

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034084**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.25

(51) Int. Cl. **C07D 403/04** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

(21) Номер заявки
201800065

(22) Дата подачи заявки
2016.06.24

(54) ПАН-ГЕНОМНЫЕ ИНГИБИТОРЫ БЕЛКА NS5A ВИРУСА ГЕПАТИТА С, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ СИНТЕЗА ИНГИБИТОРОВ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **14/845,333**

(32) **2015.09.04**

(33) **US**

(43) **2018.08.31**

(86) **PCT/US2016/039152**

(87) **WO 2017/039791 2017.03.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ИВАЩЕНКО АНДРЕЙ
АЛЕКСАНДРОВИЧ (RU)**

(72) Изобретатель:

**Иващенко Александр Васильевич
(US), Митькин Олег Дмитриевич (RU)**

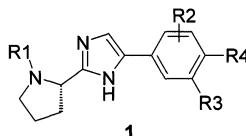
(74) Представитель:

Шмакова Е.А. (RU)

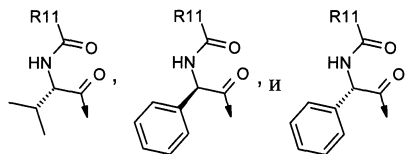
(56) IVACHTCHENKO, AV et al., Discovery of Novel Highly Potent Hepatitis C Virus NS5A Inhibitor (AV4025), J. Med. Chem. 57, pages 7716-7730, 2014; <DOI: 10.1021/jm500951r>; abstract; page 7718, table 2; page 7719, scheme 1; page 7720, column 2, paragraph 2; page 7721, column 1, paragraph 1
US-A1-20110142798

LINK, JO et al., Discovery of Ledipasvir (GS-5885): A Potent, Once-Daily Oral NS5A Inhibitor for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection, J. Med. Chem. 57, pages 2033-2046, 2014; <DOI: 10.1021/jm401499g>; page 2036, see scheme 6
US-A1-20130253008

(57) Изобретение относится к новому соединению общей формулы (1)



или его фармацевтически приемлемой соли, где R1 представляет собой водород, трет-бутоксикарбонил,



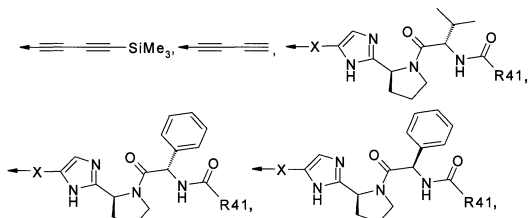
где R11 представляет собой метокси и стрелки (←) указывают место присоединения заместителей; R2 представляет собой водород, галоген, C₁-C₄-алкил; R3 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный фенилокси, необязательно замещенный фенилсульфанил, необязательно замещенный фенил(N-C₁-C₄-алкил)амино, нафтил или 6-членный азотсодержащий гетарил, где фенил в каждой из указанных групп может быть замещен галогеном, C₁-C₄-алкилом, нитро, N-моно- или (N,N-ди-C₁-C₄-алкил)амином, фенилом, 6-членным гетероциклилом с 2 атомами азота в цикле, который замещен C₁-C₄-алкилом; R4 представляет собой иод,

B1

034084

034084

B1



где R₄₁ представляет собой метокси; X представляет собой бута-1,3-диинилен или 1,4-фенилен; стрелки (←) указывают место присоединения заместителей.

Область техники

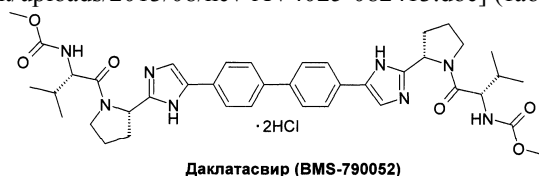
Настоящее изобретение относится к новым противовирусным средствам и промежуточным продуктам для их синтеза. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям, являющимся пангеномными ингибиторами белка NS5A вируса гепатита С (ВГС), фармацевтической композициям, содержащим такие соединения, методам ингибирования репликации ВГС и методам лечения или профилактики заражения ВГС. Настоящее изобретение также относится к новым замещённым имидазолам, пригодным для использования в качестве промежуточных продуктов для синтеза описанных здесь противовирусных средств. Изобретение также относится к способам получения соединений.

Предшествующий уровень техники

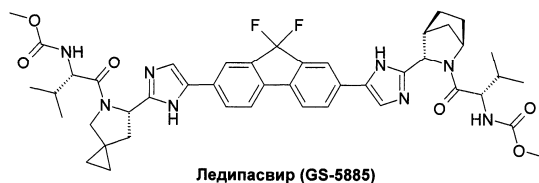
Инфекционное заболевание гепатит С, вызванное ВГС, относится к числу наиболее распространенных заболеваний печени и широко распространено во всем мире. Согласно ежегодным отчетам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 130-150 миллионов человек инфицированы и более 350-500 тысяч умирают от связанных с ВГС заболеваний печени [WHO fact sheet NO 164. Hepatitis C; World Health Organization: Geneva, updated July 2013; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>]. В соответствии со статистической оценкой Центров по контролю и профилактике заболеваний в США примерно 3,2 миллиона человек страдают хронической формой этого заболевания [Hepatitis C. Information for Health Professionals; Centers for Disease Control: Atlanta; <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/#>]. Острые стадии заболевания часто наблюдаются после длительных и бессимптомных периодов. Примерно 75-85% вновь инфицированных людей становятся хронически инфицированными. Среди этих пациентов 60-70% будут страдать хроническим заболеванием печени. В 5-20% случаев диагностируются цирроз или рак печени, приводящие в 1-5% случаев к летальному исходу. Неудивительно, что ВГС является наиболее частым показанием для трансплантации печени [Gerrnani, G. et al. HCV in liver transplantation. *Semin. Immunopathol.* 2013, 35 (1), 101-110].

Исходя из вышесказанного, существует значительная необходимость поиска соединений, являющихся пан-геномными ингибиторами белка NS5A ВГС.

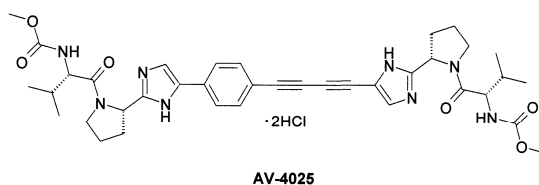
В настоящее время ряд ингибиторов NS5A проходит клинические испытания или уже используется для лечения гепатита с, включая Даклатасвир (Daclatasvir) (BMS-790052) [Belema, M. et al. J. Med. Chem. 57, 1643-1672, 2014, WO 2008/021927, WO 2008/021928, WO-2008/021936], Ледипасвир (Ledipasvir) (GS-5885) [Link, J. et al. J. Med. Chem. 57, 2033-2046, 2014, WO 2010/132601], Омбитасвир (Ombitasvir) (ABT-267) [DeGoey, et al. J. Med. Chem. 57, 2047-2057, 2014, WO 2010/144646], Элбасвир (Elbasvir) (МК-8742) [Coburn, C. A. et al. ChemMedChem. 8, 1930-1940, 2013, WO 2012/040923, WO 2012/041014], Гепавивир (Hepavivir) (AV-4025) [Ivachtchenko, A. V. et al. J. Med. Chem. 57, 7716-7730, 2014, WO 2012/074437, <http://allachem.com/wp-content/uploads/2013/08/hcv-AV4025-082413.doc>] (табл. 1).



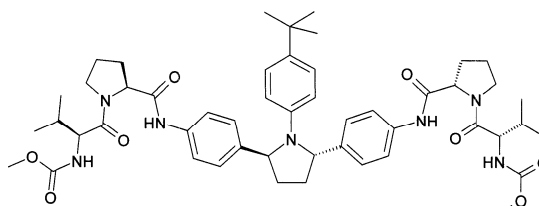
Даклатасвир (BMS-790052)



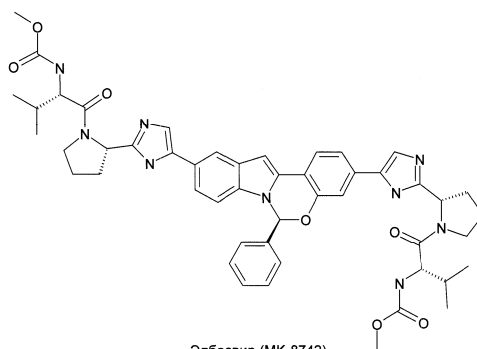
Ледипасвир (GS-5885)



AV-4025



Омбитасвир (ABT-267)



Элбасвир (МК-8742)

Таблица 1. Активность и биодоступность известных ингибиторов NS5A ВГС

Ингибиторы NS5A	EC ₅₀ , пМ						Биодоступность в крысах, F, %
	Генотип ВГС NS5A						
	GT1 a	GT1 b	GT2a	GT3a	GT4 a	GT5 a	
Даклатасвир (BMS-790052), BMS ^a	50	9	71	103	12	33	11.0 ^b
Ледипасвир (GS-5885), Giliad ^c	31 ^a	5 ^a	20,800 ^a	10,100 ^a	7 ^a		32.5
AV-4025, AllaChem ^d	59 ^b	3.4 ^d	51 ^b	2,569	12	172	65.0
Омбитасвир (ABT-267), Abbot ^{a,e}	14.1	5	12.4	19.3	1.7	4.3	6.2
Элбасвир (МК-8742), Merck ^{a,f}	4	3	3	20	3		9.0

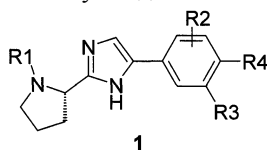
^a Belema, M. et al. (2014) *J. Med. Chem.* 57, 1643–1672. ^b <http://allachem.com/wp->

^a Belema, M. et al. (2014) *J. Med. Chem.* 57, 1643–1672. ^b <http://allachem.com/wp-content/uploads/2013/08/hcv-AV4025-082413.doc>. ^c Link, J. et al. (2014) *J. Med. Chem.* 57, 2033–2046. ^d Ivachtchenko, A. V. et al. (2014) *J. Med. Chem.* 57, 7716–7730. ^e DeGoey, et al. (2014). *J. Med. Chem.* 57, 2047–2057. ^f Coburn, C. A. et al. (2013). *ChemMedChem.* 8, 1930–1940.

Однако известные ингибиторы обладают некоторыми недостатками. Так, пан-геномные ингибиторы NS5A ВГС Даклатасвир, Омбитасвир и Элбасвир имеют ограниченную биодоступность (табл. 1), а Ледипасвир и AV-4025 обладают недостаточной активностью против GT3a и GT5a NS5A ВГС. В этой ситуации важной задачей является поиск новых пан-геномных ингибиторов NS5A ВГС с улучшенными характеристиками.

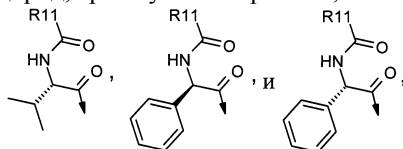
Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение относится к новому соединению общей формулы (1)



или его фармацевтически приемлемой соли,

где R1 представляет собой водород, трет-бутоксикарбонил,

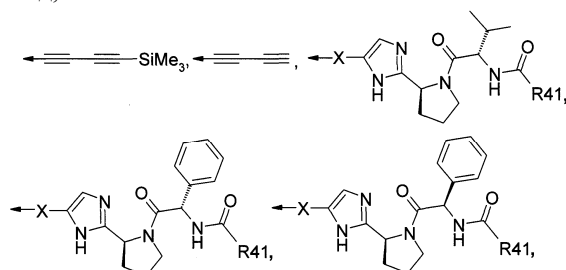


где R11 представляет собой метокси, и стрелки (←) указывают место присоединения заместителей;

R2 представляет собой водород, галоген, C₁-C₄-алкил;

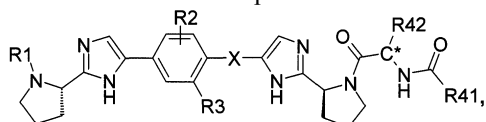
R3 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный фенилокси, необязательно замещенный фенилсульфанил, необязательно замещенный фенил(N-C₁-C₄-алкил)амино, нафтил или 6-членный азотсодержащий гетарил, где фенил в каждой из указанных групп может быть замещен галогеном, C₁-C₄-алкилом, нитро, N-моно- или (N,N-ди-C₁-C₄-алкил)амином, фенилом, 6-членным гетероциклином с 2 атомами азота в цикле, который замещен C₁-C₄-алкилом;

R4 представляет собой иод,



где R41 метокси; X представляет собой бута-1,3-диинилен или 1,4-фенилен; стрелки (←) указывают место присоединения заместителей.

Изобретатели неожиданно обнаружили, что соединения общих формул 1, 2 или их фармацевтически приемлемая соль, содержащие, в отличие от известных ингибиторов NS5A ВГС Даклатасвира, Ледипасвира и AV-4025, линкер, содержащий объемный заместитель арила или гетарила R2 и/или R3, являются высокоэффективными пан-геномными ингибиторами NS5A ВГС.



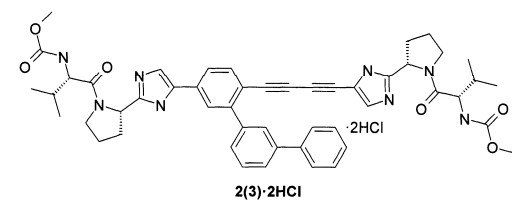
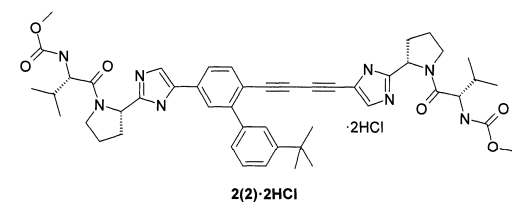
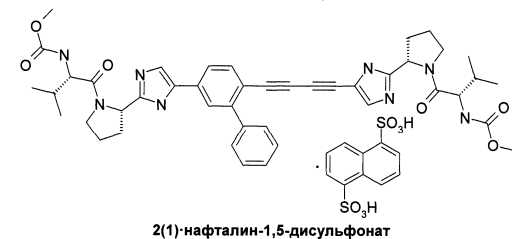
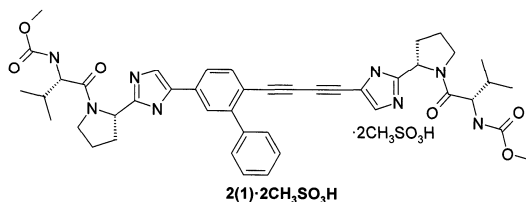
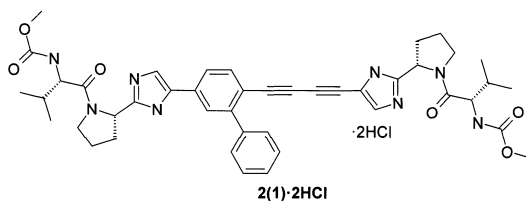
2

где R42 представляет собой фенил или изопропил;

C* представляет собой (R) или (S) хиральный атом углерода;

R1, R2, R3, R11, R41, X и стрелки (←) являются такими, как определено выше.

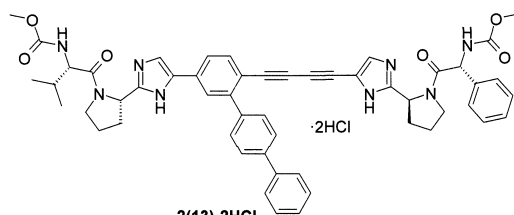
Наиболее предпочтительным является ингибитор, выбранный из группы соединений формул 2(1)-2(32), или его фармацевтически приемлемая соль.



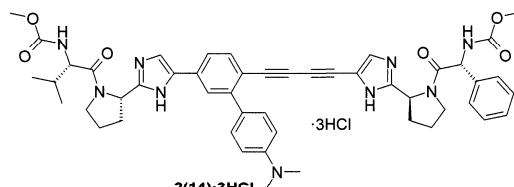
034084



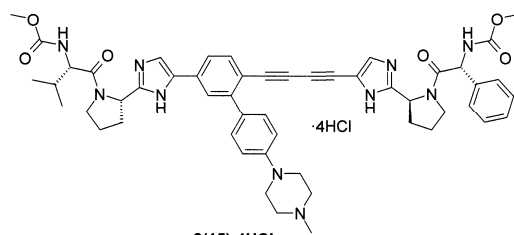
034084



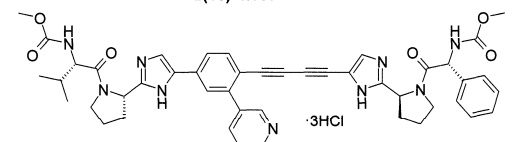
2(13)·2HCl



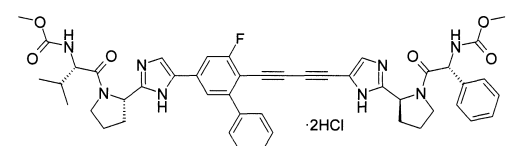
2(14)·3HCl



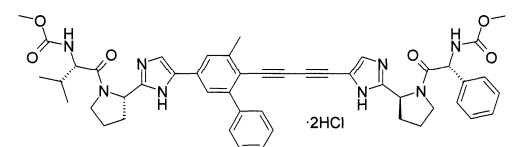
2(15)·4HCl



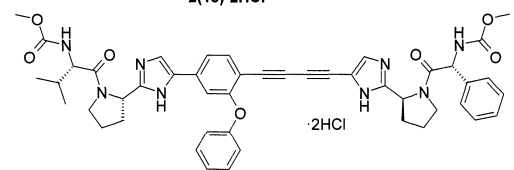
2(16)·3HCl



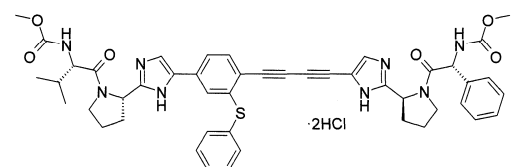
2(17)·2HCl



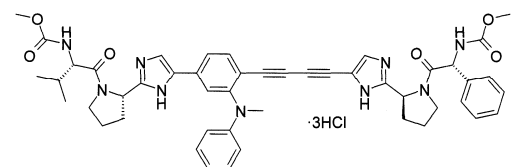
2(18)·2HCl



2(19)·2HCl

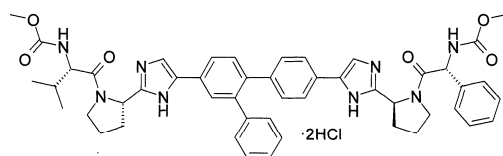


2(20)·2HCl

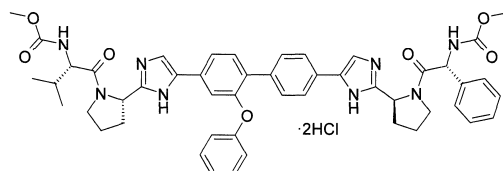


2(21)·3HCl

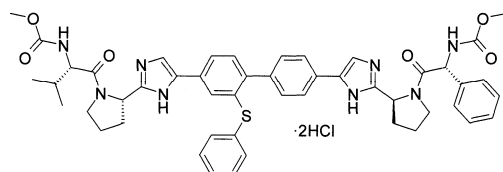
034084



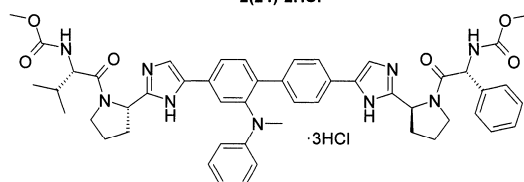
2(22)·2HCl



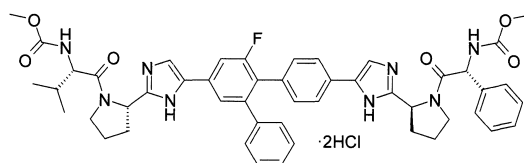
2(23)·2HCl



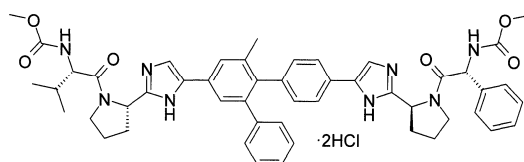
2(24)·2HCl



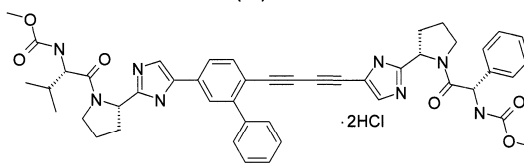
2(25)·3HCl



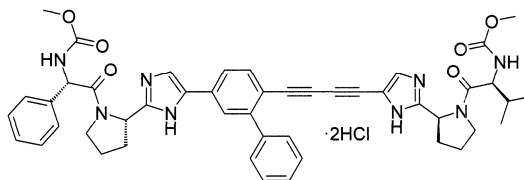
2(26)·2HCl



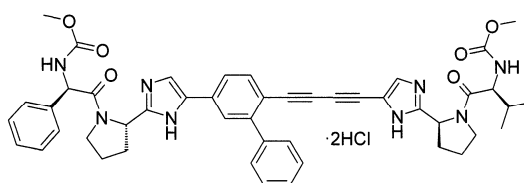
2(27)·2HCl



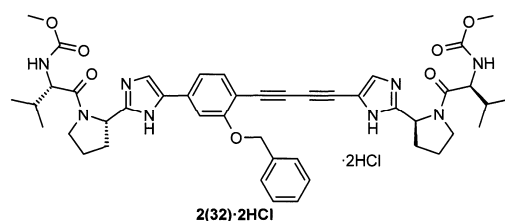
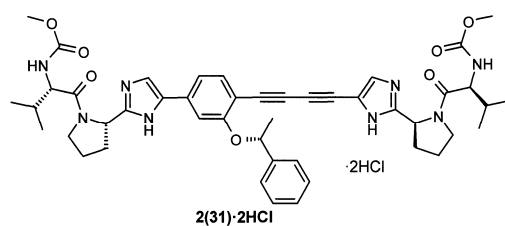
2(28)·2HCl



2(29)·2HCl



2(30)·2HCl



[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-((S)-2-Метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(1)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-((S)-2-Метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир димезилат (2(1)·2CH₃SO₃H),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-((S)-2-Метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир нафталин-1,5-дисульфат (2(1)·C₁₀H₆(SO₃H)₂),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(3'-*mpem*-Бутил-5-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(2)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-((S)-2-Метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-[1,1':3',1'']терфенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(3)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((S)-2-Метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-2-нафталин-2-ил-фенил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(4)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(3-Фтор-5-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(5)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-((S)-2-Метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-3-метил-бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(6)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-

ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(7)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-2'-метил-бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(8)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[2'-Фтор-6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(9)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[3'-*трет*-Бутил-6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(10)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4'-*трет*-Бутил-6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(11)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-[1,1':3',1"]терфенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(12)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-[1,1':4',1"]терфенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(13)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4'-Диметиламино-6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (2(14)·3HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4'-(4-Метил-пиперазин-1-ил)-6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-

диинил)-бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (2(15)·4HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-3-пиридин-3-ил-фенил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (2(16)·3HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[5-Фтор-6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(17)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-5-метил-бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(18)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-3-фенокси-фенил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(19)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-3-фенилсульфанил-фенил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(20)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-3-(метил-фенил-амино)-фенил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (2(21)·3HCl),

((S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(22)·2HCl),

((S)-1-((S)-2-{5-(4'-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-2-фенокси-бифенил-4-ил)-1H-имидазол-2-ил]-

пирролидин-1-карбонил}-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(23)·2HCl),

((S)-1-((S)-2-[5-(4'-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-2-фенилсульфанил-бифенил-4-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(24)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-[5-(4'-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-2-(метил-фенил-амино)-бифенил-4-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (2(25)·3HCl),

((S)-1-((S)-2-[5-(6'-Фтор-4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(26)·2HCl),

((S)-1-((S)-2-[5-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-6'-метил-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(27)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-[5-(6-(4-{2-[(S)-1-((S)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(28)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-[5-(4-(5-{2-[(S)-1-((S)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(29)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-[5-(4-(5-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(30)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-[5-(4-(4-{2-[(S)-1-((S)-2-Метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-3-((R)-1-фенил-этокси)-фенил]-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(31)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-[5-[3-Бензилокси-4-(4-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-фенил]-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(32)·2HCl).

Новые ингибиторы общей формулы 2 проявляют очень высокую пикомолярную активность как по отношению к GT1b ВГС (EC₅₀ обычно <2 пМ, табл. 2), так и по отношению к GT2a и GT3a ВГС, причем указанная активность существенно выше, чем у Даклатасвира, Ледипасвира и AV-4025 (табл. 3). Так, активность (EC₅₀) по отношению к GT2a ВГС новых ингибиторов, приведенных в табл. 3, варьируется от 3,0 пМ (ингибитор 2(18)·2HCl) до 12,8 пМ (ингибитор 2(14)·3HCl), в то время как у Даклатасвира, Ледипасвира и AV-4025 активности EC₅₀ по отношению к GT2a ВГС составляют соответственно 71 пМ, 20,800 пМ и 51 пМ. Новые ингибиторы также проявляют высокую активность по отношению к GT3a

ВГС (табл. 3): EC_{50} варьируется от 9,2 пМ (ингибитор 2(26)·2HCl) до 40,3 пМ (ингибитор 2(19)·2HCl), в то время как у Даклатасвира, Ледипасвира и AV-4025 активности EC_{50} по отношению к GT3a ВГС составляют соответственно 103 пМ, 10,100 пМ и 2,569 пМ (табл. 1). По сравнению с Даклатасвиром, Омбитасвиром и Элбасвиром, новые ингибиторы имеют более высокую биодоступность. Например, биодоступность ингибитора 2(7)·2HCl в крысах составляет 31%, в то время как у Даклатасвира, Омбитасвира и Элбасвира она составляет соответственно 11, 6,2 и 9% (табл. 1).

Таблица 2. Активность и цитотоксичность пан-геномных ингибиторов NS5A ВГС по отношению к gT1b

Идентификатор соединения	Среднее значение						Цитотоксичность	
	gT1b 10% FBS, EC_{50} (пМ)			gT1b 40% NHS, EC_{50} (пМ)			gT1b 10% FBS	
	средн.	мин.	макс.	средн.	мин.	макс.	CC_{50} (нМ)	макс. инг.
2(1)·2HCl	1,79	1,25	2,57	12,39	9,12	16,85	н/д	42%
2(2)·2HCl	1,67	1,20	2,33	6,60	4,14	10,51	н/д	38%
2(3)·2HCl	1,24	0,88	1,77	17,15	15,68	18,76	н/д	29%
2(4)·2HCl	1,56	1,16	2,09	16,28	12,03	22,03	н/д	31%
2(5)·2HCl	1,53	1,05	2,23	7,40	4,94	11,08	н/д	38%
2(6)·2HCl	2,25	1,49	3,39	18,71	14,77	23,70	н/д	46%
2(7)·2HCl	1,92	1,29	2,86	12,55	10,49	15,01	н/д	32%
2(10)·2HCl	1,22	1,02	1,47	8,13	6,25	10,56	н/д	37%
2(11)·2HCl	1,24	0,89	1,74	10,73	7,93	14,52	н/д	29%
2(12)·2HCl	1,79	1,44	2,23	13,45	10,80	16,75	н/д	29%
2(13)·2HCl	1,61	1,00	2,56	14,42	10,51	19,77	н/д	24%
2(14)·3HCl	1,51	1,18	1,92	12,99	10,32	16,36	н/д	23%
2(15)·4HCl	3,65	2,27	5,88	23,86	12,15	46,85	16200	82%
2(16)·3HCl	4,70	2,71	8,13	36,21	31,04	42,24	н/д	32%
2(17)·2HCl	1,36	0,97	1,90	9,18	6,58	12,81	н/д	22%
2(18)·2HCl	1,89	1,35	2,65	10,92	7,34	16,24	н/д	12%
2(19)·2HCl	1,53	1,19	1,97	8,41	5,92	11,96	н/д	38%
2(20)·2HCl	1,70	1,05	2,77	9,02	7,22	11,27	н/д	43%
2(21)·3HCl	1,79	1,15	2,79	14,17	12,42	16,16	н/д	14%
2(22)·2HCl	2,58	1,87	3,56	38,81	30,23	49,82	н/д	30%
2(23)·2HCl	2,10	1,76	2,50	15,73	9,20	26,89	н/д	27%
2(24)·2HCl	1,33	1,04	1,71	8,02	6,18	10,41	н/д	42%
2(25)·3HCl	1,72	0,98	2,99	11,50	9,08	14,57	н/д	18%
2(30)·2HCl	2,10	1,28	3,43	25,33	21,38	30,02	н/д	33%
2(26)·2HCl	3,2	2,1	5,0	14,5	10,6	20,0	н/д	39%
2(27)·2HCl	5,1	4,0	6,6	14,5	8,3	25,4	н/д	31%

Таблица 3. Активность и цитотоксичность пан-геномных ингибиторов NS5A ВГС по отношению к gT1a, gT2a, gT3a, gT4a и gT5a

Идентификатор соединения	gT1a, EC ₅₀ (nM)			gT2a, EC ₅₀ (nM)			gT3a, EC ₅₀ (nM)			gT4a, EC ₅₀ (nM)			gT5a, EC ₅₀ (nM)		
	средн.	мин.	макс.	средн.	мин.	макс.	средн.	мин.	макс.	средн.	мин.	макс.	средн.	мин.	макс.
2(7)-2HCl	22.5	10.5	48.0	5.9	3.6	9.6	23.0	11.7	45.3	8.5	6.8	10.7	19.8	14.8	26.6
2(14)-3HCl	137.6	88.0	215.2	12.8	4.7	34.9	38.5	25.2	58.7	10.8	25.2	58.7	52.0	582.3	824.9
2(17)-2HCl	50.8	35.2	73.4	5.0	3.0	8.5	20.1	16.9	24.0	11.8	16.9	24.0	26.0	115.1	124.7
2(18)-2HCl	124.1	94.9	162.3	3.0	1.3	7.1	26.0	20.0	33.8	9.6	20.0	33.8	19.2	20.3	33.1
2(19)-2HCl	213.7	150.7	303.3	12.6	7.2	22.0	40.3	28.6	56.8	6.0	28.6	56.8	18.8	20.7	22.5
2(21)-3HCl	72.0	54.5	95.0	10.6	8.0	13.9	35.1	30.4	40.6	11.0	30.4	40.6	26.6	15.1	24.4
2(22)-2HCl	117.0	75.8	180.6	3.9	2.4	6.4	16.6	11.6	23.8	9.4	11.6	23.8	31.3	277.0	457.2
2(23)-2HCl	154.5	114.2	209.2	4.1	3.1	5.3	10.3	8.9	11.8	5.4	8.9	11.8	13.6	29.2	33.5
2(24)-2HCl	557.1	526.9	589.0	4.0	2.3	6.8	28.5	20.2	40.1	8.3	20.2	40.1	21.6	10.7	17.3
2(25)-3HCl	345.1	263.7	451.5	5.5	4.6	6.7	24.2	18.6	31.5	13.9	18.6	31.5	43.2	24.5	28.8
2(26)-2HCl	30.3	28.1	32.8	3.1	2.4	3.8	9.8	6.3	15.0	7.9	5.2	12.2	14.3	11.9	17.2
2(27)-2HCl	202.8	75.5	545.2	7.9	4.2	14.9	25.2	17.4	36.6	12.3	9.4	16.1	25.8	22.3	29.9

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения включает фармацевтические композиции, обладающие свойствами ингибитора NS5A вируса гепатита С, содержащие любое соединение общей формулы 2 или комбинацию двух или более соединений общей формулы 2, описанных здесь, или фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является способ лечения или профилактики инфекционного заболевания, вызванного РНК-содержащим вирусом, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или комбинации соединений по пп.2, 3 или их фармацевтически приемлемой соли. Неограничивающим примером РНК-содержащего вируса является вирус гепатита С (ВГС).

Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение соединения или комбинации соединений общей формулы 2 настоящего изобретения или их терапевтически приемлемой соли и одного или нескольких агентов, выбранных из группы, состоящей из иммуномодулятора хозяина и одного или более дополнительных противовирусных агентов или их комбинации, для приготовления лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной РНК-содержащим вирусом, у пациента, в частности вирусом гепатита С. Примерами иммуномодулятора хозяина являются, но не ограничиваются ими, интерферон-цитокин и вакцина. Предпочтительно, чтобы указанный дополнительный противовирусный агент ингибировал репликацию ВГС либо путем ингибирования функций клеток хозяина, ассоциированных с репликацией вируса, либо действием на белки генома вируса.

При использовании в вышеуказанных или других способах лечения комбинация одного или нескольких соединений общей формулы 2 настоящего изобретения вместе с одним или несколькими агентами, как определено здесь выше, может быть использована в чистой форме или, если такие формы существуют, в виде их фармацевтически приемлемой соли. В альтернативном варианте такая комбинация терапевтических агентов может вводиться в виде фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения общей формулы 2, или комбинации представляющих интерес соединений, или их фармацевтически приемлемой соли, в сочетании с одним или несколькими агентами, как определено здесь выше, и фармацевтически приемлемым носителем. Такие фармацевтические композиции могут быть использованы для ингибирования репликации РНК-содержащего вируса, в частности вируса гепатита С (ВГС), путем контактирования указанного вируса с указанной фармацевтической композицией. Кроме того, такие композиции пригодны для лечения или профилактики инфекционного заболевания, вызванного РНК-содержащим вирусом, в частности вирусом гепатита С (ВГС).

Следовательно, еще одним вариантом осуществления изобретения является способ лечения или профилактики инфекционного заболевания, вызванного РНК-содержащим вирусом, в частности вирусом гепатита С (ВГС), включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей соединение общей формулы 2, или комбинации соединений общей формулы 2 изобретения, или их фармацевтически приемлемой соли, и одного или более агентов, как определено здесь выше, с фармацевтически приемлемым носителем.

При введении в комбинации терапевтические агенты можно составлять в виде отдельных композиций, которые вводятся в одно и то же время или в течение заданного периода времени, или терапевтические агенты можно вводить в виде единичной дозированной лекарственной формы.

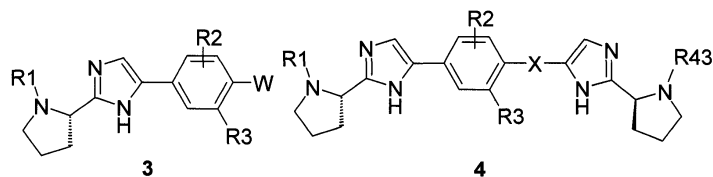
Противовирусные средства, предназначенные для использования в такой комбинированной терапии, включают в себя агенты (соединения или биологически активные вещества), которые являются эффективными для ингибирования формирования и/или репликации вируса у млекопитающего, включая, но не ограничиваясь ими, агенты, которые блокируют механизмы действия хозяина или вируса, необходимые для формирования и/или репликации вируса у млекопитающего.

Следует понимать, что комбинационное лечение в соответствии с настоящим изобретением проводится с использованием единичной упаковки или с использованием упаковок всех требуемых лекарственных форм, в каждой из которых содержится вкладыш с инструкцией по применению, обеспечивающей правильное использование пациентом изобретения, что является дополнительным достоинством настоящего изобретения.

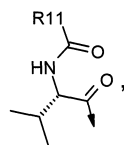
Другой аспект настоящего изобретения включает в себя упакованный набор для пациента, предназначенный для лечения или профилактики инфекции ВГС, который включает в себя: одну или более лекарственных форм каждого фармацевтического компонента; контейнер, в котором одна или несколько лекарственных форм хранятся до использования, и инструкции по применению лекарства в оптимальном режиме при лечении или профилактике заболеваний, обусловленных ВГС-инфекцией.

В другом варианте осуществления изобретения предлагается набор в упаковке, куда входит одна или несколько лекарственных форм для самостоятельного введения; емкость, предпочтительно герметичная, для хранения лекарственных форм до использования; и инструкции по применению лекарства. Инструкции обычно представляют собой письменные указания на вкладыше, этикетке и/или других компонентах набора, а лекарственная форма или формы соответствуют настоящему описанию. Каждая лекарственная форма может помещаться в индивидуальную упаковку, например, блистер, представляющий собой металлизированную пластиковую основу, заламинированную фольгой, где лекарственные формы упакованы по одной в ячейке или пузыре, или же лекарственные формы могут помещаться в общую емкость, например, пластиковую тару. Кроме того, современные наборы обычно включают в себя средства для упаковки отдельных компонентов набора, таких как лекарственные формы, емкости, и письменные инструкции по применению. Такие средства для упаковки могут представлять собой картонные или бумажные коробки, пластиковые саше или саше из фольги и т. д.

Следующий пример осуществления настоящего изобретения - это промежуточные продукты формулы 3, 4 или их фармацевтически приемлемая соль. Эти промежуточные продукты формулы 3, 4 или их фармацевтически приемлемая соль используются для синтеза соединений общей формулы 2 данного изобретения.



где W представляет собой иод, 4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил и бута-1,3-диинил; для соединения формулы 3 R1 представляет собой водород, трет-бутоксикарбонил; для соединения формулы 4 R1 и R43 представляет собой водород,



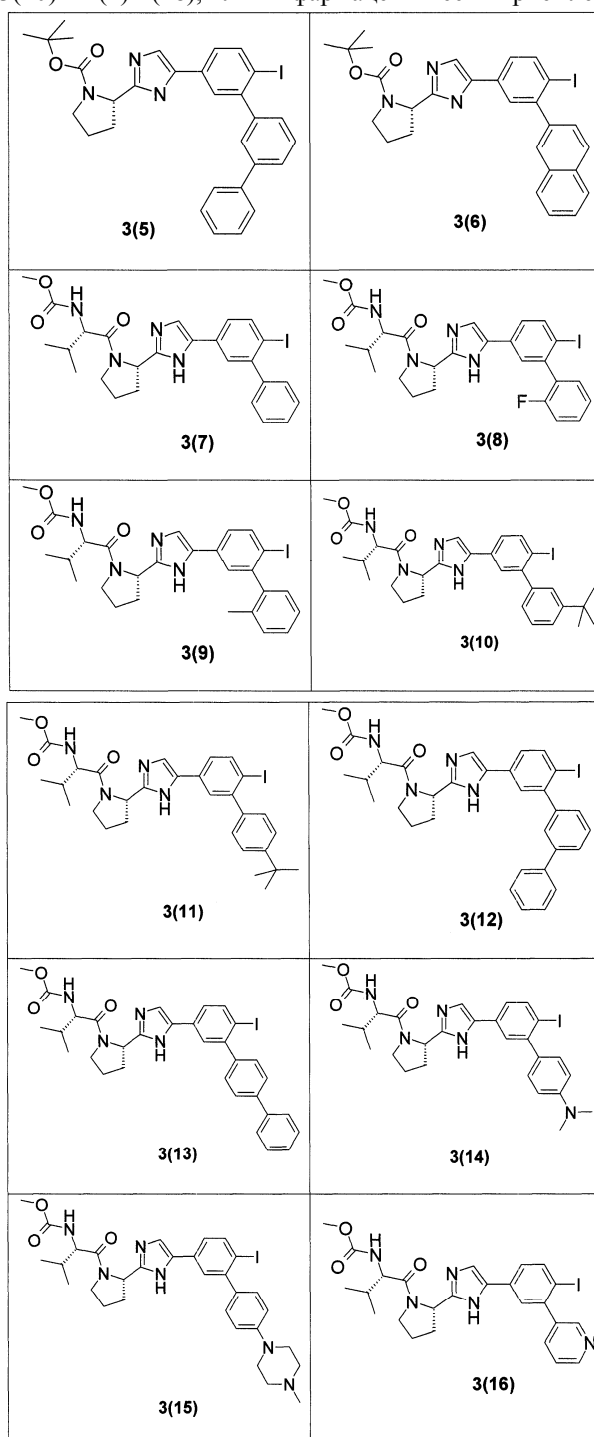
где R11 представляет собой метокси и стрелки ($\leftarrow$) указывают место присоединения заместителей;

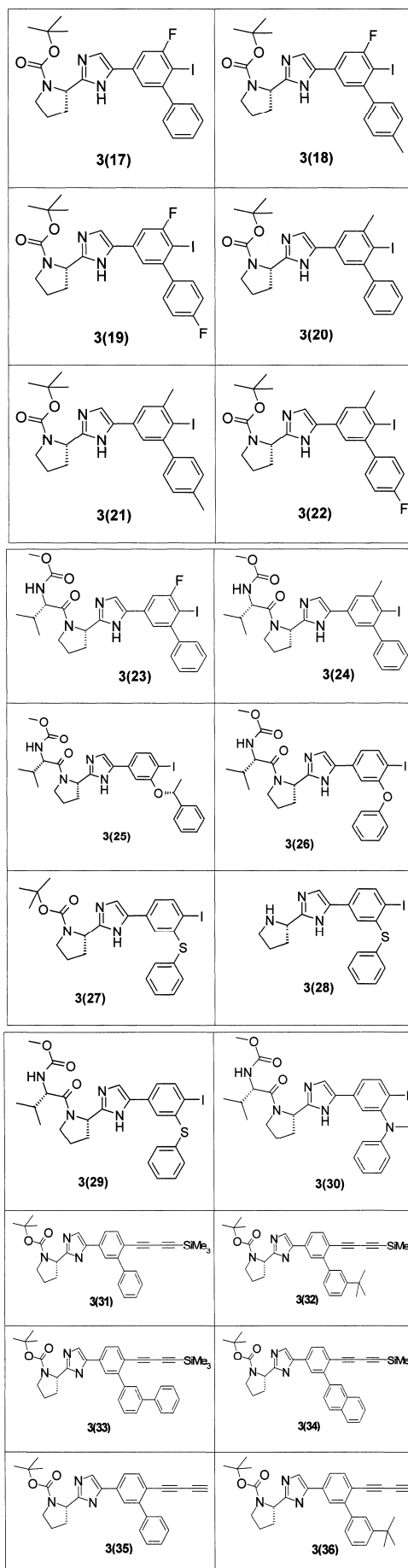
R2 представляет собой водород, галоген или C_1 - C_4 -алкил;

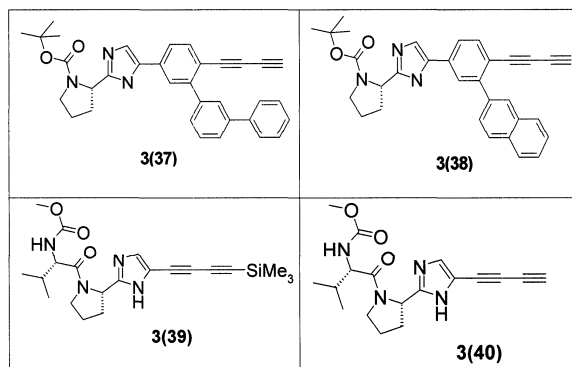
R3 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный фенилокси, необязательно замещенный фенилсульфанил, необязательно замещенный фенил(N - C_1 - C_4 -алкил)амино, нафтил или 6-членный азотсодержащий гетарил, где фенил в каждой из указанных групп может быть замещен галогеном, C_1 - C_4 -алкилом, нитро, N -моно- или (N,N -ди- C_1 - C_4 -алкил)амином, фенилом, 6-членным гетероциклилом с 2 атомами азота в цикле, который замещен C_1 - C_4 -алкилом;

X представляет собой бута-1,3-диинил или 1,4-фенилен.

Наиболее предпочтительными промежуточными соединениями являются соединения, выбранные из групп соединений 3(1)-3(40) и 4(1)-4(28), или их фармацевтически приемлемые соли.







(S)-2-[5-(6-Иод-бифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(1)),

(S)-2-[5-(6-Иод-4'-метил-бифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(2)),

(S)-2-[5-(3'-*трет*-Бутил-6-иод-бифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(3)),

(S)-2-[5-(4'-Фтор-6-иод-бифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(4)),

(S)-2-[5-(6-Иод-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(5)),

(S)-2-[5-(4-Иод-3-нафталин-2-ил-фенил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(6)),

((S)-1-{(S)-2-[5-(6-Иод-бифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил}-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(7)),

((S)-1-{(S)-2-[5-(2'-Фтор-6-иод-бифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил}-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(8)),

((S)-1-{(S)-2-[5-(6-Иод-2'-метил-бифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил}-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(9)),

((S)-1-((S)-2-[5-(3'-*трет*-Бутил-6-иод-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(10)),

((S)-1-((S)-2-[5-(4'-*трет*-Бутил-6-иод-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(11)),

((S)-1-((S)-2-[5-(6-Иод-[1,1':3,1'']терфенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(12)),

((S)-1-((S)-2-[5-(6-Иод-[1,1':4,1'']терфенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(13)),

((S)-1-((S)-2-[5-(4'-Диметиламино-6-иод-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(14)),

[(S)-1-((S)-2-[5-(6-Иод-4'-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(15)),

((S)-1-((S)-2-[5-(4-Иод-3-пиридин-3-ил-фенил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(16)),

(S)-2-[5-(5-Фтор-6-иод-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(17)),

(S)-2-[5-(5-Фтор-6-иод-4'-метил-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(18)),

(S)-2-[5-(5,4'-Дифтор-6-иод-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(19)),

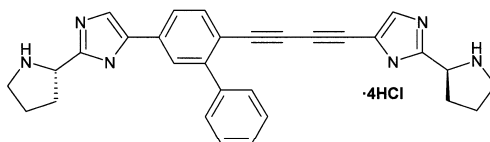
(S)-2-[5-(6-Иод-5-метил-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(20)),

(S)-2-[5-(6-Иод-5,4'-диметил-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(21)),

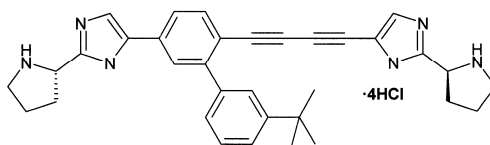
(S)-2-[5-(4'-Фтор-6-иод-5-метил-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(22)),

((S)-1-((S)-2-[5-(5-Фтор-6-иод-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(23)),

- ((S)-1-((S)-2-[5-(5-Метил-6-иод-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(24)),
- [(S)-1-((S)-2-{5-[4-Иод-3-((R)-1-фенил-этокс)-фенил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(25)),
- ((S)-1-((S)-2-[5-(4-Иод-3-фенокси-фенил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(26)),
- (S)-2-[5-(4-Иод-3-фенилсульфанил-фенил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(27)),
- 5-(4-Иод-3-фенилсульфанил-фенил)-2-(S)-пирролидин-2-ил-1Н-имидазол (3(28)),
- ((S)-1-((S)-2-[5-(4-Иод-3-фенилсульфанил-фенил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(29)),
- [(S)-1-((S)-2-{5-[4-Иод-3-(метил-фенил-амино)-фенил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(30)),
- (S)-2-{5-[6-(4-Триметилсиланил-бута-1,3-диинил)-бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(31)),
- (S)-2-{5-[3'-*трет*-Бутил-6-(4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил)-бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(32)),
- (S)-2-{5-[6-(4-Триметилсиланил-бута-1,3-диинил)-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(33)),
- (S)-2-{5-[3-Нафталин-2-ил-4-(4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил)-фенил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(34)),
- (S)-2-[5-(6-Бута-1,3-диинил-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(35)),
- (S)-2-[5-(6-Бута-1,3-диинил-3'-*трет*-бутил-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(36)),
- (S)-2-[5-(6-Бута-1,3-диинил-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(37)),
- (S)-2-[5-(4-Бута-1,3-диинил-3-нафталин-2-ил-фенил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (3(38)),
- ((S)-2-Метил-1-((S)-2-[5-(4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(39)),
- {(S)-1-[(S)-2-(5-Бута-1,3-диинил-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-2-метил-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(40)).

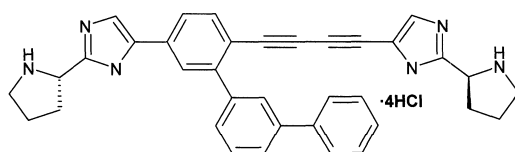


4(1)·4HCl

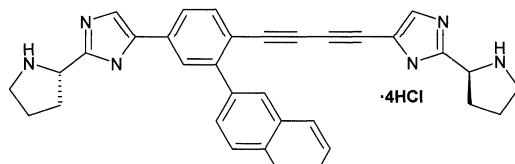


4(2)·4HCl

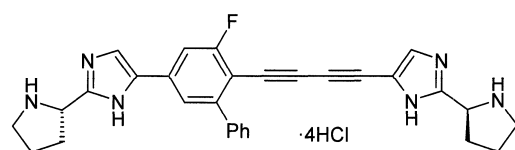
034084



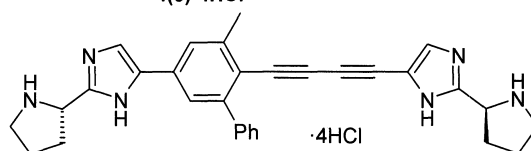
4(3)·4HCl



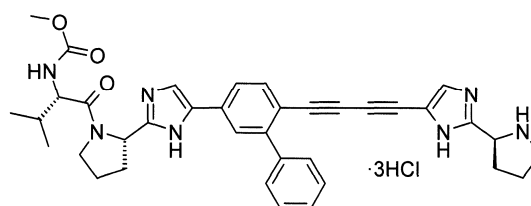
4(4)·4HCl



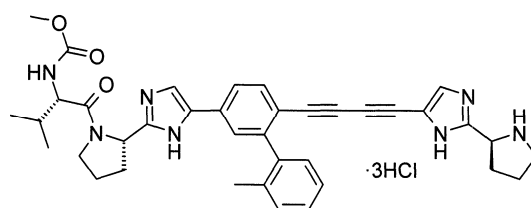
4(5)·4HCl



4(6)·4HCl

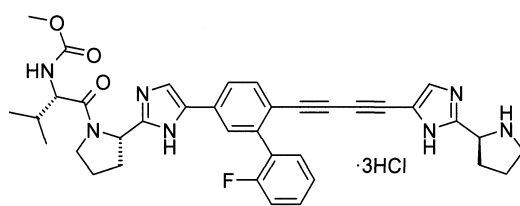


4(7)·3HCl

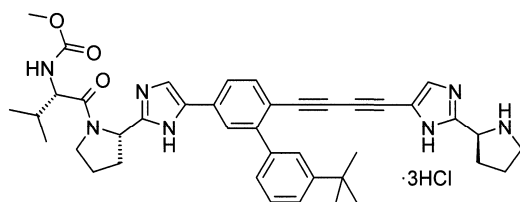


4(8)·3HCl

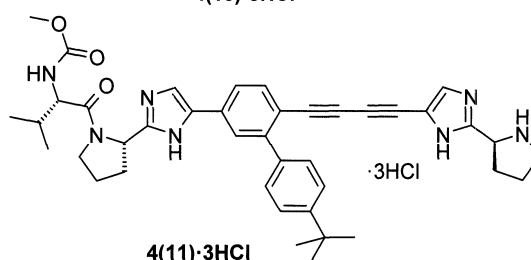
034084



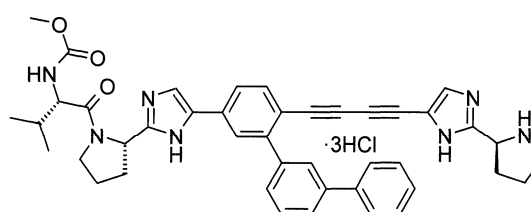
4(9)·3HCl



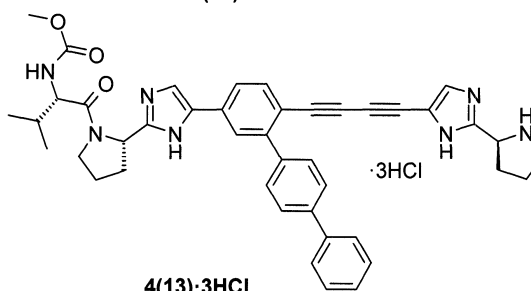
4(10)·3HCl



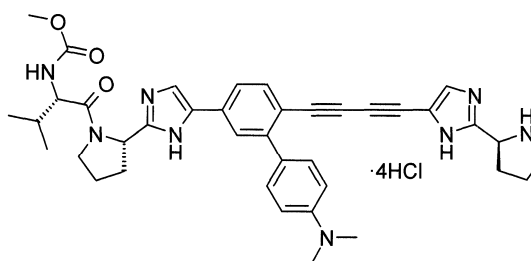
4(11)·3HCl



4(12)·3HCl

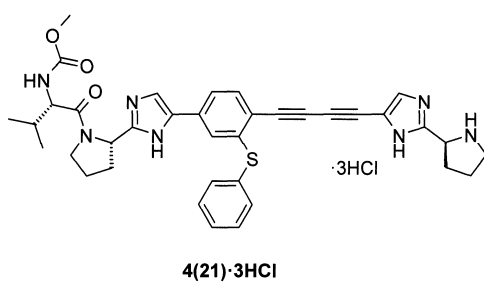
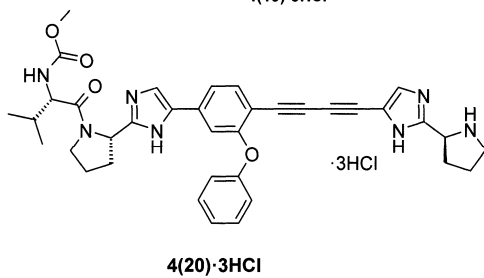
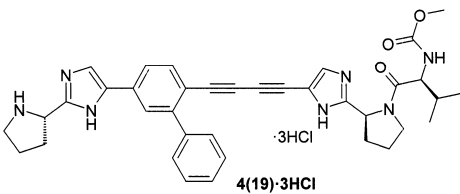
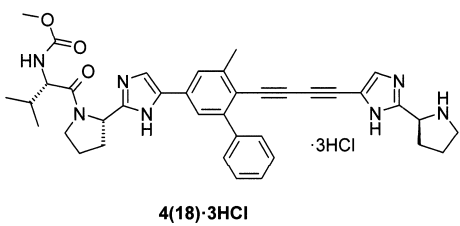
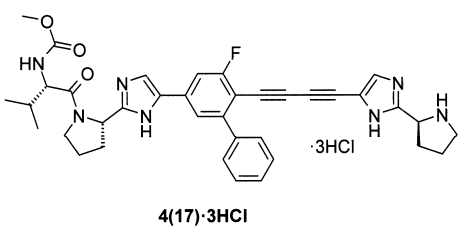
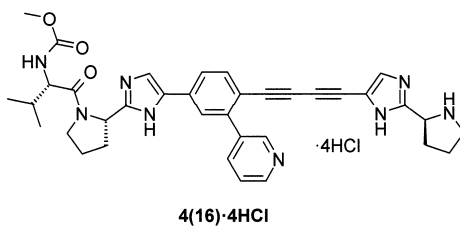
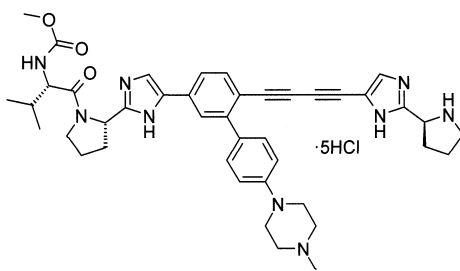


4(13)·3HCl

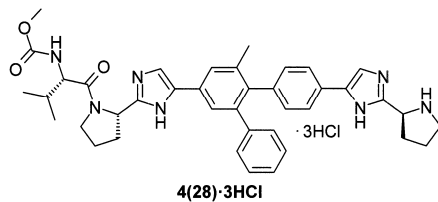
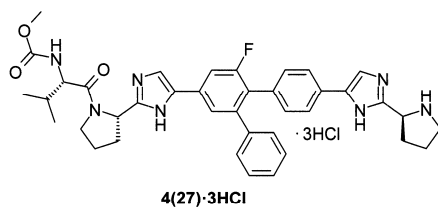
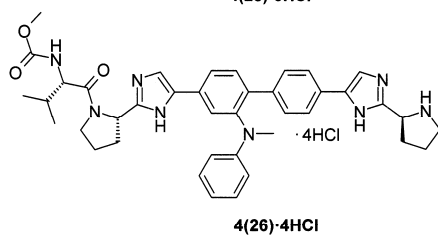
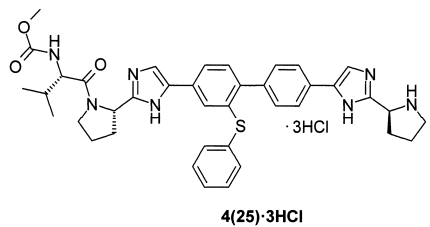
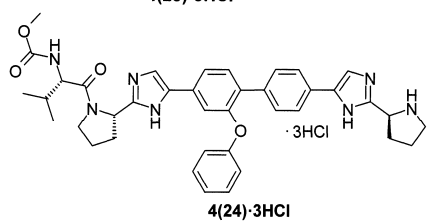
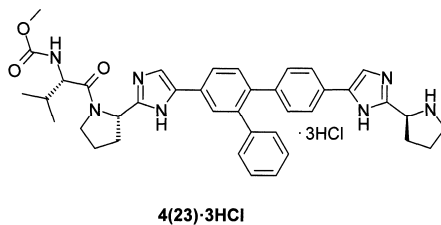
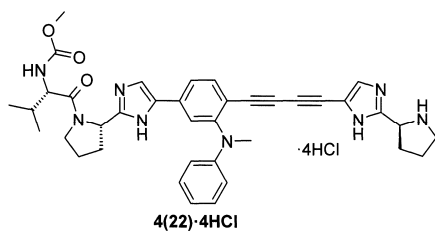


4(14)·4HCl

034084



034084



(S)-2-(5-{6-[4-((S)-2-Пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-
 бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин тетрагидрохлорид (4(1)·4HCl),

(S)-2-(5-{3'-*трет*-Бутил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-
 диинил]-бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин тетрагидрохлорид (4(2)·4HCl),

(S)-2-(5-{6-[4-((S)-2-Пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-
 [1,1':3',1'']терфенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин тетрагидрохлорид (4(3)·4HCl),

(S)-2-(5-{3-Нафталин-2-ил-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-
 1,3-диинил]-фенил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин тетрагидрохлорид (4(4)·4HCl),

(S)-2-(5-{5-Фтор-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-
 диинил]-бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин тетрагидрохлорид (4(5)·4HCl),

(S)-2-(5-{5-Метил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-
 диинил]-бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин тетрагидрохлорид (4(6)·4HCl),

{(S)-2-Метил-1-[(S)-2-(5-{6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-
 1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-пропил}-
 карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(7)·3HCl),

{(S)-2-Метил-1-[(S)-2-(5-{2'-метил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-
 ил)-бута-1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-
 пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(8)·3HCl),

{(S)-1-[(S)-2-(5-{2'-Фтор-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-
 1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-2-метил-
 пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(9)·3HCl),

{(S)-1-[(S)-2-(5-{3'-*трет*-Бутил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-
 бута-1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-2-метил-
 пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(10)·3HCl),

{(S)-1-[(S)-2-(5-{4'-*трет*-Бутил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-
 бута-1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-2-метил-
 пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(11)·3HCl),

{(S)-2-Метил-1-[(S)-2-(5-{6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-
 1,3-диинил]-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-
 пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(12)·3HCl),

{(S)-2-Метил-1-[(S)-2-(5-{6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-
 1,3-диинил]-[1,1':4',1'']терфенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-
 пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(13)·3HCl),

{(S)-1-[(S)-2-(5-{4'-Диметиламино-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-2-метил-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (4(14)·4HCl),

{(S)-2-Метил-1-[(S)-2-(5-{4'-(4-метил-пиперазин-1-ил)-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир пентагидрохлорид (4(15)·5HCl),

{(S)-2-Метил-1-[(S)-2-(5-{3-пиридин-3-ил-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-фенил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (4(16)·4HCl),

{(S)-1-[(S)-2-(5-{5-Фтор-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-2-метил-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(17)·3HCl),

{(S)-2-Метил-1-[(S)-2-(5-{5-метил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(18)·3HCl),

{(S)-2-Метил-1-[(S)-2-(5-{4-[5-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бифенил-2-ил]-бута-1,3-диинил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(19)·3HCl),

{(S)-2-Метил-1-[(S)-2-(5-{3-фенокси-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-фенил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(20)·3HCl),

{(S)-2-Метил-1-[(S)-2-(5-{3-фенилсульфанил-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-фенил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(21)·3HCl),

{(S)-2-Метил-1-[(S)-2-(5-{3-(метил-фенил-амино)-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-фенил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (4(22)·4HCl),

[(S)-2-Метил-1-((S)-2-{5-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(23)·3HCl),

[(S)-2-Метил-1-((S)-2-{5-[2-фенокси-4'-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бифенил-4-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(24)·3HCl),

[(S)-2-Метил-1-((S)-2-{5-[2-фенилсульфанил-4'-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бифенил-4-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(25)·3HCl),

[(S)-2-Метил-1-((S)-2-{5-[2-(метил-фенил-амино)-4'-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бифенил-4-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (4(26)·4HCl),

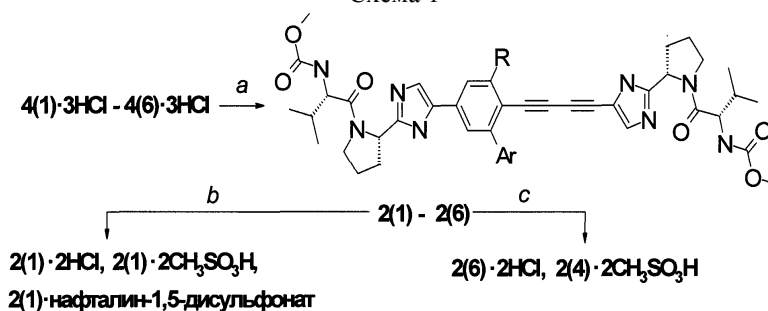
[(S)-1-((S)-2-{5-[6'-Фтор-4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(27)·3HCl),

[(S)-2-Метил-1-((S)-2-{5-[6'-метил-4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(28)·3HCl).

Исходные вещества, использованные в указанном ниже синтезе новых соединений формул 1-4, либо являются коммерчески доступными соединениями, либо могут быть легко получены известными в данной области техники методами. Контроль качества соединений осуществлялся методом ЖХ-МС и ЯМР.

Синтез метил [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(2-арил-4-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил) пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}фенил)бута-1,3-диинил]-1H-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаматов дигидрохлоридов ((2(1)-2(6))·2HCl) и димезилатов (2(1), 2(4))·2CH₃SO₃H проводился путем ацилирования промежуточных продуктов (4(1)·4HCl-4(6)·4HCl) Мос-Л-валином (схема 1) с последующим превращением полученных ингибиторов 2(1)-2(6) в соответствующие соли.

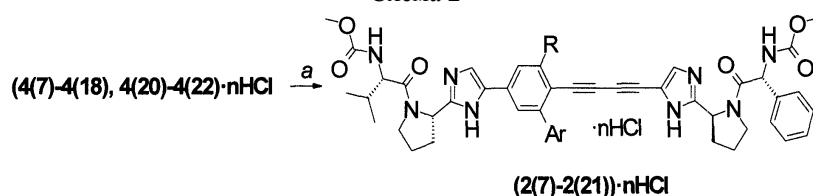
Схема 1



Где R=H (4(1)-4(4))·4HCl, (2(1)-2(4))·2HCl, (2(1), 2(4))·2CH₃SO₃H, 2(1)нафталин-1,5-дисульфат); F (4(5)·4HCl, 2(5)·2HCl); Me (4(6)·4HCl, 2(6)·2HCl). Ar=Ph (4(1)·4HCl, 2(1)·2HCl, 2(1)·CH₃SO₃H, 2(1)нафталин-1,5-дисульфат, 4(5)·4HCl, 2(5)·2HCl, 4(6)·4HCl, 2(6)·2HCl), 3-трет-Bu-Ph. (4(2)·4HCl, 2(2)·2HCl), 3-Ph-Ph (4(3)·4HCl, 2(3)·2HCl), 2-нафтил (4(4)·4HCl, 2(4)·2HCl, 2(4)·2CH₃SO₃H). Реагенты и условия: (a) Мос-L-Val-OH, НАТУ, ДМФА, ДИПЭА, 4°C, (b) ацетон, HCl, диоксан; ацетон, CH₃SO₃H, диоксан; или этанол, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, (c) ацетон, HCl, диоксан; ацетон, CH₃SO₃H, диоксан.

Метил [(S)-1-((S)-2-{5-[3-арил-4-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)фенил]-1H-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаматы гидрохлориды ((2(7)-2(21))·nHCl) были получены ацилированием промежуточных продуктов (4(7)-4(18), 4(20)-4(22))·nHCl Мос-(R)-фенилглицином (схема 2).

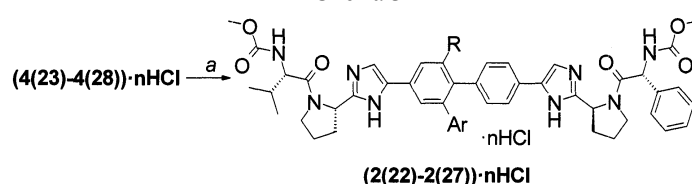
Схема 2



где Ar=Ph (4(7)·3HCl, 4(17)·3HCl, 4(18)·3HCl, 2(7)·2HCl, 2(17)·2HCl, 2(18)·2HCl); 2-Me-Ph (4(8)·3HCl, 2(8)·2HCl); 2-F-Ph (4(9)·3HCl, 2(9)·2HCl); 3-t-Bu-Ph (4(10)·3HCl, 2(10)·2HCl); 4-t-Bu-Ph (4(11)·3HCl, 2(11)·2HCl); 3-Ph-Ph (4(12)·3HCl, 2(12)·2HCl); 4-Ph-Ph (4(13)·3HCl, 2(13)·2HCl); 4-Me₂N-Ph (4(14)·4HCl, 2(14)·3HCl); 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-Ph (4(15)·5HCl, 2(15)·4HCl); 3-Py (4(16)·4HCl, 2(16)·3HCl); PhO (4(20)·3HCl, 2(19)·2HCl); PhS (4(21)·3HCl, 2(20)·2HCl); PhMeN (4(22)·4HCl, 2(21)·3HCl). R=H ((4(7)-4(16), 4(20)-4(22))·nHCl; (2(7)-2(16), 2(19)-2(21))·nHCl), F (4(17)·3HCl, 2(17)·2HCl), Me (4(18)·3HCl, 2(18)·2HCl). Реагенты и условия: (a) Мос-(R)-PhGly-OH, НАТУ, ДМФА, ДИПЭА, -20°C.

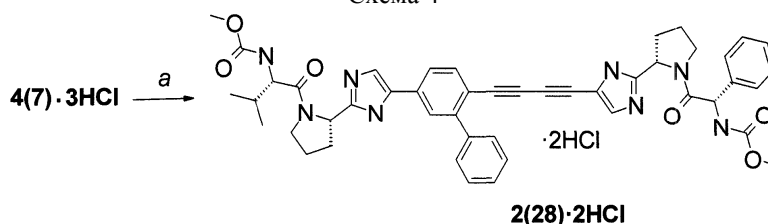
Аналогично были получены метил ((S)-1-((S)-2-{5-(3-арил-4'-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбонил-амино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил} бифенил-4-ил)-1H-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаматы гидрохлориды ((2(22)-2(27))·nHCl) и метил {(S)-1-[(S)-2-(5-{6-[4-(2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилацетил]пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)бута-1,3-диинил}бифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил}карбамат дигидрохлорид (2(28)·2HCl). В этом случае были использованы промежуточные продукты (4(23)-4(28))·nHCl (схема 3) и 4(7)·3HCl (схема 4).

Схема 3



где Ar=Ph (4(23)·3HCl, 4(27)·3HCl, 4(28)·3HCl, 2(22)·2HCl, 2(26)·2HCl, 2(27)·2HCl); PhO (4(24)·3HCl, 2(23)·2HCl); PhS (4(25)·3HCl, 2(24)·2HCl); PhMeN (4(26)·4HCl, 2(25)·3HCl). R=H ((4(23)-4(26))·nHCl, (2(22)-2(25))·nHCl); F (4(27)·3HCl, 2(26)·2HCl), Me (4(28)·3HCl, 2(27)·2HCl). Реагенты и условия: (a) Мос-(R)-PhGly-OH, НАТУ, ДМФА, ДИПЭА, -20°C.

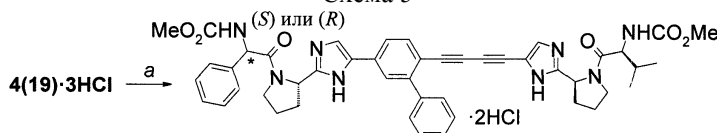
Схема 4



Реагенты и условия: (a) Мос-(S)-PhGly-OH, НАТУ, ДМФА, ДИПЭА, -20°C.

Метил {(S)-1-[(S)-2-(5-{4-[5-(2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилацетил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)бифенил-2-ил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил} карбамат дигидрохлорид (2(29)·2HCl) и метил {(S)-1-[(S)-2-(5-{4-[5-(2-{(S)-1-[(R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилацетил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)бифенил-2-ил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил} карбамат дигидрохлорид (2(30)·2HCl) были соответственно получены ацилированием промежуточного продукта 4(19)·3HCl Мос-(S)- и Мос-(R)-фенилглицином (схема 5).

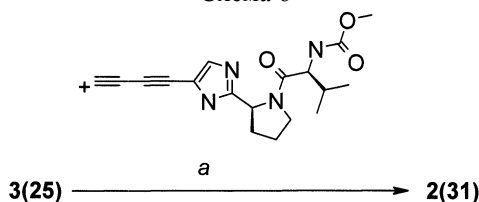
Схема 5



Реагенты и условия: (a) Мос-(S)-PhGly-OH для 2(29)·2HCl и Мос-(R)-PhGly-OH для 2(30)·2HCl, НАТУ, ДМФА, ДИПЭА, -20°C.

Метил [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-2-[(R)-1-фенилэтоксифенил]бута-1,3-диинил]-1H-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил] карбамат 2(31) был получен реакцией иодида 3(25) с метил {(S)-1-[(S)-2-(5-бута-1,3-диинил-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил} карбаматом (схема 6).

Схема 6

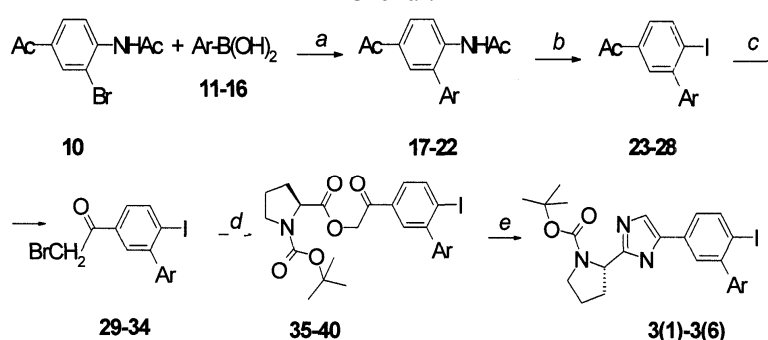


Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₄, CuI, ДМФА, Et₃N, 45°C.

Промежуточные соединения 3 и 4 были получены в соответствии с представленными ниже схемами 7-23.

трет-Бутил (S)-2-[5-(3-арил-4-иодфенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилаты (3(1)-3(6)) были получены из N-(4-ацетил-2-бромфенил)ацетамида (10) и фенилбороновой кислоты (11) по схеме 7.

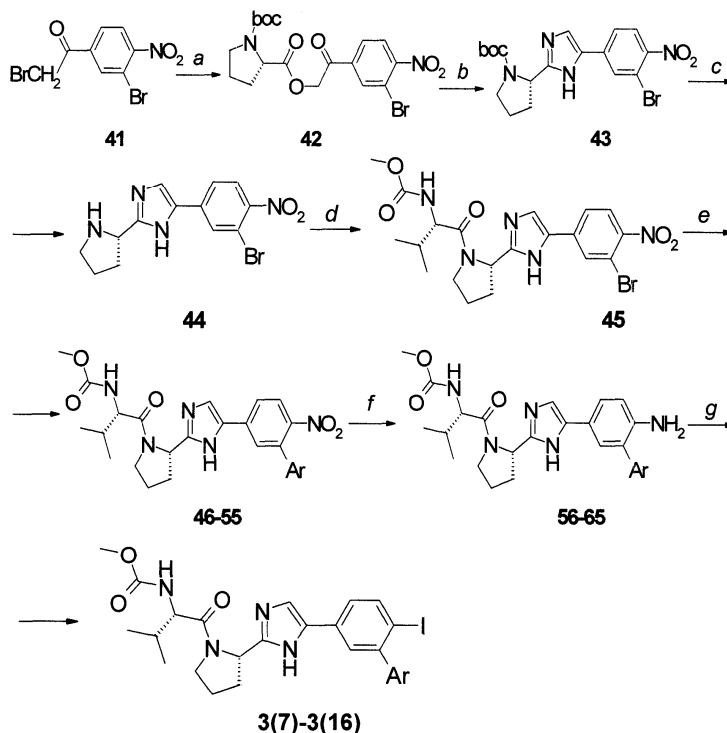
Схема 7



где Ar=Ph (11, 17, 23, 29, 35, 3(1)), 4-Ме-Ph (12, 18, 24, 30, 36, 3(2)), 3-трет-Бу-Ph (13, 19, 25, 31, 37, 3(3)), 4-F-Ph (14, 20, 26, 32, 38, 3(4)), 3-Ph-Ph (15, 21, 27, 33, 39, 3(5)), и 2-нафтил (16, 22, 28, 34, 40, 3(6)). Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₂Cl₂, Na₂CO₃, EtOH, H₂O, 80°C; (b) i-HCl, обратный холодильник, 5 ч, ii - HCl, NaNO₂, KI; (c) Br₂, AcOH; (d) Вос-Z-пролин, ДИПЭА, MeCN; (e) NH₄OAc, PhMe, 100°C.

Метил ((S)-1-((S)-2-[5-(3-арил-4-иод-фенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил)карбаматы 3(7)-3(16) были получены из 2-бром-1-(3-бром-4-нитрофенил)этанона (41) и (S)-2-[2-(3-бром-4-нитрофенил)-2-оксоэтил] 1-трет-бутил пирролидин-1,2-дикарбоксилата (42) по схеме 8. Соединение 42 (^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.26 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 5.34 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.46, 1.47 (2s, 9H)) синтезировано по приведенному выше способу получения соединений 35-40 и согласно S.Pasaribu and L.Williams [Austr. J. Chem. (1975), 28(5), 1023-1030].

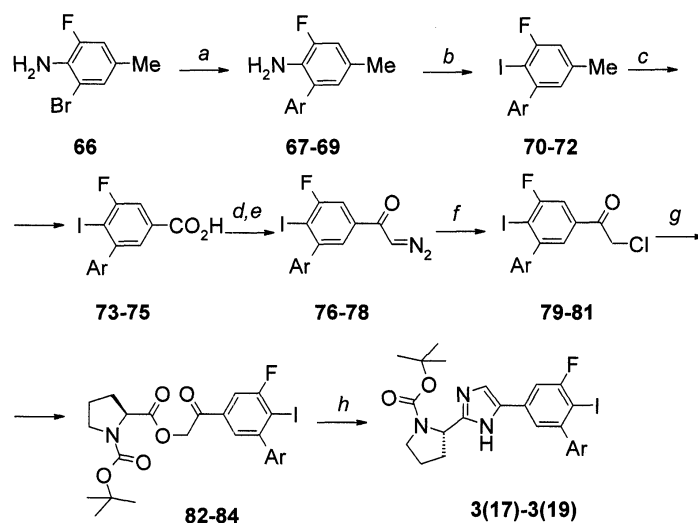
Схема 8



где Ar=Ph (46, 56, 3(7)), 2-F-Ph (47, 57, 3(8)), 2-Me-Ph (48, 58, 3(9)), 3-трет-Bu-Ph (49, 59, 3(10)), 4-трет-Bu-Ph (50, 60, 3(11)), 3-Ph-Ph (51, 61, 3(12)), 4-Ph-Ph (52, 62, 3(13)), 4-Me₂N-Ph (53, 63, 3(14)), 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-Ph (54, 64, 3(15)), и 3-Ру (55, 65, 3(16)). Реагенты и условия: (a) Вос-1-пролин, ДИПЭА, MeCN; (b) NH_4OAc , PhMe, 100°C; (c) HCl, диоксан; (d) Мос-L-Val-ОН, НАТУ, ДМФА, ДИПЭА, 4°C; (e) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Na_2CO_3 , EtOH, H_2O , 65°C; (f) H_2 , Pd/C, EtOH; (g) TsOH·H₂O, NaNO₂, KI, MeCN, H₂O.

Синтез (S)-трет-бутил 2-[5-(3-арил-4-иод-5-фторфенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилатов (3(17)-3(19)) был выполнен в соответствии со схемой 9 из 2-бром-6-фтор-4-метиланилина (66) [WO 2007036715] и фенилбороновой кислоты.

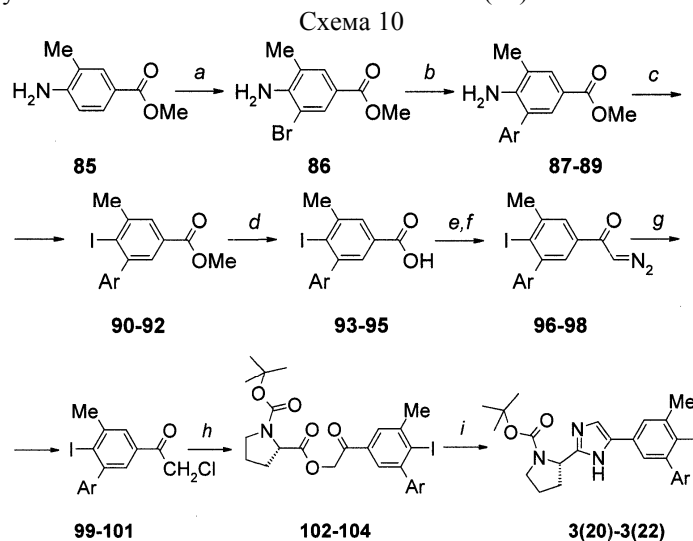
Схема 9



где Ar=Ph (67, 70, 73, 76, 79, 82, 3(17)), 4-Me-Ph (68, 71, 74, 77, 80, 83, 3(18)), 4-F-Ph (69, 72, 75, 78, 81, 84, 3(19)). Реагенты и условия: (a) $\text{PhB}(\text{OH})_2$, Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, EtOH, H_2O , 80°C; (b) TsOH·H₂O, NaNO₂, KI, t-BuOH, H₂O; (c) KMnO_4 , Py, H₂O, 4 ч, 70-80°C; (d) $(\text{COCl})_2$, ДХМ; (e) MeCN, TMS-

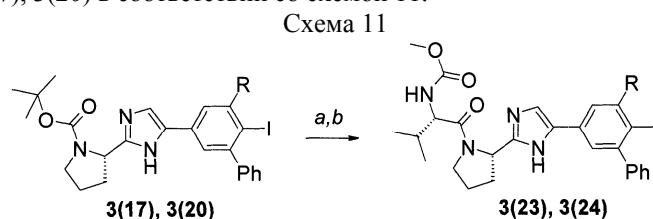
дiazометан, 15 ч, 4°C; (f) HCl, EtOAc; (g) Вос-Z-пролин, ДИПЭА, MeCN; (h) NH₄OAc, PhMe, 100°C.

(S)-трет-Бутил 2-[5-(3-арил-4-иод-5-метилфенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилаты (3(20)-3(22)) были получены из метил 4-амино-5-метилбензоата (85) в соответствии со схемой 10.



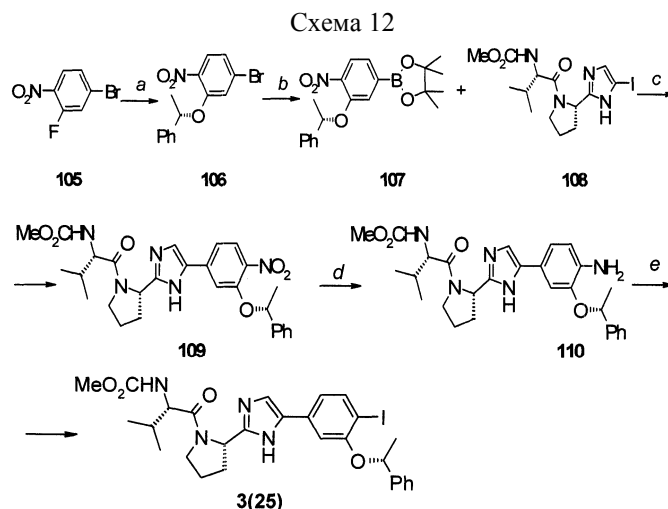
где Ar=Ph (87, 90, 93, 96, 99, 102, 3(20)), 4-Me-Ph (88, 91, 94, 97, 100, 103, 3(21)), 4-F-Ph (89, 92, 95, 98, 101, 104, 3(22)). Реагенты и условия: (a) NBS, AcOH; CuI, ДМФА, Et₃N, 45°C; (b) PhB(OH)₂, Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₂Cl₂, EtOH, H₂O, 80°C; (c) TsOH·H₂O, NaNO₂, KI, t-BuOH, H₂O; (d) LiOH, ТГФ, MeOH, H₂O; (e) (COCl)₂, ДХМ; (f) MeCN, TMS-дiazометан, 15 ч, 4°C; (g) HCl, EtOAc; (h) Вос-Z-пролин, ДИПЭА, MeCN; (i) NH₄OAc, PhMe, 100°C.

Синтез метил (S)-1-((S)-2-[5-(5-фтор-6-иодбифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил}-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (3(23)) и метил (S)-1-((S)-2-[5-(6-иод-5-метилбифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил}-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (3(24)) выполняли из промежуточных соединений 3(17), 3(20) в соответствии со схемой 11.



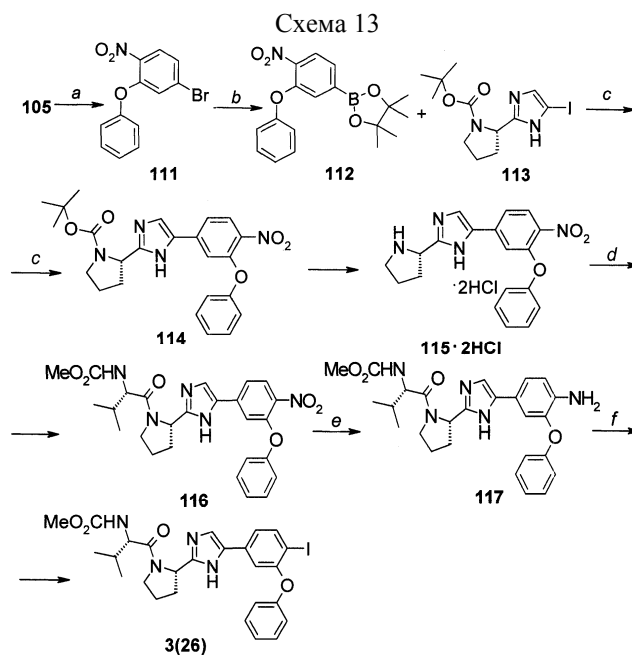
где R=F (3(17), 3(23)) и Me (3(20), 3(24)). Реагенты и условия: (a) HCl, диоксан; (b) Мос-L-Val-ОН, НАТУ, ДМФА, ДИПЭА, 4°C.

Метил (S)-1-((S)-2-[5-[4-иод-3-((S)-1-фенилэтоксифенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (3(25)) был получен из 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (105) в соответствии со схемой 12.



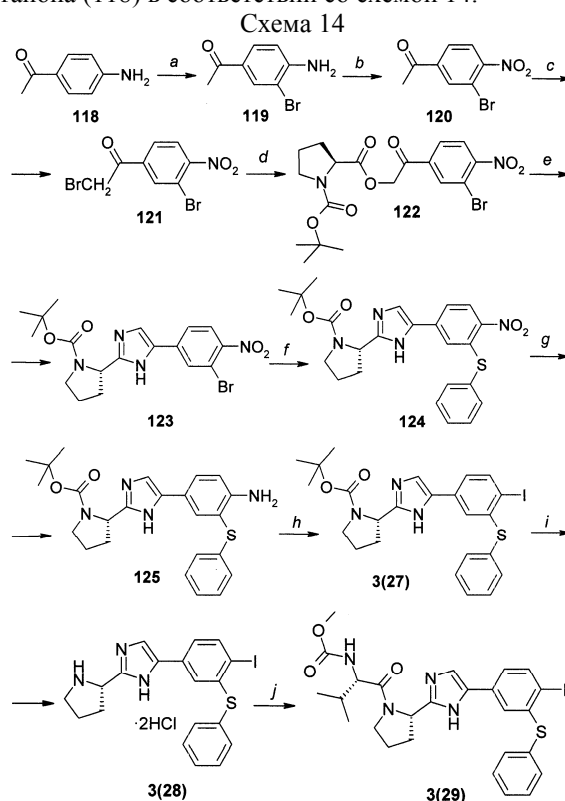
Реагенты и условия: (a) NaH, (S)-1-фенилэтанол, ДМСО; (b) B₂pin₂, Pd(dppf)Cl₂, KOAc, диоксан, 80°C; (c) Pd(PPh₃)₂Cl₂, Na₂CO₃, EtOH, H₂O, 70°C; (d) Na₂S₂O₄, Et₃N, EtOH, 80°C; (e) TsOH·H₂O, NaNO₂, KI, MeCN, H₂O.

Метил ((S)-1-((S)-2-[5-(4-иод-3-феноксифенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил)карбамат (3(26)) был также получен из 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (105) в соответствии со схемой 13.



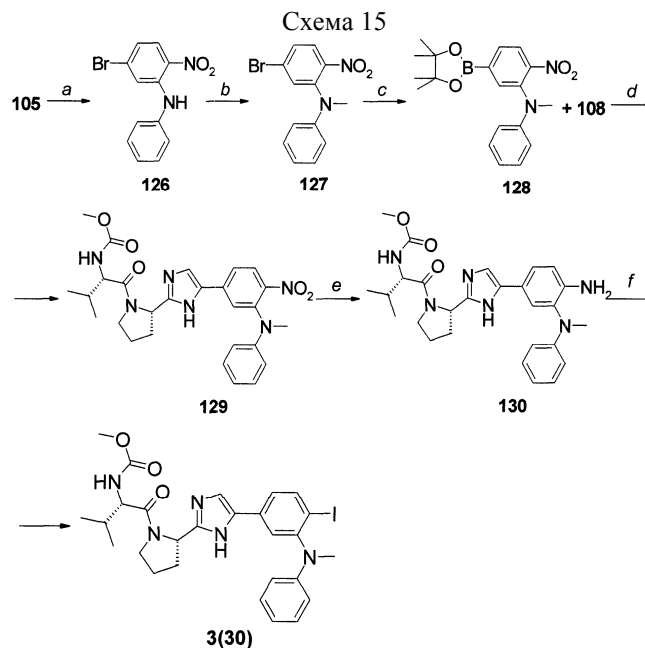
Реагенты и условия: (a) PhOH, K₂CO₃, ДМФА, 75°C, 3 ч; (b) B₂Pin₂, Pd(PPh₃)₄, KOAc, диоксан, 90°C, 15 ч; (c) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, диоксан-H₂O, 90°C, 15 ч; (d) 2M HCl в диоксане, 2 ч, кт, затем Мос-Л-валин, ДИПЭА, ТВТУ, MeCN; (e) H₂, 10% Pd(C), MeOH, 4 ч, кт; (f) p-TsOH, MeCN, 10°C, затем NaNO₂, KI, H₂O, 3 ч, кт.

5-(4-Иод-3-фенилсульфанилфенил)-2-(S)-пирролидин-2-ил-1H-имидазолы (3(27)-3(29)) были получены из 1-(4-аминофенил)этанона (118) в соответствии со схемой 14.



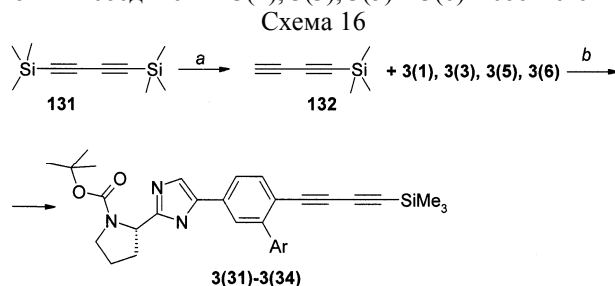
Реагенты и условия: (a) NBS, NH₄OAc, MeCN, кт, 10 мин; (b) m-CPBA, толуол, обратный холодильник, 6 ч; (c) Br₂, диоксан, от 10°C до комнатной температуры (кт), 1 ч; (d) Вос-Z-пролин, ДИПЭА, MeCN, 15 ч, кт; (e) NH₄OAc, PhMe, 110°C, 48 ч; (f) PhSH, EtOH, 60°C, 48 ч; (g) SnCl₂·2H₂O, EtOH, кт; (h) p-TsOH, MeCN, затем NaNO₂, KI, H₂O, 2 ч, кт; (i) 4M HCl в диоксане, 2 ч, кт; (j) Мос-Л-валин, ДИПЭА, ТВТУ, ДМФА, 3 ч, кт.

Метил [(S)-1-((S)-2-{5-[4-иод-3-(метилфениламино)фенил]-1H-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбамат (3(30)) был получен из 4-бром-2-фтор-1-нитро-бензола (105) в соответствии со схемой 15.



Реагенты и условия: (a) PhNH₂, K₂CO₃, NMP, 50°C, 48 ч; (b) CH₃I, ДМФА, 0°C, 2 ч; (c), B₂Pin₂, KOAc, Pd(dppf)Cl₂, 80°C, 20 ч; (d) Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, диоксан-H₂O, 90°C, 20 ч; (e) H₂, Pd/C, MeOH, 3 ч, кт; (f) p-TsOH, MeCN, KI, H₂O, затем NaNO₂, H₂O, 20 ч, кт.

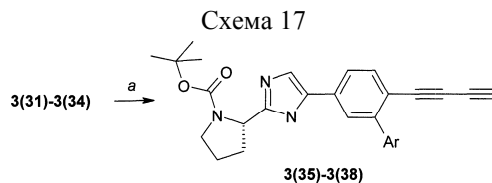
трет-Бутил (S)-2-(5-{3-арил-4-[(4-триметилсилил)бута-1,3-диинил]фенил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилаты (3(31)-3(34)) были получены из 1,4-бис(триметилсилил)бута-1,3-диина (131) с использованием промежуточных соединений 3(1), 3(3), 3(5) и 3(6) в соответствии со схемой 16.



где Ar=Ph (3(1), 3(31)), 3-трет-Бу-Ph (3(3), 3(32)), 3-Ph-Ph (3(5), 3(33)), 2-нафтил (3(6), 3(34)).

Реагенты и условия: (a) эфир, аргон, MeLi·LiBr, кт, 15 ч; (b) Pd(PPh₃)₄, CuI, ТГФ, Et₃N, 45°C.

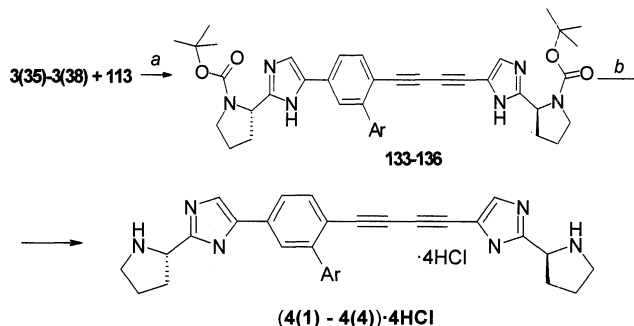
трет-Бутил (S)-2-(5-[3-арил-4-(бута-1,3-диинил)фенил]-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилаты (3(35)-3(38)) были получены путем снятия защиты триметилсилильных промежуточных соединений 3(31)-3(34) (схема 17).



где Ar=Ph (3(31), 3(35)), 3-трет-Бу-Ph (3(32), 3(36)), 3-Ph-Ph (3(33), 3(37)), 2-нафтил (3(34), 3(38)).
Реагенты и условия: (a) K₂CO₃, ТГФ, MeOH.

(S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-Пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-2-арилфенил)бута-1,3-диинил]-1H-имидазол-2-ил}пирролидин тетрагидрохлориды (4(1)·4HCl-4(4)·4HCl) были получены взаимодействием соединений 3(35)-3(38) и 113 с последующим снятием защитных групп Вос с продуктов реакции 133-136 (схема 18).

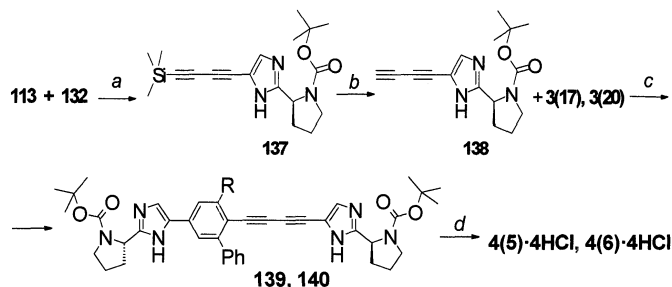
Схема 18



Ar=Ph (3(35), 133, 4(1)·4HCl), 3-трет-Бу-Ph (3(36), 134, 4(2)·4HCl), 3-Ph-Ph (3(37), 135, 4(3)·4HCl), 2-нафтил (3(38), 136, 4(4)·4HCl). Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₄, CuI, ТГФ, Et₃N, 40°C; (b) HCl, диоксан.

(S)-2-(5-{5-Фтор-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин тетрагидрохлорид (4(5)·4HCl) и (S)-2-(5-{5-метил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин тетрагидрохлорид (4(6)·4HCl) были получены взаимодействием диацетилена 138 с промежуточными соединениями 3 (17), 3 (20) с последующим снятием защитных групп Вос с продуктов реакции 139, 140 (схема 19).

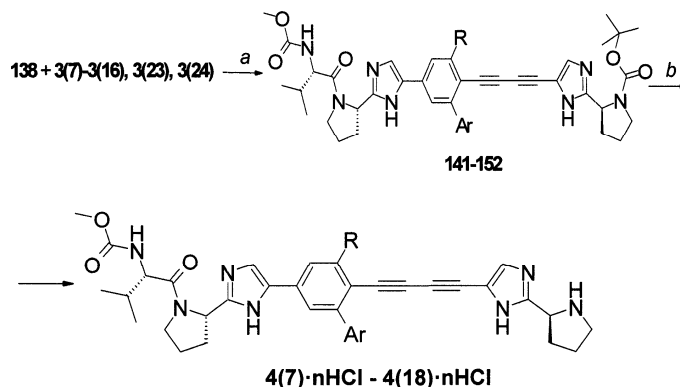
Схема 19



где R=F (139, 4(5)·4HCl), Me (140, 4(6)·4HCl). Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₄, CuI, ТГФ, Et₃N, 45°C; (b) K₂CO₃, ТГФ, MeOH; (c) Pd(PPh₃)₄, CuI, ТГФ, Et₃N, 40°C; (d) HCl, диоксан.

Синтез метил {(S)-1-[(S)-2-(5-{3-арил-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]фенил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил} карбамат гидрохлоридов (4(7)·nHCl-4(18)·nHCl) проводили согласно схеме 20 путем взаимодействия диацетилена 138 с иодидами 3(7)-3(16), 3(23), 3(24) с последующим снятием защитных групп Вос с продуктов реакции 141-152.

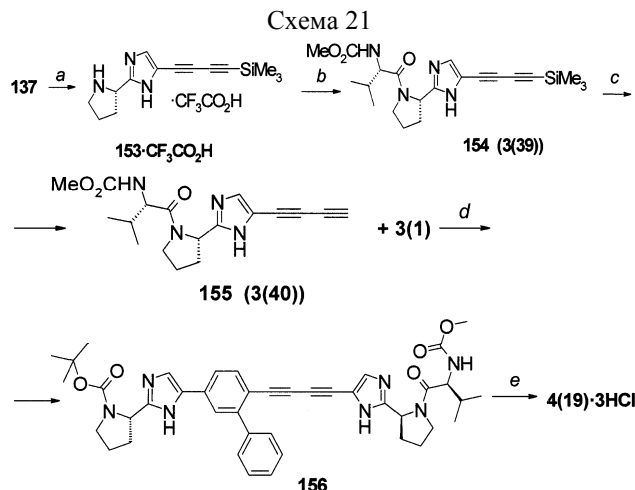
Схема 20



где Ar=Ph (3(7), 3(23), 3(24), 141, 151, 152, 4(7)·3HCl, 4(17)·3HCl, 4(18)·3HCl), 2-Ме-Ph (3(9), 142, 4(8)·3HCl), 2-F-Ph (3(8), 143, 4(9)·3HCl), 3-т-Бу-Ph (3(10), 144, 4(10)·3HCl), 4-т-Бу-Ph (3(11), 145, 4(11)·3HCl), 3-Ph-Ph (3(12), 146, 4(12)·3HCl), 4-Ph-Ph (3(13), 147, 4(13)·3HCl), 4-Ме₂N-Ph (3(14), 148, 4(14)·4HCl), 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-Ph (3(15), 149, 4(15)·5HCl), 3-Ру (3(16), 150, 4(16)·4HCl). R=H (3(7)-3(16), 141-150, 4(7)-4(16))·nHCl, F (3(23), 151, 4(17)·3HCl), Me (3(24), 152, 4(18)·3HCl). Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₄, CuI, ТГФ, Et₃N, 40°C; (b) HCl, диоксан.

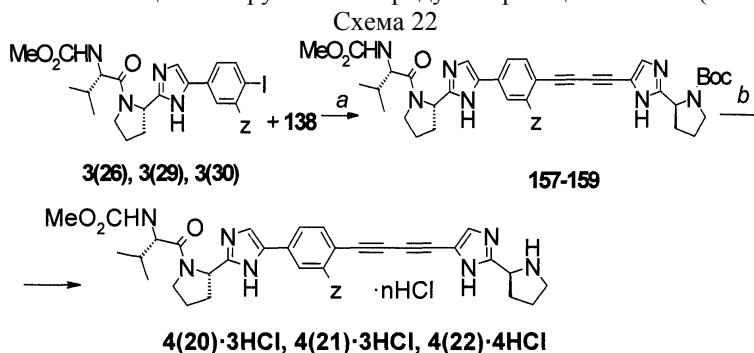
Метил {(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{4-[5-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)бифенил-2-ил]-бута-1,3-диинил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил} карбамат тригидрохлорид (4(19)·3HCl) был получен согласно схеме 21, которая предполагает синтез метил (S)-3-метил-1-оксо-1-((S)-2-[5-(бута-1,3-диинил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)бутан-2-илкарбамата (155) из трет-бутил (S)-2-[5-(4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (137), взаимодействие диацетилена 155 с иодидом 3(1) с последующим снятием защитной группы Вос с продукта

реакции 156.



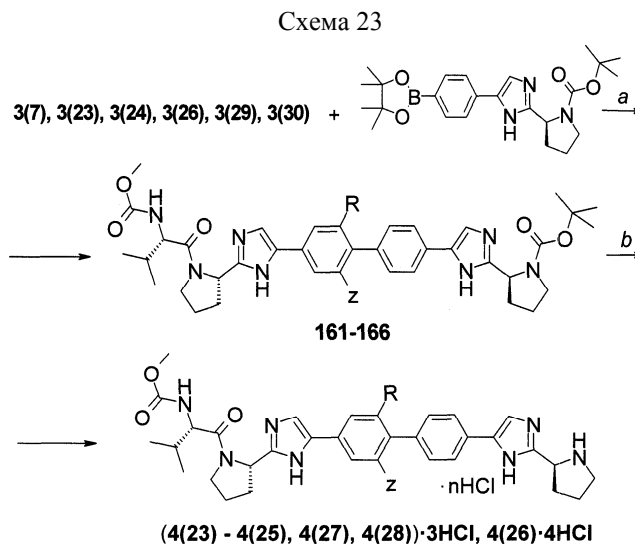
Реагенты и условия: (a) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; (b) Мос-Л-валин, ДИПЭА, ТВТУ, ДМФА, 3 ч, кт; (c) K_2CO_3 , ТГФ, MeOH ; (d) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , ТГФ, Et_3N , 40°C ; (e) HCl , диоксан.

Замещенные метил $\{(S)-1-[(S)-2-(5-[4-[(S)-2\text{-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)]-бута-1,3\text{-диинил}]фенил\}-1\text{H-имидазол-2-ил})\text{-пирролидин-1-карбонил}]-2\text{-метилпропил}\}$ карбамат гидрохлориды ((4(20)-4(22))· $n\text{HCl}$) были также получены взаимодействием иодидов 3(26), 3(29) и 3(30) с диацетиленом 138 с последующим снятием защитных групп Вос с продуктов реакции 157-159 (схема 22).



где $Z=\text{PhO}$ (3(26), 4(20)·3HCl, 157); PhS (3(29), 4(21)·3HCl, 158); PhMeN (3(30), 4(22)·4HCl, 159). Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , ТГФ, Et_3N , 40°C ; (b) HCl , диоксан.

Синтез замещенных метил $[(S)-2\text{-метил-1-}[(S)-2-\{5-[4-[(S)-2\text{-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)]\text{-бифенил-4-ил}]\text{-1H-имидазол-2-ил}\}\text{-пирролидин-1-карбонил}]\text{пропил}\}$ карбамат гидрохлоридов (4(23)·3HCl, 4(24)·3HCl, 4(25)·3HCl, 4(26)·4HCl) осуществляли (схема 23) взаимодействием иодидов 3(7), 3(23), 3(24), 3(26), 3(29), 3(30) и трет-бутил (S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-диоксаборан-2-ил)]фенил}имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбоксила (160). Полученные продукты этой реакции преобразовывали снятием защитной группы Вос в целевые промежуточные продукты 4(23)·3HCl, 4(24)·3HCl, 4(25)·3HCl, 4(26)·4HCl.



где

Номера соединений	R	Z
3(7) → 161 → 4(23)·3HCl	H	Ph
3(23) → 165 → 4(27)·3HCl	F	Ph
3(24) → 166 → 4(28)·3HCl	CH ₃	Ph
3(26) → 162 → 4(24)·3HCl	H	PhO
3(29) → 163 → 4(25)·3HCl	H	PhS
3(30) → 164 → 4(26)·4HCl	H	PhMeN

Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, диоксан-H₂O, 15 ч, 90°C; (b) 2M HCl в диоксане, 2 ч, кт.

Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения относятся к терминам, используемым по всему тексту описания и формулы настоящего изобретения, если в конкретных случаях не ограничено иначе, как в отдельности, так и как часть более крупной группы.

Термин "арил", используемый здесь, относится к моно- или полициклической карбоциклической кольцевой системе, включая, но не ограничиваясь ими, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил или инденил.

Термин "гетероарил", используемый здесь, относится к моно- или полициклическому ароматическому радикалу, имеющему один или несколько кольцевых атомов, выбранных из S, O и N, а остальные атомы кольца - углеродные. Гетероарил включает, но не ограничивается ими, пиридинил, пирозинил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензооксазолил или хиноксалинил.

В соответствии с настоящим изобретением, любой из арилов, замещенных арилов, гетероарилов и замещенных гетероарилов, описанных здесь, может быть любой ароматической группой. Ароматические группы могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "C₁-C₆-алкил", используемый здесь, относится к насыщенным, линейным или разветвленным углеводородным радикалам, содержащим от одного до шести атомов углерода. Примеры C₁-C₆-алкильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил и трет-бутил.

"Низший алкил" означает неразветвленную или разветвленную алкильную цепь, содержащую 1-4 атомов углерода.

Термин "C₁-C₆-алкилокси", используемый здесь, означает алкил-O-группу, в которой "алкил" определен в данном разделе. Примеры C₁-C₆-алкилоксильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси.

Термин "C₃-C₆-циклоалкил", используемый здесь, означает карбоциклическую кольцевую систему, содержащую от трех до шести атомов углерода. Примеры C₃-C₆-циклоалкильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил.

Термин "необязательно замещенный" означает, что указанная группа может быть замещена в одном или более положениях любым одним радикалом или любой комбинацией радикалов.

"Активный компонент" (лекарственное вещество) означает физиологически активное соединение синтетического или иного (биотехнологического, растительного, животного, микробицидного и т.д.) происхождения, которое проявляет фармакологическую активность и является активным ингредиентом фармацевтической композиции, используемой в производстве.

"Лекарственное средство" означает соединение (или смесь соединений в виде фармацевтической композиции) и лекарственный препарат в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей и других готовых форм, предназначенных для восстановления, улучшения или изменения физиологических функций у людей и животных, а также для лечения и профилактики заболеваний, для диагностики, анестезии, контрацепции, в косметологии и т.д.

"Терапевтический коктейль" представляет собой одновременно вводимую комбинацию из двух или более лекарственных средств, проявляющих различный механизм фармакологического действия и направленных на различные биомешины, участвующие в процессе заболевания.

"Фармацевтическая композиция" означает композицию, включающую соединение общей формулы 2 и как минимум один компонент, который выбирается из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных средств, распределителей и вспомогательных веществ, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, разрыхлители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, корректоры вкуса, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, смазывающие вещества и регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соответствующие пропорции которых зависят от характера и способа введения и дозировки. Примерами подходящих суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксизен, сорбитол и

сорбитоловый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Защита от микроорганизмов может быть обеспечена различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, такими как, например, парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобными соединениями. Композиция может также содержать изотонические агенты, такие как, например, сахар, хлорид натрия и подобные соединения. Пролонгированный эффект композиции достигается с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного ингредиента, например, моностеаратом алюминия или желатином. Примеры подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки, используемых для инъекций: вода, этанол, полиспирты и их смеси, натуральные масла (такие как оливковое масло) и органические сложные эфиры (таких как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и т.п. Примерами разрыхлителей и распределителей являются крахмал, альгиновая кислота и ее соли и силикаты.

Примерами подходящих лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк и полиэтиленгликоль с высокой молекулярной массой. Фармацевтическую композицию для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного и местного или ректального способов введения активного ингредиента, отдельно или в комбинации с другим активным соединением, можно вводить людям и животным в стандартной лекарственной форме или в смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Подходящие стандартные лекарственные формы включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии; сублингвальная и трансбуккальная формы; аэрозоли; импланты; местная, трансдермальная, подкожная, внутримышечная, внутривенная, интраназальная и интраокулярная формы, а также ректальная форма.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает относительно нетоксичные, органические и неорганические соли кислот и оснований, раскрытые в настоящем изобретении. Соли можно приготовить *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений или их можно приготовить специально. Фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены из неорганических или органических кислот. Примеры подходящих неорганических кислот включают, но не ограничиваются ими, соляную, бромистоводородную, азотную, угольную, серную и фосфорную кислоты. Примеры подходящих органических кислот включают, но не ограничиваются ими, алифатические, циклоалифатические, ароматические, арилифатические, гетероциклические, карбоксильные и сульфоновые классы органических кислот. Конкретные примеры подходящих органических кислот включают ацетат, трифторацетат, формиат, пропионат, сукцинат, гликолят, глюконат, диглюконат, лактат, малат, тартрат, цитрат, аскорбат, глюкуронат, малеат, фумарат, пируват, аспартат, глутамат, бензоат, анранилат, мезилат, стеарат, салицилат, *n*-гидроксibenzoат, фенилацетат, манделат, эмбонат (памоат), метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пантотенат, толуолсульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, сульфанилат, циклогексиламиносульфонат, альгинат, оксibuтират, галактарат, галактуронат, адипат, альгинат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, додецилсульфат, гликогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, 1,5-нафталиндисульфат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, тиоцианат, тозилат и ундеканат. Соединения или соли по настоящему изобретению могут существовать в виде сольватов, где в роли растворителя могут выступать вода (т.е., гидраты) или органические растворители (например, метанол, этанол или ацетонитрил, образующие, соответственно, метанолят, этанолят и ацетонитрилат). Подробное описание свойств таких солей приведено в статье Berge S. M., et al. "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Соединения или соли по настоящему изобретению могут также применяться в виде пролекарств.

Соединения по данному изобретению могут содержать несимметрично замещенные атомы углерода, известные как хиральные центры. Эти соединения могут существовать без ограничения в виде отдельных стереоизомеров (например, отдельных энантиомеров или отдельных диастереомеров), смесей стереоизомеров (например, смеси энантиомеров или диастереомеров) или рацемических смесей. Соединения, названные здесь отдельными стереоизомерами, предназначены для описания соединений, существующих в форме, которая практически не содержит других стереоизомеров (например, практически не содержит других энантиомеров или диастереомеров). Термин "практически не содержащий" означает, что по меньшей мере 80% соединения в композиции представляет собой описанный стереоизомер; предпочтительно, по меньшей мере 90% соединения в композиции представляет собой описанный стереоизомер; и, более предпочтительно, по меньшей мере 95, 96, 97, 98 или 99% соединения в композиции представляет собой описанный стереоизомер. Если в химической структуре соединения не обозначено расположение хирального атома углерода, то химическая структура должна включать соединения, содержащие любой стереоизомер хирального центра. Отдельные стереоизомеры соединений по данному изобретению могут быть приготовлены различными способами, известными в данной области техники. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, стереоспецифический синтез, хроматографическое разделение диастереомеров, хроматографическое разделение энантиомеров, превращение энантиомеров в энантиомерной смеси в диастереомеры с последующим хроматографическим разделением диастерео-

меров и регенерацией отдельных энантиомеров и ферментативное разложение.

Стереоспецифический синтез обычно включает использование подходящих оптически чистых (энантиомерно чистых) или в значительной степени оптически чистых материалов и синтетических реакций, которые не вызывают рацемизацию или инверсию стереохимии в хиральных центрах. Смеси стереоизомеров соединений, включая рацемические смеси, полученные в результате реакции синтеза, могут быть разделены, например, хроматографическими методами, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Хроматографическое разделение энантиомеров может быть осуществлено с использованием хиральных хроматографических смол, многие из которых являются коммерчески доступными. В неограничивающем примере рацемат помещают в раствор и загружают в колонку, содержащую хиральную неподвижную фазу. Затем энантиомеры можно разделить методом ВЭЖХ. Разделение энантиомеров также может быть улучшено путем преобразования энантиомеров, входящих в состав смеси, в диастереомеры реакцией с хиральными вспомогательными веществами. Полученные диастереомеры могут быть разделены колоночной хроматографией или кристаллизацией/перекристаллизацией. Этот метод полезен, когда разделяемые соединения содержат карбоксильную группу, аминогруппу или гидроксильную группу, которая образует соль или ковалентную связь с хиральным вспомогательным веществом. Неограничивающие примеры подходящих хиральных вспомогательных веществ включают хирально чистые аминокислоты, органические карбоновые кислоты, или органосульфоновые кислоты. После разделения диастереомеров хроматографией отдельные энантиомеры могут быть регенерированы. Часто хиральное вспомогательное вещество может быть восстановлено и использовано снова.

Ферменты, такие как эстеразы, фосфатазы или липазы, могут быть полезны для разделения производных энантиомеров в энантиомерной смеси. Например, сложноэфирное производное карбоксильной группы в разделяемых соединениях может быть обработано ферментом, который селективно гидролизует только один из энантиомеров в смеси. Полученную энантиомерно чистую кислоту можно затем отделить от негидролизованного сложного эфира.

В другом варианте соли энантиомеров в смеси могут быть получены с использованием любого подходящего способа, известного в данной области техники, включая обработку карбоновой кислоты подходящим оптически чистым основанием, таким как алкалоиды или фенэтиламин, с последующим осаждением или кристаллизацией/перекристаллизацией энантиомерно чистых солей. Способы, подходящие для отделения/разделения смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси, можно найти в книге "ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS" (Jacques et al., 1981, John Wiley и Sons, New York, NY).

Кроме того, когда соединение существует в различных таутомерных формах, указанное соединение не ограничено каким-либо одним конкретным таутомером, а скорее охватывает все таутомерные формы. Соединения по данному изобретению могут существовать в различных стабильных конформационных формах, которые могут отделяться. Торсионная асимметрия из-за ограниченных вращений вокруг асимметричной одинарной связи, например, из-за стерического затруднения или напряжения кольца, может способствовать разделению различных конформеров. Данное изобретение охватывает каждый конформационный изомер этих соединений и их смеси.

Соединения настоящего изобретения описываются в основном с помощью стандартной терминологии. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все стереоизомеры описываемого соединения с асимметричным центром (асимметричными центрами) и их смеси, если не указано иначе. Неограничивающие примеры стереоизомеров включают энантиомеры, диастереомеры и цис-транс-изомеры. Предполагается, что если описываемое соединение существует в различных таутомерных формах, то это соединение охватывает все таутомерные формы.

Число атомов углерода в углеводородной группе может быть указано префиксом "C_x-C_y", где x является минимальным, а y - максимальным числом атомов углерода во фрагменте. Так, например, "C₁-C₆-алкил" относится к алкильному заместителю, содержащему от 1 до 6 атомов углерода. Если в качестве связующего элемента в описываемой структуре выступает химическая связь, то элемент слева от связующего элемента присоединяется непосредственно к элементу справа от связующего элемента, образуя ковалентную связь. Если в качестве двух или более смежных связующих элементов в описываемой структуре выступают химические связи, то элемент слева от этих связующих элементов присоединяется непосредственно к элементу справа от этих связующих элементов, образуя ковалентную связь.

Когда для описания фрагмента используется химическая формула, штрих(и) обозначает часть фрагмента, имеющую свободную валентность (одну или более). Если фрагмент описан как "необязательно замещенный", то этот фрагмент может быть либо замещенным, либо незамещенным. Если фрагмент описывается как необязательно замещенный неводородными радикалами в указанном максимальном количестве, то такой фрагмент может быть либо незамещенным, либо замещенным неводородными радикалами в указанном максимальном количестве или в количестве, соответствующем максимальному числу замещаемых позиций на фрагменте, в зависимости от того, что меньше. Так, например, если фрагмент описывается как гетероцикл, необязательно замещенный тремя, но не более, неводородными радикалами, то любой гетероцикл, имеющий менее трех замещаемых позиций, будет необязательно замещенным неводородными радикалами в количестве, соответствующем максимальному числу замещаемых

позиций в данном гетероцикле.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что определяемое им существительное годится для применения в качестве фармацевтического продукта или в качестве части фармацевтического продукта.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к общему количеству каждого активного вещества, которое является достаточным для того, чтобы продемонстрировать значимую пользу для пациента, например, снижение вирусной нагрузки.

Термин "пролекарство" относится к производным соединений по данному изобретению, которые имеют химически или метаболически отщепляемые группы и превращаются в результате реакции сольволиза или изменения физиологических условий в соединения по данному изобретению, которые являются фармацевтически активными *in vivo*. Пролекарство соединения может быть получено общепринятым способом реакцией функциональной группы соединения (такой как аминогруппа, гидроксигруппа или карбоксигруппа). Про лекарства часто имеют преимущества в растворимости, тканевой совместимости или замедленном высвобождении у млекопитающих (см. Bungard, H., *Design of products*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Пролекарства включают производные кислот, хорошо известные практикующим специалистам в данной области техники, такие как, например, сложные эфиры, полученные взаимодействием исходного кислотного соединения с подходящим спиртом, или амиды, полученные взаимодействием исходного кислотного соединения с подходящим амином. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, ацетат, формиат, бензоат или другие ацилированные производные спиртовых или аминных функциональных групп в соединениях по данному изобретению.

Термин "сольват" относится к физической ассоциации соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами органического или неорганического растворителя. Эта физическая ассоциация часто связана с образованием водородных связей. В определенных случаях сольват можно выделить, например, когда кристаллическая решетка кристаллического твердого вещества содержит одну или несколько молекул растворителя. Термин "сольват" включает в себя как растворы, так и выделяемые сольваты. Типичные сольваты включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этаноляты и метаноляты.

Термин "N-защитная группа" или "N-защитная" относится к тем группам, которые способны защитить аминогруппу от нежелательных реакций. Общепринятые N-защитные группы описаны в книге Greene and Wuts, *PROTECTING GROUPS IN CHEMICAL SYNTHESIS* (3rd ed., John Wiley & Sons, NY (1999)). Неограничивающие примеры N-защитных групп включают ацильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил или 4-нитробензоил; сульфонильные группы, такие как бензолсульфонил или н-толуолсульфонил; сульфенильные группы, такие как фенилсульфенил (фенил-S-) или трифенилметилсульфенил (тритил-S-); сульфинильные группы, такие как н-метилфенилсульфинил (н-метилфенил-S(O)-) или трет-бутилсульфинил (t-Bu-S(O)-); карбамат-образующие группы, такие как бензилоксикарбонил, н-хлорбензилоксикарбонил, н-метоксибензилоксикарбонил, н-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, н-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(н-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил, диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил или фенилтиокарбонил; алкильные группы, такие как бензил, н-метоксибензил, трифенилметил или бензилоксиметил; н-метоксифенил; и силильные группы, такие как триметилсилил. Предпочтительные N-защитные группы включают формил, ацетил, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, фенилсульфонил, бензил, трет-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Представленные ниже примеры осуществления настоящего изобретения не предполагают ограничение его объема. Наоборот, настоящее изобретение охватывает все альтернативные варианты, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем формулы изобретения. Так, следующие примеры, которые содержат 10 конкретных вариантов осуществления изобретения, иллюстрируют одно практическое осуществление настоящего изобретения; при этом понимается, что примеры предназначены для иллюстрации некоторых вариантов осуществления и представлены как наиболее целесообразные и доступные для понимания описания его методики и концептуальных аспектов.

Примеры

Пример 1 (схема 7). Синтез трет-бутил (S)-2-[5-(3-арил-4-иодфенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилатов (3(1)-3(6)).

Смесь N-(4-ацетил-2-бромфенил)ацетамида (10) (2,56 г, 10 ммоль), фенилбороновой кислоты (11) (1,463 г, 12 ммоль), Na₂CO₃ (3,18 г, 30 ммоль) и дихлоробис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,35 г, 0.5 ммоль) в 25 мл этанола и 5 мл воды перемешивали в атмосфере аргона при 80°C в течение 15 ч. По завершении реакции (контроль ЖХ-МС) охлажденную смесь упаривали при пониженном давлении из этанола, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. После колоночной хроматографии на силикагеле (гек-

сан:EtOAc 3:2) получали продукт. Выход N-(5-ацетилбифенил-2-ил)ацетамида (17) составил 2,28 г (90%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 9,34 (s, 1H), 7,93 (dd, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). Аналогично были синтезированы N-(5-ацетил-4'-метилбифенил-2-ил)ацетамид (18), ЖХ-МС (ЭРИ) 268 (M+H) $^+$; N-(5-ацетил-3'-трет-бутилбифенил-2-ил)ацетамид (19), ЖХ-МС (ЭРИ) 310 (M+H) $^+$; N-(5-ацетил-4'-фтор-бифенил-2-ил)-ацетамид (20), ЖХ-МС (ЭРИ) 272 (M+H) $^+$; N-(5-ацетил-[1,1':3',1'']терфенил-2-ил)ацетамид (21), ЖХ-МС (ЭРИ) 330 (M+H) $^+$; и N-[4-ацетил-2-(нафталин-2-ил)фенил]ацетамид (22), ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 9,40 (s, 1H), 7,99 (m, 6H), 7,88 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,56 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Смесь 17 (2,28 г, 9 ммоль) и 45 мл соляной кислоты кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч, затем охлаждали и упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 10 мл воды и 0,783 мл (9 ммоль) соляной кислоты, охлаждали до $-5-0^\circ\text{C}$ и диазотировали 652 мг (9,45 ммоль) NaNO_2 в 4 мл воды. После перемешивания в течение 0,5 ч при $-5-0^\circ\text{C}$ прибавляли 35 мл 10% раствора KI и продолжали перемешивать в течение 1 ч при 0°C и 1 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли 5% раствором NaHCO_3 , очищали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали бензолом. После сушки и упаривания при пониженном давлении остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (гексан: CHCl_3 1:2) и получали 1,48 г (51%) 1-(6-иодбифенил-3-ил)этанона (23). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 8,16 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 2,58 (s, 3H). Аналогично синтезировали 1-(4'-метил-6-иод-бифенил-3-ил)-этанон (24), ЖХ-МС (ЭРИ) 337 (M+H) $^+$; 1-(3'-трет-бутил-6-иод-бифенил-3-ил)-этанон (25), ЖХ-МС (ЭРИ) 379 (M+H) $^+$; 1-(4'-фтор-6-иодбифенил-3-ил)-этанон (26), ЖХ-МС (ЭРИ) 341 (M+H) $^+$; 1-(6-иод-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил)этанон (27), ЖХ-МС (ЭРИ) 399 (M+H) $^+$; и 1-[4-иод-3-(нафталин-2-ил)фенил]этанон (28), ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 8,20 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,92 (m, 2H), 7,69 (dd, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,44 (dd, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H), 2,61 (s, 3H).

К перемешиваемому раствору 23 (0,805 г, 2,5 ммоль) в 10 мл AcOH добавляли 0,1 мл 33% HBr в AcOH и затем прибавляли по каплям 0,135 мл (2,625 ммоль) раствора Br_2 в 3 мл AcOH при $10-15^\circ\text{C}$. После перемешивания в течение 2 ч смесь упаривали при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из изопропанола и получали 0,772 г (77%) 2-бром-1-(6-иодбифенил-3-ил)этанона (29). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,13 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 4,42 (s, 2H). Аналогично были синтезированы 2-бром-1-(4'-метил-6-иод-бифенил-3-ил)-этанон (30), ЖХ-МС (ЭРИ) 416 (M+H) $^+$; 2-бром-1-(3'-трет-бутил-6-иод-бифенил-3-ил)этанон (31), ЖХ-МС (ЭРИ) 458 (M+H) $^+$; 2-бром-1-(4'-фтор-6-иод-бифенил-3-ил)-этанон (32), ЖХ-МС (ЭРИ) 420 (M+H) $^+$; 2-бром-1-(6-иод-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил)-этанон (33), ЖХ-МС (ЭРИ) 478 (M+H) $^+$; и 2-бром-1-[4-иод-3-(нафталин-2-ил)фенил]этанон (34), ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,17 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (dd, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=2,4$ Гц, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,50 (dd, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 4,44 (s, 2H).

К смеси 2-бром-1-(6-иодбифенил-3-ил)этанона (29) (0,772 г, 1,92 ммоль) и Вос-L-пролина (0,435 г, 2,02 ммоль) в 20 мл MeCN прибавляли ДИПЭА (0,352 мл, 2,02 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем упаривали при пониженном давлении, растворяли в ДХМ, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении, хроматографировали на колонке с силикагелем (гексан:EtOAc от 7:1 до 4:1) и получали 0,938 г (91%) трет-бутил (S)-2-[2-(6-иодбифенил-3-ил)-2-оксоэтил]пирролидин-1,2-дикарбоксилата (35). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,12 (dd, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=4,0$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,54 (td, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=2,4$ Гц, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 5,34 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,44, 1,47 (2s, 9H). Аналогично были синтезированы трет-бутил (S)-2-[2-(4'-метил-6-иодбифенил-3-ил)-2-оксоэтил]пирролидин-1,2-дикарбоксилат (36), ЖХ-МС (ЭРИ) 550 (M+H) $^+$; трет-бутил (S)-2-[2-(3'-трет-бутил-6-иодбифенил-3-ил)-2-оксо-этил]пирролидин-1,2-дикарбоксилат (37), ЖХ-МС (ЭРИ) 592 (M+H) $^+$; трет-бутил (S)-2-[2-(4'-фтор-6-иодбифенил-3-ил)-2-оксоэтил]пирролидин-1,2-дикарбоксилат (38), ЖХ-МС (ЭРИ) 554 (M+H) $^+$; (S)-1-трет-бутил 2-[2-(6-иод-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил)-2-оксоэтил]пирролидин-1,2-дикарбоксилат (39), ЖХ-МС (ЭРИ) 612 (M+H) $^+$; и трет-бутил (S)-2-[2-[4-иод-3-(нафталин-2-ил)фенил]-2-оксоэтил]пирролидин-1,2-дикарбоксилат (40), ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,16 (dd, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=4,0$ Гц, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,89 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,48 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,36 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,44, 1,48 (2s, 9H).

Смесь сложного эфира 35 (0,938 г, 1,75 ммоль) и ацетата аммония (0,675 г, 8,76 ммоль) в 10 мл толуола перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Охлажденную смесь разбавляли водой, экстрагировали толуолом, сушили над Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении, хроматографировали на колонке с силикагелем (CHCl_3 : Me_2CO 19:1) и получали 0,685 г (76%) (S)-2-[5-(6-иод-бифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(1)), ЖХ-МС (ЭРИ) 516 (M+H) $^+$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 12,00 (m, 1H), 7,89 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (br.s, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 3,51 (br.s, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 1,15, 1,39 (2s, 9H). Аналогично были синтезированы (S)-2-[5-(6-иод-4'-метил-бифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(2)), ЖХ-МС (ЭРИ) 529 (M+H) $^+$, (S)-2-[5-(3'-трет-бутил-6-иодбифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(3)),

ЖХ-МС (ЭРИ) 572 (M+H)⁺, (S)-2-[5-(4'-фтор-6-иодбифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(4)), ЖХ-МС (ЭРИ) 534 (M+H)⁺, (S)-2-[5-(6-иод-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(5)), ЖХ-МС (ЭРИ) 592 (M+H)⁺ и (S)-2-[5-(4-иод-3-нафталин-2-ил-фенил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(6)), ЖХ-МС (ЭРИ) 566 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 12,01 (m, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,93 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,56 (m, 5H), 4,77 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 1,16, 1,39 (2s, 9H).

Пример 2 (схема 8). Синтез метил ((S)-1-((S)-2-[5-(3-арил-4-иод-фенил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил)карбаматов 3(7)-3(16).

Метод для синтеза соединений 35-40 (пример 1), приведенный выше и описанный в статье S.Pasaribu and L.Williams [Austr. J. Chem. (1975), 28(5), 1023-1030], использовали для получения (S)-2-[2-(3-бром-4-нитрофенил)-2-оксоэтил] 1-трет-бутил пирролидин-1,2-дикарбоксилата (42). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,26 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 5,34 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,46, 1,47 (2s, 9H).

Приведенный выше метод для синтеза соединений 3(1)-3(6) (пример 1) использовали для получения (S)-трет-бутил 2-[5-(3-бром-4-нитрофенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (43). ЖХ-МС (ЭРИ) 438 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 12,25 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,88 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,14, 1,40 (2s, 9H).

К раствору 43 (0,24 ммоль) в 3,5 мл диоксана прибавляли 3,5 мл раствора 4 M HCl в диоксане. Смесь перемешивали в течение 15 ч, затем упаривали при пониженном давлении и получали (S)-5-(3-бром-4-нитрофенил)-2-(пирролидин-2-ил)-1H-имидазол дигидрохлорид (44). ЖХ-МС (ЭРИ) 473 (M+H)⁺. ЖХ-МС (ЭРИ) 337, 339 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,37 (s, 1H), 9,47 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,06 (dd, J₁=8,4 Гц, J₂=1,2 Гц, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,01 (m, 1H).

К раствору соединения 44 (0,24 ммоль) в 5 мл ДМФА прибавляли N-Мос-L-валин (91 мг, 0,52 ммоль), НАТУ (225 мг, 0,59 ммоль) и ДИПЭА (0,412 мл, 2,36 ммоль). Смесь перемешивали в холодильнике в течение 4 ч, затем разбавляли ДХМ, промывали 5% раствором лимонной кислоты, сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении, хроматографировали методом ВЭЖХ и получали метил (S)-1-((S)-2-[5-(3-бром-4-нитрофенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (45).

ЖХ-МС (ЭРИ) 494, 496 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 12,55 (s, 0,02H), 12,36 (s, 0,08H), 12,14 (s, 0,9H), 8,21 (s, 0,1H), 8,18 (s, 0,8H), 8,15 (s, 0,1H), 8,08 (d, J=8,8 Гц, 0,08H), 8,02 (d, J=8,8 Гц, 0,92H), 7,87 (m, 2H), 7,23 (d, J=8,0 Гц, 0,87H), 6,84 (m, 0,13), 5,22 (m, 0,08H), 5,06 (m, 0,92H), 4,07 (t, J=8,4 Гц, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 0,85, 0,91 (2d, J=6,8 Гц, 6H).

Приведенный выше метод для синтеза соединений 17-22 (пример 1) использовали для получения соединений 46-55: метил (S)-1-((S)-2-[5-(6-нитробифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (46), ЖХ-МС (ЭРИ) 492 (M+H)⁺; метил (S)-1-((S)-2-[5-(2'-фтор-6-нитробифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (47), ЖХ-МС (ЭРИ) 510 (M+H)⁺; метил (S)-1-((S)-2-[5-(2'-метил-6-нитробифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (48), ЖХ-МС (ЭРИ) 506 (M+H)⁺; метил (S)-1-((S)-2-[5-(3'-трет-бутил-6-нитробифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (49), ЖХ-МС (ЭРИ) 548 (M+H)⁺; метил (S)-1-((S)-2-[5-(4'-трет-бутил-6-нитробифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (50), ЖХ-МС (ЭРИ) 548 (M+H)⁺; метил (S)-1-((S)-2-[5-(6-нитро-1,1':3',1''-терфенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (51), ЖХ-МС (ЭРИ) 568 (M+H)⁺; метил (S)-1-((S)-2-[5-(6-нитро-1,1':4',1''-терфенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (52), ЖХ-МС (ЭРИ) 568 (M+H)⁺; метил (S)-1-((S)-2-[5-(4'-(диметиламино)-6-нитробифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (53), ЖХ-МС (ЭРИ) 535 (M+H)⁺; метил (S)-1-((S)-2-[5-(4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-нитробифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (54), ЖХ-МС (ЭРИ) 590 (M+H)⁺; метил (S)-3-метил-1-((S)-2-[5-(4-нитро-3-(пиридин-3-ил)фенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-1-оксобутан-2-илкарбамат (55), ЖХ-МС (ЭРИ) 493 (M+H)⁺.

К раствору нитропроизводного 46-55 (0,7 ммоль) в 40 мл этанола прибавляли в атмосфере аргона Pd/C (40 мг, 10%), колбу продували водородом, и смесь интенсивно перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч (контроль прохождения реакции восстановления по ЖХ-МС). Смесь фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Остаток 56-65 растворяли в 2 мл ацетонитрила и прибавляли раствор TsOH H₂O (0,571 г, 2,1 ммоль) в 4 мл MeCN. Смесь охлаждали до 5-10°C и прибавляли по каплям раствор NaNO₂ (97 мг, 1,4 ммоль) и KI (0,29 г, 1,75 ммоль) в 0,9 мл воды. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем разбавляли 5% раствором NaHCO₃, очищали Na₂S₂O₃ и экстрагировали бензолом. После сушки и выпаривания при пониженном давлении остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (толуол:EtOAc от 7:1 до 2:1) и получали метил (S)-3-метил-1-((S)-2-

[5-(3-арил-4-иодфенил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил}-1-оксобутан-2-илкарбаматы 3(7)-3(16): ((S)-1-((S)-2-[5-(6-йодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(7)), ЖХ-МС (ЭРИ) 629 (M+H)⁺; ((S)-1-((S)-2-[5-(2'-фтор-6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(8)), ЖХ-МС (ЭРИ) 629 (M+H)⁺; ((S)-1-((S)-2-[5-(6-иод-2'-метилбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(9)), ЖХ-МС (ЭРИ) 629 (M+H)⁺; ((S)-1-((S)-2-[5-(3'-трет-бутил-6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(10)), ЖХ-МС (ЭРИ) 629 (M+H)⁺; ((S)-1-((S)-2-[5-(4'-трет-бутил-6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(11)), ЖХ-МС (ЭРИ) 629 (M+H)⁺; ((S)-1-((S)-2-[5-(6-иод-[1,1':3,1'']терфенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(12)), ЖХ-МС (ЭРИ) 649 (M+H)⁺; ((S)-1-((S)-2-[5-(6-иод-[1,1':4,1'']терфенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(13)), ЖХ-МС (ЭРИ) 649 (M+H)⁺; ((S)-1-((S)-2-[5-(4'-диметиламино-6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(14)), ЖХ-МС (ЭРИ) 616 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-[5-(6-иод-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(15)), ЖХ-МС (ЭРИ) 671 (M+H)⁺; и ((S)-1-((S)-2-[5-(4-иод-3-пиридин-3-ил-фенил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(16)), ЖХ-МС (ЭРИ) 574 (M+H)⁺.

Пример 3 (схема 9). Синтез (S)-трет-бутил 2-[5-(3-арил-4-иод-5-фторфенил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилатов (3(17)-3(19)).

Смесь 2-бром-6-фтор-4-метиланилина (66) [WO 2007036715] (7,28 г, 35.7 ммоль), фенилбороновой кислоты (5,53 г, 45,4 ммоль), Na₂CO₃ (11,4 г, 107 ммоль), дихлоробис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,255 г, 1,8 ммоль) в 100 мл этанола и 25 мл воды перемешивали в атмосфере Ag при 80°C в течение 15 ч. По завершении реакции (контроль с помощью ЖХ-МС) охлажденную смесь выпаривали при пониженном давлении из этанола, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. После проведения колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc 19:1) получали 3-фтор-5-метилбифенил-2-амин (67). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 7,44 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 6,88 (d, J=12,0 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

К раствору 67 (5,0 г, 24,8 ммоль) и TsOH H₂O (14,18 г, 74,5 ммоль) в 100 мл трет-BuOH прибавляли по каплям раствор NaNO₂ (3,43 г, 49,7 ммоль) и KI (10,31 г, 62,1 ммоль) в 15 мл воды при 10-15°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли 5% раствором NaHCO₃, очищали Na₂S₂O₃ и экстрагировали бензолом. После сушки и упаривания при пониженном давлении остаток пропускali через слой силикагеля (гексан) и получали 3-фтор-2-иод-5-метилбифенил (70). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 7,44 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,11 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,33 (s, 3H).

К смеси 70 (4,9 г, 15,7 ммоль), 10 мл пиридина и 20 мл воды прибавляли частями при перемешивании 10 г KMnO₄ при 70-80°C. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, затем охлаждали до 70-80°C, фильтровали через целит и промывали целит горячей водой. Теплый фильтрат подщелачивали Na₂CO₃, экстрагировали толуолом и подкисляли соляной кислотой. Осажденную кислоту фильтровали, промывали водой, сушили в вакууме и получали 2,89 г 5-фтор-6-иодбифенил-3-карбоновой кислоты (73). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 13,47 (s, 1H), 7,65 (dd, J₁=8,0 Гц, J₂=1,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,37 (m, 2H).

К суспензии 73 (2,89 г, 8,45 ммоль) в 20 мл ДХМ прибавляли оксалилхлорид (1,3 мл, 15,4 ммоль) и 1 каплю ДМФА. Смесь перемешивали в течение 3 ч, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 40 мл MeCN и прибавляли TMS-диазометан (4,65 мл, 2М в гексане, 9,3 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 15 ч при 4°C, упаривали при пониженном давлении, хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент-толуол) и получали 2,26 г 2-диазо-1-(5-фтор-6-иодбифенил-3-ил)этанона (76). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 7,67 (dd, J₁=8,4 Гц, J₂=1,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,19 (s, 1H).

К раствору 76 (2,26 г, 6,2 ммоль) в 100 мл EtOAc прибавляли 8 мл 4 М HCl в EtOAc при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, упаривали при пониженном давлении, хроматографировали на колонке с силикагелем (гексан:толуол 1:1) и получали 1,8 г 2-хлор-1-(5-фтор-6-иодбифенил-3-ил)этанона (79). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,66 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (dd, J₁=8,0 Гц, J₂=2,0 Гц, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 4,65 (s, 2H).

Приведенный выше метод синтеза соединений 35-40 (пример 1) применяли для получения 1-трет-бутил (S)-2-[2-(5-фтор-6-иодбифенил-3-ил)-2-оксоэтил]пирролидин-1,2-дикарбоксилата (82) с использованием 79. Соединение 82: ЖХ-МС (ЭРИ) 554 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,59 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 5,32 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,44, 1,47 (2s, 9H).

Приведенный выше метод синтеза соединений 3(1)-3(6) (пример 1) применяли для получения (S)-2-[5-(5-фтор-6-иод-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового

эфира (3(17)) с использованием 82. Соединение 3(17): ЖХ-МС (ЭРИ) 534 (M+H)⁺.

Аналогично были синтезированы (S)-2-[5-(5-фтор-6-иод-4'-метил-бифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(18)), ЖХ-МС (ЭРИ) 548 (M+H)⁺ и (S)-2-[5-(5,4'-дифтор-6-иод-бифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(19)), ЖХ-МС (ЭРИ) 552 (M+H)⁺.

Пример 4 (схема 10). Синтез (S)-трет-бутил 2-[5-(3-арил-4-иод-5-метилфенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилатов (3(20)-3(22)).

К перемешиваемому раствору метил 4-амино-5-метилбензоата (85) (2,48 г, 15 ммоль) в 25 мл AcOH прибавляли частями N-бромсукцинимид (БСИ) (3,0 г, 17 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли водой, экстрагировали ДХМ, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении и получали 3,66 г метил 4-амино-3-бром-5-метилбензоата (86). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,50 (br.s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Приведенный выше метод синтеза соединений 17-22 (пример 1) применяли с использованием соединения 86 для получения метил 6-амино-5-метилбифенил-3-карбоксилата (87), ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 7,61 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Приведенный выше метод синтеза соединений 3(7)-3(16) (пример 2) применяли с использованием соединения 87 для получения метил 6-иод-5-метилбифенил-3-карбоксилата (90). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 7,86 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,54 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

К раствору сложного эфира 90 (3,3 г, 9,37 ммоль) в 30 мл ТГФ и 30 мл MeOH прибавляли раствор LiOH H₂O (0,786 г, 18,74 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 ч. Раствор упаривали при пониженном давлении, растворяли в 50 мл воды и подкисляли 1,7 мл соляной кислоты. Через 2 ч образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой, сушили в вакууме и получали 3,16 г 6-иод-5-метилбифенил-3-карбоновой кислоты (93), ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 13,15 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

Далее, по аналогии с примером 3 были получены 2-диазо-1-(6-иод-5-метилбифенил-3-ил)этанон (96), ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 7,78 (s, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,31 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 2,55 (s, 3H); 2-хлор-1-(6-иод-5-метилбифенил-3-ил)этанон (99), ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,79 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 2,65 (s, 3H); трет-бутил (S)-2-[2-(6-иод-5-метилбифенил-3-ил)-2-оксоэтил]пирролидин-1,2-дикарбоксилат (102), ЖХ-МС (ЭРИ) 550 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,73 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 5,34 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,44, 1,47 (2s, 9H) и (S)-2-[5-(6-иод-5-метилбифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(20)), ЖХ-МС (ЭРИ) 530 (M+H)⁺.

Аналогично были синтезированы (S)-2-[5-(6-иод-5,4'-диметилбифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(21)), ЖХ-МС (ЭРИ) 544 (M+H)⁺ и (S)-2-[5-(4'-фтор-6-иод-5-метилбифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(22)), ЖХ-МС (ЭРИ) 548 (M+H)⁺.

Пример 5 (схема 11). Синтез ((S)-1-((S)-2-[5-(5-фтор-6-иодбифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метилового эфира (3(23)) и ((S)-1-((S)-2-[5-(5-метил-6-иодбифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метилового эфира (3(24)).

Промежуточные продукты 3(23) с ЖХ-МС (ЭРИ) 591 (M+H)⁺ и 3(24) с ЖХ-МС (ЭРИ) 587 (M+H)⁺ были получены из соединений 3(17) и 3(20) по методике, описанной в примере 2 для синтеза соединения 45 из 43.

Пример 6 (схема 12). Синтез [(S)-1-((S)-2-{5-[4-иод-3-((R)-1-фенилэтокси)фенил]-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метилового эфира (3(25)).

Смесь NaN (0,552 г, 13,8 ммоль, 60% в масле, промыт гексаном) и 20 мл сухого ДМСО перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Затем прибавляли (S)-1-фенилэтанол (1,67 мл, 13,8 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 15 мин. После охлаждения прибавляли 4-бром-2-фтор-1-нитробензол (105) [M. Schlosser et al., Eur. J. Org. Chem., 13, 2956-2969, 2006] (2,64 г, 12 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь нейтрализовали 1 мл AcOH, разбавляли водой и экстрагировали бензолом. После хроматографирования на колонке с силикагелем (гексан:бензол 3:1) получали 2,76 г (S)-4-бром-1-нитро-2-(1-фенилэтокси)бензола (106), ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,69 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,44 (q, J=6,4 Гц, 1H), 1,71 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Смесь (S)-4-бром-1-нитро-2-(1-фенилэтокси)бензола (106) (0,674 г, 2,09 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,638 г, 2,51 ммоль), KOAc (0,616 г, 6,27 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,153 г, 0,21 ммоль) в 8 мл диоксана перемешивали в атмосфере аргона при 80°C в течение 2 ч. Затем смесь упаривали при пониженном давлении, растворяли в бензоле, фильтровали через слой силикагеля толщиной 1 см и упаривали при пониженном давлении. Полученный (S)-4,4,5,5-тетраметил-2-[4-нитро-3-(1-фенилэтокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолан (107) был использован непосредственно на следующей стадии.

Смесь полученного таким образом соединения 107, метил (S)-1-[(S)-2-(5-иод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (108) (0,878 г, 2,09 ммоль), Na₂CO₃ (0,665 г,

6,27 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (73 мг, 0,105 ммоль) в 20 мл этанола и 5 мл воды перемешивали в атмосфере аргона при 70°C 15 ч. Охлажденную смесь выпаривали при пониженном давлении из этанола, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. После хроматографирования на колонке с силикагелем (гексан:EtOAc 1:3) получали 0,405 г метил (S)-1-((S)-2-{5-[4-нитро-3-((S)-1-фенилэтокси)фенил]-1H-имидазол-2-ил} пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (109). ЖХ-МС (ЭРИ) 536 (M+H)⁺.

К раствору соединения 109 (0,397 г, 0,74 ммоль) в 10 мл этанола прибавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (0,452 г, 2,6 ммоль) и Et_3N (0,62 мл, 4,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C, затем упаривали при пониженном давлении, прибавляли 10 мл воды и 5 мл AcOH и перемешивали смесь при 60°C еще 1 ч. Охлажденную смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ, сушили над Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении и получали 0,304 г метил (S)-1-((S)-2-{5-[4-амино-3-((S)-1-фенилэтокси)фенил]-1H-имидазол-2-ил} пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (110). ЖХ-МС (ЭРИ) 506 (M+H)⁺.

К раствору $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,343 г, 1,8 ммоль) в 2 мл MeCN, охлажденному в холодильнике, прибавляли охлажденный раствор соединения 110 (0,304 г, 0,6 ммоль) в 2,5 мл MeCN. К этому раствору прибавляли раствор NaNO_2 (83 мг, 1,2 ммоль) и KI (0,249 г, 1,5 ммоль) в 0,55 мл воды, охлажденный до 0°C. Смесь перемешивали 15 ч в холодильнике, затем разбавляли 5% раствором NaHCO_3 , очищали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ и экстрагировали бензолом. После сушки и упаривания при пониженном давлении остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (гексан:EtOAc 1:3) и получали 0,152 г [(S)-1-((S)-2-{5-[4-иод-3-((R)-1-фенил-этокси)-фенил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метилового эфира (3(25)), ЖХ-МС (ЭРИ) 617 (M+H)⁺.

Пример 7 (схема 13). Синтез ((S)-1-{(S)-2-[5-(4-иод-3-фенокси-фенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метилового эфира (3(26)).

Смесь 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (105) (7,0 г, 31,8 ммоль), фенола (3,1 г, 33,4 ммоль), K_2CO_3 (4,8 г, 35,0 ммоль) в 50 мл ДМФА перемешивали 3 ч при 75°C. Смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток распределяли между EtOAc и водой. Органический слой последовательно промывали 2н. водным NaOH, 2н. водной HCl, насыщенным водным NaHCO_3 и рассолом, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и получали 4-бром-1-нитро-2-феноксибензол (111) в виде оранжевых кристаллов (8,4 г, 90%). ¹H-ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,05 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,46 (dd, J₁=J₂=7,8 Гц, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,08 (d, J=7,8 Гц, 2H).

Смесь 111 (15,8 г, 53,7 ммоль), KOAc (13,2 г, 0,13 моль), бис(пинаколато)дибора (27,3 г, 107,4 ммоль) и 1,4-диоксана (150 мл) дегазировали под вакуумом с продувкой азотом. Затем прибавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,6 г, 1,4 ммоль) и грели реакционную смесь 18 ч при 100°C. Затем её охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Смесь разделяли между водой (100 мл) и ДХМ (100 мл), затем фильтровали для удаления твердых частиц и снова промывали ДХМ (200 мл). Слои разделяли, органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием гексана/ДХМ (ступенчатый градиент, 9:1 до 4:1 до 2:1) и получали 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-нитро-3-феноксифенил)-1,3,2-диоксаборолан (112), ¹H-ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 8,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,12 (d, J=8,2 Гц, 2H), 1,26 (s, 12H).

Смесь 112 (13 г, 38,1 ммоль), трет-бутил (S)-2-(5-иод-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбоксилата (113) (14,5 г, 40,0 ммоль) и Na_2CO_3 (12,1 г, 114,3 ммоль) в 50 мл H_2O в 200 мл диоксана перемешивали в атмосфере азота 15 мин, затем прибавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,3 г, 1,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь 15 ч при 90°C. Затем смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали водой и рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата и получали трет-бутил (S)-2-[5-(4-нитро-3-феноксифенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (114) (6,4 г, 37%), ¹H-ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 12,20-12,10 (m, 1H), 8,07 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,78 (br.s, 1H), 7,72 (dd, J₁=8,6 Гц, J₂=1,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,38, 1,12 (2×s, 9H).

Соединение было получено добавлением избытка 4M HCl в диоксане к раствору 114 в диоксане, и реакционную смесь перемешивали 2 ч при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь выпаривали и получали 5-(4-нитро-3-феноксифенил)-2-[(S)-пирролидин-2-ил]-1H-имидазол дигидрохлорид (115·2HCl) с выходом 6,0 г. (99%), ¹H-ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 10,08 (br.s, 1H), 9,28 (br.s, 1H), 8,15 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,2 Гц, 2H), 4,77 (br.s, 2H), 3,28 (br.s, 2H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 1H).

Дигидрохлорид 115·2HCl (6,2 г, 14,6 ммоль) растворяли в 50 мл MeCN, затем прибавляли ДИПЭА (8,9 мл, 43,8 ммоль) и охлаждали смесь до 0°C, после чего прибавляли Mos-Val (3,1 г, 17,5 ммоль) и TBVTU (5,6 г, 17,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 0°C, затем концентрировали, растворяли в ДХМ и промывали водным раствором NaHCO_3 , лимонной кислотой, H_2O и рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с исполь-

зованием в качестве элюента смеси $\text{CCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -этилацетата, CH_2Cl_2 -MeOH и получали метил ((S)-2-метил-1-((S)-2-[5-(4-нитро-3-фенокси-фенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}пропил)карбамат (116) (7,0 г, 94%), ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 12,10 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J_1=8,6$ Гц, $J_2=1,7$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 3H), 5,02-4,99 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,35-3,32 (m, 1H), 2,25-1,80 (m, 4H), 0,80-0,74 (m, 6H).

К соединению 116, растворенному в 500 мл MeOH, прибавляли 700 мг 10% Pd/C, и реакционную смесь барботировали газообразным водородом 4 ч при температуре окружающей среды. По завершении реакции (контроль ТСХ) реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат выпаривали. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента CH_2Cl_2 -этилацетат/ CH_2Cl_2 -MeOH и получали метил ((S)-1-((S)-2-[5-(4-амино-3-фенокси-фенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метил-пропил)-карбамат (117) с выходом 4,9 г. (74%), ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 11,80-11,50 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 3H), 6,80-6,74 (m, 2H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 3H), 0,80-0,74 (m, 6H).

Соединение 117 (2,0 г, 4,1 ммоль) и н-TsOH (3,2 г, 16,5 ммоль) перемешивали в 20 мл MeCN, затем раствор охлаждали до 10°C и к нему прибавляли по каплям раствор NaNO_2 (0,58 г, 8,2 ммоль) и KI (2,1 г, 12,3 ммоль) в 20 мл H_2O . При этом выделялся N_2 , и смесь потемнела до цвета йода. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем для прекращения реакции прибавляли водный раствор Na_2SO_3 и водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали смесь этилацетатом ($2 \times 2,0$ мл). Экстракт промывали водой ($3 \times 0,30$ мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента $\text{CCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -этилацетат/ CH_2Cl_2 -MeOH и получали ((S)-1-((S)-2-[5-(4-иод-3-фенокси-фенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(26)) (1,7 г, 69%), ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 11,85 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,23 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 2H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 3H), 0,80-0,74 (m, 6H).

Пример 8 (схема 14). Синтез 5-(4-иод-3-фенилсульфанил-фенил)-2-(S)-пирролидин-2-ил-1H-имидазолов (3(27)-3(29)).

К раствору 1-(4-аминофенил)этанона (118) (10 г, 74 ммоль) в MeCN (100 мл) прибавляли ацетат аммония (0,548 г, 7,4 ммоль), затем при комнатной температуре прибавляли частями N-бромсукцинимид (13,3 г, 75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 мин при температуре окружающей среды. Реакцию останавливали добавлением водного раствора Na_2SO_3 , ацетонитрил частично испаряли, остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 1-20% EtOAc в гексане, и получали 1-(4-амино-3-бромфенил)этанон (119) (14,1 г, 89%), ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,05 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J_1=1,8$ Гц, $J_2=8,4$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,61 (br.s, 2H), 2,50 (s, 3H).

Смесь соединения (119) (9 г, 42 ммоль) и т-CPBA (51,8 г 70 мас.%, 210 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл) и нагревали с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры образовавшуюся твердую фазу фильтровали и промывали эфиром. Фильтрат промывали гидроксидом натрия (10%). После испарения растворителя остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 1-20% EtOAc в гексане, и получали 1-(4-нитро-3-бромфенил)этанон (120) (3,7 г, 36%), ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,29 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,01 (dd, $J_1=1,8$ Гц, $J_2=8,4$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,66 (s, 3H).

К раствору соединения 120 (3,65 г, 14,9 ммоль) в диоксане (50 мл) прибавляли по каплям раствор брома (2,62 г, 16,4 ммоль) в диоксане (20 мл) при 10°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч и останавливали реакцию добавлением водного раствора Na_2SO_3 . Диоксан частично испаряли, остаток экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Затвердевший остаток промывали холодным изопропиловым спиртом и высушивали. Получали 2-бром-1-(4-нитро-3-бромфенил)этанон (121) с выходом 3,6 г (75%), ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,34 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,06 (dd, $J_1=1,8$ Гц, $J_2=8,4$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,71 (s, 2H).

К раствору соединения 121 (3,6 г, 11,1 ммоль) и Вос-Z-пролина (2,64 г, 12,26 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли ДИПЭА (3,88 мл, 22,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 15 ч при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляли водный раствор NaHCO_3 , смесь экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и испаряли. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 1-3% MeOH в CH_2Cl_2 , и получали 1-трет-бутил 2-[2-(3-бром-4-нитрофенил)-2-оксоэтил] (S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилат (122) (4,27 г, 84%), ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 8,42 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 8,21-8,11 (m, 2H), 5,70-5,46 (m, 2H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,43-3,27 (m, 2H), 2,36-2,21 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,39, 1,36 ($2 \times$ br.s, 9H).

К раствору соединения 122 (4,27 г, 9,3 ммоль) в PhMe (50 мл) прибавляли ацетат аммония (10,37 г, 140 ммоль), и смесь перемешивали 48 ч при 110°C . К реакционной смеси прибавляли водный раствор

NaHCO_3 , смесь экстрагировали EtOAc , объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 5-40% EtOAc в гексане, и получали трет-бутил (S)-2-[5-(3-бром-4-нитрофенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (123) (3,0 г, 74%), ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 12,3-12,13 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,96-7,82 (m, 2H), 4,88-4,71 (m, 1H), 3,61-3,46 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,33-2,11 (m, 1H), 2,07-1,77 (m, 3H), 1,39, 1,14 (2×br.s, 9H).

К раствору соединения 123 (1,9 г, 3,4 ммоль) и PhSH (0,55 мл, 4,4 ммоль) в EtOH (20 мл) прибавляли 10М водный раствор NaOH (0,66 мл, 5,4 ммоль), и смесь перемешивали 48 ч при 60°C. После охлаждения смеси до комнатной температуры выпаривали EtOH , прибавляли H_2O , экстрагировали смесь EtOAc , объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 5-40% EtOAc в гексане и получали трет-бутил (S)-2-[5-[4-нитро-3-(фенилтио)фенил]-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (124) (1,75 г, 86%), ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 12,13-12,03 (m, 1H), 8,21 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,74-4,60 (m, 1H), 3,45-3,23 (m, 2H), 2,19-2,00 (m, 1H), 1,95-1,69 (m, 3H), 1,37, 1,10 (2×br.s, 9H).

К раствору соединения 124 (1,75 г, 3,7 ммоль) в EtOH (20 мл) прибавляли $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (4,23 г, 18,5 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли NH_4Cl , фильтровали через целит, затем экстрагировали EtOAc , и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 0-50% EtOAc в ДХМ, и получали трет-бутил (S)-2-[5-[4-амино-3-(фенилтио)фенил]-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (125) (1,6 г, 97%), ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 11,95-11,6 (m, 1H), 7,78-7,43 (m, 2H), 7,40-6,95 (m, 6H), 6,90-6,73 (m, 1H), 5,35 (br.s, 2H), 4,85-4,63 (m, 1H), 3,45-3,23 (m, 2H), 2,19-2,00 (m, 1H), 1,95-1,69 (m, 3H), 1,37, 1,10 (2×br.s, 9H).

К раствору соединения 125 (1,6 г, 3,67 ммоль) и моногидрата н-толуолсульфокислоты (2,39 г, 14,7 ммоль) в MeCN (100 мл) прибавляли по каплям при 10°C раствор нитрита натрия (0,74 г, 11,0 ммоль) и иодида калия (2,39 г, 14,7 ммоль) в H_2O (50 мл). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли водный раствор Na_2SO_3 и водный раствор NaHCO_3 , смесь экстрагировали EtOAc , и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 0-50% EtOAc в ДХМ, и получали (S)-2-[5-(4-иод-3-фенилсульфанилфенил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонной кислоты трет-бутиловый эфир (3(27)) (0,8 г, 40%). ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 11,95-11,83 (m, 1H), 7,87 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,48-6,26 (m, 7H), 4,80-4,65 (m, 1H), 3,54-3,38 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 1H), 2,24-2,03 (m, 1H), 2,01-1,74 (m, 3H), 1,37, 1,11 (2×br.s, 9H).

К раствору соединения 3(27) (0,8 г, 1,46 ммоль) в диоксане (7 мл) прибавляли 4М HCl в диоксане (7 мл) и выдерживали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Диоксан выпаривали досуха, твердый остаток промывали Et_2O и сушили, получали 5-(4-иод-3-фенилсульфанилфенил)-2-(S)-пирролидин-2-ил-1H-имидазол дигидрохлорид (3(28)) (0,76 г, 100%), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z): 447,8 (M+H)⁺.

К смеси соединения 3(28)-2HCl (0,76 г, 1,46 ммоль), Мос-Л-валина (0,307 г, 1,75 ммоль) и ДИПЭА (1,02 мл, 5,84 ммоль) в ДМФА (15 мл) прибавляли ТВТУ (0,563 г, 1,75 ммоль) при 10°C и перемешивали реакционную смесь 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc , объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаточное количество ДМФА выпаривали при 0,5 мм рт.ст. и 50°C. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 0-30% EtOAc в ДХМ, и получали ((S)-1-((S)-2-[5-(4-иод-3-фенилсульфанил-фенил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(29)) (0,71 г, 80%), ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 11,8 (br.s, 1H), 7,84 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,61 (br.s, 1H), 7,46-7,26 (m, 7H), 7,20-7,13 (m, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 2H), 2,00-1,78 (m, 4H), 0,82-0,71 (m, 6H).

Пример 9 (схема 15). Синтез [(S)-1-((S)-2-[5-[4-иод-3-(метил-фенил-амино)-фенил]-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метилового эфира (3(30)).

К раствору 105 (10 г, 45,5 ммоль) и анилина (5,08 г 54,5 ммоль) в 100 мл NMP прибавляли ацетат калия (18,8 г, 136,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 50°C, разбавляли 500 мл воды, образовавшийся остаток отфильтровывали, промывали H_2O , высушивали, промывали охлажденной на льду смесью гексан/ Et_2O 2:1 и получали (5-бром-2-нитрофенил)фениламин (126) (7,63 г, 57%), ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 9,47 (s, 1H), 8,05 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J_1=J_2=8,0$ Гц, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,27 (dd, $J_1=J_2=7,6$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=2,0$ Гц).

К раствору 126 (7,63 г, 26 ммоль) в 90 мл ДМФА прибавляли при 0°C NaNH (1,35 г, 33,8 ммоль, 60% дисперсия в масле), и смесь перемешивали 0,5 ч при 0°C. Затем прибавляли MeI (3,7 г, 26 ммоль) и перемешивали смесь 2 ч при 0°C. Реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали Et_2O . Объединенные органические слои промывали H_2O , затем рассолом и сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан: CCl_4 : EtOAc , 30:10:1) и получали (5-бром-2-нитрофенил)метил(фенил)амин (127) (7,5 г, 93%), ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 7,83 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J_1=8,8$ Гц,

$J_2=2,0$ Гц 1H), 7,20 (dd, $J_1=J_2=8,4$ Гц, 2H), 6,87 (d, $J_1=J_2=7,2$, 1H), 6,76 (d, $J=8$ Гц, 2H), 3,29 (s, 3H).

К смеси 127 (7,2 г, 23 ммоль), бис(пинаколато)дибора (5,95 г, 23 ммоль) и KOAc (6,9 г, 70 ммоль) в 100 мл диоксана прибавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,77 г, 0,97 ммоль) и перемешивали смесь в инертной атмосфере (газообразный азот) 20 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 2-10% EtOAc в гексане, и получали N-метил-2-нитро-N-фенил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (128) (4,27 г, 52%), ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 7,92 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,17 (dd, $J_1=J_2=8,8$ Гц, 2H), 6,80 (d, $J_1=J_2=7,2$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,31 (s, 12H).

К смеси 108 (5,2 г, 12,3 ммоль), сложного эфира бороновой кислоты 128 (4,17 г, 11,7 ммоль) и Na₂CO₃ (3,74 г, 35 ммоль) в 50 мл диоксана и 20 мл H₂O прибавляли Pd(PPh₃)₄ (1,3 г, 0,011 ммоль), и смесь перемешивали в инертной атмосфере (газообразный азот) 20 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты промывали 5% водным раствором Na₂CO₃, H₂O, рассолом, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 1,0-5% MeOH в CHCl₃, и получали метил {(S)-1-изопропил-2-[(S)-2-(5-{3-[метил(фенил)амино]-4-нитрофенил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}карбамат (129) (3,3 г, 53%), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z, относительная интенсивность): 521,7 (100) (M+H)⁺, 364,5 (20), 295,3 (15), ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 12,55-11,94 (m, 1H), 7,95 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,79 (br.s, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,25 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J_1=J_2=8$ Гц, 2H), 6,75 (dd, $J_1=J_2=7,2$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 5,25-4,99 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,77 (br.s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,24-2,03 (m, 2H), 2,01-1,78 (m, 3H), 0,89-0,77 (m, 6H).

К раствору 129 (3,3 г, 6,34 ммоль) в 400 мл MeOH прибавляли 10% Pd/C (0,37 г), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи в потоке H₂. Затем реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат выпаривали и получали метил {(S)-2-[(S)-2-(5-{4-амино-3-[метил(фенил)амино]фенил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-1-изопропил-2-оксоэтил}карбамат (130) (2,98 г, 95%), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z, относительная интенсивность): 981,3 (50) (2M+H)⁺, 491,3 (100) (M+H)⁺, 315,0 (40).

К раствору соединения 130 (2,65 г, 5,4 ммоль) и моногидрата n-TsOH (4,11 г, 21,6 ммоль) в 33 мл MeCN прибавляли раствор иодида калия (6,27 г, 37,8 ммоль) в 4 мл H₂O, затем прибавляли по каплям раствор нитрита натрия (0,746 г, 10,8 ммоль) в 4 мл H₂O при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч и останавливали реакцию добавлением водного раствора Na₂SO₃. Образовавшийся коричневый осадок экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты промывали 5% водным раствором NaHCO₃, H₂O, рассолом, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 5-30% MeCN в CHCl₃, и получали [(S)-1-((S)-2-{5-[4-иод-3-(метил-фенил-амино)-фенил]-1H-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(30)) (1,02 г, 31%), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z, относительная интенсивность): 602,0,3 (100) (M+H)⁺, 445,0 (20), 428,3 (15), 376,5 (20), ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 12,17-11,74 (m, 1H), 7,97-7,84 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,43 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J_1=J_2=7,6$ Гц, 2H), 6,68 (dd, $J_1=J_2=6,8$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=8$ Гц, 2H), 5,2-4,97 (m, 1H), 4,01 (dd, $J_1=J_2=8,4$ Гц, 1H), 3,75 (br.s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 3H), 0,87-0,75 (m, 6H).

Пример 10 (схема 16). Синтез (S)-2-(5-{3-арил-4-[(4-триметилсилил)бута-1,3-диинил]фенил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловых эфиров (3(31)-3(34)).

К перемешиваемому раствору 1,4-бис(триметилсилил)бута-1,3-диина (131) (0,37 г, 1,9 ммоль) в 10 мл диэтилового эфира прибавляли в атмосфере аргона 1,5 мл (2,25 ммоль) 1,5 М раствор комплекса метиллитий - литий бромид в диэтиловом эфире. Смесь перемешивали при комнатной температуре 15 ч, затем охлаждали на ледяной бане и завершали реакцию прибавлением 10 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и отгоняли растворитель на ротаторном испарителе в слабом вакууме. К раствору (триметилсилил)бута-1,3-диина (132) в 14 мл ТГФ прибавляли иодид 3(1) (0,65 г, 1,26 ммоль), 4 мл TEA, Pd(PPh₃)₄ (73 мг, 0,063 ммоль) и CuI (25 мг, 0,13 ммоль) и перемешивали смесь в атмосфере аргона 15 ч при 45°C. Затем смесь фильтровали через целит, упаривали при пониженном давлении, хроматографировали на колонке с SiO₂ (хлороформ:ацетон 19:1) и получали 0,432 г (67 %) (S)-2-{5-[6-(4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил)-бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (3(31)), ЖХ-МС (ЭРИ) 510 (M+H)⁺.

Аналогично были синтезированы (S)-2-{5-[3'-трет-бутил-6-(4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил)-бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(32)), ЖХ-МС (ЭРИ) 566 (M+H)⁺; (S)-2-{5-[6-(4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил)-[1,1':3,1'']терфенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(33)), ЖХ-МС (ЭРИ) 586 (M+H)⁺ и (S)-2-{5-[3-нафталин-2-ил-4-(4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил)-фенил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(34)), ЖХ-МС (ЭРИ) 560 (M+H)⁺.

Пример 11 (схема 17). Синтез (S)-2-(5-{3-арил-4-(бута-1,3-диинил)фенил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловых эфиров (3(35)-3(38)).

К раствору 3(31) (0,432 г, 0,85 ммоль) в 5 мл ТГФ и 5 мл метанола прибавляли K₂CO₃ (0,352 г, 2,55

ммоль) и смесь перемешивали 2 ч в атмосфере аргона, затем фильтровали, упаривали при пониженном давлении и получали (S)-2-[5-(6-бута-1,3-диинил-бифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(35)), ЖХ-МС (ЭРИ) 438 (M+H)⁺.

Аналогично были получены (S)-2-[5-(6-бута-1,3-диинил-3'-трет-бутилбифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир 3(36), ЖХ-МС (ЭРИ) 494 (M+H)⁺; (S)-2-[5-(6-бута-1,3-диинил-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир 3(37), ЖХ-МС (ЭРИ) 514 (M+H)⁺ и (S)-2-[5-(4-бута-1,3-диинил-3-нафталин-2-ил-фенил)-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир 3(38), ЖХ-МС (ЭРИ) 488 (M+H)⁺.

Пример 12 (схема 18). Синтез (S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-2-арилфенил)бута-1,3-диинил]-1H-имидазол-2-ил}пирролидин тетрагидрохлоридов (4(1)·4HCl)-(4(4)·4HCl).

К раствору 3(35) в 6 мл ТГФ прибавляли трет-бутил (S)-2-(5-иод-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбоксилат (113) (0,307 г, 0,85 ммоль), 2 мл ТЕА, Pd(PPh₃)₄ (49 мг, 0,043 ммоль) и CuI (16 мг, 0,085 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере аргона 15 ч при 40°C. Смесь разбавляли ДХМ, фильтровали, промывали насыщенным раствором NH₄Cl, упаривали при пониженном давлении, хроматографировали (ВЭЖХ) и получали 0,159 г (28%) соединения трет-бутил (S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}бифенил-2-ил)бута-1,3-диинил]-1H-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбоксилата (133), ЖХ-МС (ЭРИ) 673 (M+H)⁺.

Аналогично были синтезированы трет-бутил (S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-3'-трет-бутилбифенил-2-ил)бута-1,3-диинил]-1H-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбоксилат (134), ЖХ-МС (ЭРИ) 729 (M+H)⁺, трет-бутил (S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-[1,1':3',1'']терфенил-2-ил)бута-1,3-диинил]-1H-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбоксилат (135), ЖХ-МС (ЭРИ) 749 (M+H)⁺ и трет-бутил (S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-2-[нафталин-2-ил]фенил)бута-1,3-диинил]-1H-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбоксилат (136), ЖХ-МС (ЭРИ) 723 (M+H)⁺.

(S)-2-(5-{6-[4-((S)-2-Пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин тетрагидрохлорид (4(1)·4HCl). К раствору соединения 133 (0,159 г, 0,24 ммоль) в 3,5 мл диоксана прибавляли 3,5 мл раствора 4 М HCl в диоксане. Смесь перемешивали в течение 15 ч, упаривали при пониженном давлении и получали 4(1)·4HCl, ЖХ-МС (ЭРИ) 473 (M+H)⁺.

Аналогично были синтезированы (S)-2-(5-{3'-трет-бутил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин тетрагидрохлорид (4(2)·4HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 529 (M+H)⁺; (S)-2-(5-{6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин тетрагидрохлорид (4(3)·4HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 549 (M+H)⁺ и (S)-2-(5-{3-нафталин-2-ил-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-фенил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин тетрагидрохлорид (4(4)·4HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 523 (M+H)⁺.

Пример 13 (схема 19). Синтез (S)-2-(5-{5-фтор-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин тетрагидрохлорида (4(5)·4HCl) и (S)-2-(5-{5-метил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин тетрагидрохлорида (4(6)·4HCl).

трет-Бутил (S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-3-фторбифенил-2-ил)бута-1,3-диинил]-1H-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбоксилат (139), ЖХ-МС (ЭРИ) 691 (M+H)⁺ и трет-бутил (S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-3-метилбифенил-2-ил)бута-1,3-диинил]-1H-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбоксилат (140), ЖХ-МС (ЭРИ) 687 (M+H)⁺ были получены исходя из соединений 3(17), 3(20) и 138 по вышеприведенной схеме синтеза для соединений 133-136 (пример 12). Соединения (4(5)·4HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 491 (M+H)⁺, (4(6)·4HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 486 (M+H)⁺ были получены по аналогии с синтезом соединений 4(1)·4HCl-4(4)·4HCl (пример 12).

Пример 14 (схема 20). Синтез {(S)-1-[(S)-2-(5-{3-арил-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-фенил]-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-2-метил-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир гидрохлоридов (4(7)·nHCl-4(18)·nHCl).

Иодид 3(7)-3(16), 3(23), 3(24) (0,5 ммоль), 1 мл ТЕА, Pd(PPh₃)₄ (29 мг, 0,025 ммоль) и CuI (10 мг, 0,05 ммоль) прибавляли к раствору диана 138 (в 4 мл ДМФА), полученного по схеме, описанной выше в примере 13, из соединения 137 (0,268 г, 0,75 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере аргона 40 ч при 45°C. Смесь разбавляли ДХМ, фильтровали, промывали насыщенным раствором NH₄Cl, упаривали при пониженном давлении, хроматографировали на колонке с силикагелем (EtOAc) или методом ВЭЖХ и получали трет-бутил (S)-2-(5-{4-[2-арил-4-(2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)фенил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилаты 141-152: трет-бутил (S)-2-(5-{4-[2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил]бифенил-2-ил}бута-1,3-диинил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (141), ЖХ-МС (ЭРИ) 730 (M+H)⁺; трет-бутил (S)-2-(5-{4-[2'-метил-5-(2-{(S)-1-[(S)-2-

(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)бифенил-2-ил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (142), ЖХ-МС (ЭРИ) 786 (M+H)⁺; трет-бутил (S)-2-(5-{4-[2'-фтор-5-(2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)бифенил-2-ил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (143), ЖХ-МС (ЭРИ) 786 (M+H)⁺; трет-бутил (S)-2-(5-{4-[3'-трет-бутил-5-(2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)бифенил-2-ил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (144), ЖХ-МС (ЭРИ) 786 (M+H)⁺; трет-бутил (S)-2-(5-{4-[4'-трет-бутил-5-(2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)бифенил-2-ил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (145), ЖХ-МС (ЭРИ) 786 (M+H)⁺; трет-бутил (S)-2-(5-{4-[5-(2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)-1,1':3',1"-терфенил-2-ил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (146), ЖХ-МС (ЭРИ) 806 (M+H)⁺; трет-бутил (S)-2-(5-{4-[5-(2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)-1,1':4',1"-терфенил-2-ил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (147), ЖХ-МС (ЭРИ) 806 (M+H)⁺; трет-бутил (S)-2-(5-{4-[4'-(диметиламино)-5-(2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)бифенил-2-ил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (148), ЖХ-МС (ЭРИ) 773 (M+H)⁺; трет-бутил (S)-2-(5-{4-[5-(2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)бифенил-2-ил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (149), ЖХ-МС (ЭРИ) 828 (M+H)⁺; трет-бутил (S)-2-(5-{4-[4-(2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)-2-(пиридин-3-ил)фенил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (150), ЖХ-МС (ЭРИ) 731 (M+H)⁺; трет-бутил (S)-2-{5-[4-(3-фтор-5-{2-{(S)-1-[(S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил]-пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1H-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоксилат (151), ЖХ-МС (ЭРИ) 748 (M+H)⁺; и трет-бутил (S)-2-{5-[4-(3-метил-5-{2-{(S)-1-[(S)-2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил]-пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (152), ЖХ-МС (ЭРИ) 744 (M+H)⁺.

К раствору соединения 141-152 (0,2 ммоль) в 3 мл диоксана прибавляли 3 мл раствора 4 M HCl в диоксане, и смесь перемешивали 3 ч, затем упаривали при пониженном давлении и получали {(S)-1-[(S)-2-(5-{3-арил-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]фенил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил]-2-метил-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир гидрохлориды ((4(7)-4(18))·nHCl): {(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(7)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 630 (M+H)⁺; {(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{2'-метил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(8)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 644 (M+H)⁺; {(S)-1-[(S)-2-(5-{2'-фтор-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)бута-1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-2-метил-пропил}карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(9)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 648 (M+H)⁺; {(S)-1-[(S)-2-(5-{3'-трет-бутил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил}карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(10)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 686 (M+H)⁺; {(S)-1-[(S)-2-(5-{4'-трет-бутил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-2-метил-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(11)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 686 (M+H)⁺; {(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-[1,1':3',1"]терфенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-пропил}карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(12)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 706 (M+H)⁺; {(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-[1,1':4',1"]терфенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]пропил}карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(13)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 706 (M+H)⁺; {(S)-1-[(S)-2-(5-{4'-диметиламино-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил}карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (4(14)·4HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 673 (M+H)⁺; {(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{4'-(4-метил-пиперазин-1-ил)-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]пропил}карбаминовой кислоты метиловый эфир пентагидрохлорид (4(15)·5HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 728 (M+H)⁺; {(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{3-пиридин-3-ил-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-фенил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-пропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (4(16)·4HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 631 (M+H)⁺; {(S)-1-[(S)-2-(5-{5-фтор-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(17)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 648 (M+H)⁺; и {(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{5-метил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-бифенил-3-ил}-1H-имидазол-2-ил)-

пирролидин-1-карбонил]пропил}карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(18)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 644 (M+H)⁺.

Пример 15 (схема 21). Синтез {(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{4-[5-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)бифенил-2-ил]-бута-1,3-диинил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил}карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорида (4(19)·3HCl).

К раствору соединения 137 (0,76 г, 2,13 ммоль) в 8 мл ДХМ прибавляли 8 мл TFA, и смесь перемешивали 4 ч, затем упаривали при пониженном давлении и получали (S)-2-(пирролидин-2-ил)-5-[(триметилсилил)бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол трифторацетат (153·CF₃CO₂H), ЖХ-МС (ЭРИ) 258 (M+H)⁺. К указанному выше раствору в 12 мл ДМФА прибавляли N-Мос-L-валин (0,41 г, 2,34 ммоль), НАТУ (0,89 г, 2,34 ммоль) и ТЕА (1,48 мл, 10,6 ммоль), и смесь перемешивали в холодильнике в течение 4 ч. Смесь разбавляли бензолом, промывали 5% раствором лимонной кислоты, сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении и хроматографировали на колонке с SiO₂ (элюент гексан:EtOAc 1:3) и получали 0,655 г метил (S)-3-метил-1-оксо-1-((S)-2-{5-[(триметилсилил)бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-ил)бутан-2-илкарбамата (154), ЖХ-МС (ЭРИ) 415 (M+H)⁺. По аналогии с синтезом динов 3(35)-3(38) (пример 11) полученный продукт 154 превращали в метил (S)-3-метил-1-оксо-1-((S)-2-[5-(бута-1,3-диинил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)бутан-2-илкарбамат (155), ЖХ-МС (ЭРИ) 343 (M+H)⁺, который по аналогии с синтезом соединений 133-136 (пример 12) взаимодействием с 3(1) привел к образованию трет-бутил (S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбоксилата (156), ЖХ-МС (ЭРИ) 730 (M+H)⁺. Последний, по аналогии с синтезом соединений 4(1)·4HCl-4(4)·4HCl (пример 12), был превращен в промежуточный продукт 4(19)·3HCl, ЖХ-МС (ЭРИ) 630 (M+H)⁺.

Пример 16 (схема 22). Синтез замещенных {(S)-1-[(S)-2-(5-{4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]фенил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир гидрохлоридов ((4(20)-4(22))·nHCl).

Промежуточные соединения (4(20)-4(22))·nHCl получали в соответствии со схемой, указанной выше для промежуточных соединений (4(7)-4(18))·nHCl (пример 14): {(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{3-фенокси-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]фенил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил}карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(20)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z): 646 (100) (M+H)⁺; {(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{3-фенилсульфанил-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]фенил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил}карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(21)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z): 662 (M+H)⁺; и {(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{3-(метилфениламино)-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]фенил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил}карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (4(22)·4HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z): 659 (M+H)⁺.

Пример 17 (схема 23). Синтез замещенных [(S)-2-метил-1-((S)-2-{5-[4'-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)бифенил-4-ил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)пропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир гидрохлоридов (4(23)-4(28))·nHCl).

Смесь иодида 3(7), 3(23), 3(24), 3(26), 3(29) или 3(30) (0,85 ммоль), (S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)фенил]имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (160) (0,4 г, 0,89 ммоль) в 12 мл EtOH и раствор Na₂CO₃ в 3 мл H₂O перемешивали в атмосфере азота 15 мин, затем прибавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (50 мг), и реакционную смесь перемешивали 15 ч при 80°C. Смесь концентрировали in vacuo, остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали последовательно водой и рассолом, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Образовавшееся соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента гексан-этилацетат (0,45 г, 68%), и получали 161-166 с выходом 65-89%: трет-бутил (S)-2-[5-(4'-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-[1,1':2'1'']терфенил-4-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоксилат (161), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z, относительная интенсивность): 758,2 (60) (M+H)⁺, 702,3 (70), 658,7 (65), 589,3 (85), 415,5 (100); трет-бутил (S)-2-[5-(4'-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-2'-фенокси-бифенил-4-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоксилат (162), ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 11,8-11,5 (m, 2H), 7,78-7,60 (m, 3H), 7,55-7,40 (m, 6H), 7,29 (dd, J₁=J₂=7,6 Гц, 2H), 7,18 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,00 (dd, J₁=J₂=7,4 Гц, 1H), 6,89 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,40-3,33 (m, 2H), 2,28-2,08 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 4H), 1,41, 1,15 (2×m, 9H), 1,20-1,15 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 6H); трет-бутил (S)-2-[5-(4'-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-2'-фенилсульфанилбифенил-4-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоксилат (163), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z) 790,5 (M+H)⁺, ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 11,9-11,73 (m, 2H), 7,82-7,66 (m, 4H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,40-7,09 (m, 9H), 5,07-4,98 (m, 1H), 4,90-4,73 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,84-3,66 (m, 2H), 3,60-3,46 (m, 4H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,28-1,78 (m, 8H), 1,40, 1,16 (2×br.s, 9H), 0,84-0,75 (m, 6H); трет-бутил (S)-2-{5-[4'-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-2'-(метилфениламино)бифенил-4-ил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбоксилат (164), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z, относительная

интенсивность) 787,8 (80) (M+H)⁺, 461,3 (90), 444,0 (75), 392,3 (100), ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 12,21-11,70 (m, 2H), 7,77-7,61 (m, 3H), 7,6-7,56 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,29 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,22 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,11 (dd, J₁=J₂=7,6 Гц, 2H), 6,67-6,54 (m, 3H), 5,23-4,99 (m, 1H), 4,86-4,7 (m, 1H), 4,02 (dd, J₁=J₂=8,4 Гц, 1H), 3,84-3,68 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,27-2,03 (m, 3H), 2,02-1,76 (m, 6H), 1,39, 1,15 (2×br.s, 9H), 0,90-0,74 (m, 6H); трет-бутил (S)-2-[5-(3'-фтор-5'-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-[1,1':2',1'']терфенил-4"-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбоксилат (165), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z) 776 (M+H)⁺ и трет-бутил (S)-2-[5-(3'-метил-5'-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-[1,1':2',1'']терфенил-4"-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (166), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z) 772 (M+H)⁺.

К раствору соединений 161-166 (5,8 ммоль) в 5 мл диоксана прибавляли раствор 5 мл 4 М HCl в диоксане и перемешивали смесь в течение 2 ч, затем упаривали и получали [(S)-2-метил-1-((S)-2-{5-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)пропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(23)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z, относительная интенсивность): 658,8 (100) (M+H)⁺, 589,3 (40), 484,0 (20), 415,5 (45); [(S)-2-метил-1-((S)-2-{5-[2-фенокси-4'-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бифенил-4-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)пропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(24)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z, относительная интенсивность): 674,3 (45) (M+H)⁺, 605,5 (25), 337,9 (100); [(S)-2-метил-1-((S)-2-{5-[2-фенилсульфанил-4'-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)бифенил-4-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)пропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(25)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z): 690 (M+H)⁺; [(S)-2-метил-1-((S)-2-{5-[2-(метилфениламино)-4'-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бифенил-4-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)пропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (4(26)·4HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z, относительная интенсивность): 687,8 (100) (M+H)⁺, 618,7 (40), 444,8 (55), 428,0 (50); [(S)-1-((S)-2-{5-[6'-фтор-4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(27)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z) 672 (M+H)⁺ и [(S)-2-метил-1-((S)-2-{5-[6'-метил-4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)пропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(28)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z) 676 (M+H)⁺.

Пример 18 (схема 1). Синтез [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(2-арил-4-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-1Н-имидазол-5-ил}фенил)бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлоридов ((2(1)-2(6))·2HCl) и димезилатов (2(1), 2(4))·2CH₃SO₃H.

К раствору (S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-пирролидин-2-ил]-1Н-имидазол-5-ил}-2-арилфенил)бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин тетрагидрохлоридов (4(1)-4(6))·4HCl в 5 мл ДМФА прибавляли N-Мос-L-валин (91 мг, 0,52 ммоль), НАТУ (225 мг, 0,59 ммоль) и ДИПЭА (0,412 мл, 2,36 ммоль), и смесь перемешивали в холодильнике в течение 4 ч. Смесь разбавляли ДХМ, промывали 5% раствором лимонной кислоты, сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении, хроматографировали методом ВЭЖХ и получали соединения 2(1)-2(6) (выход 61-65%). Дигидрохлориды (2(1)-2(6))·2HCl получали прибавлением избыточных количеств 4 М раствора HCl в диоксане к раствору основания в ацетоне. [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-((S)-2-Метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(1)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 787 (M+H)⁺, димезилат 2(1)·2CH₃SO₃H, ЖХ-МС (ЭРИ) 787 (M+H)⁺, и нафталин-1,5-дисульфат 2(1)·C₁₀H₆(SO₃H)₂, ЖХ-МС (ЭРИ) 787 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(3'-трет-бутил-5-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(2)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 844 (M+H)⁺, [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-[1,1':3',1'']терфенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(3)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 864 (M+H)⁺, [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-2-нафталин-2-ил-фенил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(4)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 837 (M+H)⁺ и димезилат 2(4)·2CH₃SO₃H, ЖХ-МС (ЭРИ) 837 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(3-фтор-5-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(5)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 805 (M+H)⁺, и [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-3-метилбифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(6)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 801 (M+H)⁺.

Пример 19 (схема 2). Синтез [(S)-1-((S)-2-{5-[3-арил-4-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-

фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)фенил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир гидрохлоридов ((2(7)-2(21))·nHCl).

К раствору {(S)-1-((S)-2-{5-[3-арил-4-{4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил)фенил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил}карбаминовой кислоты метиловый эфир гидрохлоридов ((4(7)-4(18), 4(20)-4(22))·nHCl) (0,2 ммоль) в 3 мл ДМФА прибавляли N-Мос-(R)-фенилглицин (44 мг, 0,21 ммоль) и НАТУ (91 мг, 0,24 ммоль), смесь охлаждали в холодильнике до -20°C, затем прибавляли ДИПЭА (0,174 мл, 1 ммоль), перемешивали до однородного состояния и хранили в холодильнике 2 ч при -20°C. Затем смесь разбавляли ДХМ, промывали 5% раствором лимонной кислоты, сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении и хроматографировали методом ВЭЖХ и получали соединение 2(7)-2(21). Гидрохлориды (2(7)-2(21))·nHCl получали прибавлением избытка 4М раствора HCl в диоксане к раствору основания в ацетоне и получали [(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(7)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 821 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-2'-метилбифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(8)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 877 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[2'-фтор-6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(9)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 877 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[3'-трет-бутил-6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(10)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 877 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[4'-трет-бутил-6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(11)·2HCl). ЖХ-МС (ЭРИ) 877 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-[1,1':3,1'']терфенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(12)·2HCl); ЖХ-МС (ЭРИ) 897 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-[1,1':4,1'']терфенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(13)·2HCl). ЖХ-МС (ЭРИ) 897 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[4'-диметиламино-6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(14)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 864 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (2(15)·4HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 919 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-3-пиридин-3-ил-фенил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (2(16)·3HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 822 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[5-фтор-6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(17)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 839 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-5-метилбифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(18)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) 835 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-3-феноксифенил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(19)·2HCl), ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 15,2-14,4 (m, 4H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 7H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,04 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,48-5,44 (m, 1H), 5,14-5,08 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 2H), 3,95-3,80 (m, 4H), 3,51, 3,52 (2×s, 6H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 3H), 0,78, 0,72 (2×d, J=6,8 Гц, 6H), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z, относительная интенсивность): 837,2 (60) (M+H)⁺, 419,4 (100); [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-3-фенилсульфанилфенил]-1Н-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(20)·2HCl), ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 15,2-14,4 (m, 4H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,72-7,62 (m, 1H), 7,44-7,29 (m, 10H), 7,24 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,52-5,45 (m, 1H), 5,19-5,07 (m, 2H), 4,13-4,05 (m, 1H), 4,00-3,77 (m, 3H), 3,53, 3,52 (2×s, 6H), 3,18-3,05 (m, 1H), 2,39-

2,26 (m, 2H), 2,22-1,90 (m, 6H), 1,89-1,76 (m, 1H), 0,79, 0,73 (2×d, J=6,7 Гц, 6H), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z): 853,3 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-3-(метилфениламино)фенил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (2(21)·3HCl), ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 15,6-14,41 (m, 4H), 8,22 (s, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,81-7,71 (m, 2H), 7,65 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 7,27-7,16 (m, 3H), 7,15-6,90 (m, 1H), 6,84 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8 Гц, 2H), 5,55-5,42 (m, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,10 (dd, J₁=J₂=8,4 Гц, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,25-1,87 (m, 8H), 1,86-1,75 (m, 1H), 0,80, 0,75 (2×d, J=6,4 Гц, 2×3H), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z, относительная интенсивность): 850,5 (100) (M+H)⁺, 440,4 (30), 400,1 (30).

Пример 20. (схема 3). Синтез ((S)-1-{(S)-2-[5-(3-арил-4'-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}бифенил-4-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир гидрохлоридов ((2(22)-2(27))·nHCl) (общая методика).

Ингибиторы (2(22)-2(27))·nHCl получали из промежуточных соединений (4(23)-4(28))·nHCl и Мос-(R)-PhGly-OH аналогично ингибиторам (2(7)-2(21))·nHCl, описанным в примере 19. ((S)-1-{(S)-2-[5-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-Метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил)-пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-[1,1':2,1'']терфенил-4'-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(22)·2HCl), ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 15,2-14,4 (m, 4H, гидрохлорид), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,39-7,20 (m, 14H), 5,50 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,23-5,15 (m, 2H), 4,12 (dd, J₁=J₂=7,3 Гц, 1H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 3H), 2,10-1,95 (m, 4H), 1,90-1,84 (m, 1H), 0,83, 0,77 (2×d, J=6,7 Гц, 2×3H), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z, относительная интенсивность): 849,5 (75) (M+H)⁺, 453,1 (40), 415,5 (100); ((S)-1-{(S)-2-[5-(4'-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-2-феноксибифенил-4-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(23)·2HCl), ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 15,30-14,30 (m, 4H), 8,20-8,05 (m, 1H), 7,90-7,70 (m, 2H), 7,70-7,52 (m, 5H), 7,40-7,20 (m, 10H), 7,02 (dd, J₁=J₂=7,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J=7,8 Гц, 2H), 5,51-5,48 (m, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,53, 3,50 (2×s, 6H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,26-2,24 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 3H), 1,90-1,83 (m, 1H), 0,80, 0,73 (2 ×d, J=6,8 Гц, 6H), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z, относительная интенсивность): 865,2 (90) (M+H)⁺, 431,4 (100); ((S)-1-{(S)-2-[5-(4'-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-2-фенилсульфанил-бифенил-4-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(24)·2HCl), ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 15,3-14,3 (m, 4H, гидрохлорид), 8,12 (s, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,74-7,58 (m, 2H), 7,54 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,43-7,15 (m, 10H), 7,08 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,51 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,27-5,18 (m, 1H), 5,16-5,09 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 4,01-3,78 (m, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,43-2,22 (m, 3H), 2,21-2,08 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 5H), 1,90-1,84 (m, 2H), 0,79, 0,75 (2×d, J=6,8 Гц, 2×3H), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z): 881,5 (M+H)⁺; [(S)-1-((S)-2-{5-[4'-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-2-(метилфениламино)бифенил-4-ил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (2(25)·3HCl), ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 15,36-14,0 (m, 5H), 8,20-8,12 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (d, J=9 Гц, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,73-7,59 (m, 2H), 7,50 (d, J=8 Гц, 2H), 7,41-7,29 (m, 5H), 7,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,12 (dd, J₁=J₂=7,2 Гц, 2H), 6,65 (dd, J₁=J₂=7,2 Гц, 1H), 6,58 (d, J=8 Гц, 2H), 5,53-5,34 (m, 1H), 5,24-5,17 (m, 1H), 5,13 (dd, J₁=J₂=6,8 Гц, 1H), 4,10 (dd, J₁=J₂=8,4 Гц, 1H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,20-3,09 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,29-2,10 (m, 3H), 2,07-1,93 (m, 4H), 1,92-1,80 (m, 1H), 0,80, 0,75 (2×d, J=6,4 Гц, 2×3H), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z, относительная интенсивность): 878,3 (100) (M+H)⁺, 444,6 (60), 428,1 (50); ((S)-1-{(S)-2-[5-(6'-фтор-4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-[1,1':2,1'']терфенил-4'-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(26)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z): 867 (M+H)⁺; ((S)-1-{(S)-2-[5-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-6'-метил-[1,1':2,1'']терфенил-4'-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(27)·2HCl), ЖХ-МС (ЭРИ) (m/z): 863 (M+H)⁺.

Пример 21 (схема 4). Синтез {(S)-1-[(S)-2-(5-{6-[4-(2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилацетил]пирролидин-2-ил}-1Н-имидазол-5-ил)бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил}карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорида (2(28)·2HCl).

Ингибитор 2(28)·2HCl (ЖХ-МС (ЭРИ) 821 (M+H)⁺) получали из продукта реакции между 4(7)·3HCl и Мос-(S)-PhGly-OH аналогично синтезу ингибиторов (2(7)-2(21))·nHCl, описанному в примере 19.

Пример 22 (схема 5). Синтез {(S)-1-[(S)-2-(5-{4-[5-(2-{(S)-1-[(S)-2-(метоксикарбониламино)-2-

фенилацетил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил}бифенил-2-ил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорида (2(29)·2HCl) и {(S)-1-[(S)-2-(5-{4-[5-(2-{(S)-1-[(R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилацетил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил}бифенил-2-ил]бута-1,3-диинил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорида (2(30)·2HCl).

Ингибиторы 2(29)·2HCl и 2(30)·2HCl получали из продукта реакции между 4(19)·3HCl и Мос-(S)-PhGly-OH или Мос-(R)-PhGly-OH, или аналогично синтезу ингибиторов ((2(7)-2(21))·nHCl), описанному в примере 19. Ингибиторы 2(29)·2HCl и 2(30)·2HCl: ЖХ-МС (ЭРИ) 821 (M+H)⁺.

Пример 23 (схема 6). Синтез [(S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил]пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-3-((R)-1-фенилэтокси)фенил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорида 2(31).

Ингибитор 2(31) (ЖХ-МС (ЭРИ) 831 (M+H)⁺) получали по общей методике, приведенной выше для соединений 141-152 (пример 14), и использовали его для соединений 3(25) и 155.

Пример 24. Приготовление фармацевтической композиции в форме таблеток.

Крахмал (1600 мг), измельченную лактозу (1600 мг), тальк (400 мг) и [(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенил-ацетил]-пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(7)·2HCl) (1000 мг) смешивали и спрессовывали в виде бруска. Брусок измельчали в гранулы и просеивали через сито, собирая гранулы размером 14-16 меш. Полученные таким образом гранулы таблетировали в таблетки подходящей формы весом по 100-300 мг.

Пример 25. Приготовление фармацевтической композиции в форме капсул.

[(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил]пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(7)·2HCl) и порошок лактозы тщательно смешивали в соотношении 2:1. Полученную порошкообразную смесь упаковывали в желатиновые капсулы подходящего размера по 100-300 мг в каждую.

Пример 26. Приготовление фармацевтической композиции в виде композиций для внутримышечных, внутривенных или подкожных инъекций.

Смешивали [(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил]пирролидин-2-ил]-3H-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил}-пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(7)·2HCl) (500 мг), хлорбутанол (300 мг), пропиленгликоль (2 мл) и инъекционную воду (100 мл). Полученный раствор фильтровали, помещали в 1 мл ампулы и герметизировали.

Пример 27. Анализ реплика ВГС использовали для определения противовирусной активности соединений общей формулы 2 (тестируемые соединения).

Линией тестируемых клеток, используемой в анализе реплика ВГС, была клеточная линия гепатомы человека Huh7, включающая репликоны ВГС, синтезированные внешним поставщиком.

96-луночные засеивали клетками с плотностью $7,5 \times 10^3$ клеток на лунку в 50 мкл аналитической среды. Маточный исходный раствор был свежеприготовлен в среде для анализа (DMEM 1X; источник Cellgro; кат. № 10-013-CV) в виде 2X запаса. Всего было проведено 11 последовательных трехкратных разведений тестируемых соединений из 2X исходного материала в анализируемой среде в пределах от 20 нМ до 0,2 пМ. Спустя, по меньшей мере, 4 часа после высевания клеток начинают обработку соединением добавлением 50 мкл разведенного соединения в планшеты. Конечные концентрации соединения, таким образом, составляли от 10 нМ до 0,1 пМ при разбавлении 1:1 в культуральной среде. Конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%. Клетки и ингибиторы инкубировали в течение трех дней при 37°C/5% CO₂. Среду удаляли из пластин с помощью легкого постукивания. Клетки фиксировали 100 мкл 1:1 ацетон:метанол в течение минуты, промывали три раза буфером PBS и затем блокировали 150 мкл/лунку 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) в PBS в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем клетки промывали три раза буфером PBS и инкубировали с 100 мкл/лунку моноклональными антителами к кор-антигену ВГС (Affinity BioReagents, кат.# MAI-080, 1 мг/мл, разбавленный 1:4000 в 10% FBS-PBS) в течение двух часов при 37°C. Затем клетки трижды промывали PBS и инкубировали с 100 мкл/лунку с антителами козы к иммуноглобулинам мыши (конъюгированными с пероксидазой хрена, разведенный 1:3500 в 10% FBS-PBS) в течение 1 ч при 37°C.

Затем клетки трижды промывали PBS и обрабатывали раствором OPD, 100 мкл/лунку (1 таблетка ОПД+12 мл цитрат/фосфатного буфера +5 мкл 30% H₂O₂ на пластину) 30 мин в темноте при комнатной температуре. Реакцию останавливали с помощью 2N H₂SO₄ (100 мкл/лунку) и измеряли оптическую плотность при A490 X на многоканальном спектрофотометре Victor³ V 1420 (Perkin Elmer). Величины EC₅₀ рассчитывали для тестируемых соединений из полученных уравнений наибольшего соответствия, определяемых программным обеспечением Xlfit (табл. 2 и 3).

Цитотоксичность исследуемых соединений изучали параллельно, используя ту же клеточную линию Huh7. Жизнеспособность клеток определяли с использованием набора ATPLite (Perkin-Elmer, Бос-

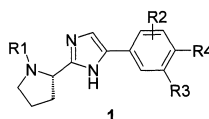
тон, США) в соответствии с инструкциями производителя. 96-луночные черные планшеты с прозрачным дном засеивали клетками с плотностью $7,5 \times 10^3$ клеток на лунку в 50 мкл среды. Спустя 18 ч начинают обработку соединением, добавляя 50 мкл разведенного соединения в планшеты. Каждое разбавление соединения тестировали в трех повторностях. Затем клетки и ингибиторы инкубировали в течение 96 ч при $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$. Планшеты дважды промывали PBS (0,2 мл/лунку) и затем лизировали добавлением лизирующего буфера, 0,05 мл/лунку (все реагенты входят в комплект ATPLite). После качания в течение 5 мин на качающейся платформе добавляли буфер для субстрата (0,05 мл/лунку). После дополнительной 5-минутной инкубации планшеты выдерживали в темноте в течение 10 мин и измеряли люминесценцию с использованием TopCount NXT (Packard, Perkin Elmer). Значения CC_{50} для всех тестируемых соединений определяли с использованием программного обеспечения XLfit 4.1 (табл. 2).

Промышленная применимость

Настоящее изобретение может применяться в медицине, ветеринарии, биохимии.

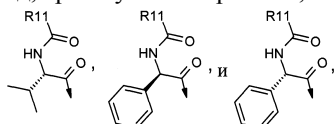
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы 1



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R1 представляет собой водород, трет-бутоксикарбонил,

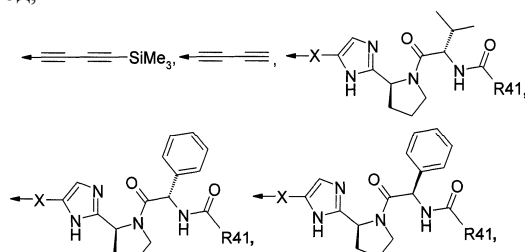


где R11 представляет собой метокси и стрелки ($\leftarrow$) указывают место присоединения заместителей;

R2 представляет собой водород, галоген или C_1 - C_4 -алкил;

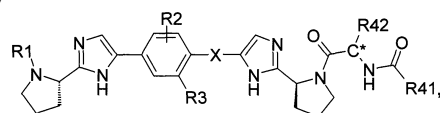
R3 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный фенилокси, необязательно замещенный фенилсульфанил, необязательно замещенный фенил(N - C_1 - C_4 -алкил)амино, нафтил или 6-членный азотсодержащий гетарил, где фенил в каждой из указанных групп может быть замещен галогеном, C_1 - C_4 -алкилом, нитро, N -моно- или (N , N -ди- C_1 - C_4 -алкил)амином, фенилом, 6-членным гетероциклом с 2 атомами азота в цикле, который замещен C_1 - C_4 -алкилом;

R4 представляет собой иод,



где R41 представляет собой метокси; X представляет собой бута-1,3-диинил или 1,4-фенилен; стрелки ($\leftarrow$) указывают место присоединения заместителей.

2. Соединение общей формулы 2 по п.1:



2

или его фармацевтически приемлемая соль,

где R42 представляет собой фенил или изопропил;

C^* представляет собой (R) или (S) хиральный атом углерода;

R1, R2, R3, R11, R41, X и стрелки ($\leftarrow$) принимают значения как определено выше.

3. Соединение по пп.1 и 2, выбранное из группы соединений 2(1)-2(33):

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил} бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(1)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил} бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир димезилат (2(1)·2CH₃SO₃H),

[illegible]

имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-3-(метилфениламино)фенил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (2(21)·3HCl),

((S)-1-{(S)-2-[5-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил)-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(22)·2HCl),

((S)-1-{(S)-2-[5-(4'-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-2-феноксифенил-4-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(23)·2HCl),

((S)-1-{(S)-2-[5-(4'-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-2-фенилсульфанилбифенил-4-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(24)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4'-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-2-(метилфениламино)бифенил-4-ил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (2(25)·3HCl),

((S)-1-{(S)-2-[5-(6'-фтор-4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил)-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(26)·2HCl),

((S)-1-{(S)-2-[5-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-6'-метил-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил)-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(27)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[6-(4-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(28)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(29)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(5-{2-[(S)-1-((R)-2-метоксикарбониламино-2-фенилацетил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}бифенил-2-ил)-бута-1,3-диинил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(30)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[4-(4-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)-3-((R)-1-фенилэтоксифенил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(31)·2HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[3-бензилокси-4-(4-{2-[(S)-1-((S)-2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-бута-1,3-диинил)фенил]-1Н-имидазол-2-ил}пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир дигидрохлорид (2(32)·2HCl),

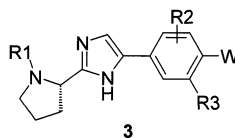
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора NS5A вируса гепатита С, содержащая соединение или комбинацию соединений по пп.2, 3 или их фармацевтически приемлемую соль в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

5. Способ лечения или профилактики инфекционных заболеваний, вызванных РНК-содержащим вирусом, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или комбинации соединений по пп.2, 3 или их фармацевтически приемлемой соли.

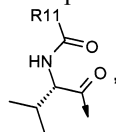
6. Способ по п.5, в котором РНК-содержащий вирус представляет собой вирус гепатита С.

7. Соединение общей формулы 3



где W представляет собой иод, 4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил и бута-1,3-диинил;

R1 представляет собой водород, трет-бутоксикарбонил,



где R11 представляет собой метокси и стрелки (←) указывают место присоединения заместителей;

R2 представляет собой водород, галоген или C₁-C₄-алкил;

R3 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный фенилокси, необязательно замещенный фенилсульфанил, необязательно замещенный фенил(N-C₁-C₄-алкил)амино, нафтил или 6-членный азотсодержащий гетарил, где фенил в каждой из указанных групп может быть замещен галогеном, C₁-C₄-алкилом, нитро, N-моно- или (N,N-ди-C₁-C₄-алкил)амином, фенилом, 6-

членным гетероциклом с 2 атомами азота в цикле, который замещен C₁-C₄-алкилом.

8. Соединение по п.7, выбранное из группы соединений 3(1)-3(40):

- (S)-2-[5-(6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(1)),
 (S)-2-[5-(6-иод-4'-метилбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(2)),
 (S)-2-[5-(3'-трет-бутил-6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(3)),
 (S)-2-[5-(4'-фтор-6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(4)),
 (S)-2-[5-(6-иод-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(5)),
 (S)-2-[5-(4-иод-3-нафталин-2-ил-фенил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(6)),
 ((S)-1-{(S)-2-[5-(6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(7)),
 ((S)-1-{(S)-2-[5-(2'-фтор-6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(8)),
 ((S)-1-{(S)-2-[5-(6-иод-2'-метилбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(9)),
 ((S)-1-{(S)-2-[5-(3'-трет-бутил-6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(10)),
 ((S)-1-{(S)-2-[5-(4'-трет-бутил-6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(11)),
 ((S)-1-{(S)-2-[5-(6-иод-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(12)),
 ((S)-1-{(S)-2-[5-(6-иод-[1,1':4',1'']терфенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(13)),
 ((S)-1-{(S)-2-[5-(4'-диметиламино-6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(14)),
 [(S)-1-((S)-2-{5-[6-иод-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(15)),
 ((S)-1-{(S)-2-[5-(4-иод-3-пиридин-3-ил-фенил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(16)),
 (S)-2-[5-(5-фтор-6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(17)),
 (S)-2-[5-(5-фтор-6-иод-4'-метилбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(18)),
 (S)-2-[5-(5,4'-дифтор-6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(19)),
 (S)-2-[5-(6-иод-5-метилбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(20)),
 (S)-2-[5-(6-иод-5,4'-диметилбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(21)),
 (S)-2-[5-(4'-фтор-6-иод-5-метилбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(22)),
 ((S)-1-{(S)-2-[5-(5-фтор-6-иодбифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(23)),
 ((S)-1-{(S)-2-[5-(5-метил-6-иод-бифенил-3-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(24)),
 [(S)-1-((S)-2-{5-[4-иод-3-((R)-1-фенилэтокси)фенил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(25)),
 ((S)-1-{(S)-2-[5-(4-иод-3-феноксифенил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(26)),
 (S)-2-[5-(4-иод-3-фенилсульфанилфенил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(27)),
 5-(4-ид-3-фенилсульфанилфенил)-2-(S)-пирролидин-2-ил-1Н-имидазол (3(28)),
 ((S)-1-{(S)-2-[5-(4-иод-3-фенилсульфанилфенил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(29)),
 [(S)-1-((S)-2-{5-[4-иод-3-(метилфениламино)фенил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(30)),
 (S)-2-[5-[6-(4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил)бифенил-3-ил]-1Н-имидазол-2-ил] пирролидин-1-

карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(31)),

(S)-2-{5-[3'-трет-бутил-6-(4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил)бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(32)),

(S)-2-{5-[6-(4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил)-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(33)),

(S)-2-{5-[3-нафталин-2-ил-4-(4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил)фенил]-1H-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(34)),

(S)-2-[5-(6-бута-1,3-диинилбифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(35)),

(S)-2-[5-(6-бута-1,3-диинил-3'-трет-бутилбифенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(36)),

(S)-2-[5-(6-бута-1,3-диинил-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(37)),

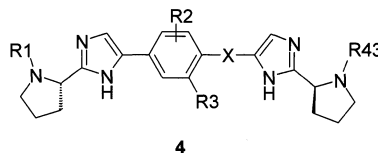
(S)-2-[5-(4-бута-1,3-диинил-3-нафталин-2-ил-фенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3(38)),

((S)-2-метил-1-[(S)-2-[5-(4-триметилсиланил-бута-1,3-диинил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил]пропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(39)),

{(S)-1-[(S)-2-(5-бута-1,3-диинил-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир (3(40)),

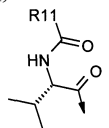
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение общей формулы 4



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R1 и R43 представляют собой водород,



где R11 представляет собой метокси и стрелки (←) указывают место присоединения заместителей;

R2 представляет собой водород, галоген или C₁-C₄-алкил;

R3 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный фенилокси, необязательно замещенный фенилсульфанил, необязательно замещенный фенил(N-C₁-C₄-алкил)амино, нафтил или 6-членный азотсодержащий гетарил, где фенил в каждой из указанных групп может быть замещен галогеном, C₁-C₄-алкилом, нитро, N-моно- или (N,N-ди-C₁-C₄-алкил)амином, фенилом, 6-членным гетероциклилом с 2 атомами азота в цикле, который замещен C₁-C₄-алкилом;

X представляет собой бута-1,3-диинил или 1,4-фенилен.

10. Соединение по п.9, выбранное из группы соединений 4(1)-4(28):

(S)-2-(5-[6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил)пирролидин тетрагидрохлорид (4(1)·4HCl),

(S)-2-(5-[3'-трет-бутил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил)пирролидин тетрагидрохлорид (4(2)·4HCl),

(S)-2-(5-[6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил)пирролидин тетрагидрохлорид (4(3)·4HCl),

(S)-2-(5-[3-нафталин-2-ил-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]фенил]-1H-имидазол-2-ил)пирролидин тетрагидрохлорид (4(4)·4HCl),

(S)-2-(5-[5-фтор-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил)пирролидин тетрагидрохлорид (4(5)·4HCl),

(S)-2-(5-[5-метил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил)пирролидин тетрагидрохлорид (4(6)·4HCl),

{(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-[6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(7)·3HCl),

{(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-[2'-метил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(8)·3HCl),

{(S)-1-[(S)-2-(5-[2'-фтор-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3H-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]бифенил-3-ил]-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(9)·3HCl),

эфир тригидрохлорид (4(9)·3HCl),

{(S)-1-[(S)-2-(5-{3'-трет-бутил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил] бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(10)·3HCl),

{(S)-1-[(S)-2-(5-{4'-трет-бутил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил] бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(11)·3HCl),

{(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-[1,1':3',1'']терфенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(12)·3HCl),

{(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]-[1,1':4',1'']терфенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(13)·3HCl),

{(S)-1-[(S)-2-(5-{4'-диметиламино-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил] бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (4(14)·4HCl),

{(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил] бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир пентагидрохлорид (4(15)·5HCl),

{(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{3-пиридин-3-ил-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]фенил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (4(16)·4HCl),

{(S)-1-[(S)-2-(5-{5-фтор-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил] бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-2-метилпропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(17)·3HCl),

{(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{5-метил-6-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил] бифенил-3-ил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(18)·3HCl),

{(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{4-[5-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил) бифенил-2-ил]-бута-1,3-диинил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(19)·3HCl),

{(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{3-фенокси-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]фенил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(20)·3HCl),

{(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{3-фенилсульфанил-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]фенил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(21)·3HCl),

{(S)-2-метил-1-[(S)-2-(5-{3-(метилфениламино)-4-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-бута-1,3-диинил]фенил}-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пропил} карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (4(22)·4HCl),

[(S)-2-метил-1-((S)-2-{5-[4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)пропил] карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(23)·3HCl),

[(S)-2-метил-1-((S)-2-{5-[2-фенокси-4'-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил) бифенил-4-ил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)пропил] карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(24)·3HCl),

[(S)-2-метил-1-((S)-2-{5-[2-фенилсульфанил-4'-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил) бифенил-4-ил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)пропил] карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(25)·3HCl),

[(S)-2-метил-1-((S)-2-{5-[2-(метилфениламино)-4'-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил) бифенил-4-ил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)пропил] карбаминовой кислоты метиловый эфир тетрагидрохлорид (4(26)·4HCl),

[(S)-1-((S)-2-{5-[6'-фтор-4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)-2-метилпропил] карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(27)·3HCl),

[(S)-2-метил-1-((S)-2-{5-[6'-метил-4-((S)-2-пирролидин-2-ил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,1':2',1'']терфенил-4'-ил]-1Н-имидазол-2-ил} пирролидин-1-карбонил)пропил] карбаминовой кислоты метиловый эфир тригидрохлорид (4(28)·3HCl).

