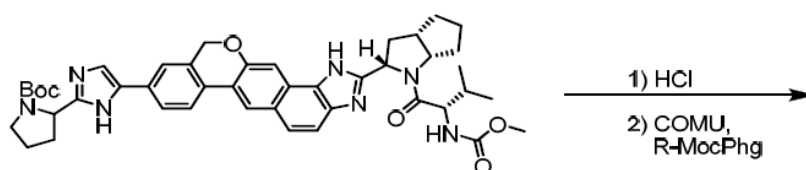




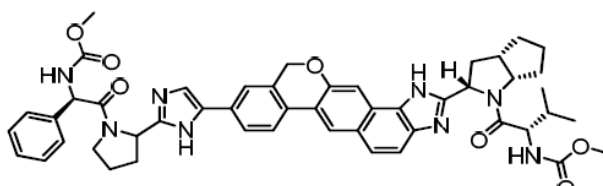
Трет-бутил-2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]октагідроциклопента[б]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилат

- 5 Цю сполуку отримали способом, аналогічним до способу отримання трет-бутил-(2R)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-3,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилату, заміщаючи на (2S,3aS,6aS)-1-(трет-бутоксикарбоніл)октагідроциклопента[б]пірол-2-карбонову кислоту замість початкового алкілювання 9-бром-3-хлор-10,11-дигідро-6H-нафто[2,3-c]хромен-8(9H)-ону. Реакції в процесі синтезу
- 10 трет-бутил-2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]октагідроциклопента[б]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилату дали подібні виходи продукту, як і при синтезі трет-бутил-(2R)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-3,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилату.
- 15 MS (ESI) m/z 774,1 $[M + H]^+$.

Приклад PN



трет-бутил 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилат



метил-((1R)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат

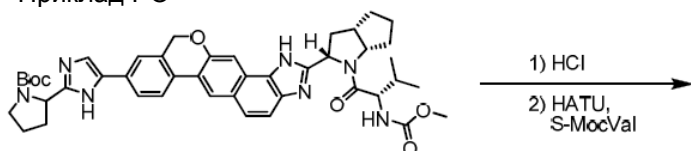
Метил-((1R)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат

До розчину трет-бутил-2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилату (0,128 г, 0,165 ммоль) в суміші CH₂Cl₂ (1,6 мл) і MeOH (0,33 мл) додали HCl (4 М в 1,4-діоксані, 1,24 мл, 4,9 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години і концентрували досуха.

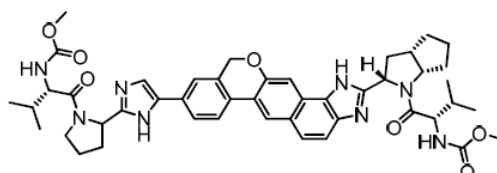
Проміжний продукт розчинили в CH₂Cl₂ (1,6 мл). Потім до розчину додали (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтову кислоту (0,052 г, 0,25 ммоль) і DIPEA (0,087 мл, 0,496 ммоль). Реакційну суміш охолодили до -40°C (зовнішня температура, MeCN/CO₂(s) баня). Потім додали COMU (0,113 г, 0,265 ммоль) і розчин залишали нагріватися до 0°C протягом 1,5 години. Після завершення за допомогою LCMS розчин розбавили DMF і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної HPLC (колонка Gemini, 10-47% MeCN/H₂O з 0,1% TFA) і бажані фракції з'єднали. Розчин концентрували доти, доки залишився водний шар, і повільно додавали водний розчин бікарбонату (насич.), поки розчин не став лужним. Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і фільтрували. Отриману тверду речовину сушили in vacuo, щоб отримати метил-((1R)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат (0,068 г, 48 %).

MS (ESI) m/z 865,7 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44-8,30 (m, 1H), 8,02-7,82 (m, 2H), 7,81-7,58 (m, 4H), 7,50-7,11 (m, 6H), 7,09-6,83 (m, 2H), 5,72-5,45 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,34-5,28 (m, 1H), 5,22 (s, 3H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,66 (d, 4H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,27-2,12 (m, 4H), 2,11-2,00 (m, 3H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,31-1,04 (m, 3H), 0,93 (d, 6H).

Приклад РО



трет-бутил 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідин-1-карбоксилат



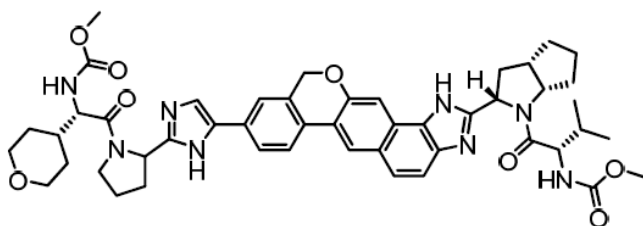
метил-((2S)-1-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

Метил-((2S)-1-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

До розчину трет-бутил-2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідин-1-карбоксилату (0,030 г, 0,039 ммоль) в суміші CH₂Cl₂ (0,39 мл) і MeOH (0,078 мл) додали HCl (4 М в 1,4-діоксані, 0,29 мл, 1,16 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин і концентрували досуха.

Проміжний продукт розчиняли в CH₂Cl₂ (0,39 мл). Потім до розчину додали (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанову кислоту (0,007 г, 0,043 ммоль) і DIPEA (0,020 мл, 0,116 ммоль). Додали HATU (0,018 г, 0,047 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі. Після завершення реакції розчин розбавили DMF і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної HPLC (колонка Gemini, 10-47% MeCN/H₂O з 0,1% TFA), бажані фракції з'єднали і ліофілізували, щоб отримати метил-((2S)-1-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат (0,010 г, 31%). MS (ESI) m/z 832,2 [M + H]⁺.

Приклад РР



метил-[(1S)-2-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил]карбамат

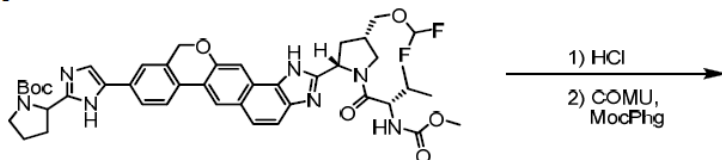
Метил-[(1S)-2-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-2-оксо-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил]карбамат

Цю сполуку отримали способом, аналогічним способу для отримання метил-((2S)-1-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамату, заміщаючи на (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)оцтову кислоту замість (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанової кислоти, щоб отримати метил-[(1S)-2-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-

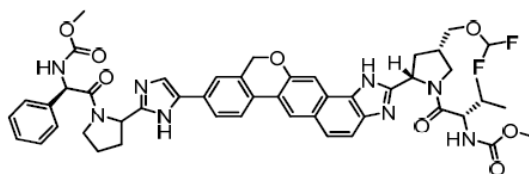
d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил]карбамат (0.039, 56%). MS (ESI) m/z 874,34 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 8,58 (s, 2H), 8,26-8,08 (m, 2H), 7,96-7,75 (m, 4H), 7,65-7,54 (m, 5H), 5,36-5,11 (m, 4H), 4,34-4,04 (m, 4H), 3,97-3,79 (m, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,53-3,44 (m, 2H), 2,68-2,47 (m, 4H), 2,32-2,02 (m, 7H), 1,95-1,82 (m, 3H), 1,77-1,54 (m, 4H), 1,49-1,24 (m, 5H), 1,10-0,99 (m, 3H), 0,92-0,85 (m, 4H).

Приклад PQ



трет-бутил 2-[5-(2-((2S,4S)-4-[(диформетокси)метил]-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат



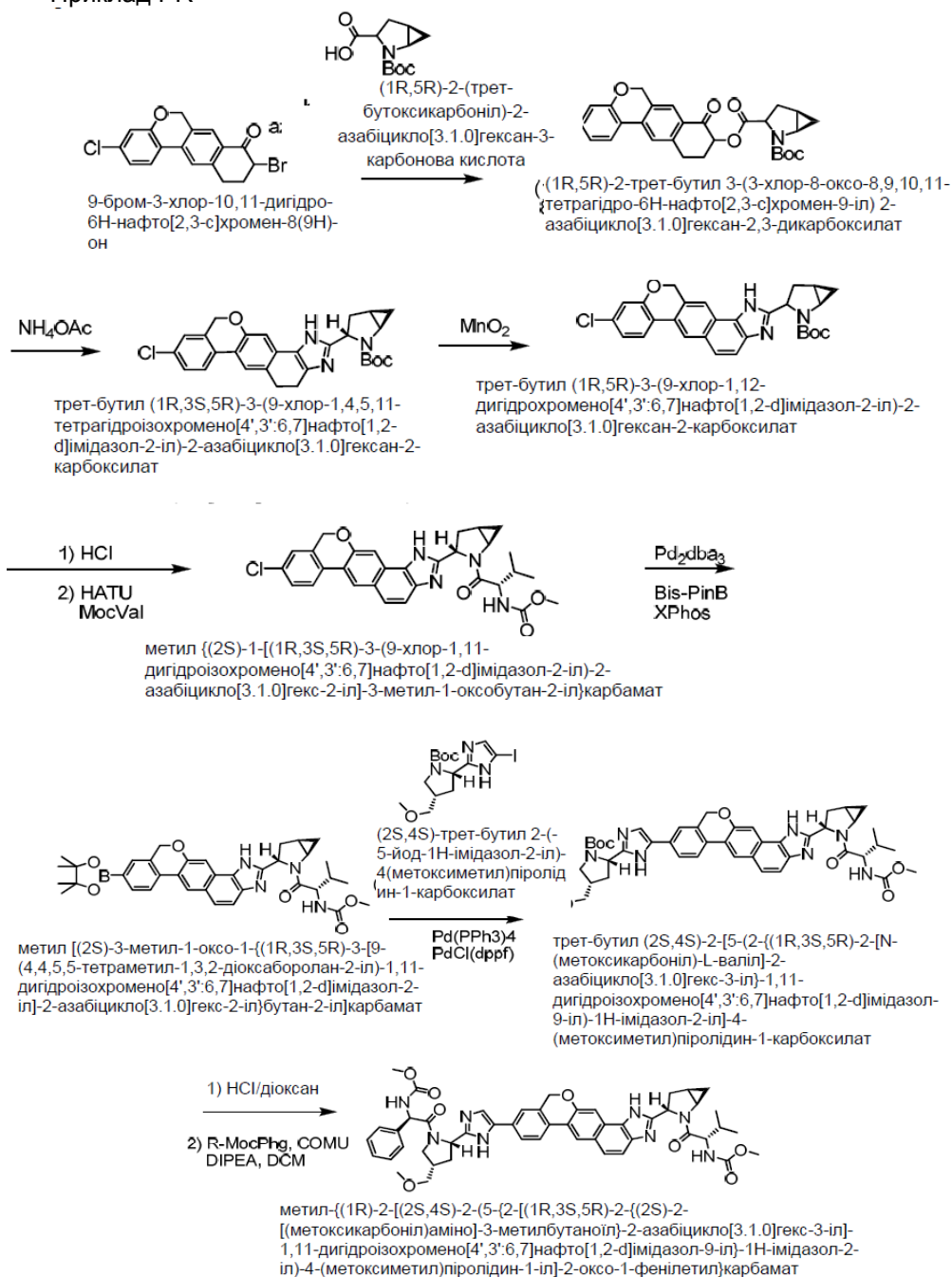
метил {(1R)-2-[5-(2-((2S,4S)-4-[(диформетокси)метил]-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноіл)піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил]карбамат

Трет-бутил-2-[5-(2-((2S,4S)-4-[(диформетокси)метил]-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилат

Цю сполуку отримали способом, аналогічним способу для отримання трет-бутил-2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату, заміщаючи на (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((диформетокси)метил)піролідін-2-карбонову кислоту замість початкового алкілування 9-бром-3-хлор-10,11-дигідро-6H-нафто[2,3-c]хромен-8(9H)-ону. Реакції в процесі синтезу трет-бутил-2-[5-(2-((2S,4S)-4-[(диформетокси)метил]-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто [1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату дали подібні виходи продукту, як при синтезі трет-бутил-2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]октагідроциклопента[b]пірол-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-карбоксилату. MS (ESI) m/z 815,04 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,96-7,85 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50-7,38 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,46 (t, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,39-5,36 (m, 1H), 5,31-5,28 (m, 2H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,13-4,02 (m, 3H), 3,75-3,62 (m, 7H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 2H), 2,23-2,09 (m, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 0,87 (dd, 6H).

Приклад PR



Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-2-азабікло[3.1.0]гекс-3-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

Цю сполуку отримали способом, аналогічним способу для отримання трет-бутил-(2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл]-3,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилату, заміщаючи на (1R,5R)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабікло[3.1.0]гексан-3-карбонову кислоту замість початкового алкілювання 9-бром-3-хлор-10,11-дигідро-6H-нафто[2,3-с]хромен-8(9H)-ону і, заміщаючи на (2S,4S)-трет-бутил-2-(5-йод-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат замість реакції з'єднання Судзукі-Майяра. Реакції в процесі синтезу трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-2-азабікло[3.1.0]гекс-3-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату дали подібні виходи продукту, як і при синтезі трет-бутил-(2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]піролідін-2-іл]-3,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-карбоксилату MS (ESI) m/z 791,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

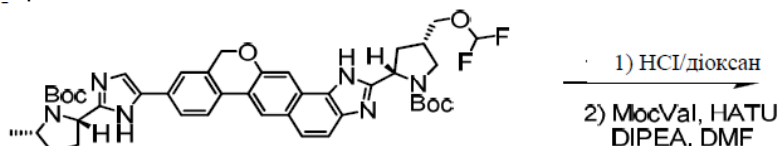
Метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(1R,3S,5R)-2-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-2-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат

До розчину трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-2-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (0,060 г, 0,076 ммоль) в суміші CH₂Cl₂ (0,76 мл) і MeOH (0,15 мл) додали HCl (4 М в 1,4-діоксані, 0,570 мл, 2,28 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували досуха.

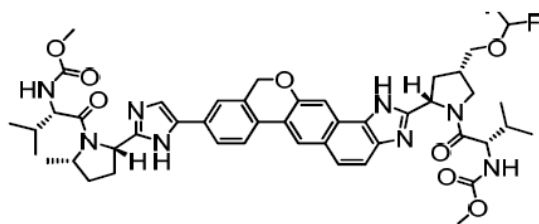
Проміжний продукт розчинили в CH₂Cl₂ (0,76 мл). До розчину додали (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтову кислоту (0,024 г, 0,114 ммоль) і DIPEA (0,040 мл, 0,228 ммоль). Реакційну суміш охолодили до -40°C (зовнішня температура, MeCN/CO₂ (s) баня). Потім додали COMU (0,052 г, 0,122 ммоль) і розчин залишали нагріватися до 0°C протягом 1,5 години. Після завершення за шляхом LCMS, розчин розбавили DMF і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної HPLC (колонка Gemini, 10-45% MeCN/H₂O з 0,1% TFA) і ліофілізували, щоб отримати метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(1R,3S,5R)-2-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-2-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил}карбамат (0,028 г, 42 %). MS (ESI) m/z 881,8 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45-8,33 (m, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 7,91-7,75 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59-7,34 (m, 6H), 7,09-6,91 (m, 2H), 5,62-5,38 (m, 2H), 5,29 (t, 1H), 5,24-5,09 (m, 3H), 4,61 (d, 1H), 4,37-4,26 (m, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,69-3,56 (m, 6H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,63-2,50 (m, 2H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,29-2,13 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 3H), 1,19-1,10 (m, 1H), 1,03-0,78 (m, 7H).

Приклад PS



трет-бутил (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл}-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-[(диформетокси)метил]піролідін-1-карбоксилат



метил {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(диформетокси)метил]-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл}-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-[(диформетокси)метил]піролідін-1-карбоксилат

Цю сполуку отримали способом, аналогічним способу для отримання трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату, заміщаючи на (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-карбову кислоту замість початкового алкілювання 3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5H-дibenzo[c,g]хромен-8(9H)-ону і, заміщаючи на (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-[(диформетокси)метил]піролідін-2-карбову кислоту замість іншого алкілювання у послідовності. Реакцій в процесі синтезу трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл}-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-[(диформетокси)метил]піролідін-1-

карбоксилату дали подібні виходи продукту, як і при синтезі трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату. MS (ESI) m/z 772,03 [M + H]⁺.

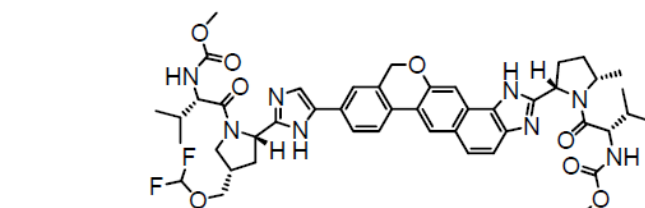
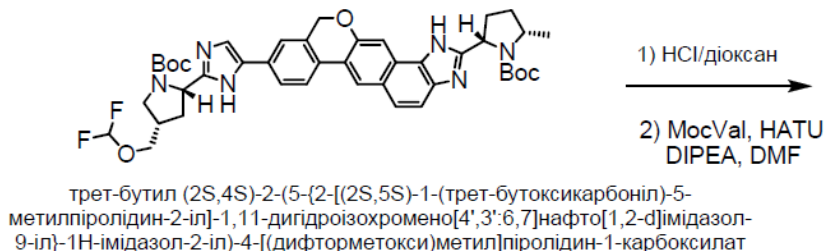
5 Метил-((2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(дифторметокси)метил]-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

10 До розчину трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-[(дифторметокси)метил]піролідін-1-карбоксилату (0,081 г, 0,105 ммоль) в суміші CH₂Cl₂ (1,05 мл) і MeOH (0,210 мл) додали HCl (4 М в 1,4-діоксані, 0,788 мл, 3,15 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували досуха.

15 Проміжний продукт розчинили в CH₂Cl₂ (1,05 мл). До розчину додали (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанову кислоту (0,040 г, 0,231 ммоль) і DIPEA (0,055 мл, 0,315 ммоль). Додали HATU (0,176 г, 0,462 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі. Після завершення реакції розчин розбавили DMF і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної HPLC (колонка Gemini, 10-45 % MeCN/H₂O з 0,1% TFA) і бажані фракції з'єднали. Розчин концентрували доти, доки залишався водний шар, і повільно додавали водний розчин бікарбонату (насич.), поки розчин не став лужним. Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і фільтрували. Отриману тверду речовину сушили in vacuo, щоб отримати метил-((2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(дифторметокси)метил]-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат (0,025 г, 27%). MS (ESI) m/z 886,1 [M + H]⁺.

25 ¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49-8,25 (m, 2H), 8,08-7,82 (m, 2H), 7,79-7,27 (m, 5H), 6,45 (t, 1H), 5,36-5,26 (m, 1H), 5,22-5,07 (m, 3H), 4,78-4,49 (m, 2H), 4,45-4,19 (m, 3H), 4,16-4,05 (m, 2H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,8 5-3,71 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,69-2,49 (m, 2H), 2,42-2,26 (m, 2H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,07-1,87 (m, 3H), 1,51 (d, 2H), 1,34-1,20 (m, 2H), 1,17-0,76 (m, 12H).

30 Приклад РТ



метил ((2S)-1-[(2S,4S)-4-[(дифторметокси)метил]-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-5-метил-піролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

35 Метил-((2S)-1-[(2S,4S)-4-[(дифторметокси)метил]-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

Цю сполуку отримали способом, аналогічним способу для отримання трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату, заміщаючи на (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-

((дифторметокси)метил)піролідін-2-карбонову кислоту замість початкового алкілюванням 3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-8(9Н)-ону і, заміщаючи на (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-карбонову кислоту замість іншого алкілювання в послідовності. Реакцій в процесі синтезу трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл}-1Н-імідазол-2-іл)-4-[(дифторметокси)метил]піролідін-1-карбоксилату дали подібні виходи продукту, як і при синтезі трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено [4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату. MS (ESI) m/z 772,31 [M + H]⁺.

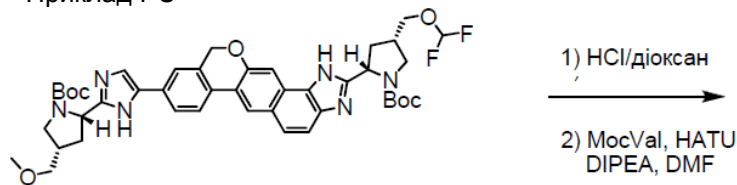
Метил-[(2S)-1-[(2S,4S)-4-[(дифторметокси)метил]-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1Н-імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат

До трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-4-[(дифторметокси)метил]піролідін-1-карбоксилату (0,057 г, 0,074 ммоль) в суміші CH₂Cl₂ (0,739 мл) і MeOH (0,148 мл) додали HCl (4 М в 1,4-діоксані, 0,555 мл, 2,218 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували досуха.

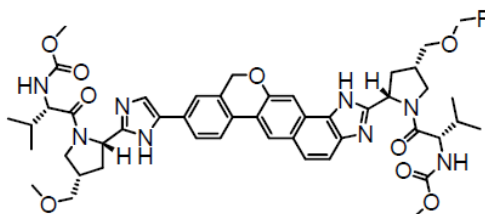
Проміжний продукт розчинили в CH₂Cl₂ (0,739 мл). До розчину додали (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанову кислоту (0,028 г, 0,163 ммоль) і DIPEA (0,039 мл, 0,222 ммоль). Додали HATU (0,124 г, 0,325 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі. Після завершення реакції розчин розбавили DMF і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної HPLC (колонка Gemini, 10-46% MeCN/H₂O з 0,1% TFA), бажані фракції з'єднали і ліофілізували, щоб отримати метил-[(2S)-1-[(2S,4S)-4-[(дифторметокси)метил]-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1Н-імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат (0,011 г, 17%). MS (ESI) m/z 886,1 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 8,67-8,51 (m, 1H), 8,26-8,11 (m, 1H), 8,04-7,75 (m, 3H), 7,69-7,58 (m, 2H), 6,43 (t, 1H), 5,41-5,15 (m, 4H), 4,48-3,90 (m, 6H), 3,82 (s, 1H), 3,71-3,57 (m, 5H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,20-3,01 (m, 2H), 2,92-2,63 (m, 3H), 2,60-2,25 (m, 4H), 2,15-1,86 (m, 4H), 1,57 (d, 3H), 1,24 (d, 2H), 1,07 (dd, 2H), 0,98-0,77 (m, 9H).

Приклад PU



трет-бутил (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-[(дифторметокси)метил]піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат



метил [(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(дифторметокси)метил]-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-[(дифторметокси)метил]піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

Цю сполуку отримали способом, аналогічним способу для отримання трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-

(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату, заміщаючи на (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідин-2-карбонову кислоту замість початкового алкілюванням 3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5H-дibenзо[с,g]хромен-8 (9H)-ону, і заміщаючи на (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((диформетокси)метил)піролідин-2-карбонову кислоту замість іншого алкілювання у послідовності. Реакцій в процесі синтезу трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((диформетокси)метил)піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату дали подібні виходи продукту, як і при синтезі трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату. MS (ESI) m/z 801,1 [M + H]⁺.

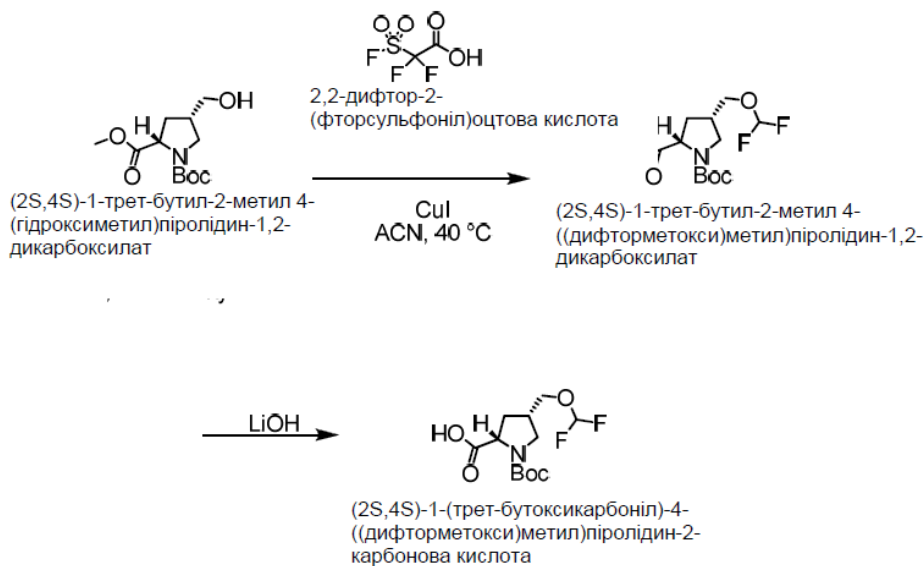
Метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(диформетокси)метил]-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

До трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-[(диформетокси)метил]піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату (0,092 г, 0,115 ммоль) в суміші CH₂Cl₂ (1,15 мл) і MeOH (0,230 мл) додали HCl (4 М в 1,4-діоксані, 0,862 мл, 3,446 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували досуха.

Проміжний продукт розчинили в CH₂Cl₂ (1,149 мл). До розчину додали (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутанову кислоту (0,044 г, 0,253 ммоль) і DIPEA (0,060 мл, 0,345 ммоль). Додали HATU (0,192 г, 0,505 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі. Після завершення реакції розчин розбавили DMF і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної HPLC (колонка Gemini, 10-45% MeCN/H₂O з 0,1% TFA) і бажані фракції з'єднали. Розчин концентрували доти, доки залишався водний шар, і повільно додавали водний розчин бікарбонату (насич.), доки розчин не став лужним. Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і фільтрували. Отриману тверду речовину сушили in vacuo, щоб отримати метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(диформетокси)метил]-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідин-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат (0,042 г, 40%). MS (ESI) m/z 916,30 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55-8,25 (m, 1H), 8,15-7,85 (m, 2H), 7,83-7,26 (m, 5H), 6,44 (t, 1H), 5,37-5,02 (m, 4H), 4,47-4,35 (m, 1H), 4,33-4,18 (m, 3H), 4,15-3,90 (m, 3H), 3,81-3,45 (m, 11H), 3,39 (s, 3H), 2,90-2,27 (m, 5H), 2,22-1,92 (m, 4H), 1,12-0,73 (m, 13H).

Приклад PX

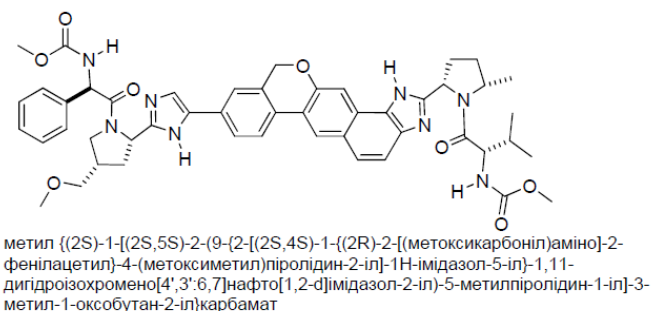
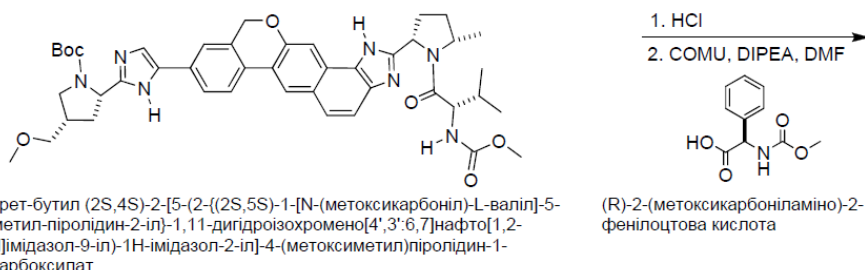


(2S,4S)-1-(трет-бутил-2-метил-4-((диформетокси)метил)піролідин-1,2-дикарбоксилат 100-мл круглодонну колбу наповнили (2S,4S)-1-(трет-бутил-2-метил-4-(гідроксиметил)піролідин-1,2-дикарбоксилатом (3,33 г, 12,84 ммоль), CuI (0,489 г, 2,56 ммоль) і безводним ацетонітрилом (57,1 мл). Реакційну суміш нагрівали до 45 °C (зовніш. масляна баня). Додавали 2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)оцтову кислоту (2,655 мл, 25,68 ммоль) при 45°C

протягом 30 хвилин за допомогою шприцевого насосу. Реакційну суміш нагрівали протягом 30 хвилин. Після завершення реакції, яку контролювали за допомогою TLC, реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і концентрували in vacuo. Неочищений залишок розчинили в EtOAc і промили бікарбонатом натрію (водн.). Шар бікарбонату двічі екстрагували назад етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (від 10 до 40% EtOAc/гексанів), щоб отримати (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-((дифторметокси)метил)піролідін-1,2-дикарбоксилат (2,41 г, 61%). MS (ESI) m/z 210,21 [M + H - Boc]⁺.

(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((дифторметокси)метил)піролідін-2-карбонова кислота
До розчину (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-((дифторметокси)метил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (2,41 г, 7,79 ммоль) в суміші THF (39 мл) і MeOH (15,6 мл) додали LiOH (2,5 M водний, 15,6 мл, 38,9 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. По завершенні реакції шляхом TLC реакційну суміш підкислили водним HCl (1N). Бажаний продукт екстрагували CH₂Cl₂ (3x). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували, щоб отримати (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((дифторметокси)метил)піролідін-2-карбонову кислоту (2,4 г, 99%). MS (ESI) m/z 294,96 [M - H]⁻. ¹H-NMR: 400 МГц, (ацетон-d₆) δ (суміш ротамерів): 6,50 (t, 1H), 4,36-4,17 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, 1H), 2,72-2,41 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Приклад PY

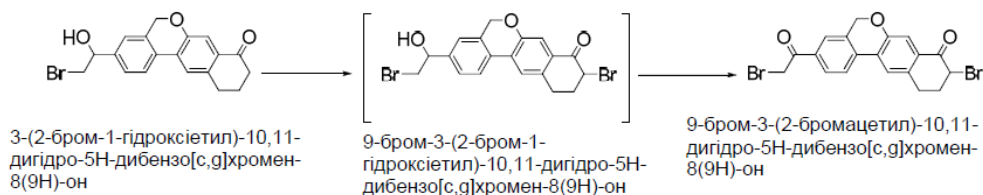


Метил-((2S)-1-((2S,5S)-2-(9-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-((метоксикарбоніл)аміно)-2-фенілацетил)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

Розчин трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (150 мг, 0,19 ммоль) в 1,25 N HCl в EtOH (3 мл) перемішували протягом ночі, потім нагрівали до 50°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчинили в DMF (2 мл). До цього розчину додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (52 мг, 0,25 ммоль) і COMU (90 мг, 0,21 ммоль). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (0,099 мл, 0,57 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш гасили 1N HCl (0,200 мл) і очистили за допомогою HPLC. Після ліофілізації сіль TFA розчинили в EtOAc і промили насиченим NaHCO₃. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Потім вільну основу розчинили в MeCN/H₂O і ліофілізували, щоб отримати метил-((2S)-1-((2S,5S)-2-(9-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-((метоксикарбоніл)аміно)-2-фенілацетил)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат (65 мг, 39%). LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₉H₅₄N₈O₈: 882,4;

спостерігали $[M + 1]^+$: 884,1. Діагностичні піки при NMR 1H NMR (CD_3OD): 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91-7,01 (m, 10H), 3,62 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

Приклад PY-1

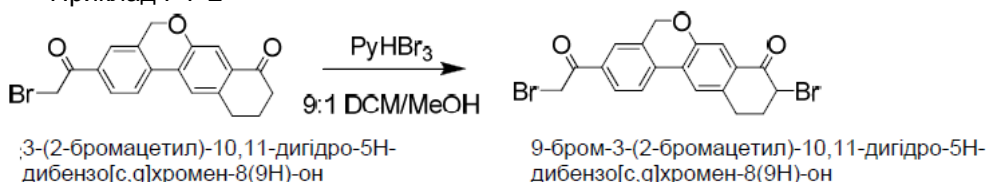


9-бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он

До 3-(2-бром-1-гідроксіетил)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-ону (20,3 г, 54,4 ммоль) у DCM (365 мл) додали MeOH (22 мл) і трибромід піридинію (18,24 г, 57,0 ммоль). Через 2 години додали воду (100 мл) і після короткого перемішування шари розділили і нижній органічний шар зібрали. Потім органічний шар промили 1 М HCl (100 мл) і нижній органічний шар, що містить 9-бром-3-(2-бром-1-гідроксіетил)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он, зібрали. 400 МГц 1H -NMR ($CDCl_3$) 7,75 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,73 (dd, J = 4,1, 4,1 Гц, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 2H), C-OH не спостерігали.

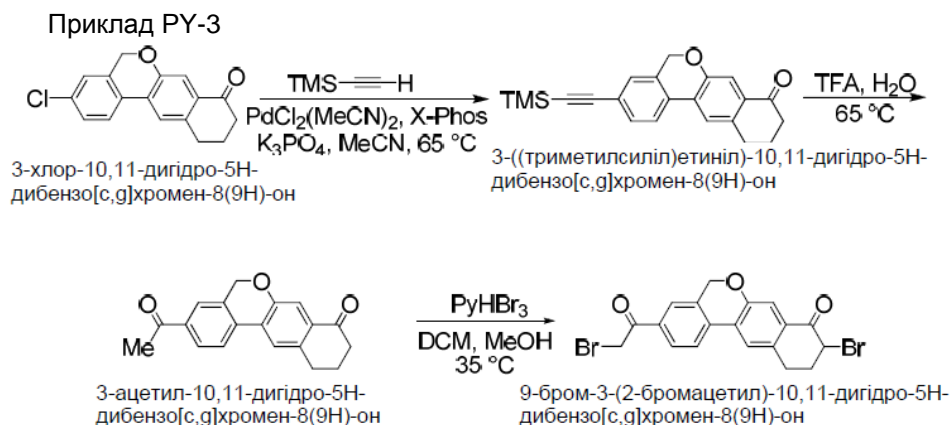
До 9-бром-3-(2-бром-1-гідроксіетил)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-ону (прибл. 54,4 ммоль) у DCM (365 мл) додали бікарбонат натрію (5,45 г), бромід натрію (6,14 г), TEMPO (16,55 мг) і воду (60 мл). Розчин охолоджували між 0-5 °C і додали 6% розчин гіпохлориту натрію (91,5 мл). Через 1 годину додали ізопропіловий спирт (20 мл) і реакційну суміш нагріли до кімнатної температури. Перемішування припинили, шари розділили і нижній органічний шар зібрали і концентрували, видаливши приблизно 345 г розчинника. Суспензію фільтрували і осад на фільтрі промили 50 мл води і потім 50 мл DCM (попередньо охолодженого до 5 °C). Тверду речовину зібрали і сушили у вакуумі, щоб отримати 9-бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он (18,6 г, 76% вихід). 400 МГц 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1, 4,1 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 2H); 100 МГц ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 190,4, 189,6, 154,2, 136,6, 134,1, 133,9, 132,9, 131,8, 129,3, 127,2, 125,6, 124,2, 123,3, 117,0, 68,1, 49,9, 31,8, 30,4, 25,5.

Приклад PY-2



9-бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он

Суміш 3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-ону (2,58 г, 6,95 ммоль), трибромиду піридинію (2,56 г, 8,0 ммоль), дихлорметану (22 мл) і метанолу (2,5 мл) перемішували при температурі приблизно 20°C протягом 3 годин, щоб отримати суспензію. Продукт, що випав в осад, фільтрували, промили дихлорметаном (10 мл) і сушили у вакуумній сушильній шафі при 40°C, щоб отримати 9-бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он (2,62 г, 84% вихід). 400 МГц 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1, 4,1 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 2H).



3-((триметилсиліл)етиніл)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он

300 мл колбу, обладнану верхньою мішалкою і зворотним холодильником, в атмосфері азоту наповнили 3-хлор-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-оном (10,0 г, 35,12 ммоль), порошкоподібним безводним трикалійфосфатом (22,4 г, 105,4 ммоль), XPhos (1,34 г, 2,81 ммоль) і $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (364 мг, 1,40 ммоль). Додали ацетонітрил (140 мл) з наступним додаванням TMSацетилену (18 мл, 141 ммоль). Суміш нагріли до 65 °С. Після 6 годин, реакцію вважали завершеною, і суміш охолодили до 20 °С. Суміш фільтрували через пористу лійку, і осад на фільтрі промили ацетонітрилом. Фільтрат концентрували до близько 150 мл при зниженому тиску і екстрагували гептаном (50 мл, 3x100 мл). N-ацетил-цистеїн (15 г) додали до ацетонітрилової фази, і суміш перемішували протягом 5 годин при 45 °С. Суміш охолодили до кімнатної температури, фільтрували через пористу лійку, і осад на фільтрі промили ацетонітрилом. Фільтрат концентрували до близько 120 мл при зниженому тиску. Додали воду (120 мл) і суміш перемішували протягом 40 хвилин при 45 °С, потім охолодили до температури навколишнього середовища. Через 30 хвилин суміш фільтрували через пористу лійку, щоб отримати 3-((триметилсиліл)етиніл)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он (4,07 г, 33,4% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини: 400 МГц ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,65 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 2H), 0,26 (s, 9H).

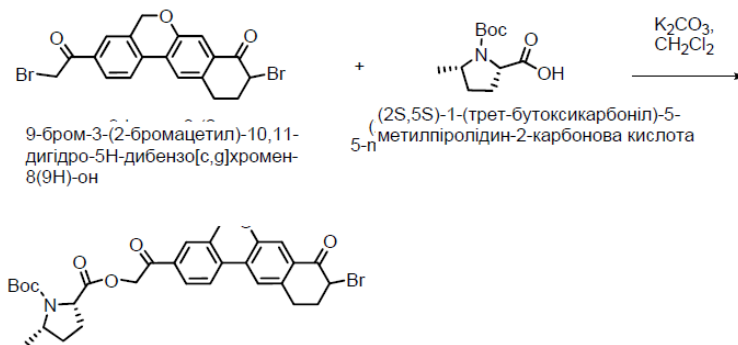
3-ацетил-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он

20 мл флакон з мішалкою наповнили 3-((триметилсиліл)етиніл)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-оном (850 мг, 2,44 ммоль) і мурашиною кислотою (9,8 мл). Розчин нагріли до 65 °С. Через 3 годин реакцію вважали завершеною. Суміш концентрували при зниженому тиску, отриманий залишок помістили у CH_2Cl_2 і завантажили на попередньо упакований 25 г силікагелю картридж. Продукт очистили за допомогою хроматографії на попередньо упакованій 80 г силікагелю колонці з елюванням із градієнтом розчинника від 5% до 85% EtOAc/гексанів. Фракції, що містять продукт, з'єднали і концентрували, щоб отримати 3-ацетил-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он (616 мг, 86 %): 400 МГц ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,00-7,94 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,98 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,69-2,64 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 2H).

9-бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он

20 мл флакон з мішалкою наповнили 3-ацетил-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-оном (100 мг, 0,366 ммоль), 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3,4 мл) і трибромідом піридинію (246 мг, 0,769 ммоль). Розчин нагріли до 35 °С. Через 30 хвилин реакцію вважали завершеною. Суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили EtOAc (50 мл) і послідовно промили насиченим водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл), 2%-ним водним розчином NaHCO_3 (20 мл), водою (20 мл) і сольовим розчином (10 мл). Органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, щоб отримати 9-бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он (68 мг, 41 %): 400 МГц ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1, 4,1 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,59 - 2,46 (m, 2H).

Приклад PY-4



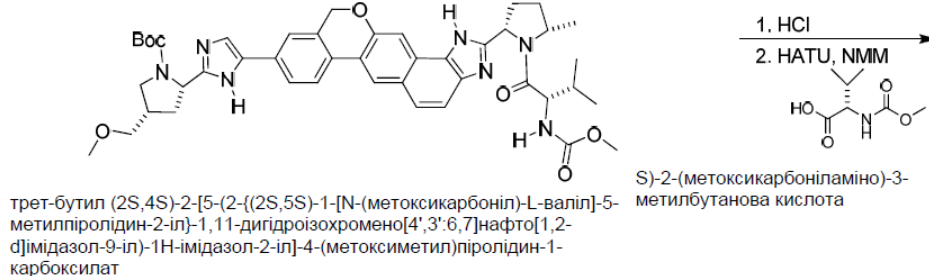
(2S,5S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-іл)-2-оксоетил)1-трет-бутил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

(2S,5S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-іл)-2-оксоетил)1-трет-бутил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

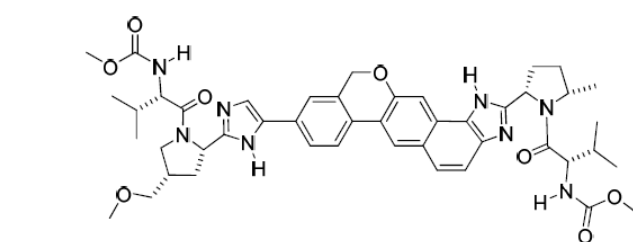
9-бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он (1,43 г, 3,17 ммоль) обробили розчином (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-карбонової кислоти (800 мг, 3,49 ммоль) у дихлорметані (14 мл) і K_2CO_3 (658 мг, 1,18 ммоль). Перемішану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, розбавили CH_2Cl_2 і екстрагували 3 рази. Органічну фазу промили сольовим розчином, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, щоб отримати (2S,5S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-іл)-2-оксоетил)1-трет-бутил-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (1,61 г, 84 %).

Цей синтез може бути використаний для різних сполук, описаних тут, включаючи сполуку за прикладом PY.

Приклад PZ



трет-бутил (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-(N-(метоксикарбоніл)-L-валіл)-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат



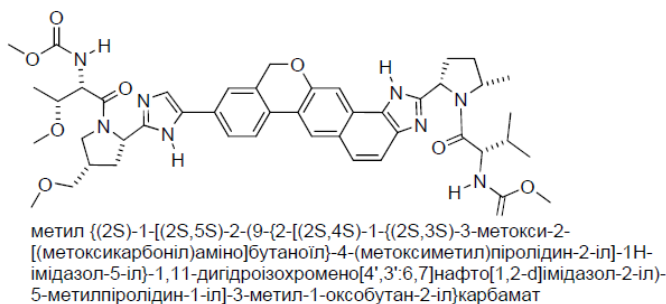
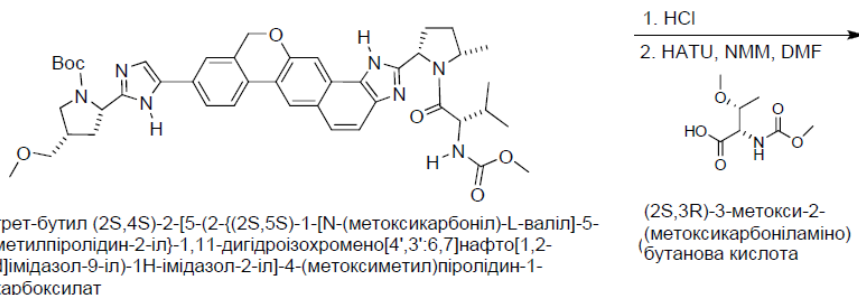
метил-((2S)-1-((2S,5S)-2-(9-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((метоксикарбоніл)аміно)-3-метилбутаноїл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1Н-імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

Метил-((2S)-1-((2S,5S)-2-(9-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((метоксикарбоніл)аміно)-3-метилбутаноїл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл)-1Н-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1Н-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (100 мг, 0,13 ммоль) в 1,25 N HCl в EtOH (3 мл) нагрівали до 50°C протягом 3 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутановою кислотою (34 мг, 0,20 ммоль), HATU (54 мг, 0,14 ммоль) і DMF (1,3 мл), потім додали крапля за краплею N-метилморфолін (0,043 мл, 0,39 ммоль). Через 3 години суміш гасили 1N HCl (0,100 мл) і потім

очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат (91 мг, 82%).

- 5 LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₆H₅₆N₈O₈: 848,4; спостерігали [M + 1]⁺: 850,2.
Приклад QA

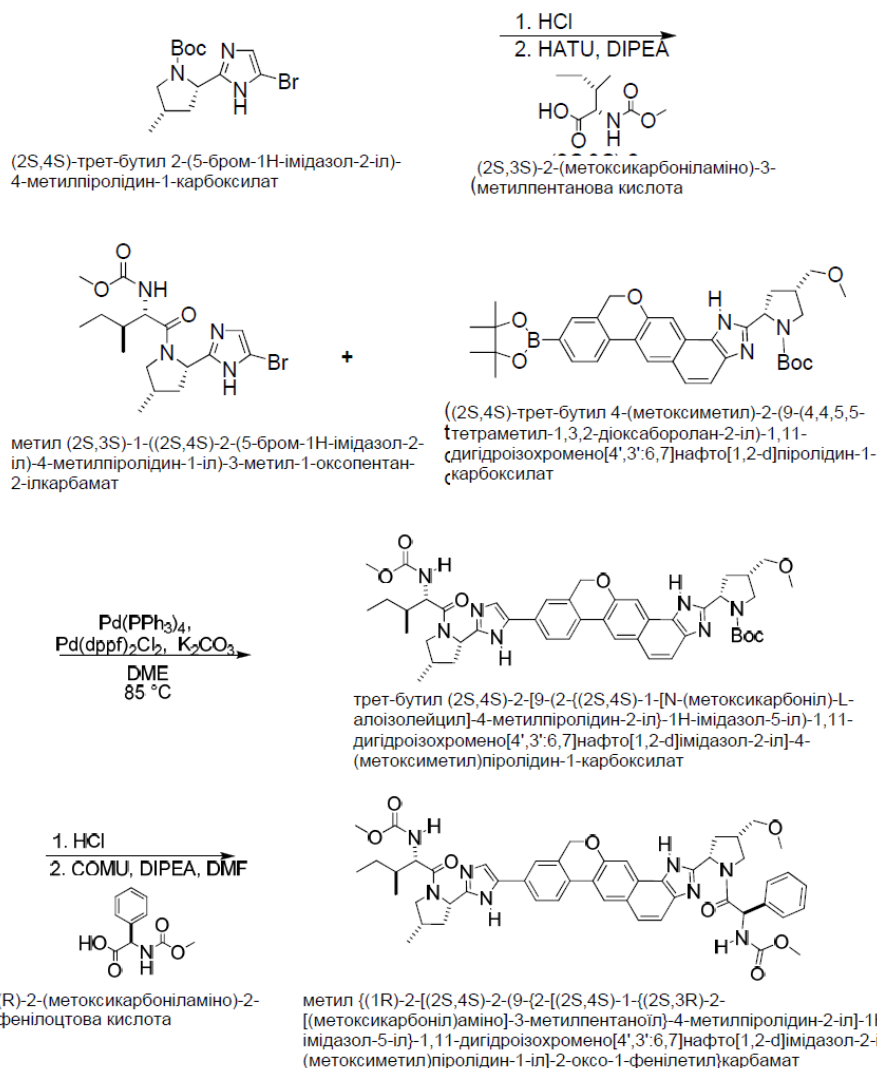


- 10 Метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-3-метокси-2-[(метоксикарбоніл)аміно]бутаноїл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

- 15 Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (119 мг, 0,15 ммоль) в 1,25 N HCl в EtOH (3 мл) нагрівали до 50 °C протягом 3 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбоніламіно)бутановою кислотою (43 мг, 0,23 ммоль), HATU (63 мг, 0,17 ммоль) і DMF (2 мл), потім додали крапля за краплею N-метилморфолін (0,050 мл, 0,45 ммоль). Через 3 годин суміш гасили 1N HCl (0,100 мл) і потім очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-3-метокси-2-[(метоксикарбоніл)аміно]бутаноїл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат (76 мг, 59%).

LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₆H₅₆N₈O₉: 864,4; спостерігали [M + 1]⁺: 866,1.

Приклад QB



Метил-(2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксопентан-2-ілкарбамат

- 5 (2S,4S)-трет-бутил-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (100 мг, 0,13 ммоль) в 1,25 N HCl в EtOH (15 мл) нагрівали до 50°C протягом 3 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (2S,3S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилпентановою кислотою (625 мг, 3,30 ммоль), HATU (1,05 г, 2,77 ммоль) і DMF (10 мл), потім додали крапля за краплею DIPEA (1,33 мл, 7,62 ммоль). Через 2 годин суміш вилили у насичений водний розчин NaHCO₃ і потім екстрагували етилацетатом (EtOAc). Органічну фазу промили послідовно 5% водним розчином LiCl і сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 30 до 90 % 10 % MeOH/EtOAc у гексанах), щоб отримати метил-(2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксопентан-2-ілкарбамат (932 мг, 81 %).

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-алоїзолейцил]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

- 20 (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]піролідін-1-карбоксилат (856 мг, 1,4 ммоль), метил-(2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксопентан-2-ілкарбамат (932 мг, 2,1 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (162 мг, 0,14 ммоль), PdCl₂(dppf)₂ (102 мг, 0,14 ммоль), і K₂CO₃ (2M в H₂O, 2,31 мл, 4,62 ммоль) з'єднали в DMSO (8 мл) і діоксанах (8 мл). Суміш дегазували з барботуванням аргонem протягом 10 хвилин, потім нагрівали до 95°C протягом 1 години. Після охолодження реакційну суміш розбавили EtOAc і промили послідовно насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар сушили над

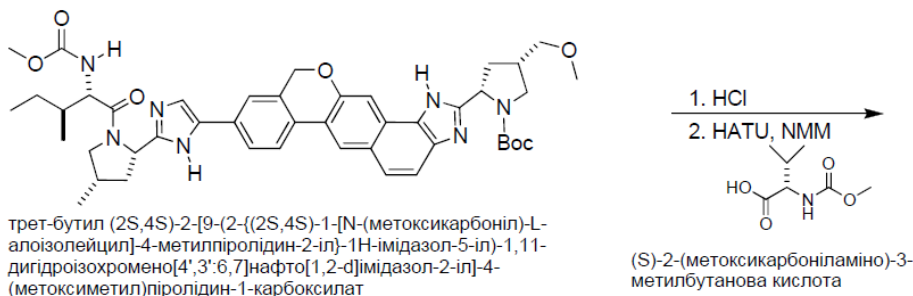
Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 1% до 20% MeOH/EtOAc), щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-алоізолейцил]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-

(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (701 мг, 62%).
Метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2S,3R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат

Розчин трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-алоізолейцил]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (218 мг, 0,27 ммоль) в 1,25 N HCl в EtOH (3 мл) нагрівали до 50°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчинили в DMF (3 мл). До цього розчину додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (73 мг, 0,35 ммоль) і COMU (127 мг, 0,30 ммоль). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (0,141 мл, 0,81 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш гасили 1N HCl (0,200 мл) і очищали за допомогою HPLC. Після ліофілізації сіль TFA розчинили в EtOAc і промили насиченим NaHCO₃. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Потім вільну основу розчинили в MeCN/H₂O і ліофілізували, щоб отримати метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2S,3R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксо-1-фенілетил)карбамат (121 мг, 50 %).

LCMS-ESI⁺: розраховано для C₅₀H₅₆N₈O₈: 896,4; спостерігали [M + 1]⁺: 897,5.

Приклад QC



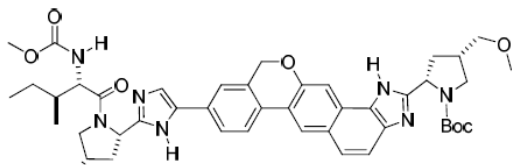
Метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2S,3R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-алоізолейцил]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (105 мг, 0,13 ммоль) в 1,25 N HCl в EtOH (3 мл) нагрівали до 50°C протягом 3 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутановою кислотою (32 мг, 0,18 ммоль), HATU (59 мг, 0,16 ммоль) і DMF (1,3 мл), потім додали крапля за краплею N-

- метилморфолін (0,043 мл, 0,39 ммоль). Через 3 години суміш гасили 1N HCl (0,100 мл) і потім очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат (80 мг, 71%).

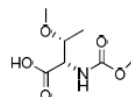
LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₇H₅₈N₈O₈: 862,4; спостерігали [M + 1]⁺: 864,2.

Приклад QD

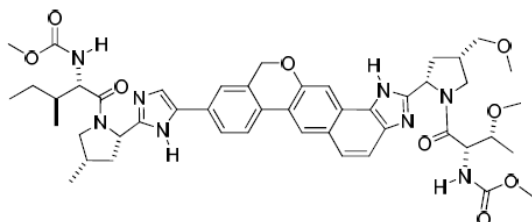


трет-бутил (2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-алоізолейцил]-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат

1. HCl
2. HATU, NMM, DMF



(2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбоніламіно)-бутанова кислота

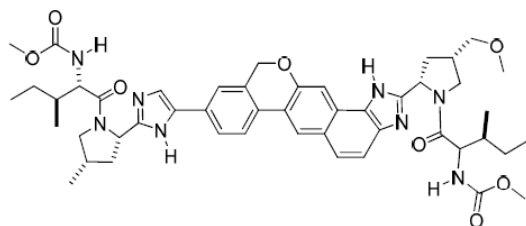
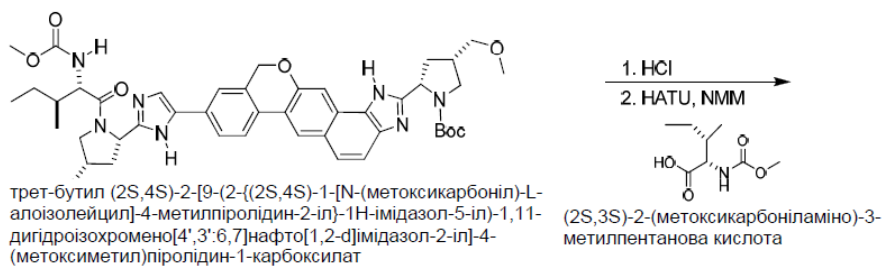


метил {(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-О-метил-L-алотреоніл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксопентан-2-іл}карбамат

- Метил-{(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-О-метил-L-алотреоніл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксопентан-2-іл}карбамат
- Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-алоізолейцил]-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилат (105 мг, 0,13 ммоль) в 1,25 N HCl в EtOH (3 мл) нагрівали до 50°C протягом 3 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбоніламіно)-бутановою кислотою (35 мг, 0,18 ммоль), HATU (59 мг, 0,16 ммоль) і DMF (1,3 мл), а потім додали крапля за краплею N-метилморфолін (0,043 мл, 0,39 ммоль). Через 3 години суміш гасили 1N HCl (0,100 мл) і потім очищали за допомогою HPLC, щоб отримати метил {(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-О-метил-L-алотреоніл]-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксопентан-2-іл}карбамат (92 мг, 81%).

LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₇H₅₈N₈O₉: 878,4; спостерігали [M + 1]⁺: 879,3.

Приклад QE



метил-((3R)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-4-метилпіролідин-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксопентан-2-іл)карбамат

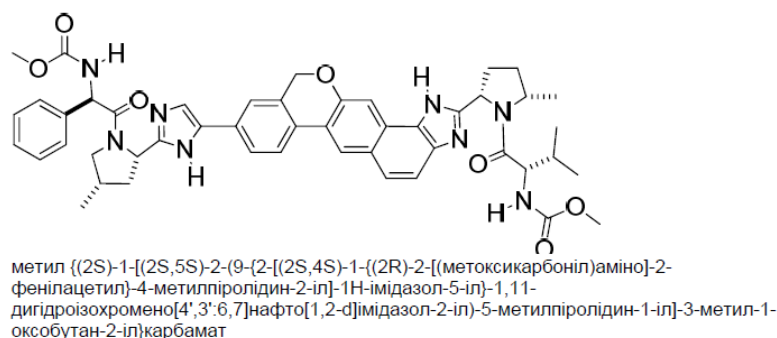
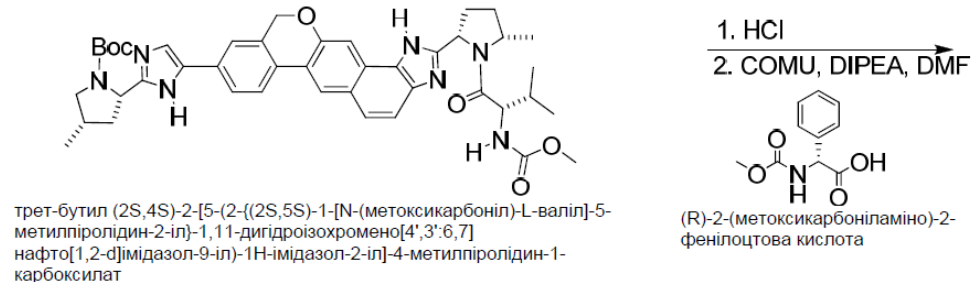
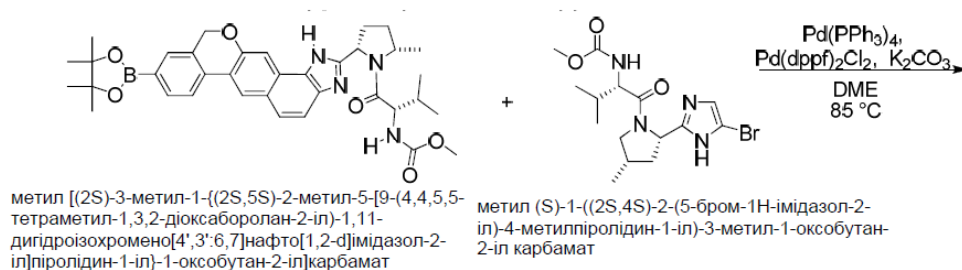
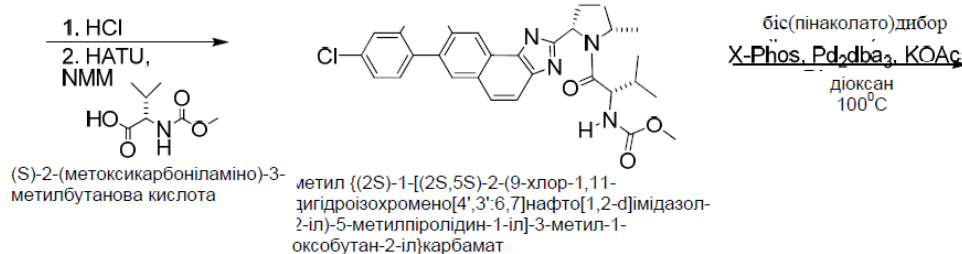
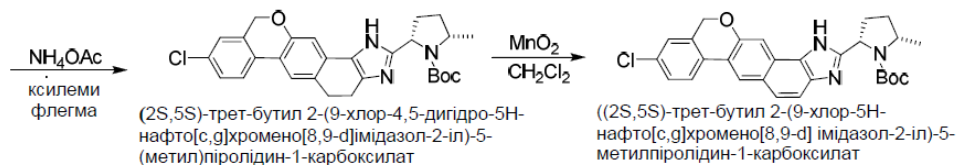
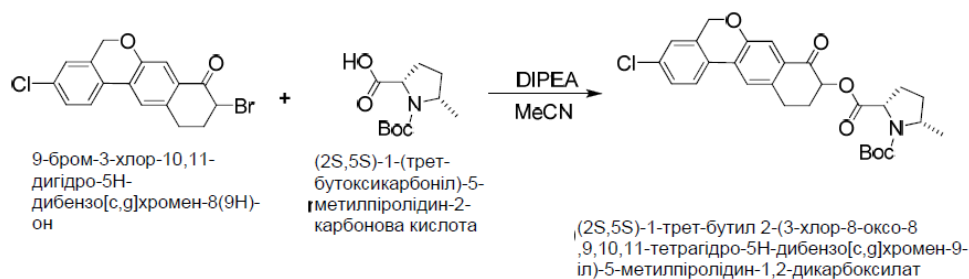
Метил-((3R)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-4-метилпіролідин-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-

5 дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксопентан-2-іл)карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-алоїзолейцил]-4-метилпіролідин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилат (105 мг, 0,13 ммоль) в 1,25 N HCl в EtOH (3 мл) нагрівали до 50°C протягом 3 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (2S,3S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилпентановою кислотою (34 мг, 0,18 ммоль), HATU (59 мг, 0,16 ммоль) і DMF (1,3 мл), потім додали крапля за краплею N-метилморфолін (0,043 мл, 0,39 ммоль). Через 3 години суміш гасили 1N HCl (0,100 мл) і потім очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-((3R)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилпентаноїл]-4-метилпіролідин-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксопентан-2-іл)карбамат (98 мг, 86 %).

LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₈H₆₀N₈O₈: 876,5; спостерігали [M + 1]⁺: 878,2.

Приклад QF



(2S,5S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-добензо[с,г]хромен-9-іл)-5-

метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат

До розчину 9-бром-3-хлор-10,11-дигідро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-ону (1,41 г, 3,88 ммоль) у MeCN (17 мл) додали (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-метилпіролідін-2-карбонову кислоту (980 мг, 4,27 ммоль) і DIPEA (1,49 мл, 8,54 ммоль). Після перемішування протягом 18 годин при 50°C, розчин розбавили EtOAc і промили послідовно 1N HCl, насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 10 до 30 % EtOAc/гексанів), щоб отримати (2S,5S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-добензо[с,г]хромен-9-іл)-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилат (1,63 г, 81 %).

(2S,5S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигідро-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-5-(метил)піролідін-1-карбоксилат

До (2S,5S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагідро-5Н-добензо[с,г]хромен-9-іл)-5-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилату (1,63 г, 3,18 ммоль) додали толуол (30 мл), 2-метоксіетанол (3 мл) і ацетат амонію (3,68 г, 77,1 ммоль), і розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. На наступний ранок, розчин охолодили до кімнатної температури, розбавили EtOAc і промили послідовно водою, насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 40 до 80% EtOAc/гексанів), щоб отримати (2S,5S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигідро-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-5-(метил)піролідін-1-карбоксилат (1,13 г, 72 %).

((2S,5S)-трет-бутил-2-(9-хлор-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат

До розчину (2S,5S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигідро-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-5-(метил)піролідін-1-карбоксилату (1,13 г, 2,3 ммоль) у CH₂Cl₂ (25 мл) додали MnO₂ (9,98 г, 115 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім фільтрували через целіт. Осад на фільтрі промили великою кількістю CH₂Cl₂ і MeOH і фільтрат концентрували при зниженому тиску, щоб отримати неочищений продукт ((2S,5S)-трет-бутил-2-(9-хлор-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилату (931 мг, 83 %).

Метил-((2S)-1-((2S,5S)-2-(9-хлор-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

(2S,5S)-трет-бутил-2-(9-хлор-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-карбоксилат (931 мг, 1,9 ммоль) в 1,25 N HCl в EtOH (8 мл) нагрівали до 50 °C протягом 3 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутановою кислотою (499 мг, 2,9 ммоль), HATU (795 мг, 2,1 ммоль) і DMF (10 мл), потім додали крапля за краплею N-метилморфолін (0,627 мл, 5,7 ммоль). Після перемішування протягом 1 годин реакційну суміш розбавили EtOAc і послідовно промили насиченим водним NaHCO₃, 5% LiCl і сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 50 до 100 % EtOAc/гексанів), щоб отримати метил-((2S)-1-((2S,5S)-2-(9-хлор-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат (950 мг, 91 %).

Метил-((2S)-3-метил-1-((2S,5S)-2-метил-5-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл)-1-оксобутан-2-іл)карбамат

До метил-((2S)-1-((2S,5S)-2-(9-хлор-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамату (950 мг, 1,74 ммоль) у діоксані (17 мл) додали біс(пінаколато)дйбор (662 мг, 2,61 ммоль), KOAc (512 мг, 5,22 ммоль), X-Phos (25 мг, 0,05 ммоль) і Pd₂dba₃ (80 мг, 0,08 ммоль). Розчин дегазували з N₂ протягом 10 хвилин, потім нагрівали до 90°C протягом 16 годин. Розчин охолодили до кімнатної температури, розбавили EtOAc, промили насиченим водним розчином NaHCO₃, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (від 30% до 75% градієнту 5% MeOH/EtOAc у гексані) дозволило отримати метил-((2S)-3-метил-1-((2S,5S)-2-метил-5-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл)-1-оксобутан-2-іл)карбамат (800 мг, 72%).

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат

До розчину [(2S)-3-метил-1-((2S,5S)-2-метил-5-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-

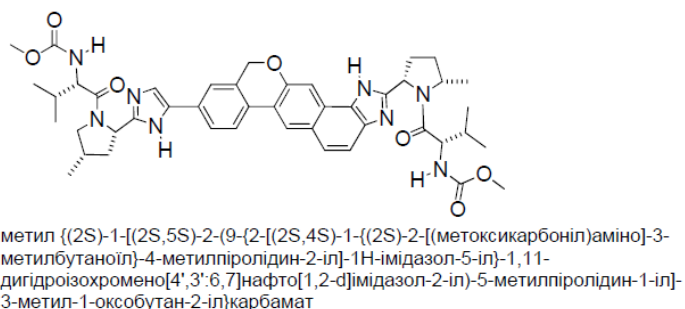
іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-1-оксобутан-2-іл]карбамату (269 мг, 0,42 ммоль), метил-(S)-1-((2S,4S)-2-(5-бром-1H-імідазол-2-іл)-4-метилпіролідін-1-іл)-3-метил-1-оксобутан-2-ілу карбамату (206 мг, 0,54 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (49 мг, 0,042 ммоль) і дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (31 мг; 0,042 ммоль) у DMSO (3 мл) і діоксанах (3 мл) додали розчин карбонату калію (2M у воді, 0,69 мл, 1,39 ммоль). Отриману суміш дегазували і потім нагрівали до 95°C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим бікарбонатом натрію і сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (від 1 до 20% MeOH/EtOAc), щоб отримати трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (202 мг, 63 %).

Метил-((2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-фенілацетил]-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат

Розчин трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилату (80 мг, 0,11 ммоль) в 1,25 N HCl в EtOH (2 мл) нагрівали до 50°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчинили в DMF (1,5 мл). До цього розчину додали розчин (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтової кислоти (29 мг, 0,14 ммоль) і COMU (52 мг, 0,12 ммоль). До отриманого розчину додали діізопропілетиламін (0,057 мл, 0,33 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш гасили 1N HCl (0,200 мл) і очистили за допомогою HPLC. Після ліофілізації сіль TFA розчинили в EtOAc і промили насиченим NaHCO₃. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Вільну основу розчинили в MeCN/H₂O і ліофілізували, щоб отримати метил-((2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-2-фенілацетил]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат (42 мг, 45%).

LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₈H₅₂N₈O₇: 852,4; спостерігали [M + 1]⁺: 854,2.

Приклад QG



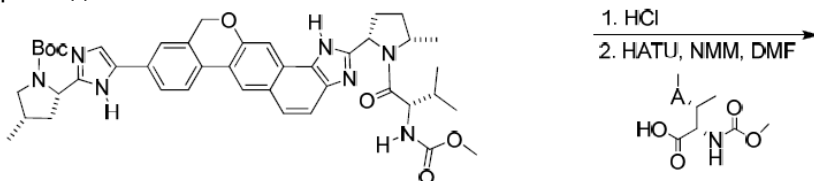
Метил-((2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл)-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат

Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (60 мг, 0,079 ммоль) в 1,25 N HCl в EtOH (2 мл) нагрівали при 50 °C протягом 3 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (S)-2-(метоксикарбоніламіно)-3-метилбутановою кислотою (21 мг, 0,12 ммоль), HATU (36 мг, 0,095 ммоль) і DMF (1,5 мл), потім додали крапля за краплею N-метилморфолін (0,027 мл, 0,24

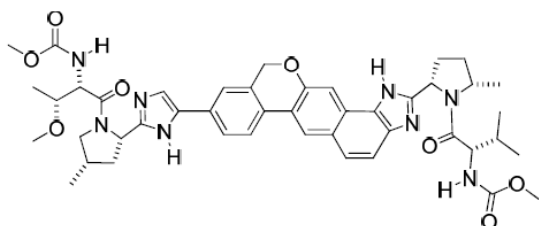
- ммоль). Через 3 години суміш гасили 1N HCl (0,100 мл) і потім очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат (33 мг, 51 %).

LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,4; спостерігали [M + 1]⁺: 820,2.

Приклад QH



трет-бутил (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат



метил {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат

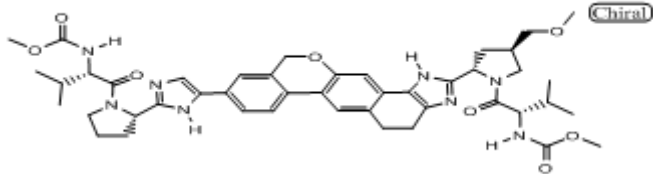
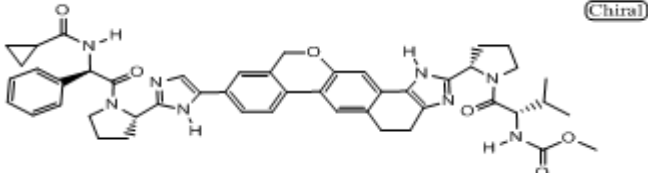
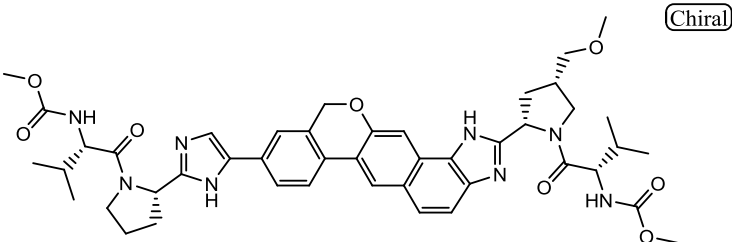
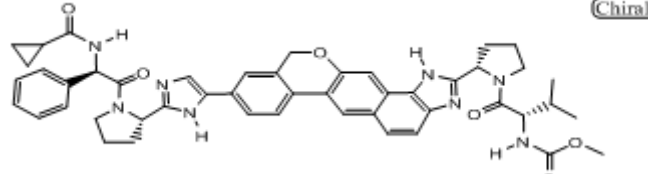
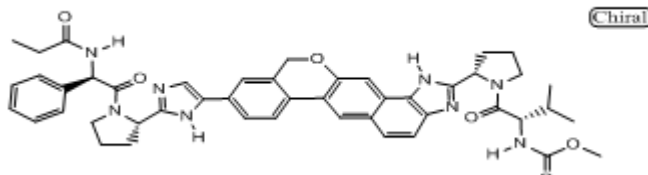
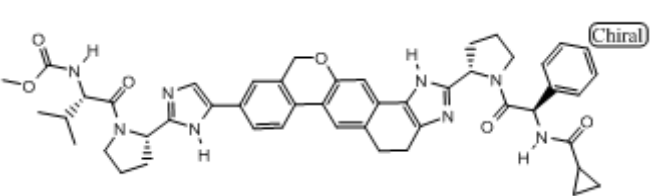
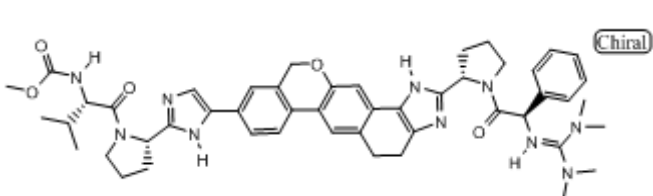
- Метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат
- Трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-L-валіл]-5-метилпіролідін-2-іл]-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-9-іл)-1H-імідазол-2-іл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилат (20 мг, 0,079 ммоль) в 1,25 N HCl в EtOH (2 мл) нагрівали при 50°C протягом 3 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок обробили (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбоніламіно)-бутановою кислотою (8 мг, 0,04 ммоль), HATU (12 мг, 0,03 ммоль) і DMF (0,5 мл), потім додали крапля за краплею N-метилморфолін (0,009 мл, 0,078 ммоль). Через 3 години суміш гасили 1N HCl (0,100 мл) і потім очистили за допомогою HPLC, щоб отримати метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]-4-метилпіролідін-2-іл]-1H-імідазол-5-іл)-1,11-дигідроізохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]імідазол-2-іл)-5-метилпіролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат (7,5 мг, 35%).

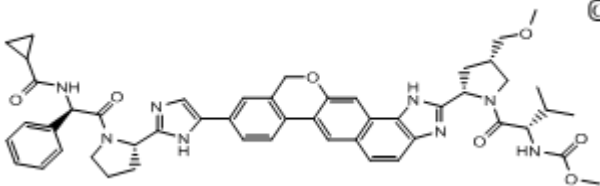
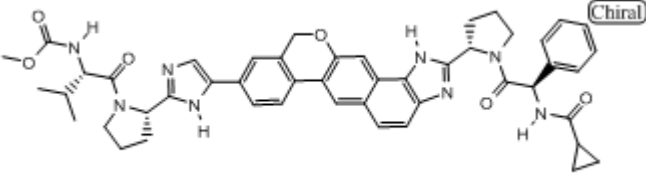
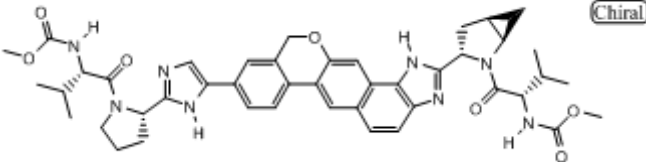
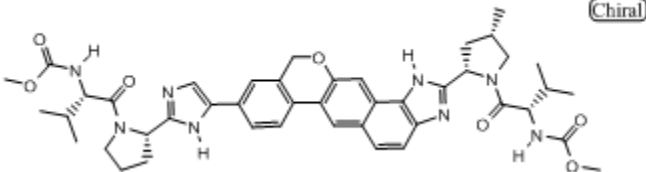
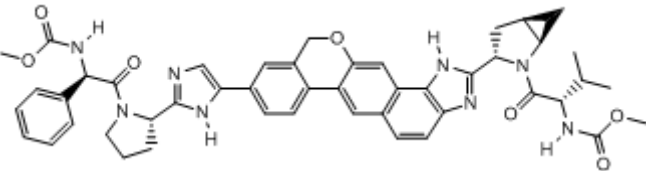
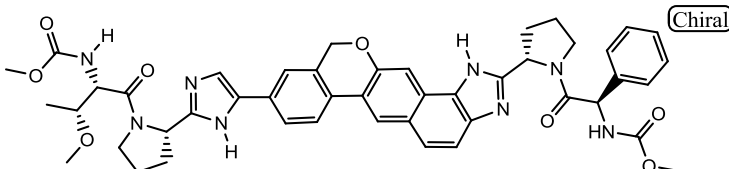
LCMS-ESI⁺: розраховано для C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,4; спостерігали [M + 1]⁺: 835,7.

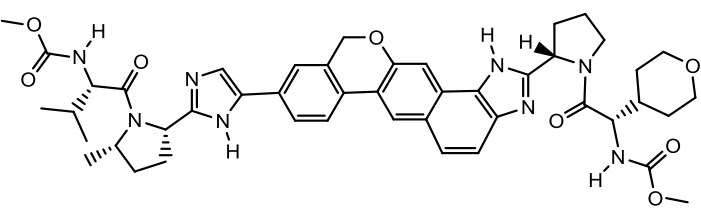
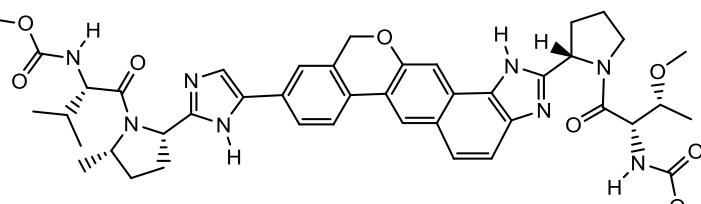
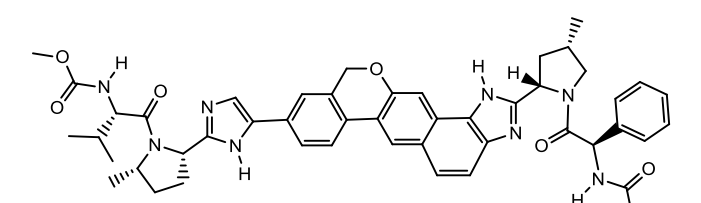
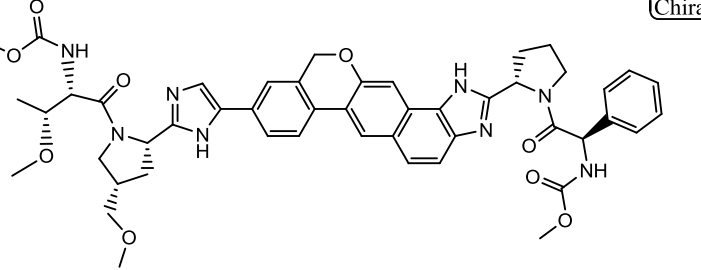
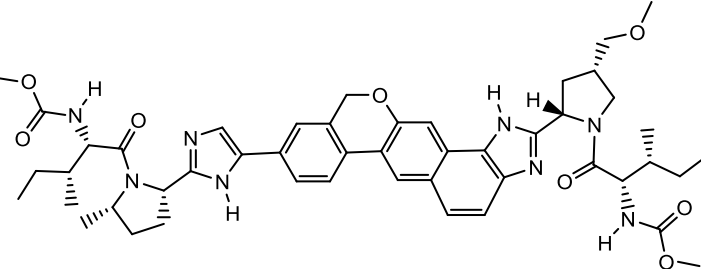
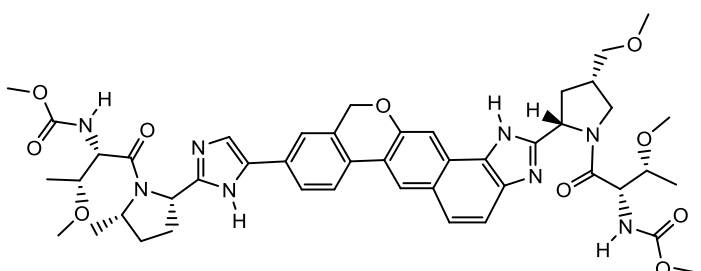
Сполуки 478-647

- Використовуючи способи, подібні до тих, що були описані в даному описі, отримали наступні сполуки за винаходом.

| № | Сполука | LCMS (спостерігали (M + H) ⁺) |
|-----|---------|--|
| 478 | | 879.4 |

| | | |
|-----|--|--------|
| 493 |  (Chiral) | 838.2 |
| 494 |  (Chiral) | 837.3 |
| 495 |  (Chiral) | 835.73 |
| 498 |  (Chiral) | 835.34 |
| 499 |  (Chiral) | 823.35 |
| 503 |  (Chiral) | 837.35 |
| 507 |  (Chiral) | 865.32 |

| | | |
|-----|--|--------|
| 510 |  | 880.0 |
| 516 |  | 836.04 |
| 518 |  | 803.2 |
| 526 |  | 806.11 |
| 536 |  | 838.29 |
| 588 |  | 842.10 |

| | | |
|-----|--|--------|
| 602 |  | 847.99 |
| 603 |  | 822.02 |
| 617 |  | 854.19 |
| 626 |  | 885.80 |
| 643 |  | 878.15 |
| 646 |  | 881.66 |

БІОЛОГІЧНІ АНАЛІЗИ

Вплив білків сироватки на активність реплікону: Аналізи реплікону проводилися в

нормальному середовищі для культивування клітин (DMEM + 10% FBS) з додаванням фізіологічних концентрацій людського сироваткового альбуміну (40 мг/мл) або α -кислого глікопротеїну (1 мг/мл). EC_{50} у присутності людських сироваткових білків порівнювалося з EC_{50} у нормальному середовищі для визначення кратного зрушення активності.

5 Цитотоксичність клітин MT-4: Клітини MT-4 обробляли серійними розведеннями сполук протягом п'ятиденного періоду. Життєздатність клітин вимірювалася наприкінці періоду обробки з використанням набору для аналізу життєздатності клітин "Promega CellTiter-Glo" та шляхом нелінійної регресії для обчислення CC_{50} .

10 Концентрація сполуки, пов'язана з клітинами при EC_{50} : Культури клітин huH-luc інкубували зі сполукою при концентраціях, що дорівнюють EC_{50} . У різні моменти часу (0 - 72 години), клітини промивали двічі холодним середовищем та екстрагували 85% ацетонітрилом; зразок середовища у кожній часовій точці також екстрагували. Екстракти клітин та середовища аналізували за допомогою LC/MS/MS для визначення молярної концентрації сполук у кожній фракції. Репрезентативні сполуки за винаходом засвідчили активність.

15 Розчинність і стабільність: Розчинність визначалася шляхом використання аліквоту 10 мМ вихідного розчину DMSO і приготування сполуки в кінцевій концентрації 100 мкМ у випробуваних розчинах середовищ (PBS, pH 7,4 і 0,1 N HCl, pH 1,5) із загальною концентрацією DMSO – 1 %. Випробувані розчини середовищ інкубували при кімнатній температурі при струшуванні протягом 1 години. Потім розчини будуть центрифугувати і відновлені супернатанти аналізуються за допомогою HPLC/UV. Розчинність буде розраховуватися шляхом порівняння кількості сполуки, виявленої в певному випробуваному розчині, із кількістю, виявленою в DMSO при такій самій концентрації. Стабільність сполук після 1 години інкубації з PBS при 37°C також буде визначатися.

25 Стабільність в кріоконсервованих гепатоцитах людини, собаки та щура: Кожна сполука інкубується протягом 1 години в суспензії гепатоцитів (100 мкл, 80000 клітин на ямку) при 37 °C. Кріоконсервовані гепатоцити відновлюються в безсироватковому інкубаційному середовищі. Суспензію перенесли у 96-ямкові планшети (50 мкл/ямку). Сполуки розбавили до 2 мкМ в інкубаційному середовищі, а потім додали до суспензій гепатоцитів, щоб розпочати інкубацію. Зразки відбираються через 0, 10, 30 і 60 хвилин після початку інкубації і реакція буде гаситися сумішшю, що складається з 0,3 % мурашиної кислоти у 90 % ацетонітрилу/10 % води. Концентрацію сполуки в кожному зразку аналізували за допомогою LC/MS/MS. Період напіввиведення сполуки в суспензії гепатоцитів визначався шляхом узгодження даних щодо залежності концентрації-часу з монофазним експоненціальним рівнянням. Дані також будуть масштабовані з метою представлення внутрішнього печінкового кліренсу і/або загального печінкового кліренсу.

35 Стабільність в печінковій фракції S9 від людини, собаки та щура: Кожну сполуку інкубували протягом 1 години в суспензії S9 (500 мкл, 3 мг білка/мл) при 37°C (n = 3). Сполуки додали до суспензії S9 для початку інкубації. Зразки відбирали через 0, 10, 30 і 60 хвилин після початку інкубації. Концентрацію сполуки в кожному зразку аналізували за допомогою LC/MS/MS. Період напіввиведення сполуки в суспензії S9 визначався шляхом узгодження даних щодо залежності концентрації-часу з монофазним експоненціальним рівнянням.

40 Проникність Caco-2: Сполуки аналізувалися шляхом залучення послуг підрядника ("Absorption Systems", Exton (Екстон), PA (Пенсільванія)). Сполуки були надані підрядникові анонімно. Буде вимірюватися як пряма (від А до В), так і зворотна (від В до А) проникність. 45 Моношари Caco-2 вирощували для злиття на покритих колагеном, мікропористих, полікарбонатних мембранах на 12-ямкових планшетах Costar TRANSWELL®. Сполуки дозували на апікальній стороні для прямої проникності (від А до В) і дозували на базолатеральній стороні для зворотної проникності (від В до А). Клітини інкубували при 37 °C з 5% CO₂ у зволоженому інкубаторі. На початку інкубації та через 1 годину і 2 години після інкубації 200 мкл аліквоту 50 відібрали з камери приймача і замінили свіжим буфером для аналізу. Концентрацію сполуки в кожному зразку визначали за допомогою LC/MS/MS. Позірна проникність, P_{app} , розраховується.

Зв'язування з білками плазми: Зв'язування з білками плазми вимірюється шляхом рівноважного діалізу. Кожну сполуку вводили в контрольну плазму при кінцевій концентрації 2 мкМ. Плазму з добавками і фосфатний буфер помістили на протилежні сторони сформованих 55 клітин діалізу, які потім будуть повільно обертатися у 37 °C водяній бані. Наприкінці інкубації визначається концентрація сполуки у плазмі і фосфатному буфері. Незв'язаний відсоток обчислюється з використанням наступного рівняння:

$$\% \text{Незв'язаний} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right),$$

де C_f і C_b є вільними і зв'язаними концентраціями, визначеними як концентрації буферу пост-діалізу і плазми, відповідно.

Профілювання CYP450: Кожну сполуку інкубують з кожним з 5 рекомбінантних людських ферментів CYP450, включаючи CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 та CYP2C19 у присутності та за відсутності NADPH. Серійні зразки будуть відбиратися з інкубаційної суміші на початку інкубації і через 5, 15, 30, 45 і 60 хвилин після початку інкубації. Концентрація сполуки в інкубаційній суміші визначається за допомогою LC/MS/MS. Відсоток сполуки, що залишається після інкубації в кожному момент часу, розраховується шляхом порівняння зі зразком, відібраним на початку інкубації.

Стабільність у плазмі щура, собаки, мавпи та людини: Сполуки будуть інкубувати протягом до 2 годин в плазмі (щура, собаки, мавпи, людини) при 37°C. Сполуки додають до плазми при кінцевих концентраціях 1 і 10 мкг/мл. Аліквоти відбираються через 0, 5, 15, 30, 60 і 120 хвилин після додавання сполуки. Концентрація сполук і основних метаболітів в кожен момент часу вимірюється за допомогою LC/MS/MS.

Оцінка клітинної анти-HCV активності: Противірусна активність (EC_{50}) визначалася з використанням аналізу по репортеру реплікону HCV на основі люціферази Renilla (RLuc). З метою проведення аналізу для генотипу 1 і 2a JFH-1, стабільні клітини реплікону HCV 1a RLuc (що містять реплікон біцистронного генотипу 1a H77, який кодує репортер RLuc), стабільні клітини реплікону HCV 1b RLuc (що містять реплікон біцистронного генотипу 1b Con1, який кодує репортер RLuc), або стабільні клітини реплікону HCV 2a JFH-1 RLuc (що містять реплікон біцистронного генотипу 2a JFH-1, який кодує репортер RLuc; з L31 присутнім у NS5A) були розподілені на 384-ямоквих планшетах для аналізів EC_{50} . З метою проведення аналізу для генотипу 2a (з M31 присутнім у NS5A) або 2b, реплікони химерного генотипу 2a JFH-1 гену NS5A, який кодує репортер RLuc-Neo і/або генотип 2a штаму J6 гену NS5A або генотип 2b штаму MD2b-1 гену NS5A (обидва із присутнім M31) відповідно, були або короткочасно трансфіковані (t) у клітини Huh-Lunet, або були створені в якості стабільно реплікуючих клітин реплікону (s). Кожен з типів клітини було розподілено на 384-ямоквих планшетах для аналізів EC_{50} . З метою проведення аналізу для генотипу 3 і 4, реплікони химерного генотипу 1b Con1 білка NS5A, який кодує репортер Pi-RLuc, і або генотип 3a штаму S52 гену NS5A, або генотип 4a штаму ED43 гену NS5A відповідно, були короткочасно трансфіковані (t) у клітини Huh-Lunet, які потім були розподілені на 384-ямоквих планшетах. Сполуки розчинили в DMSO при концентрації 10 мМ і розбавили в DMSO або вручну, або з використанням автоматизованого інструменту для піпетування. Серійно 3-кратно розведені сполуки були або вручну змішані з середовищем клітинної культури та додані до посіяних клітин, або безпосередньо додані до клітин з використанням автоматизованого інструменту. DMSO використовували як негативну (розчинник; без інгібування) регуляцію, а інгібітор протеази ITMN-191 було включено при концентрації $> 100 \times EC_{50}$ як позитивна регуляція. Через 72 години клітини лізувалися і активність люціферази Renilla визначалася кількісно відповідно до рекомендацій виробника ("Promega", Madison (Медісон), WI (штат Вісконсин)). Нелінійна регресія була виконана для розрахунку значень EC_{50} .

Для визначення противірусної активності (EC_{50}) проти резистентних мутантів, мутації резистентності, в тому числі M28T, Q30R, Q30H, L31M і Y93C в генотипі 1a гену NS5A і Y93H в генотипі 1b гену NS5A, були введені індивідуально або у реплікони 1a Pi-RLuc, або 1b Pi-RLuc шляхом сайт-направленого мутагенезу. РНК реплікону кожного резистентного мутанту була короткочасно трансфікована у Huh-7 похідні вилікувані 51 клітини і противірусна активність була визначена на цих трансфікованих клітинах, як описано вище.

Діапазони EC_{50} для генотипу 1a, 1a Q30R, і 2a JFH є наступними: A ≥ 44 нМ, B = від 1 нМ до 43,99 нМ, C < 1 нМ. Діапазони EC_{50} для генотипу 2a J6, 2b, 3a та 4a є наступними: A ≥ 5 нМ, B = від 1 нМ до 4,99 нМ, C < 1 нМ. Діапазони EC_{50} для генотипу 2a J6, 2b та 4a відповідають аналізу короткочасно трансфікованих клітин (t). Якщо ці дані відсутні, надається діапазон EC_{50} для стабільно реплікуючих клітин (s).

Фармакокінетичні дослідження на щурах SD шляхом внутрішньовенного та перорального введення одноразових доз: Фармакокінетика вибраних сполук була охарактеризована у щурів-самців лінії Спрага-Доула (Sprague-Dawley) (SD) (250-300 г). У цьому дослідженні, дві групи чистопородних щурів SD, що раніше не були залучені до експерименту, (N = 3 на групу, натщесерце протягом ночі), отримали вибрану сполуку або у вигляді внутрішньовенної (IV) інфузії (1 мг/кг протягом 30 хвилин) через яремну вену або через пероральний шлунковий зонд (2 мг/кг). Внутрішньовенним (IV) носієм був 5% етанол, 35% поліетиленгліколь 400 (PEG 400) і 60% вода з pH 2,0. Пероральним носієм був 5% етанол, 55% PEG 400, 40% цитратний буфер із pH 2,2.

Серійні зразки крові (приблизно 0,3 мл кожен) були відібрані з яремної вени або іншої відповідної вени у певні моменти часу. Для групи внутрішньовенної інфузії зразки крові відбирали перед введенням дози і через 0,25, 0,48, 0,58, 0,75, 1,5, 3, 6, 8, 12 та 24 години після початку інфузії. Для групи перорального введення зразки крові відбирали перед введенням

5

дози і через 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 і 24 години після прийому препарату. Зразки крові збирали у вакуумні пробірки Vacutainer™, що містять EDTA-K₃ в якості антикоагулянту і центрифугували приблизно при 4°C для отримання плазми. Зразки плазми зберігали при -20°C до проведення аналізу за допомогою LC/MS/MS.

10

Біоаналітичний спосіб з використанням високоефективної рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектрометрією (LC/MS/MS) був розроблений для аналізу вибраної сполуки в плазмі крові щурів. Виявлення проводили з використанням вибраного моніторингу реакції (SRM); Іони, що представляють попередника (M+H)⁺ виду, були вибрані у квадруполі 1 (Q1) і зіштовхувалися з газоподібним аргонем у реакційній комірці (Q2) для генерації певного дочірнього іону, який згодом контролювався квадруполем 3 (Q3). Стандартна крива і зразки для контролю якості були підготовлені в плазмі щурів-самців і були оброблені таким же чином, як і зразки для отримання кількісних даних.

15

Фармакокінетичні параметри були отримані з використанням фармакокінетичного аналізу без компартменталізації (Phoenix WinNonlin, версія 6.3). Значенням нижче нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) було присвоєно значення нуля, якщо мали місце перед введенням дози і розглядалися як відсутні надалі. Площу під кривою (AUC) розраховували за лінійним правилом трапецій. Пероральну біодоступність (%F) визначали шляхом порівняння площі під кривою (AUC) сполуки і/або метаболіту, що генерується у плазмі, після перорального введення, із метаболітом, що генерується після внутрішньовенного введення препарату.

20

| # | При- клад № | 1b (nM) | 1a | 1a Q 30 R | 2a JF H | 2a J6 | 2b | 3a | 4a | 1a (nM) | 1a Q 30R (nM) | 2a JFH (nM) | 2a J6 (t) (nM) | 2a J6 (s) (nM) | 2b (t) (nM) | 2b (s) (nM) | 3a (nM) | 4a (t) (nM) | 4a (s) (nM) | Rat % F |
|-----|----------------|------------|----|--------------------|---------------|----------|----|----|----|------------|------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|------------|-------------------|-------------------|---------------|
| 422 | MC | 0,017 | C | C | C | B | C | C | C | 0,016 | 0,990 | 0,004 | 1,155 | 3,523 | 0,162 | 0,375 | 0,004 | 0,008 | 0,028 | |
| 423 | LQ | 0,020 | C | C | C | C | C | C | C | 0,022 | 0,135 | 0,004 | 0,134 | 0,543 | 0,012 | 0,035 | 0,005 | 0,008 | 0,02 | |
| 426 | MD | 0,033 | C | C | C | C | C | C | C | 0,035 | 0,192 | 0,006 | 0,073 | 0,439 | 0,016 | 0,038 | 0,006 | 0,011 | 0,035 | |
| 427 | ME | 0,049 | C | B | C | B | C | C | C | 0,033 | 2,514 | 0,012 | 3,428 | 16,075 | 0,198 | 0,701 | 0,015 | 0,016 | 0,029 | |
| 434 | MF | 0,055 | C | C | C | C | C | C | C | 0,054 | 0,663 | 0,012 | 0,337 | 2,288 | | 0,070 | 0,010 | 0,024 | 0,08 | |
| 435 | MF | 0,058 | C | C | C | C | C | C | C | 0,059 | 0,768 | 0,012 | 0,476 | 2,136 | | 0,083 | 0,011 | 0,025 | | |
| 478 | 478 | 0,048 | C | | C | B | C | C | C | 0,045 | | 0,011 | | 3,654 | | 0,820 | 0,065 | 0,023 | 0,019 | |
| 493 | 493 | 0,030 | C | | C | A | C | C | C | 0,036 | | 0,008 | | 5,036 | | 0,650 | 0,050 | 0,013 | 0,018 | |
| 494 | 494 | 0,021 | C | C | C | C | C | C | C | 0,037 | 0,118 | 0,005 | | 0,098 | | 0,017 | 0,005 | 0,017 | 0,031 | |
| 495 | 495 | 0,026 | C | C | C | C | C | C | C | 0,021 | 0,201 | 0,008 | 0,280 | 1,016 | 0,135 | 0,541 | 0,024 | 0,014 | 0,014 | |
| 498 | 498 | 0,016 | C | C | C | C | C | C | C | 0,030 | 0,040 | 0,004 | 0,012 | 0,039 | 0,010 | 0,013 | 0,005 | 0,011 | 0,004 | |
| 499 | 499 | 0,032 | C | | C | C | C | C | C | 0,057 | | 0,008 | | 0,206 | | 0,040 | 0,010 | 0,021 | 0,005 | |
| 503 | 503 | 0,041 | C | | C | C | C | C | C | 0,062 | | 0,012 | | 0,155 | | 0,037 | 0,016 | 0,028 | 0,025 | |
| 507 | 507 | 1,503 | B | | C | A | B | C | C | 3,698 | | 0,297 | | 20,096 | | 1,561 | 0,382 | 0,594 | 0,025 | |
| 510 | 510 | 0,050 | C | | C | C | C | C | C | 0,021 | | 0,009 | 0,007 | 0,018 | 0,017 | 0,020 | 0,008 | 0,016 | 0,072 | |
| 516 | 516 | 0,024 | C | | C | C | C | C | C | 0,015 | | 0,009 | | 0,043 | | 0,013 | 0,005 | 0,010 | 0,025 | |
| 518 | 518 | 0,010 | C | | C | B | C | C | C | 0,005 | | 0,006 | | 2,493 | | 0,643 | 0,005 | 0,004 | 0,011 | |
| 526 | 526 | 0,018 | C | C | C | C | C | C | C | 0,011 | 0,095 | 0,007 | 0,443 | 1,639 | 0,132 | 0,404 | 0,018 | 0,011 | 0,011 | |
| 536 | 536 | 0,013 | C | C | C | C | C | C | C | 0,008 | 0,048 | 0,004 | 0,040 | 0,154 | 0,011 | 0,037 | 0,009 | 0,005 | 0,01 | |
| 538 | LR-1 | 0,016 | C | C | C | C | C | C | C | 0,011 | 0,015 | 0,005 | 0,018 | 0,048 | 0,010 | 0,024 | 0,013 | 0,010 | 0,012 | |
| 539 | LT | 0,016 | C | C | C | C | C | C | C | 0,009 | 0,010 | 0,004 | 0,010 | 0,047 | 0,009 | 0,039 | 0,012 | 0,015 | 0,009 | |
| 543 | MY | 0,015 | C | C | C | C | C | C | C | 0,016 | 0,024 | 0,005 | 0,047 | 0,165 | 0,016 | 0,047 | 0,010 | 0,008 | 0,02 | |
| 544 | MM | 0,026 | C | C | C | C | C | C | C | 0,022 | 0,044 | 0,007 | 0,018 | 0,064 | 0,015 | 0,042 | 0,020 | 0,017 | 0,016 | |
| 551 | OQ | 0,018 | C | C | C | C | C | C | C | 0,015 | 0,102 | 0,007 | 0,378 | 1,492 | 0,265 | 0,982 | 0,048 | 0,020 | 0,016 | |
| 552 | OR | 0,033 | C | C | C | C | C | C | C | 0,030 | 0,059 | 0,011 | 0,068 | 0,160 | 0,037 | 0,109 | 0,031 | 0,036 | 0,006 | |
| 555 | MN | 0,021 | C | C | C | C | C | C | C | 0,014 | 0,018 | 0,008 | 0,017 | 0,071 | 0,013 | 0,040 | 0,034 | 0,024 | 0,007 | 1,5 |
| 556 | MS | 0,008 | C | | C | A | A | | C | 0,008 | | 0,005 | | 15,564 | | 9,562 | | 0,014 | 0,02 | |
| 558 | PQ | 0,014 | C | C | C | C | C | | C | 0,014 | 0,106 | 0,005 | 0,025 | 0,155 | 0,032 | 0,057 | | 0,015 | 0,017 | |
| 561 | MP | 0,010 | C | C | C | C | C | C | C | 0,006 | 0,031 | 0,004 | 0,039 | 0,336 | 0,032 | 0,184 | 0,015 | 0,015 | 0,013 | 24,2 |
| 562 | MO | 0,019 | C | C | C | C | C | C | C | 0,013 | 0,052 | 0,007 | 0,089 | 0,471 | 0,137 | 0,427 | 0,051 | 0,022 | 0,018 | 7,46 |
| 563 | MT | 0,007 | C | | C | A | A | B | C | 0,003 | | 0,021 | | 44,444 | | 44,444 | 1,092 | 0,015 | 0,025 | |
| 565 | NB | 0,017 | C | C | C | C | C | C | C | 0,010 | 0,034 | 0,004 | 0,020 | 0,138 | 0,007 | 0,039 | 0,011 | 0,023 | 0,025 | |
| 566 | NC | 0,009 | C | C | C | C | C | C | C | 0,007 | 0,060 | 0,005 | 0,089 | 0,762 | 0,068 | 0,191 | 0,014 | 0,011 | 0,026 | |
| 569 | ND | 0,024 | C | C | C | C | C | C | C | 0,020 | 0,057 | 0,014 | 0,314 | 2,338 | 0,270 | 1,319 | 0,035 | 0,031 | 0,044 | |
| 571 | OO | 0,114 | C | C | C | C | C | C | C | 0,072 | 0,139 | 0,015 | 0,028 | 0,259 | 0,020 | 0,076 | 0,028 | 0,086 | 0,018 | |
| 572 | PF | 0,044 | C | C | C | C | C | C | C | 0,032 | 0,034 | 0,014 | 0,025 | 0,127 | 0,023 | 0,117 | 0,072 | 0,050 | 0,018 | 4,3 |
| 573 | PG | 0,030 | C | C | C | C | C | C | C | 0,033 | 0,043 | 0,018 | 0,045 | 0,335 | 0,027 | 0,119 | 0,050 | 0,063 | 0,008 | |
| 574 | PN | 0,016 | C | C | C | C | C | C | C | 0,015 | 0,030 | 0,009 | 0,027 | 0,277 | 0,014 | 0,035 | 0,016 | 0,014 | 0,02 | |
| 575 | PP | 0,029 | C | C | C | C | C | C | C | 0,014 | 0,043 | 0,011 | 0,061 | 0,403 | 0,038 | 0,110 | 0,019 | 0,027 | 0,011 | |

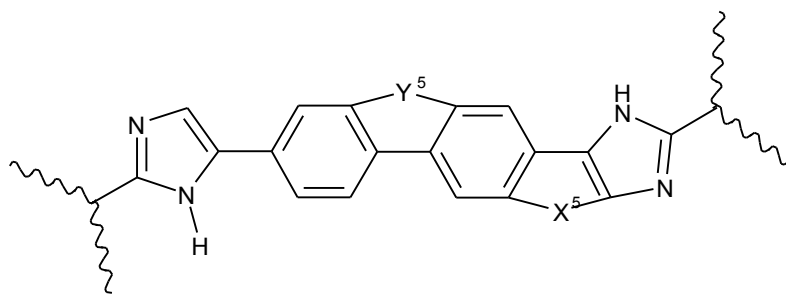
| # | При- клад № | 1b (нМ) | 1a | 1a Q 30 R | 2a JF H | 2a J6 | 2b | 3a | 4a | 1a (нМ) | 1a Q 30R (нМ) | 2a JFH (нМ) | 2a J6 (t) (нМ) | 2a J6 (s) (нМ) | 2b (t) (нМ) | 2b (s) (нМ) | 3a (нМ) | 4a (t) (нМ) | 4a (s) (нМ) | Rat % F |
|-----|-------------------|------------|----|--------------------|---------------|----------|----|----|----|------------|------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|------------|-------------------|-------------------|---------------|
| 576 | PO | 0,014 | C | | C | B | C | C | C | 0,013 | | 0,011 | | 3,135 | | 0,470 | 0,012 | 0,013 | 0,013 | |
| 579 | OI | 0,034 | C | C | C | C | C | C | C | 0,024 | 0,086 | 0,010 | 0,061 | 0,326 | 0,178 | 0,629 | 0,206 | 0,036 | 0,007 | |
| 580 | OJ | 0,017 | C | | C | C | C | C | C | 0,018 | | 0,013 | | 0,502 | | 0,813 | 0,259 | 0,026 | 0,017 | |
| 582 | NF | 0,010 | C | C | C | C | C | C | C | 0,011 | 0,017 | 0,006 | 0,031 | 0,218 | 0,018 | 0,064 | 0,017 | 0,009 | 0,012 | |
| 585 | NG | 0,009 | C | C | C | C | C | C | C | 0,006 | 0,243 | 0,010 | 0,370 | 1,672 | 0,063 | 0,135 | 0,020 | 0,008 | | |
| 587 | MR | 0,041 | C | C | C | C | C | C | C | 0,028 | 0,128 | 0,017 | 0,079 | 0,176 | 0,039 | 0,053 | 0,078 | 0,045 | | |
| 588 | 588 | 0,017 | C | C | C | C | C | C | C | 0,012 | 0,087 | 0,004 | 0,038 | 0,140 | 0,012 | 0,017 | 0,027 | 0,019 | | |
| 589 | MQ | 0,011 | C | C | C | C | C | C | C | 0,008 | 0,023 | 0,004 | 0,017 | 0,095 | 0,009 | 0,023 | 0,016 | 0,011 | | |
| 590 | MU | 0,014 | C | C | C | C | C | C | C | 0,008 | 0,023 | 0,004 | 0,013 | 0,046 | 0,009 | 0,025 | 0,017 | 0,011 | | |
| 592 | NI | 0,015 | C | C | C | C | C | C | C | 0,015 | 0,059 | 0,007 | 0,026 | 0,169 | 0,019 | 0,054 | 0,022 | 0,020 | | 24,1 |
| 594 | NP | 0,013 | C | C | C | C | C | C | C | 0,014 | 0,032 | 0,007 | 0,010 | 0,096 | 0,011 | 0,043 | 0,020 | | 0,028 | 26,1 |
| 597 | NJ | 0,005 | C | C | C | C | C | C | C | 0,007 | 0,025 | 0,007 | 0,099 | 0,939 | 0,094 | 0,416 | 0,019 | | 0,017 | |
| 599 | PY | 0,009 | C | C | C | C | C | C | C | 0,012 | 0,013 | 0,006 | 0,009 | 0,098 | 0,007 | 0,030 | 0,017 | | 0,018 | 27,7 |
| 600 | PZ | 0,007 | C | C | C | C | C | C | C | 0,009 | 0,057 | 0,005 | 0,175 | 1,712 | 0,071 | 0,386 | | | 0,025 | |
| 601 | MV | 0,014 | C | C | C | C | C | C | C | 0,010 | 0,012 | 0,004 | 0,047 | | 0,034 | 0,041 | 0,011 | | 0,011 | |
| 602 | 602 | 0,025 | C | | C | C | C | | C | 0,025 | | 0,010 | 0,053 | | 0,036 | 0,036 | | | 0,013 | |
| 603 | 603 | 0,015 | C | C | C | C | C | C | C | 0,009 | 0,146 | 0,007 | 0,194 | | 0,067 | 0,088 | 0,015 | | 0,022 | |
| 604 | NR | 0,020 | C | | C | C | C | | C | 0,026 | | 0,006 | 0,118 | | 0,017 | 0,017 | | | 0,007 | |
| 605 | NQ | 0,015 | C | C | C | C | C | C | | 0,017 | 0,039 | 0,006 | 0,064 | | 0,013 | 0,012 | 0,013 | | | |
| 606 | OK | 0,034 | C | C | C | C | C | C | | 0,026 | 0,039 | 0,011 | 0,076 | | 0,036 | 0,045 | 0,028 | | | |
| 607 | OL | 0,067 | C | | C | C | C | | | 0,047 | | 0,012 | 0,070 | | 0,052 | 0,052 | | | | |
| 608 | OH | 0,017 | C | C | C | C | C | C | | 0,016 | 0,031 | 0,007 | 0,054 | | 0,023 | 0,022 | 0,026 | | | 22,7 |
| 609 | QF | 0,005 | C | C | C | C | C | C | | 0,008 | 0,032 | 0,004 | 0,053 | | 0,015 | 0,011 | 0,020 | | | |
| 610 | QA | 0,013 | C | C | C | C | C | C | | 0,012 | 0,045 | 0,007 | 0,094 | | 0,052 | 0,040 | 0,038 | | | 7,46 |
| 612 | QH | 0,005 | C | C | C | C | C | C | | 0,007 | 0,051 | 0,005 | 0,182 | | 0,051 | 0,049 | 0,020 | | | |
| 613 | QG | 0,005 | C | C | C | C | C | C | | 0,005 | 0,071 | 0,004 | 0,551 | | 0,065 | 0,043 | 0,016 | | | |
| 614 | OP | 0,013 | C | C | C | C | C | C | | 0,013 | 0,026 | 0,008 | 0,018 | | 0,011 | 0,007 | 0,027 | | | 15,1 |
| 615 | OM | 0,019 | C | C | C | C | C | C | | 0,014 | 0,035 | 0,009 | 0,045 | | 0,053 | 0,054 | 0,035 | | | 12,2 |
| 617 | 617 | 0,005 | C | C | C | C | C | C | | 0,009 | 0,024 | 0,004 | 0,032 | | 0,013 | 0,011 | 0,019 | | | 14,4 |
| 618 | OT | 0,020 | C | C | C | C | C | C | | 0,011 | 0,041 | 0,005 | 0,013 | | 0,012 | | 0,024 | | | |
| 619 | OF | 0,007 | C | | C | C | C | | | 0,010 | | 0,008 | 0,445 | | 0,196 | | | | | |
| 620 | NK | 0,081 | C | | C | C | C | | | 0,049 | | 0,018 | 0,056 | | 0,154 | | | | | |
| 621 | NL | 0,013 | C | | C | C | C | | | 0,011 | | 0,007 | 0,043 | | 0,034 | | | | | |
| 622 | NM | 0,016 | C | C | C | C | C | C | | 0,011 | 0,028 | 0,006 | 0,012 | | 0,013 | | 0,024 | | | 6,93 |
| 623 | ON | 0,006 | C | | C | C | C | | | 0,005 | | 0,004 | 0,068 | | 0,086 | | | | | |
| 625 | PH | 0,031 | C | C | C | C | C | C | | 0,024 | 0,051 | 0,014 | 0,055 | | 0,042 | | 0,029 | | | |
| 626 | 626 | 0,030 | C | C | C | C | C | C | | 0,021 | 0,041 | 0,009 | 0,021 | | 0,021 | | 0,027 | | | |
| 627 | PI | 0,039 | C | C | C | C | C | C | | 0,031 | 0,094 | 0,020 | 0,129 | | 0,090 | | 0,065 | | | 8,7 |
| 628 | OG | 0,009 | C | | C | C | C | | | 0,009 | | 0,008 | 0,601 | | 0,437 | | | | | |
| 631 | PS | 0,006 | C | | C | C | C | A | | 0,005 | | 0,004 | 0,077 | | 0,113 | | 44,444 | | | |
| 632 | PT | 0,008 | C | | C | C | C | | | 0,007 | | 0,007 | 0,383 | | 0,182 | | | | | |
| 633 | PR | 0,020 | C | C | C | C | C | C | | 0,013 | 0,045 | 0,007 | 0,022 | | 0,028 | | 0,018 | | | |
| 634 | PU | 0,015 | C | | C | C | C | | | 0,012 | | 0,006 | 0,068 | | 0,442 | | | | | |
| 635 | OU | 0,041 | C | | C | C | C | | | 0,047 | | 0,016 | 0,040 | | 0,035 | | | | | |
| 636 | OV | 0,011 | C | C | C | C | C | C | | 0,010 | 0,031 | 0,007 | 0,113 | | 0,046 | | 0,013 | | | |
| 637 | OW | 0,009 | C | C | C | C | C | C | | 0,009 | 0,019 | 0,006 | 0,009 | | 0,008 | | 0,013 | | | 13,3 |
| 638 | OX | 0,009 | C | | C | C | C | | | 0,007 | | 0,006 | 0,113 | | 0,107 | | | | | |
| 639 | QB | 0,011 | C | C | C | C | C | C | | 0,011 | 0,029 | 0,008 | 0,021 | | 0,022 | | 0,028 | | | 9,56 |
| 640 | QE | 0,015 | C | | C | C | C | | | 0,013 | | 0,011 | 0,291 | | 0,563 | | | | | |
| 641 | QD | 0,030 | C | | C | C | C | | | 0,025 | | 0,013 | 0,103 | | 0,193 | | | | | |
| 642 | QC | 0,014 | C | | C | C | C | | | 0,012 | | 0,008 | 0,157 | | 0,317 | | | | | |
| 643 | 643 | 0,015 | C | | C | C | C | | | 0,015 | | 0,013 | 0,206 | | 0,607 | | | | | |
| 644 | MW | 0,026 | C | | C | C | C | | C | 0,012 | | 0,012 | 0,020 | | 0,043 | 0,123 | | | 0,011 | |
| 645 | MX | 0,076 | C | | C | C | C | | C | 0,036 | | 0,024 | 0,035 | | 0,070 | 0,139 | | | 0,033 | |
| 646 | 646 | 0,109 | C | | C | C | C | | C | 0,058 | | 0,030 | 0,042 | | 0,112 | 0,262 | | | 0,034 | |
| 648 | PJ | 0,088 | C | | C | C | C | | C | 0,068 | | 0,058 | 0,136 | | 0,335 | 0,854 | | | 0,056 | |

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука за формулою (I):

5

$$E^{1a}-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-W^{1a}-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-E^{1b}, (I)$$
де W^{1a} є



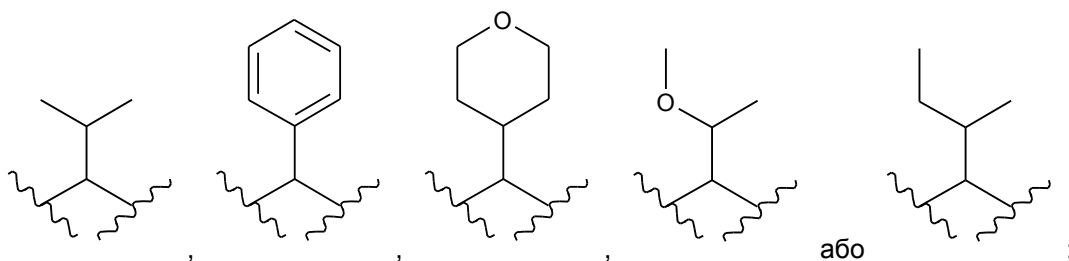
і W^{1a} є необов'язково заміщеним однією або кількома групами, незалежно вибраними з галогену, алкілу, галогеналкілу або ціано;

5 Y^5 є $-O-CH_2-$ або $-CH_2-O-$; X^5 є $-CH_2-CH_2-$ або $-CH=CH-$;

E^{1a} є $-N(H)$ (алкоксикарбонілом), $-N(H)$ (циклоалкілкарбонілом) або $-N(H)$ (циклоалкілоксикарбонілом), або $E^{1a}-V^{1a}$, взяті разом є R^{9a} ;

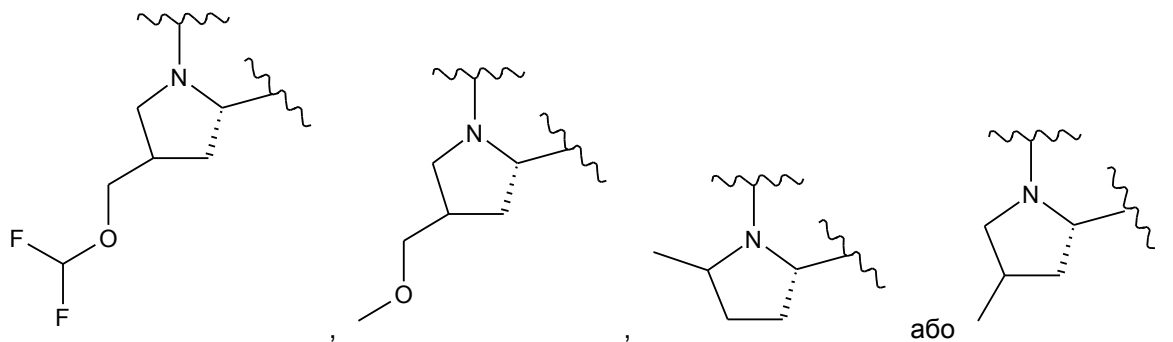
E^{1b} є $-N(H)$ (алкоксикарбонілом), $-N(H)$ (циклоалкілкарбонілом) або $-N(H)$ (циклоалкілоксикарбонілом), або $E^{1b}-V^{1b}$, взяті разом є R^{9b} ;

10 V^{1a} і V^{1b} , кожен незалежно, вибраний з:

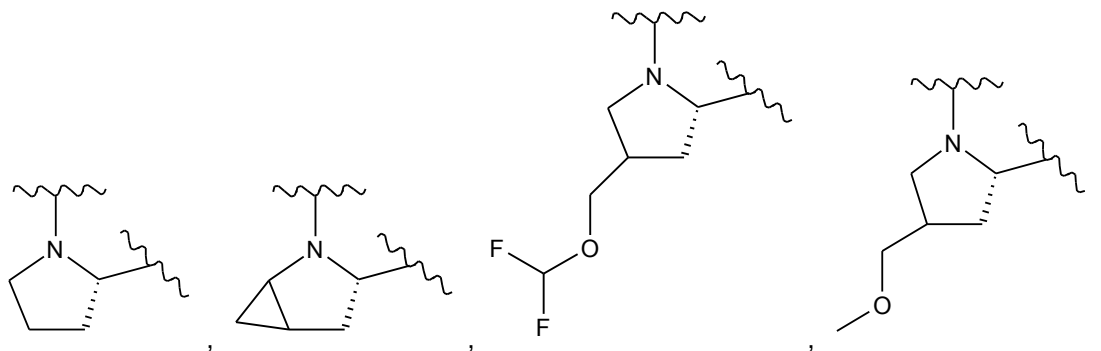


P^{1a} вибраний з:

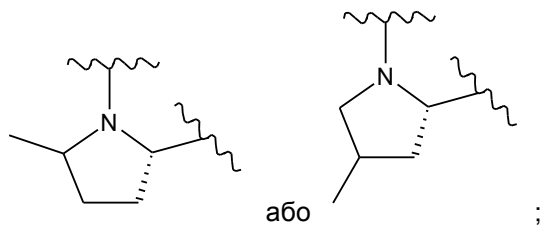
15



P^{1b} вибраний з:

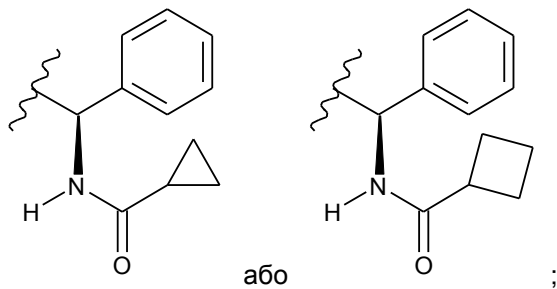


20



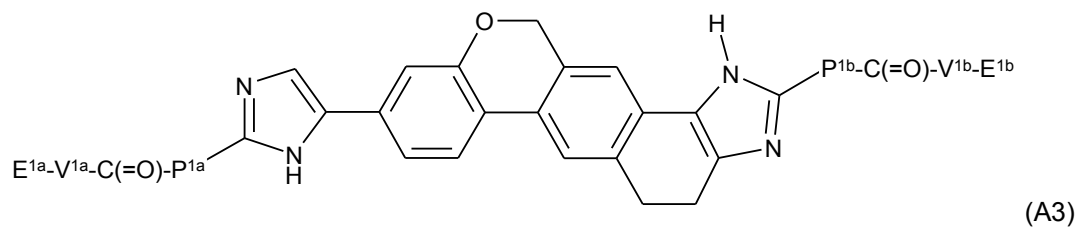
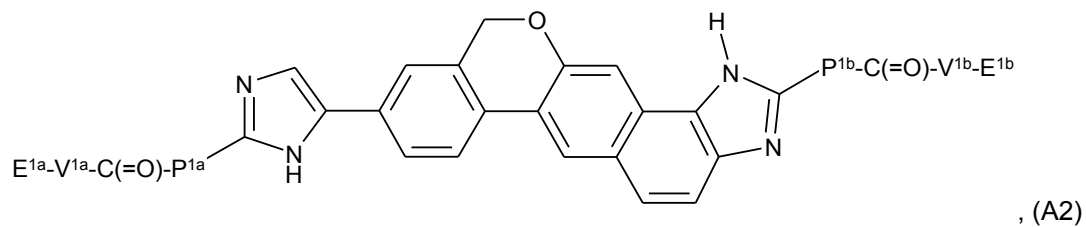
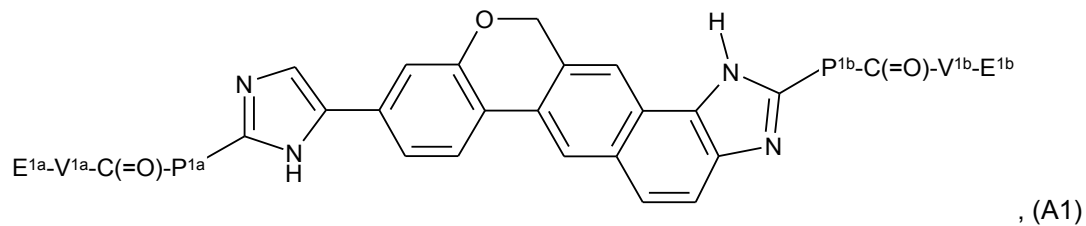
5

R^{9a} і R^{9b} є незалежно одне від одного:



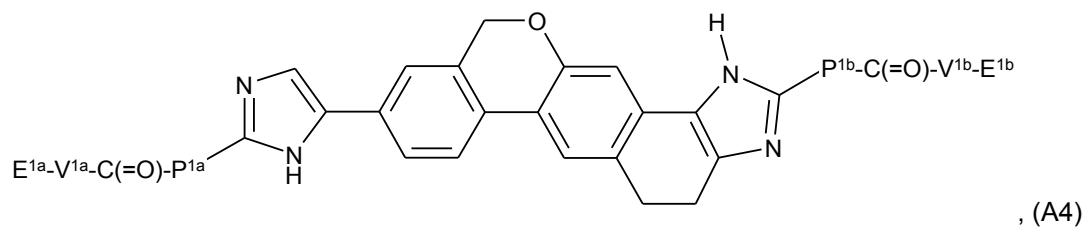
або їх фармацевтично прийнятна сіль.
2. Сполука за п. 1, яка має формулу:

10



15

або

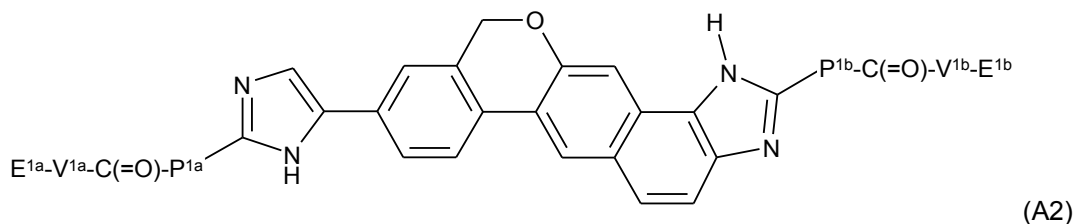


20

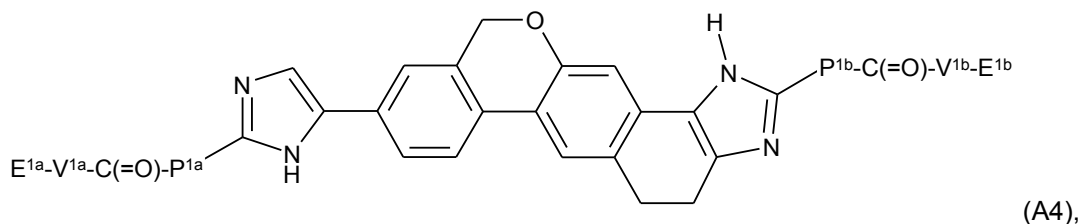
де кільце імідазолу, зображене у формулі A1, A2, A3 і A4, необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з галогену, галогеналкілу, ціано або алкілу; або їхньої фармацевтично прийнятної солі.

3. Сполука за п. 1, яка має формулу:

5



або



10

де кільце імідазолу, зображене у формулі A2 і A4, необов'язково заміщене однією або більшою кількістю груп, незалежно вибраних з галогену, галогеналкілу, ціано або алкілу; або їхньої фармацевтично прийнятної солі.

15

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де принаймні один з E^{1a} і E^{1b} є -N(H)(алкоксикарбонілом).

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де принаймні один з E^{1a} і E^{1b} є -N(H)C(=O)OMe.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де обидва з E^{1a} і E^{1b} є -N(H)C(=O)OMe.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де принаймні один з E^{1a} і E^{1b} є -N(H)(циклоалкілкарбонілом) або -N(H)(циклоалкілоксикарбонілом).

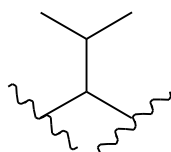
20

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де принаймні один з E^{1a} і E^{1b} є циклопропілкарбоніламіно, циклобутилкарбоніламіно, циклопропілоксикарбоніламіно або циклобутилоксикарбоніламіно.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де E^{1a} і E^{1b} , кожен незалежно, вибраний з циклопропілкарбоніламіно, циклобутилкарбоніламіно, циклопропілоксикарбоніламіно або метоксикарбоніламіно.

25

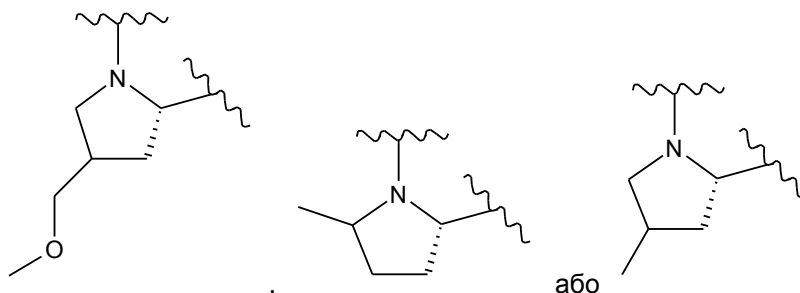
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де принаймні один з V^{1a} і V^{1b} є:



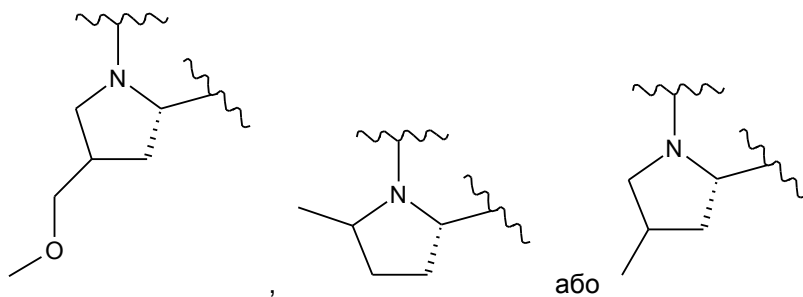
30

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де $E^{1a}-V^{1a}$, взяті разом, є R^{9a} , або де $E^{1b}-V^{1b}$, взяті разом, є R^{9b} .

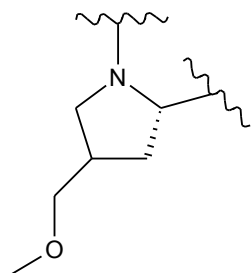
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де принаймні один з P^{1a} і P^{1b} вибирається з:



13. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де P^{1a} і P^{1b} , кожен незалежно, вибраний з:

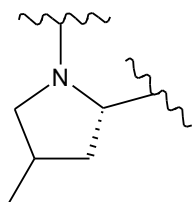


5 14. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де один з P^{1a} і P^{1b} є:

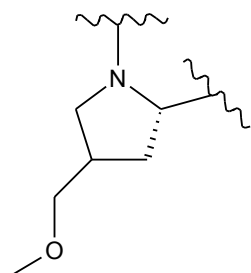


і інший з P^{1a} і P^{1b} є:

10

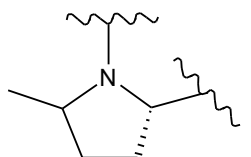


15. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де один з P^{1a} і P^{1b} є:

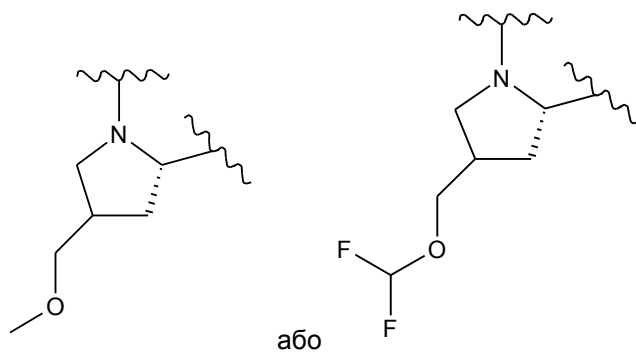


15

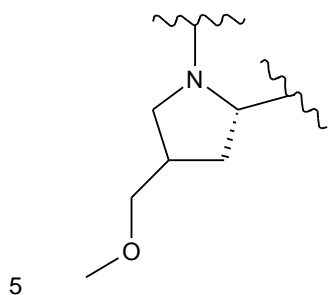
і інший з P^{1a} і P^{1b} є:



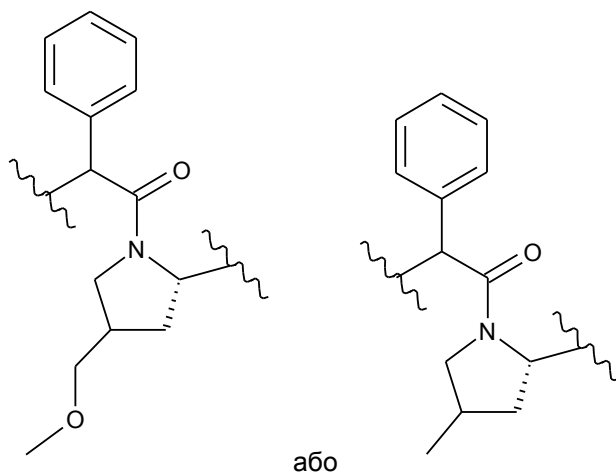
20 16. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де принаймні один з P^{1a} і P^{1b} є:



17. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де принаймні один з P^{1a} і P^{1b} є:

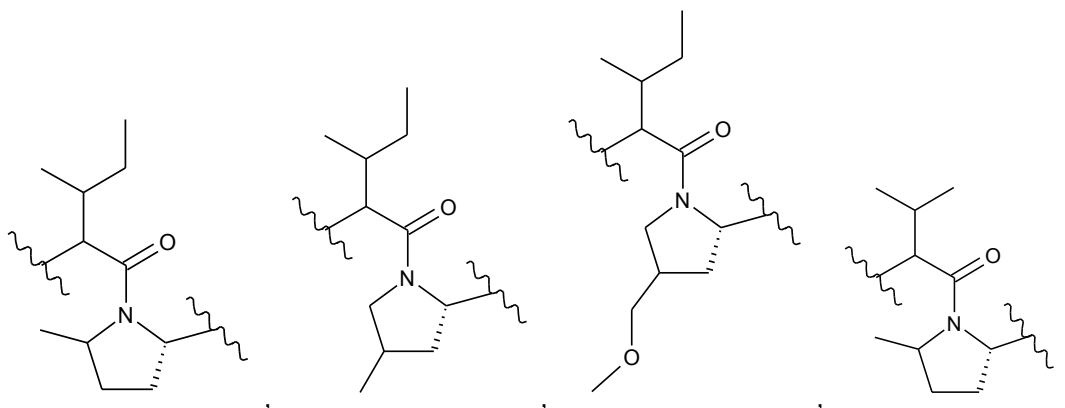


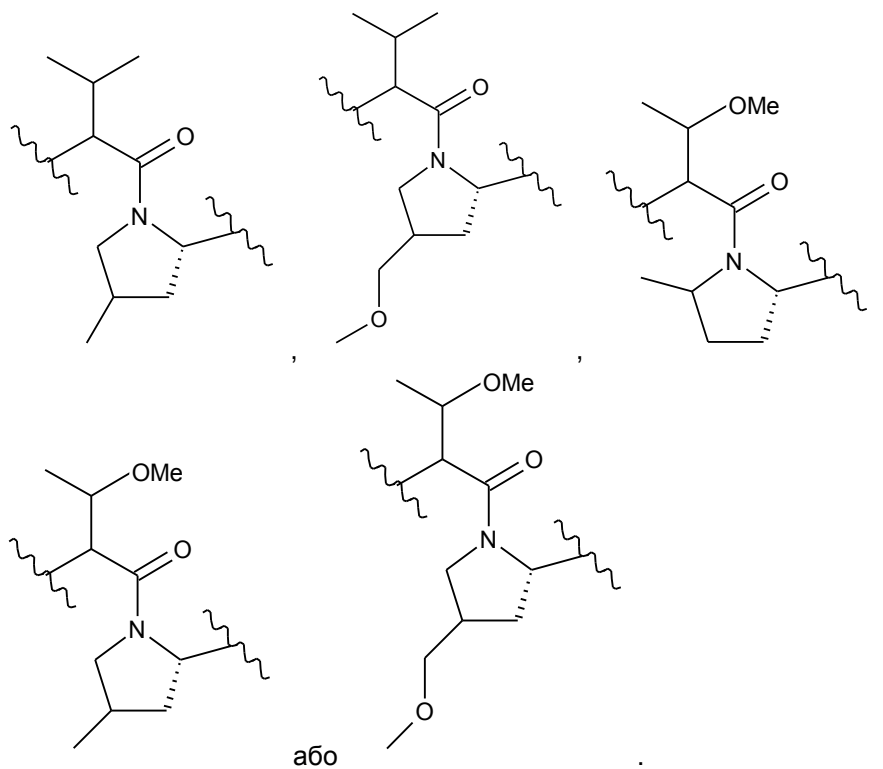
18. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де принаймні один з $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ і $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ є:



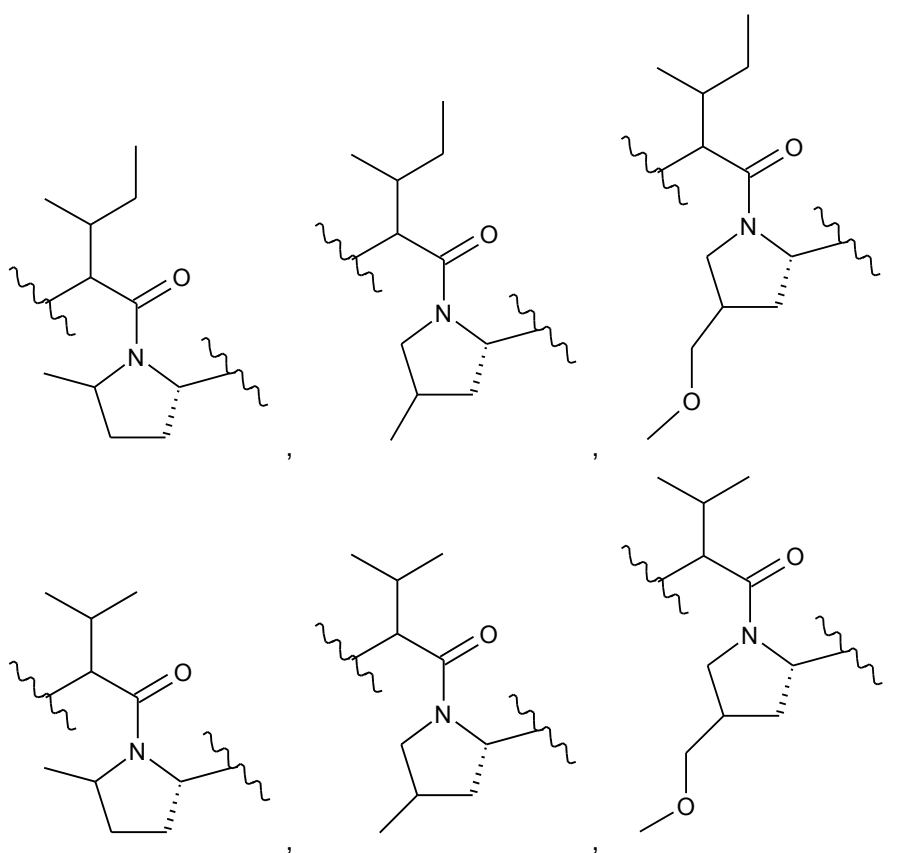
10

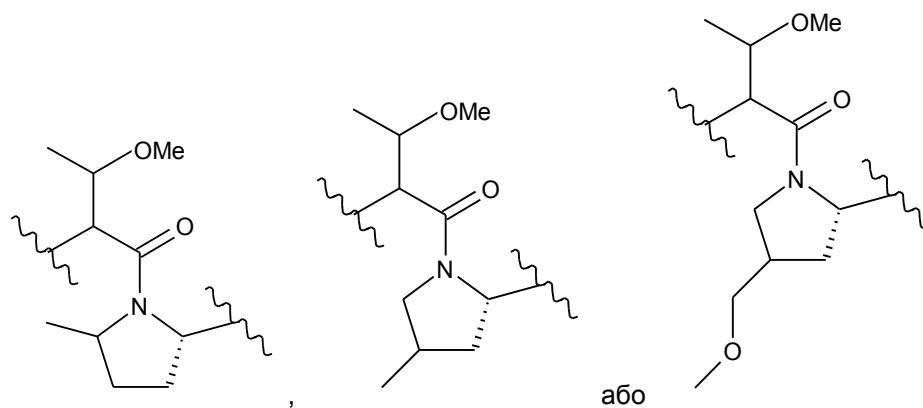
19. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де принаймні один з $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ і $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ є:



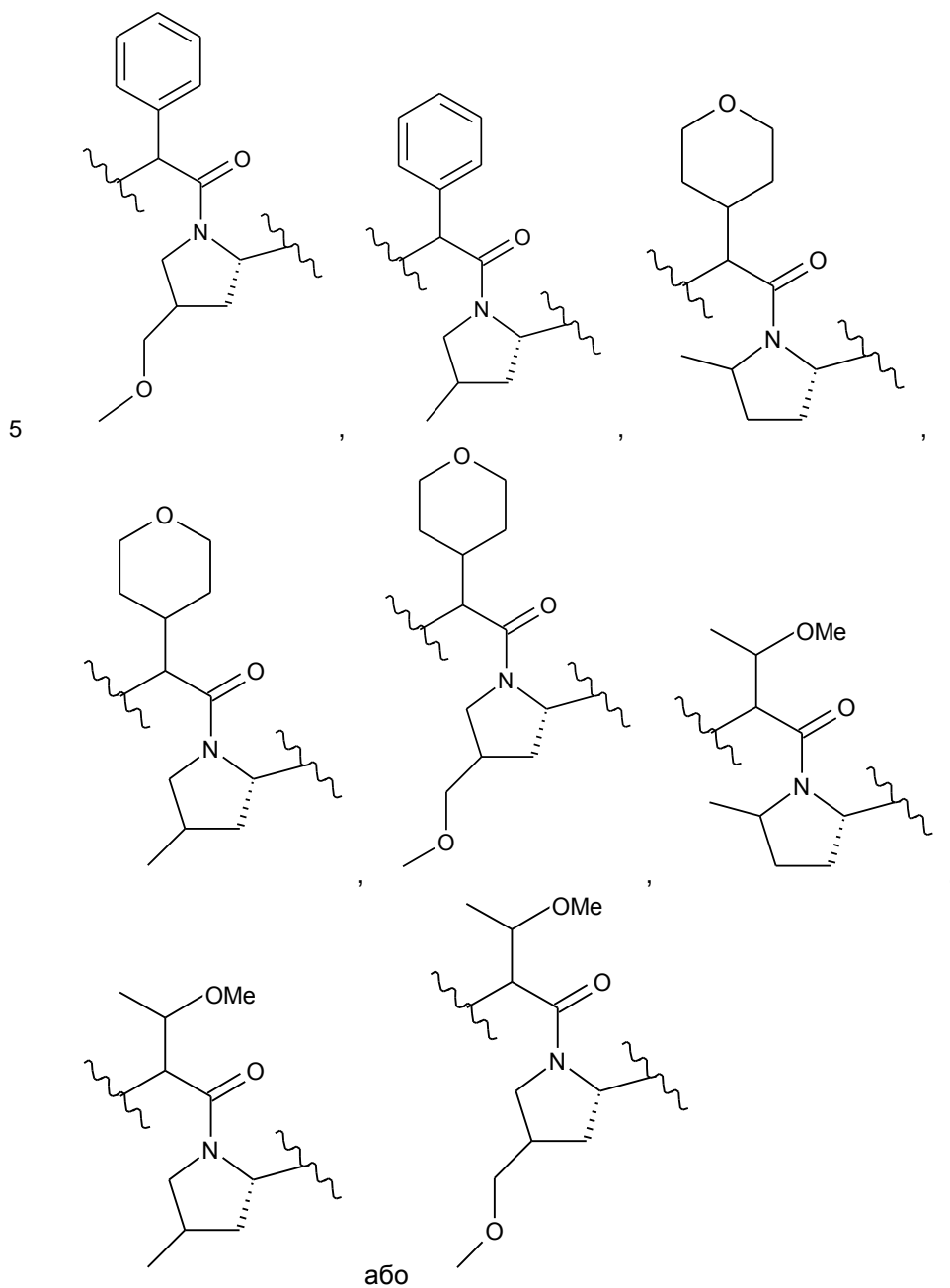


20. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де обидва з $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ і $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ незалежно
5 вибрані з:

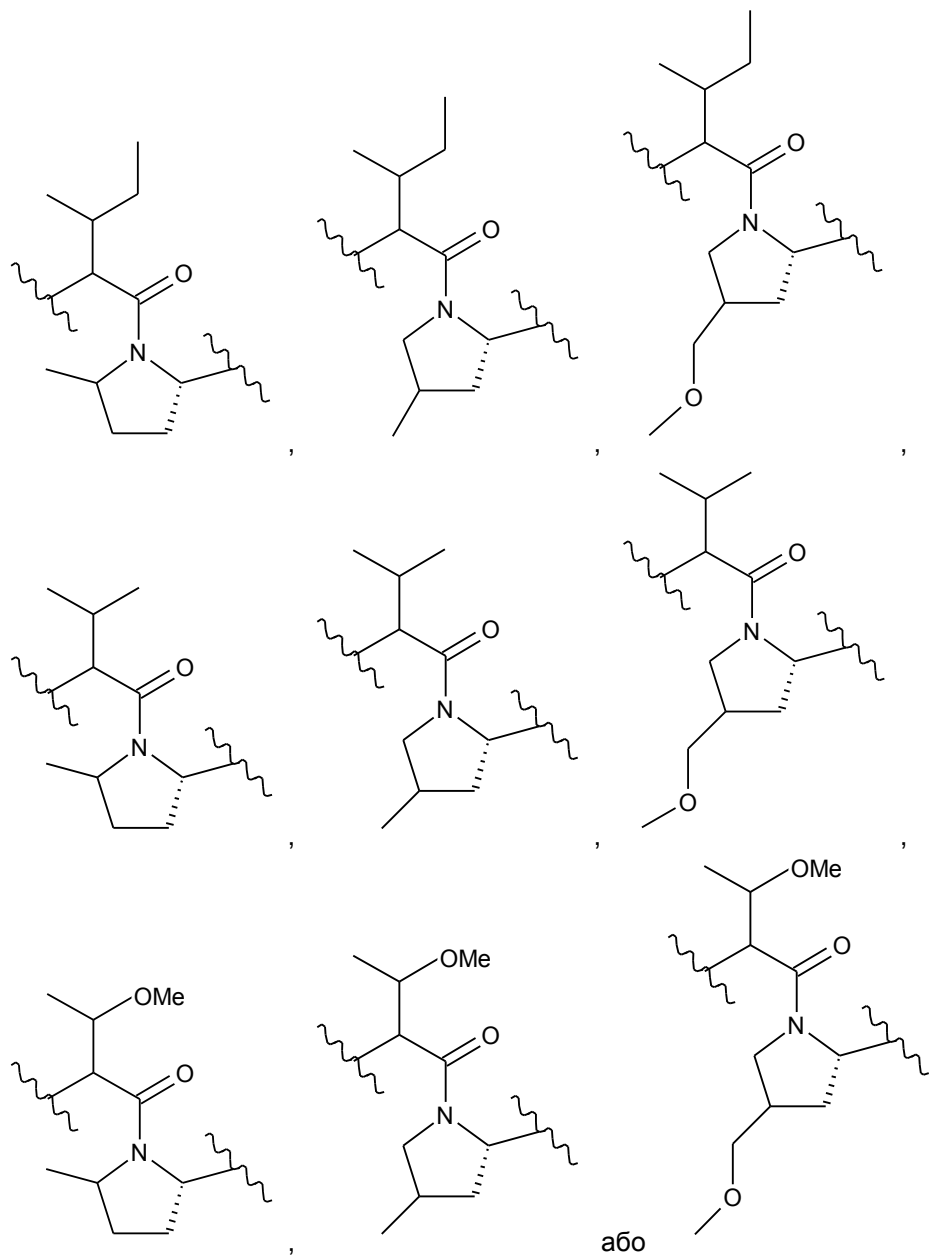




21. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де один з $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}$ - і $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}$ - є:

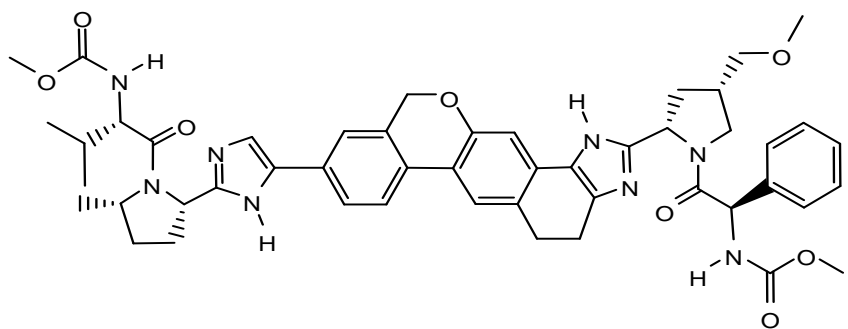


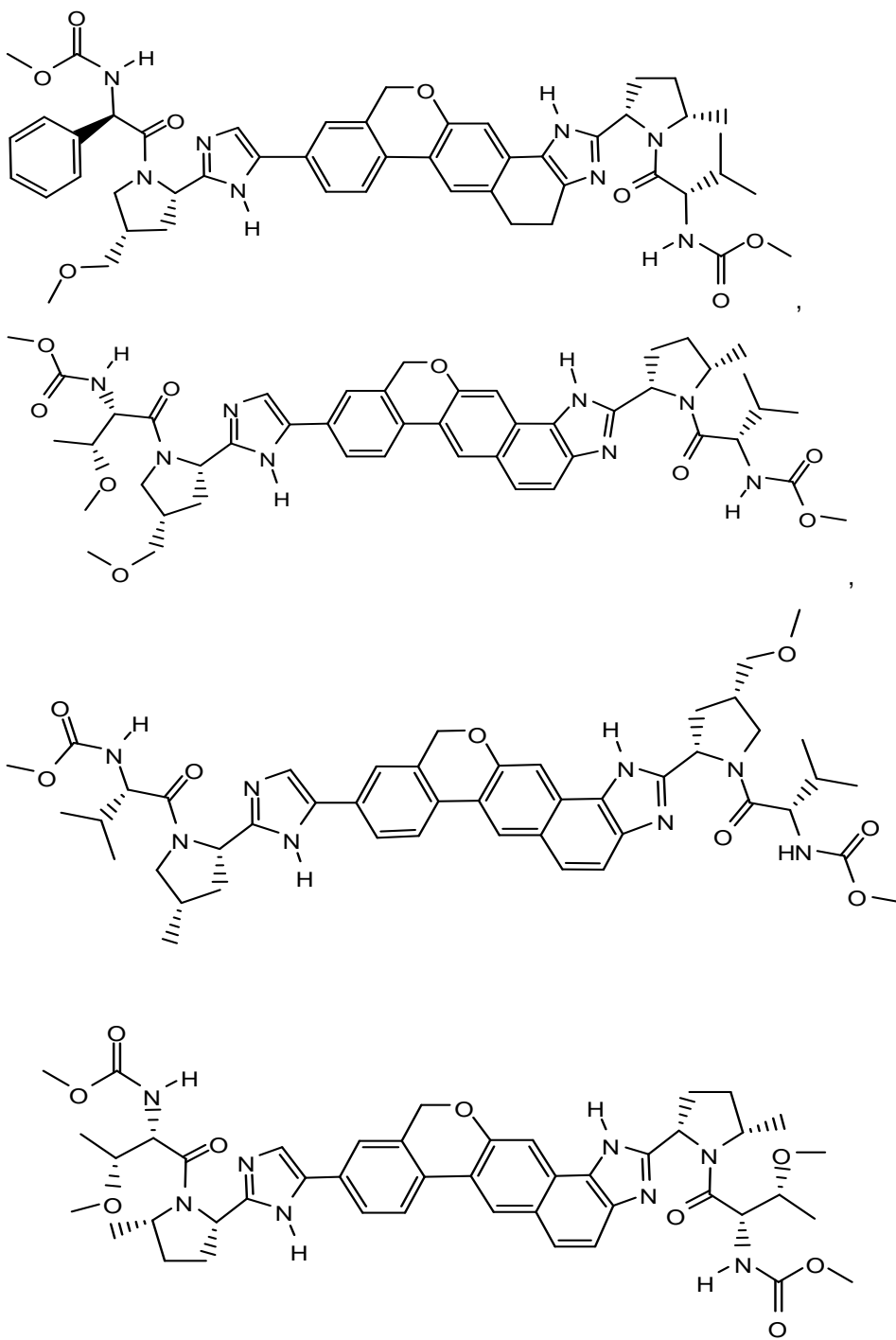
і інший з $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}$ - та $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}$ - є:

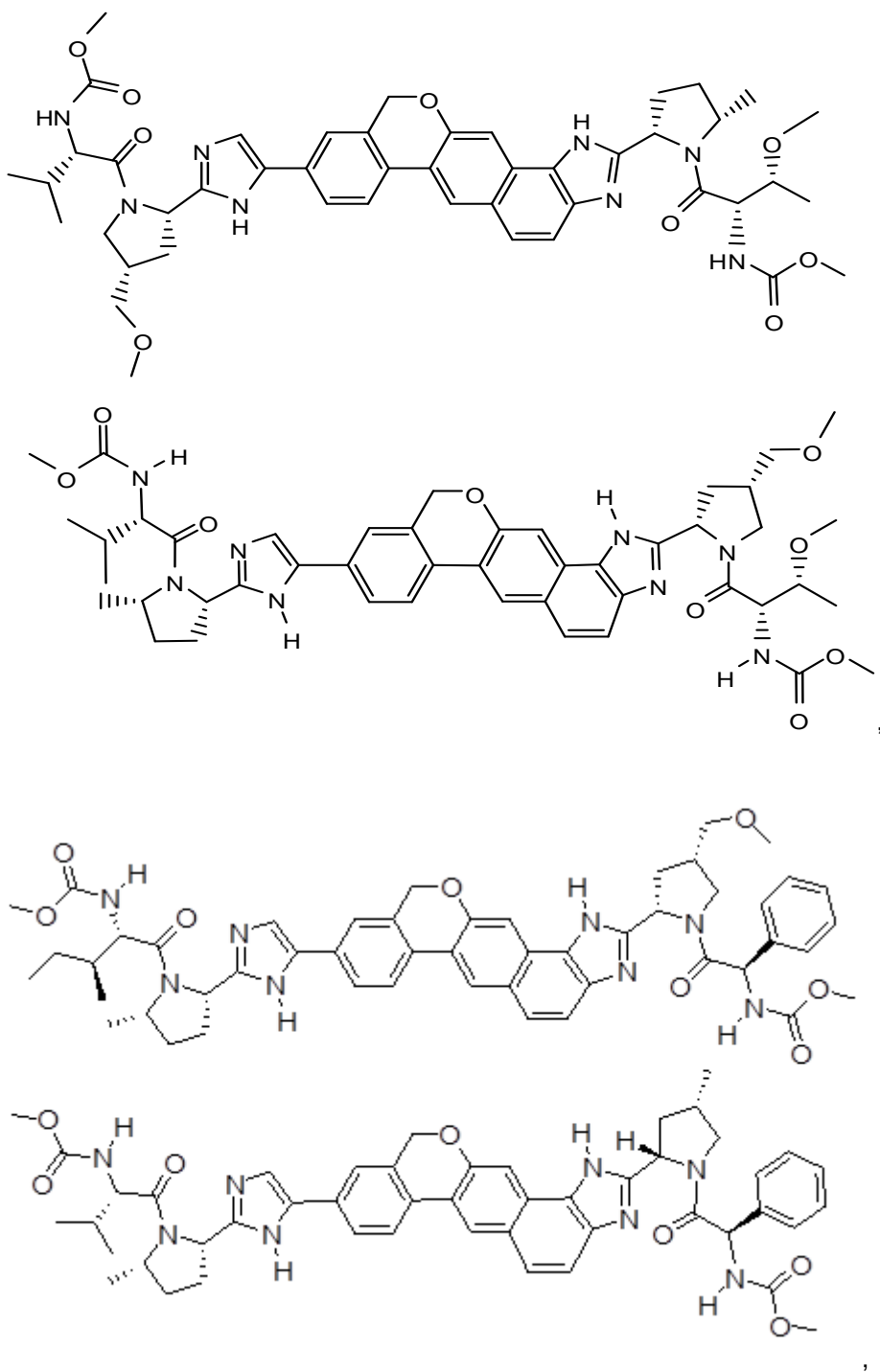


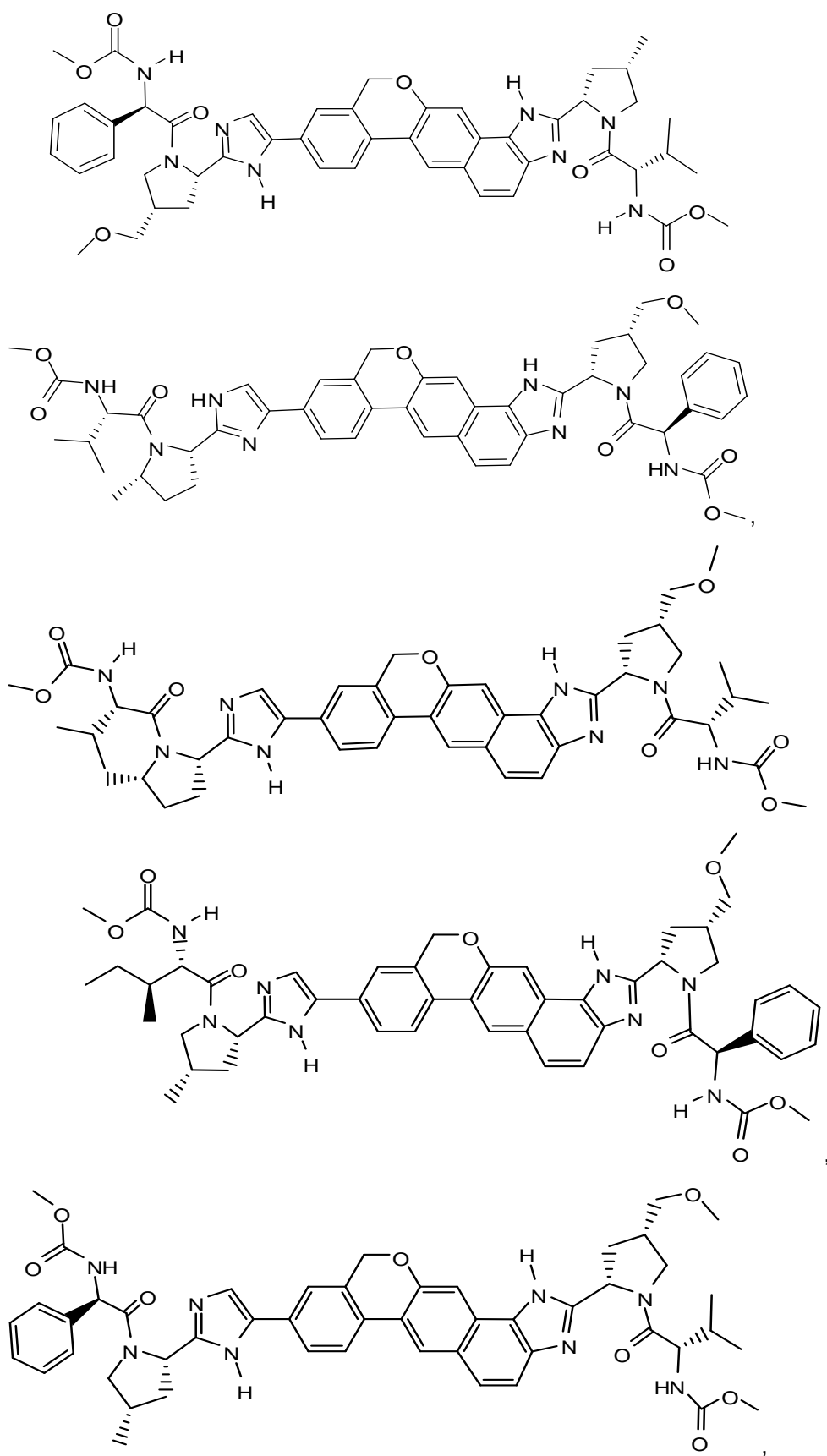
5

22. Сполука за п. 1, що являє собою сполуку за формулою:

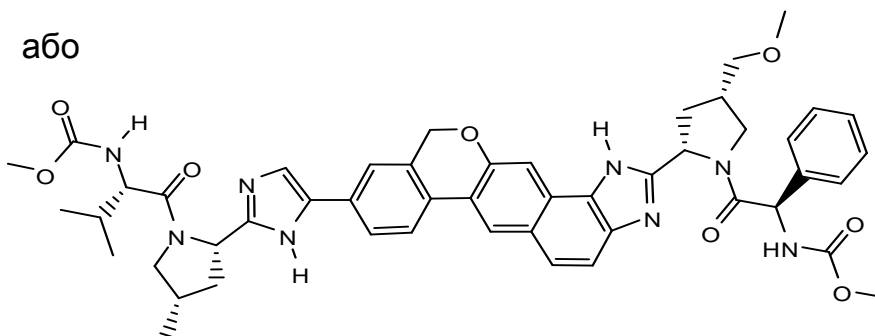






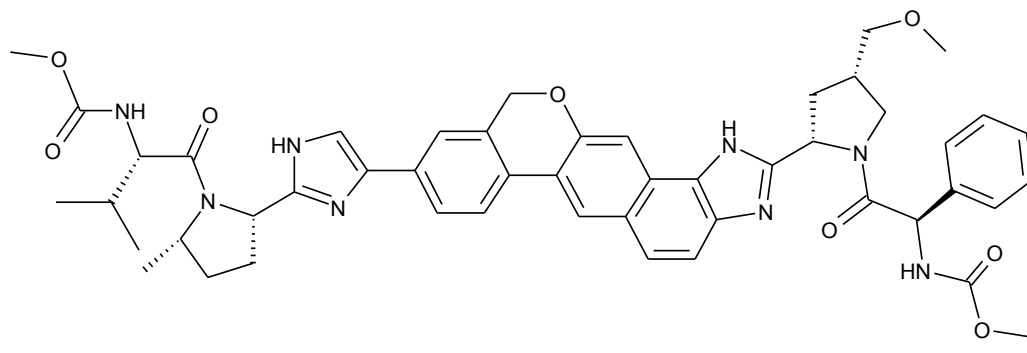


або

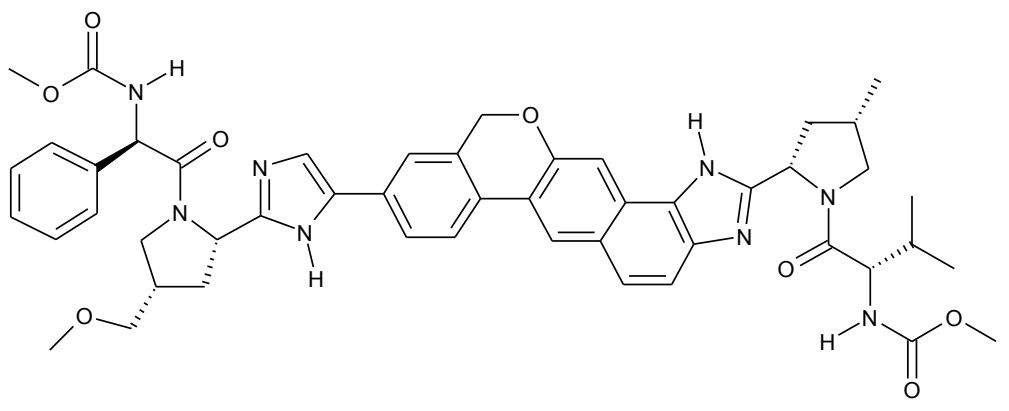


або її фармацевтично прийнятну сіль.

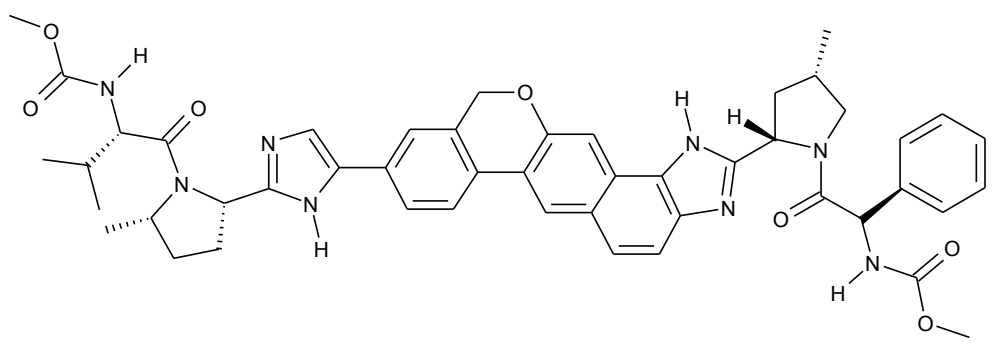
23. Сполука за п. 1, що являє собою сполуку за формулою:



5

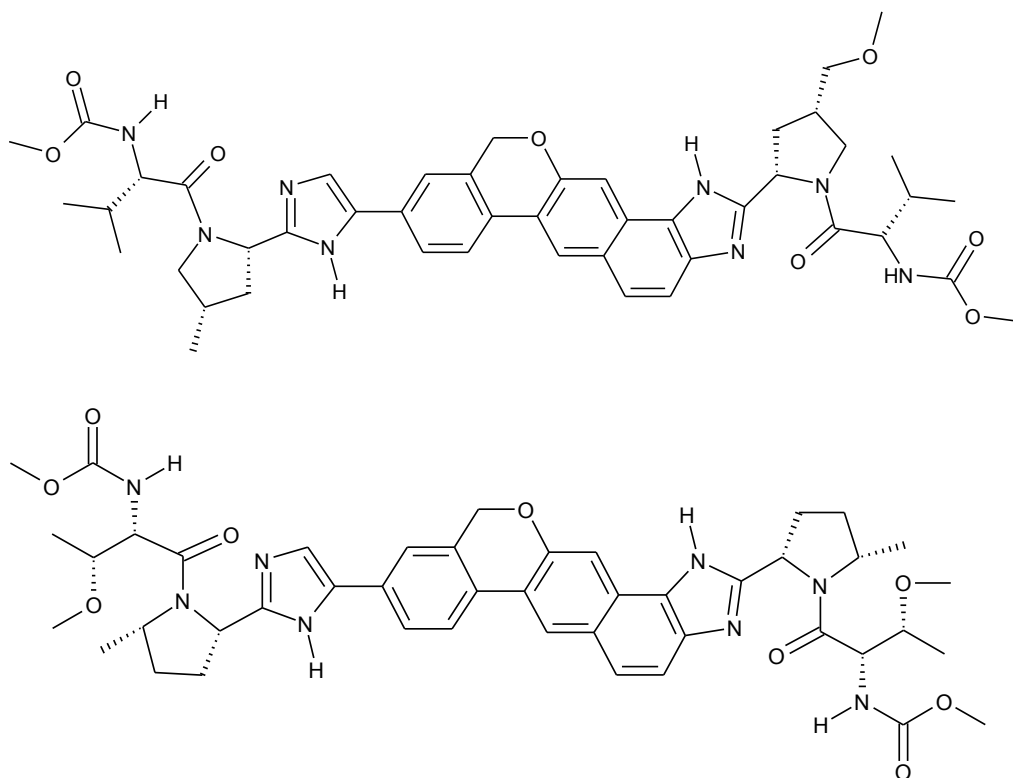


,



,

10



або її фармацевтично прийнятну сіль.

24. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятну сіль; і принаймні один фармацевтично прийнятний носій.
25. Фармацевтична композиція за п. 24 для застосування при лікуванні розладів, пов'язаних з гепатитом С (HCV).
26. Фармацевтична композиція за п. 24, яка також містить принаймні один додатковий терапевтичний агент для лікування HCV.
27. Фармацевтична композиція за п. 26, де зазначений додатковий терапевтичний агент вибраний з рибавіріну, інгібітору протеази NS3, нуклеозидного або нуклеотидного інгібітору полімерази NS5B HCV, інгібітору альфа-глюкозидази 1, гепатопротектору, ненуклеозидного інгібітору полімерази HCV, або їхніх комбінацій.
28. Фармацевтична композиція за п. 24, яка також містить нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор полімерази NS5B HCV.
29. Фармацевтична композиція за п. 28, де зазначений нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор полімерази NS5B HCV вибраний з рибавіріну, вірамідину, левовіріну, L-нуклеозиду або ізаторибіну.
30. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за пунктами 1-23, яка містить щонайменше один нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор полімерази NS5B HCV, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
31. Фармацевтична композиція за п. 30, яка також містить інтерферон, пегільований інтерферон, рибавірін або їхні комбінації.
32. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 30-31, де нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор полімерази NS5B HCV є софосбувіром.
33. Спосіб лікування гепатиту С, причому зазначений спосіб включає введення пацієнту-людині фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятну сіль.
34. Спосіб за п. 33, який також включає введення пацієнту інтерферону або пегільованого інтерферону.
35. Спосіб за п. 33 або 34, який також включає введення пацієнту рибавіріну.
36. Сполука за будь-яким з пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в медичній терапії.
37. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування гепатиту С або розладу, пов'язаного з гепатитом С, у тварини.

38. Сполука за будь-яким з пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль для використання при профілактичному або терапевтичному лікуванні гепатиту С або розладу, пов'язаного з гепатитом С.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601