

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034749**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.17

(21) Номер заявки
201790963

(22) Дата подачи заявки
2013.05.15

(51) Int. Cl. **C07D 491/052** (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

(31) **61/647,966; 13/831,116**

(32) **2012.05.16; 2013.03.14**

(33) **US**

(43) **2018.02.28**

(62) **201492002; 2013.05.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД ФАРМАССЕТ ЛЛС. (US)

(72) Изобретатель:
**Линк Джон О., Коттелл Джероми Дж.,
Трехо Мартин Тереса Алехандра,
Бейкон Элизабет М. (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2010096777**
ZHENG Xiaofan et al. Syntheses and initial evaluation of a series of indolo-fused heterocyclic inhibitors of the polymerase enzyme (NS5B) of the hepatitis C virus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 21 (2011) 2925-2929

(57) Изобретение относится к противовирусным соединениям, композициям, содержащим указанные соединения, и терапевтическим способам, которые включают введение указанных соединений.

B1

034749

034749

B1

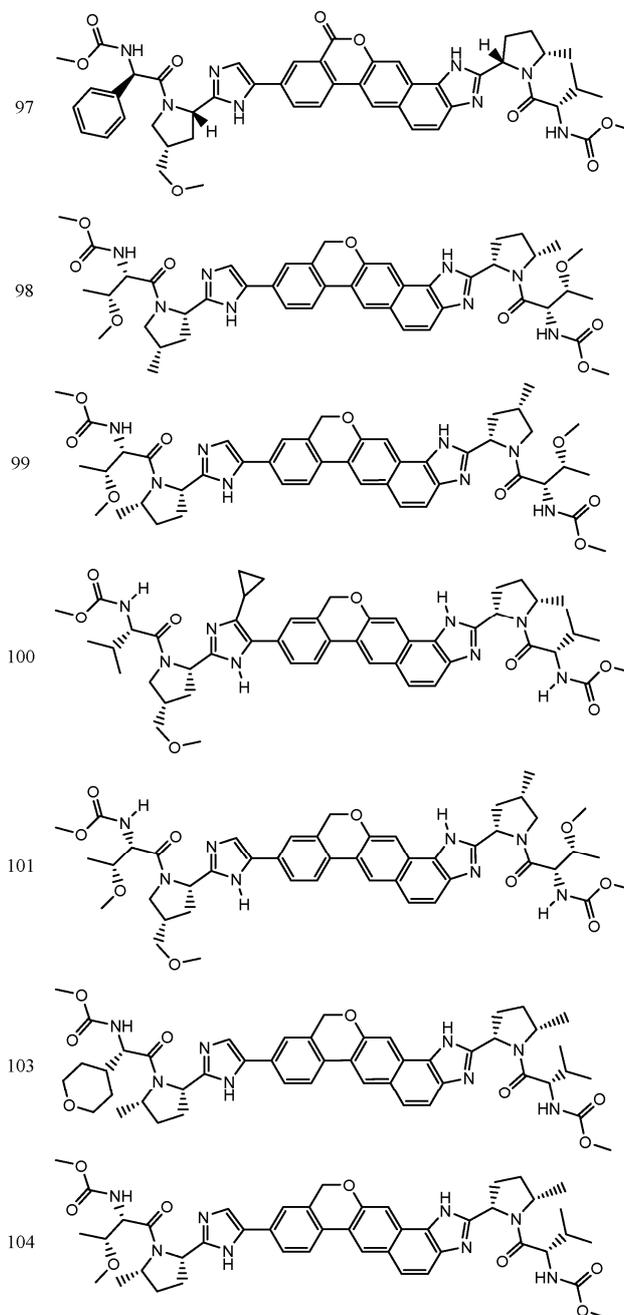
Уровень техники

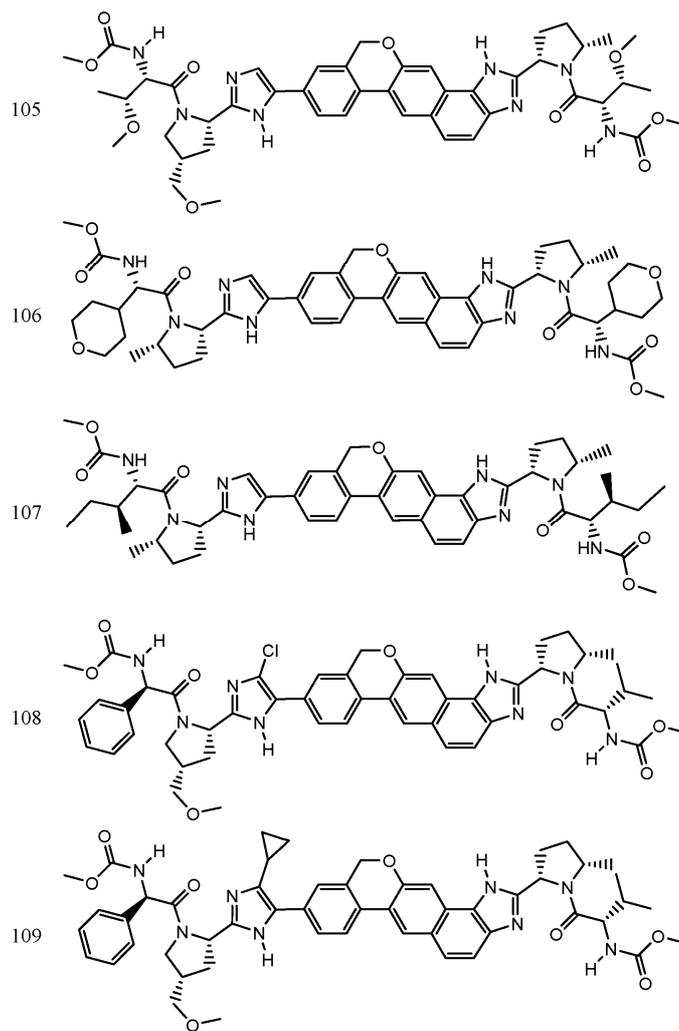
Гепатит С определяют как хроническое вирусное заболевание печени, которое характеризуется заболеванием печени. Хотя лекарственные средства, направленно воздействующие на печень, широко применимы и эффективны, их применение ограничено токсичностью и другими побочными эффектами. Ингибиторы вируса гепатита С (ВГС) являются подходящими для применения при ограничении образования и развития инфекции ВГС, а также в диагностических исследованиях на ВГС.

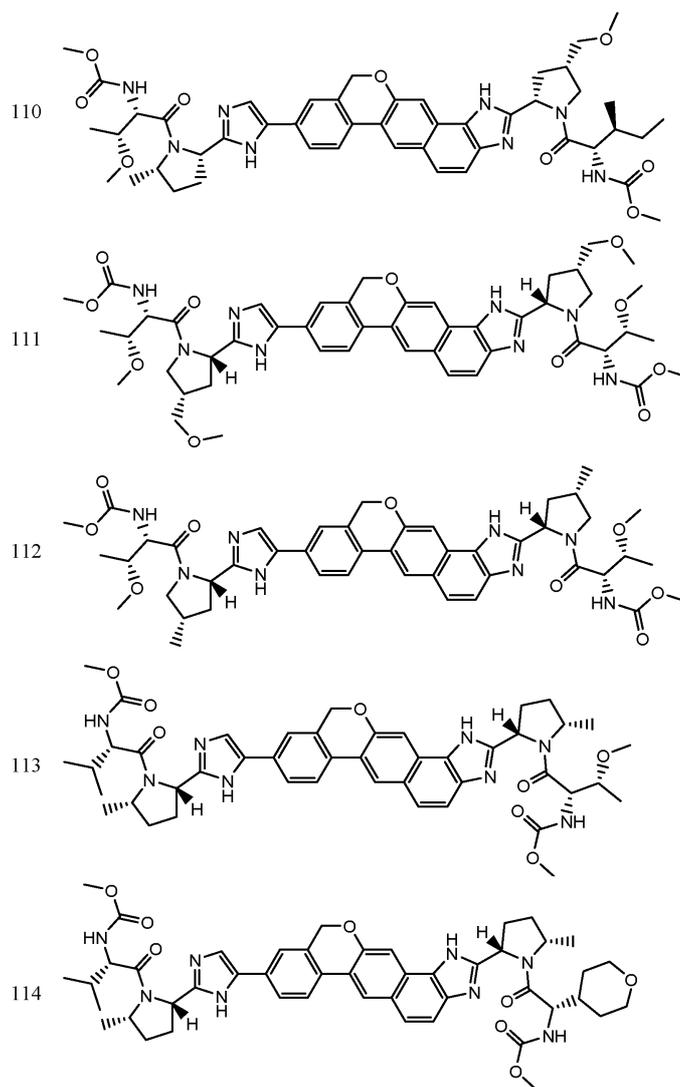
Существует потребность в новых терапевтических агентах против ВГС. В частности, существует потребность в терапевтических агентах против ВГС, обладающих широким спектром активности против генотипов ВГС (например, генотипов 1a, 1b, 2a, 3a, 4a). Также существует особая потребность в агентах, менее подверженных вирусной резистентности. Мутации резистентности к ингибиторам описаны для NS5A ВГС для генотипов 1a и 1b в *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, September 2010, volume 54, p. 3641-3650.

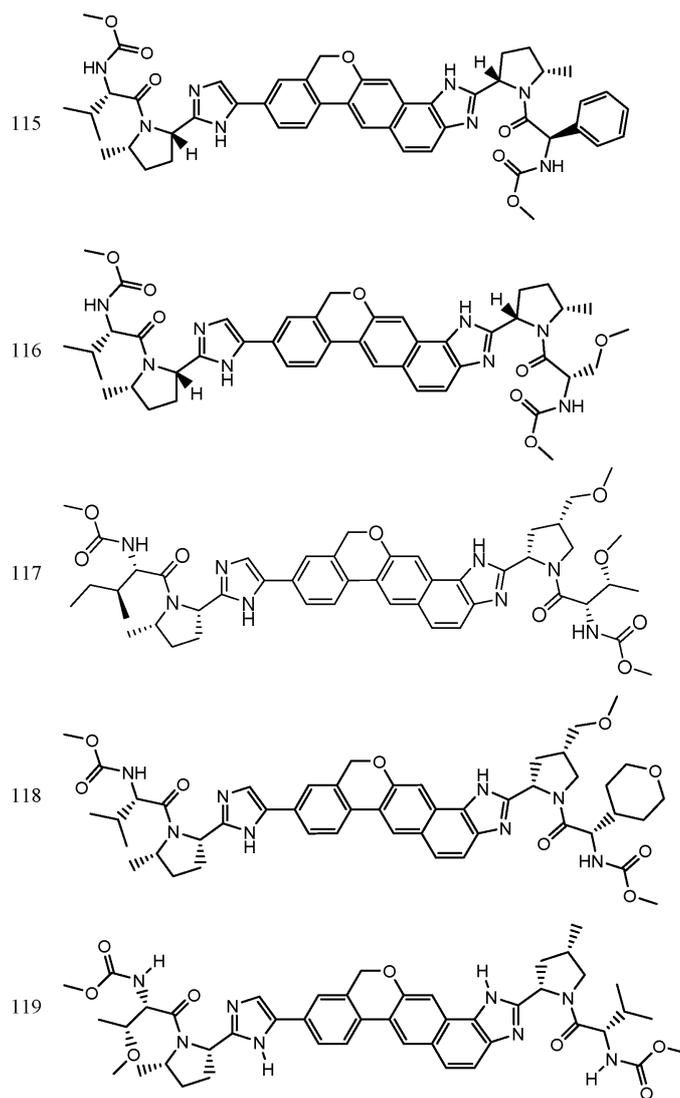
Краткое описание изобретения

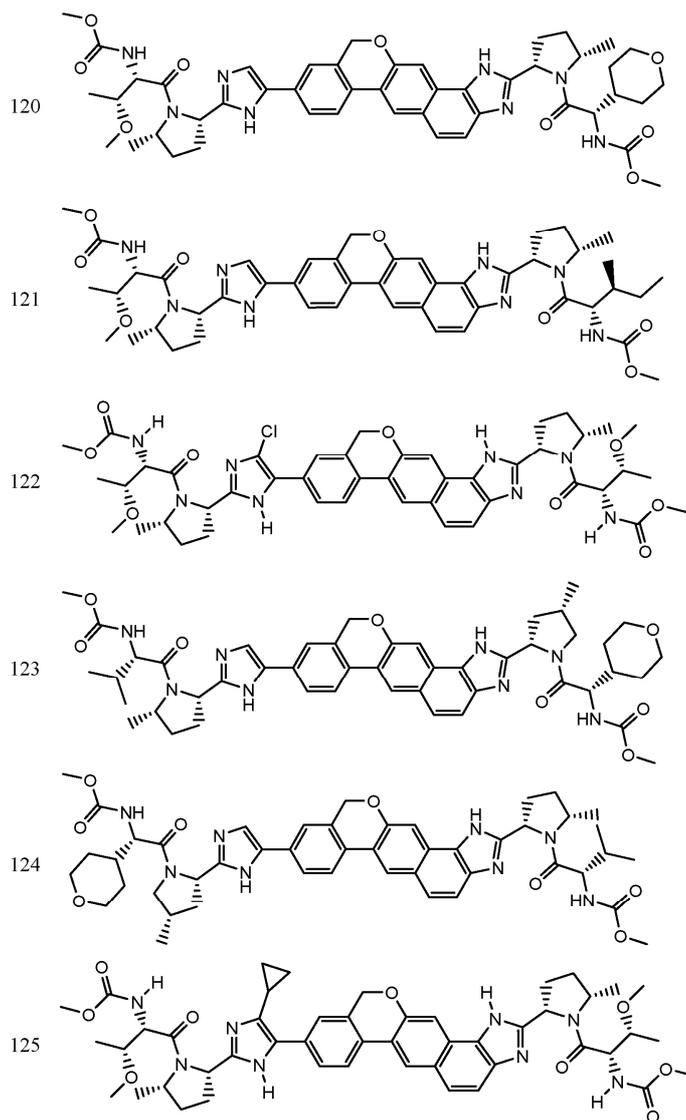
Настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение выбрано из:

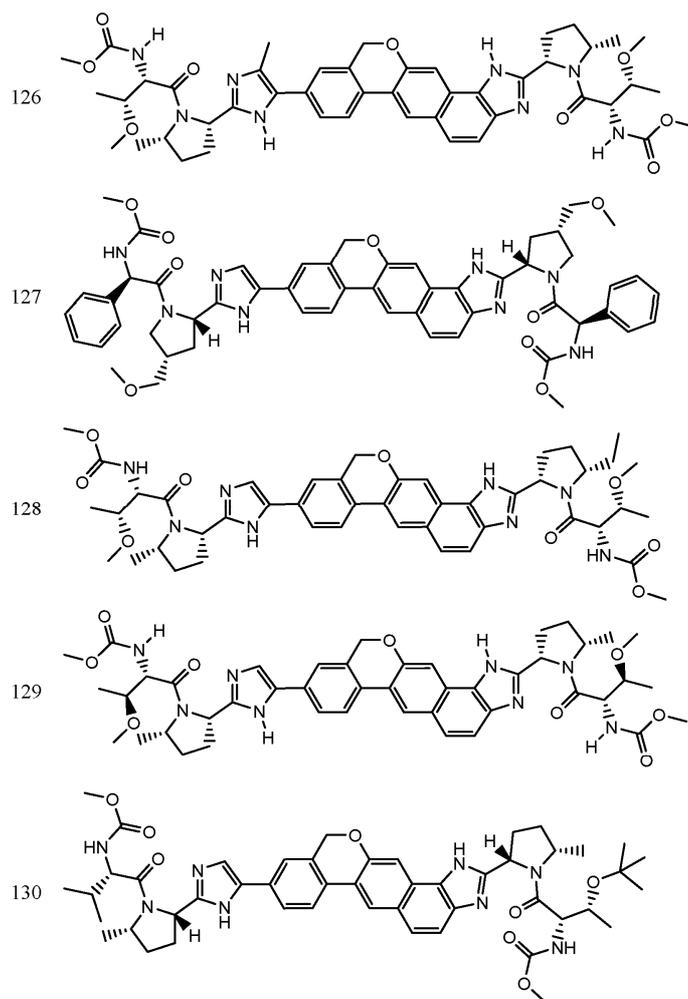


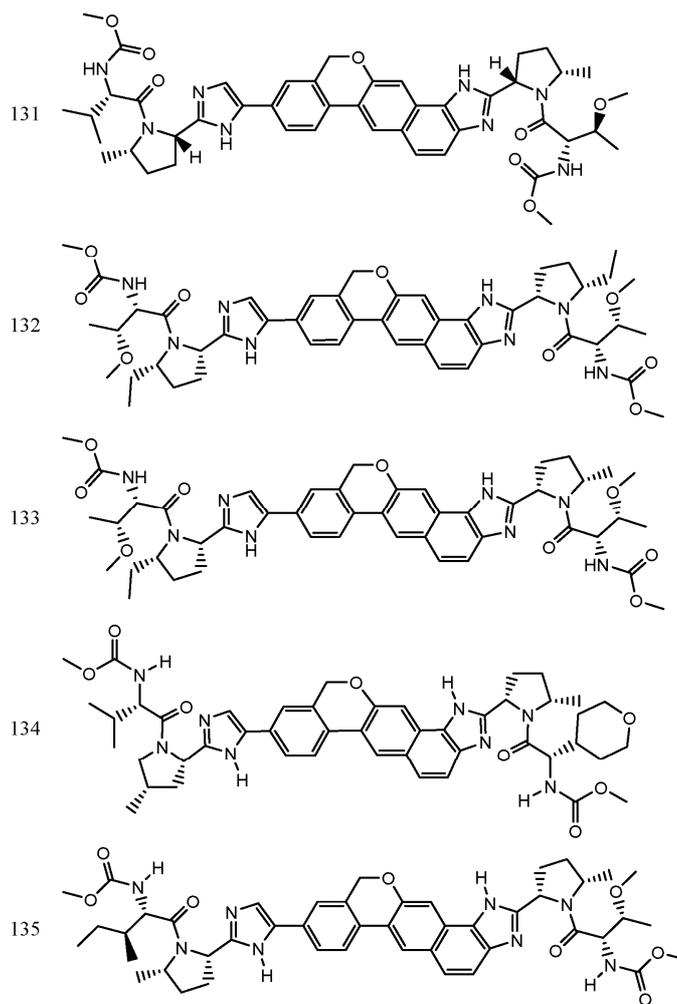


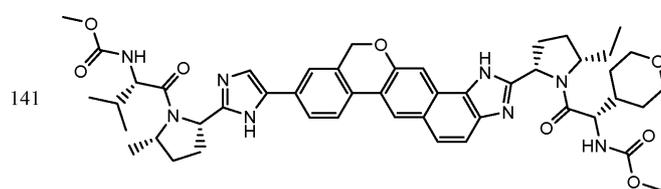
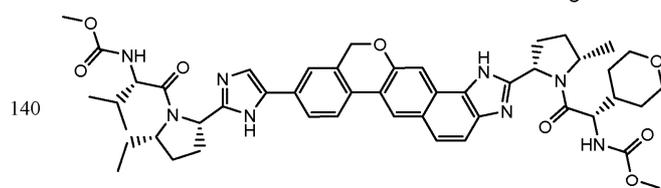
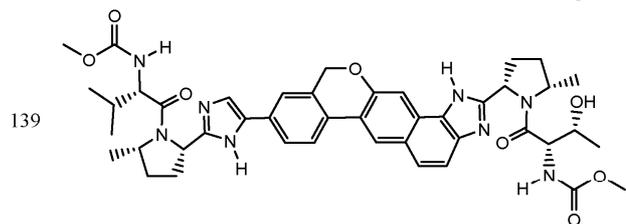
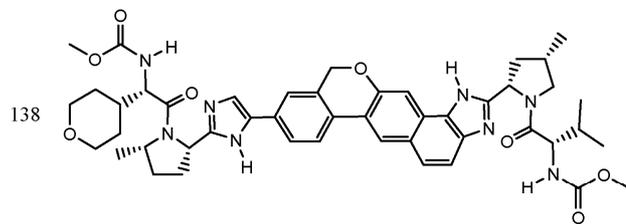
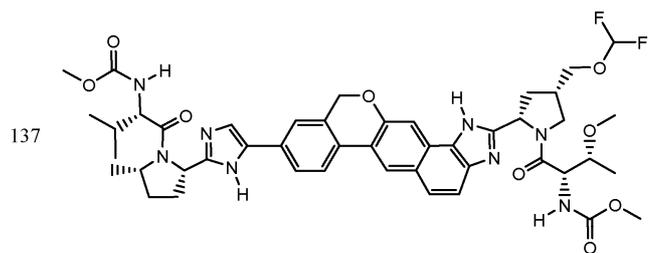


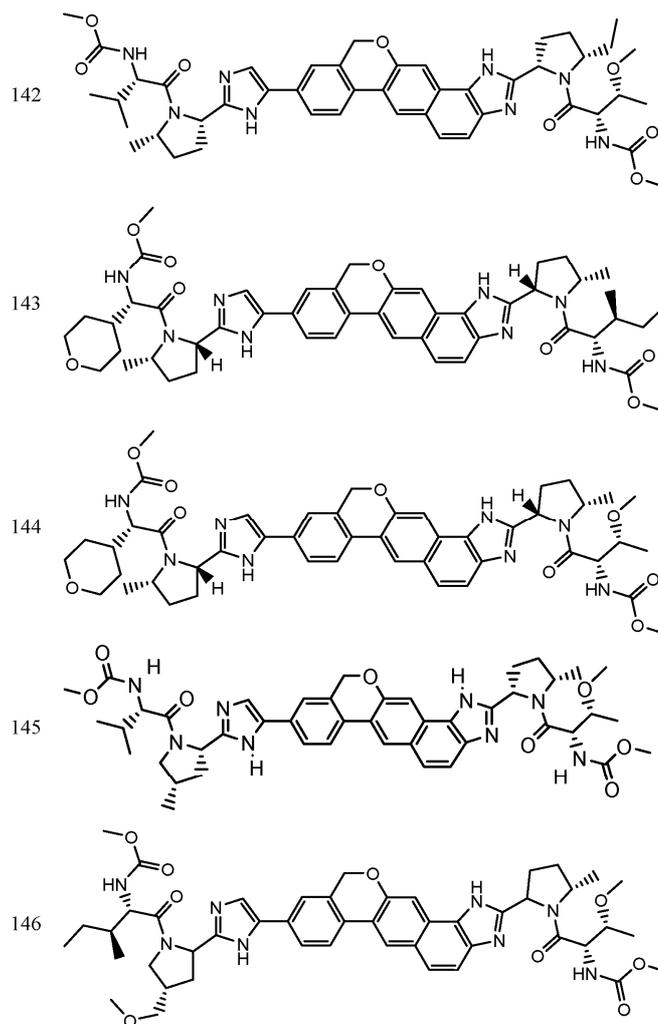


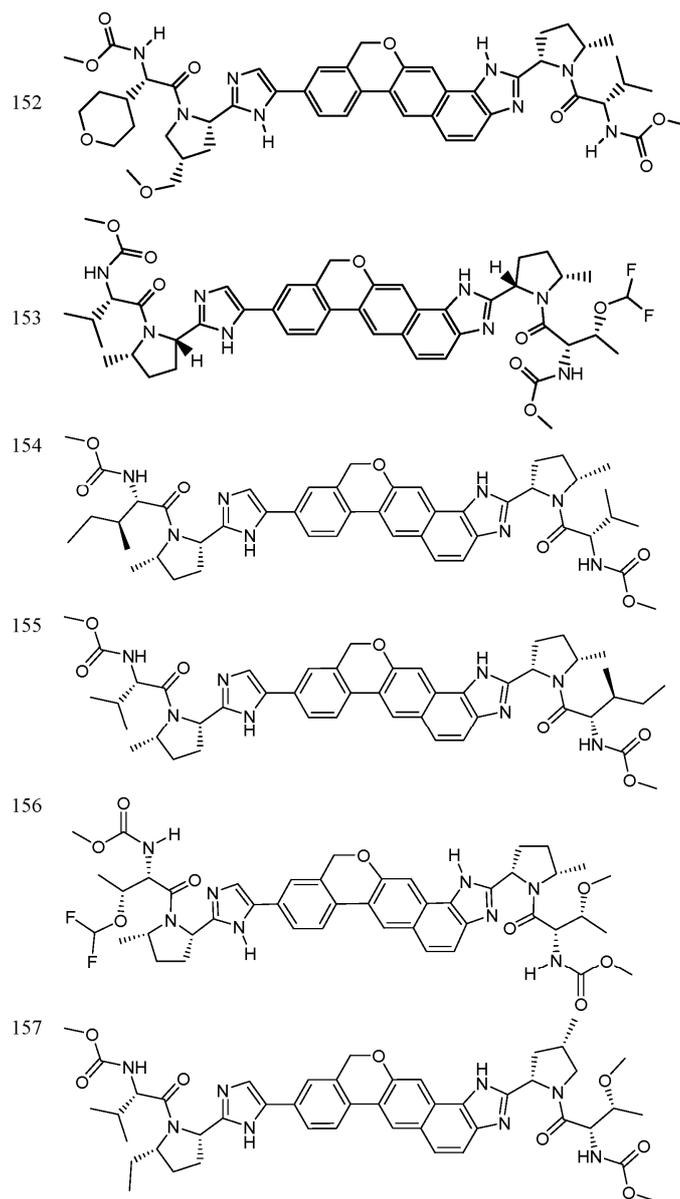


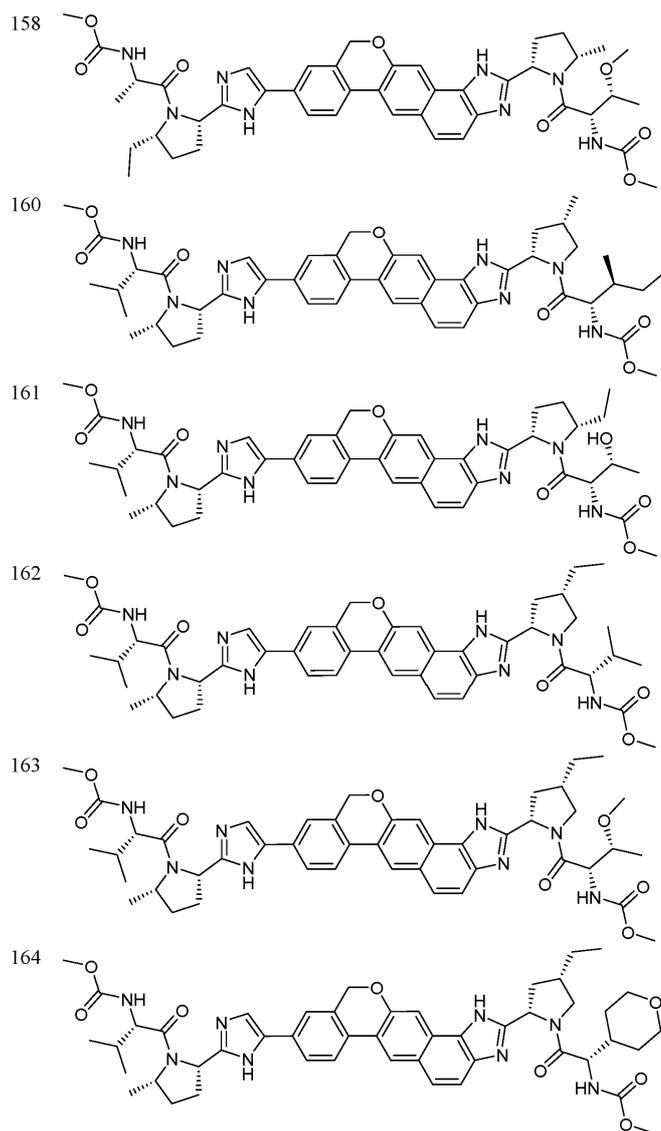


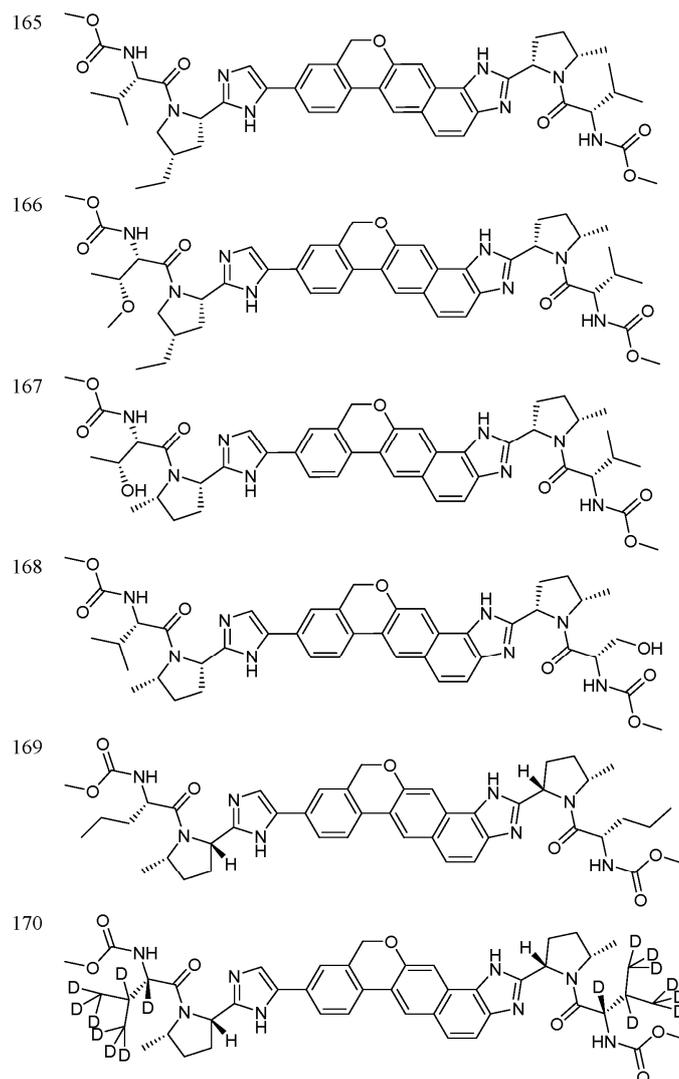


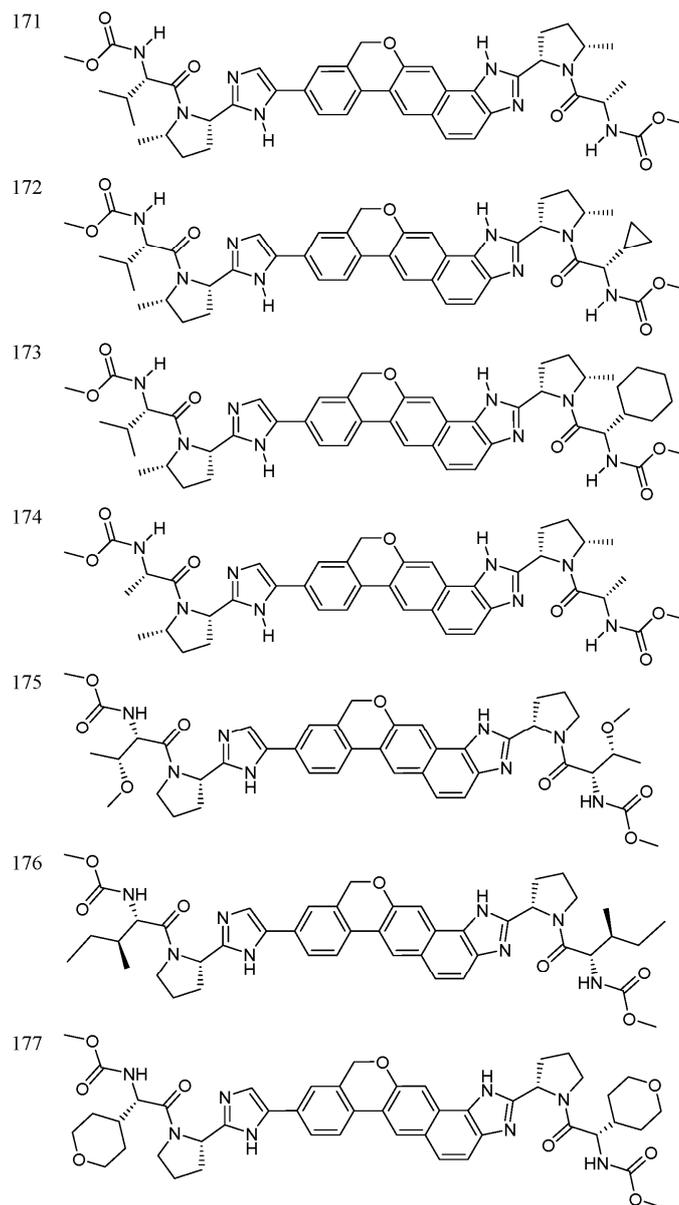


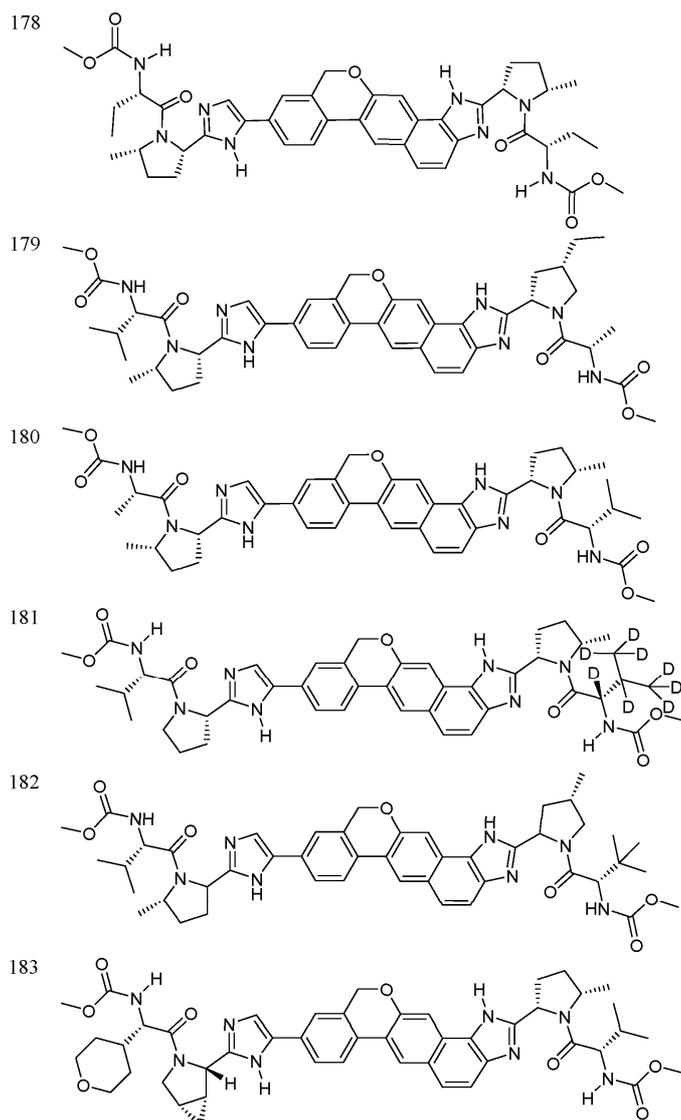


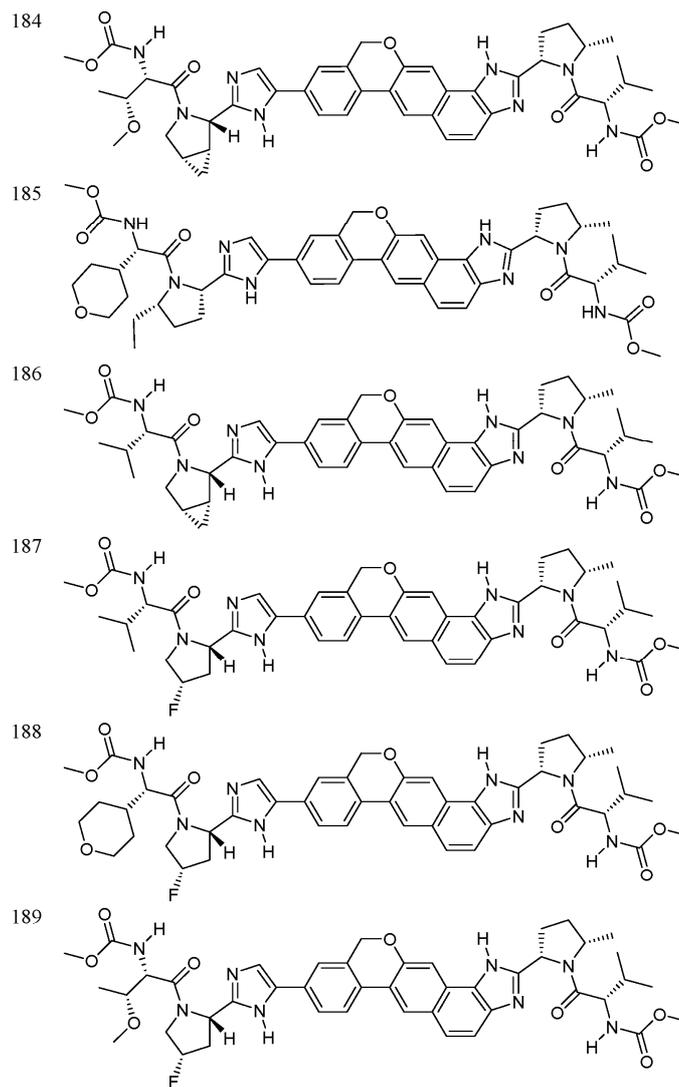


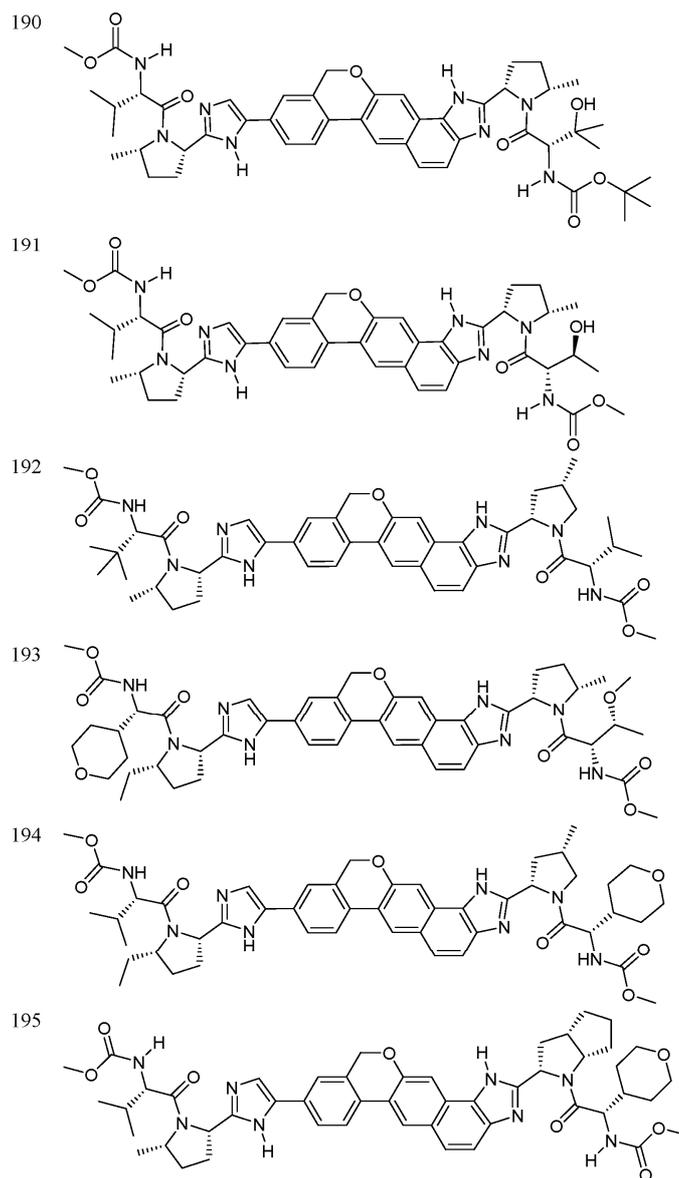


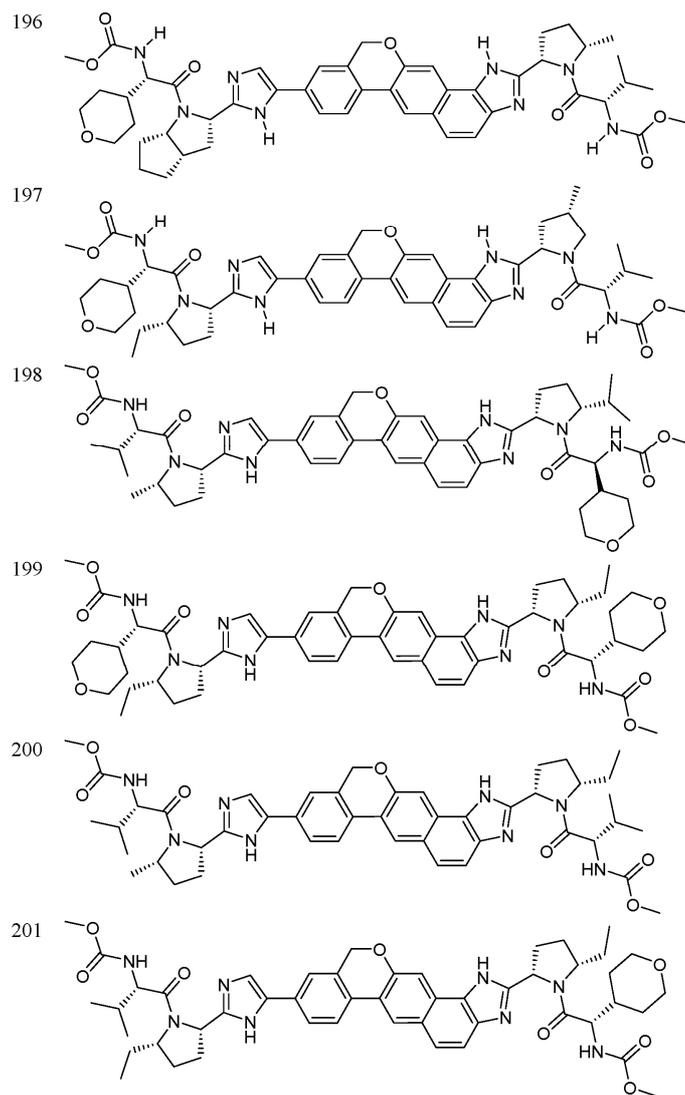


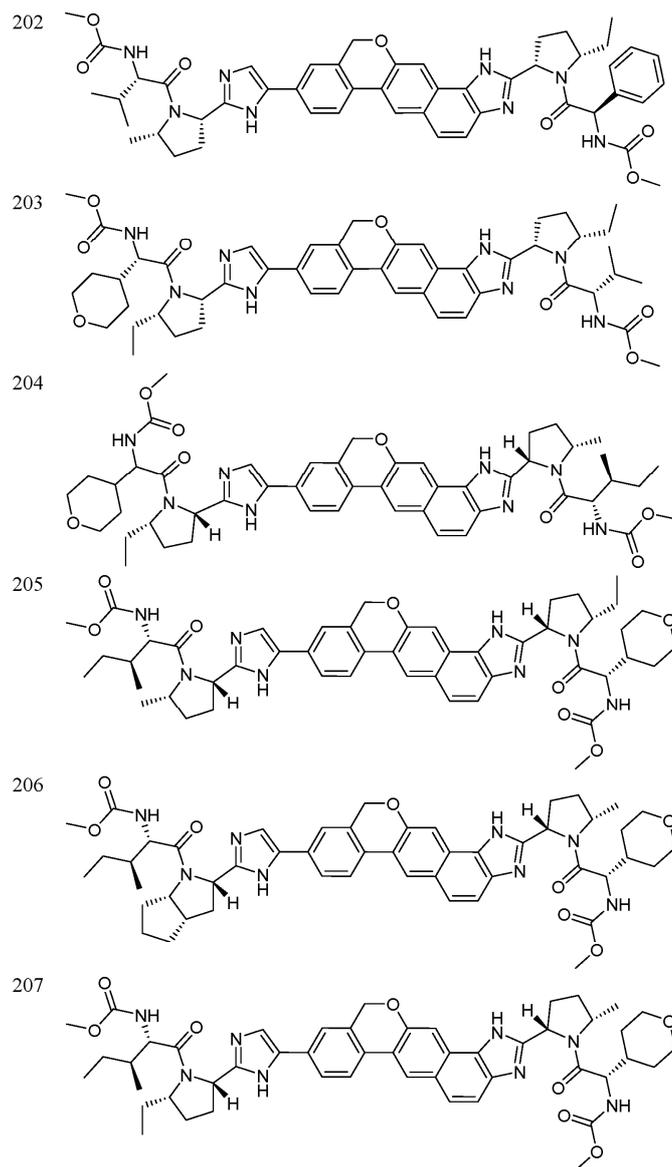


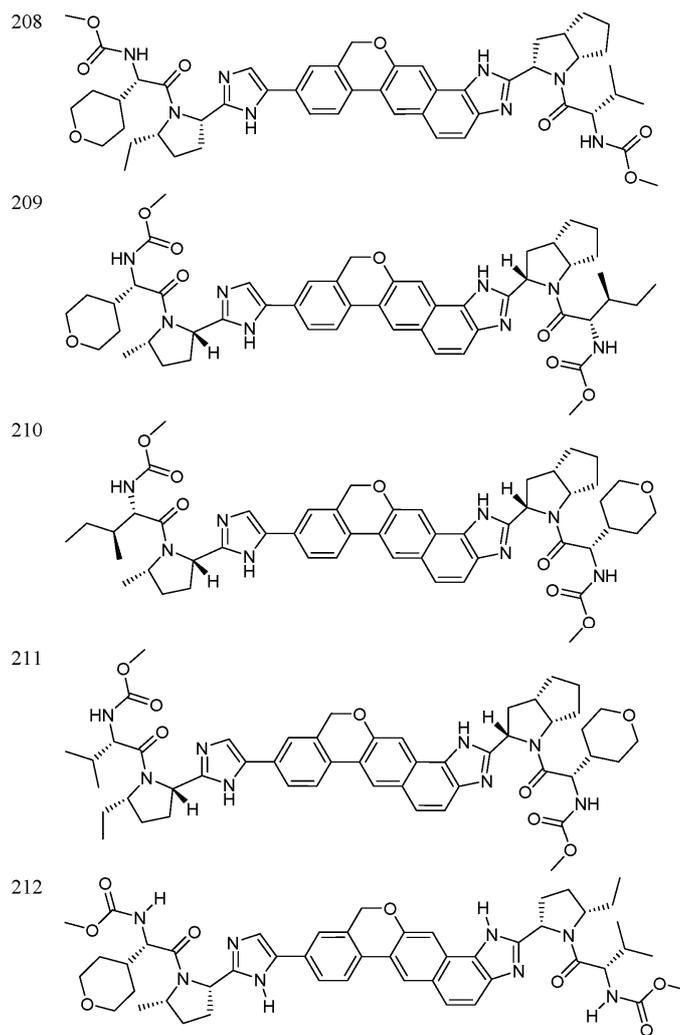


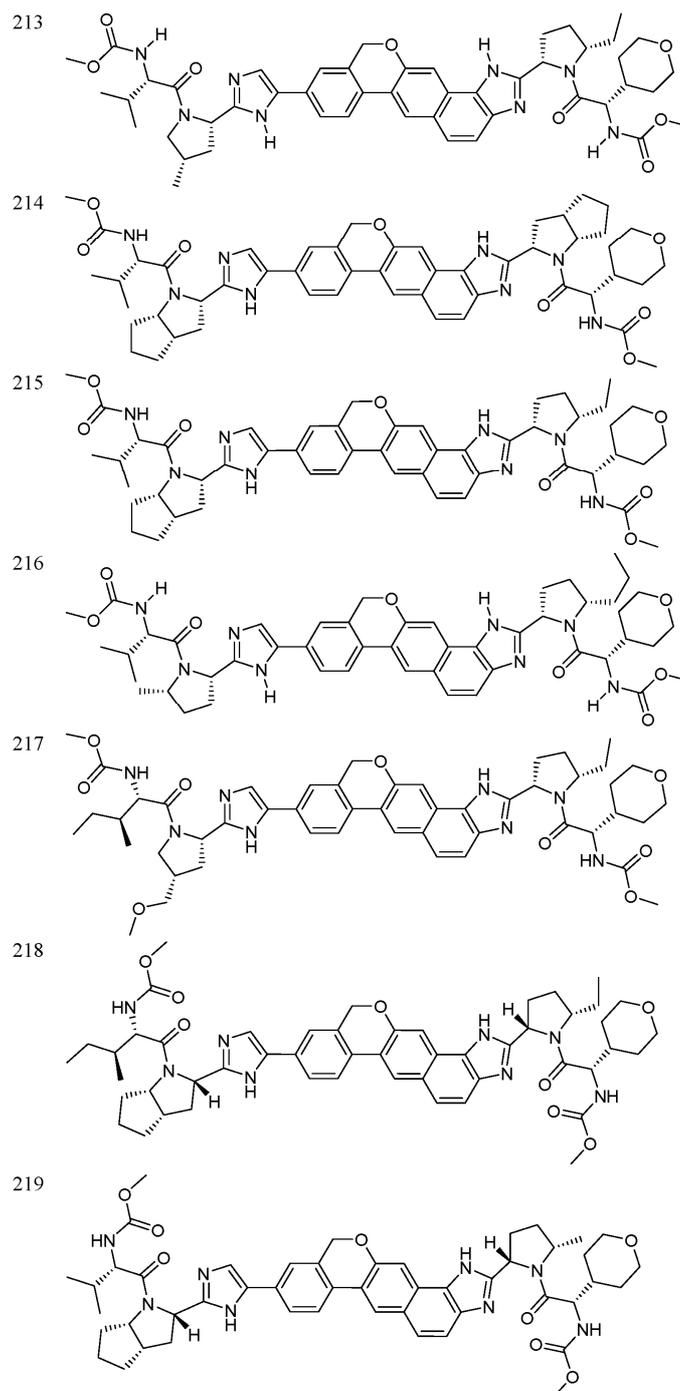












В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения пациента, инфицированного вирусом гепатита С, где указанная композиция содержит терапевтически эффективное количество указанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель или их комбинацию.

В предпочтительном варианте фармацевтическая композиция выполнена в форме для перорального введения, ещё более предпочтительно в форме таблетки.

В ещё одном другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, инфицированного вирусом гепатита С, где указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества указанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном варианте соединение вводят в составе фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель или их комбинацию.

Подробное описание изобретения

Ниже приведено подробное описание конкретных вариантов реализации согласно настоящему описанию, примеры которых проиллюстрированы прилагаемыми структурами и формулами.

Соли

Примеры физиологически или фармацевтически приемлемых солей соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из соответствующих оснований, таких как, например, соли щелочных металлов (например, натрия), щелочноземельных металлов (например, магния), аммония и NX_4^+ (где X представляет собой C_1 - C_4 -алкил). Физиологически приемлемые соли замещения атома водорода или аминогруппы включают соли органических карбоновых кислот, таких как, например, уксусная, бензойная, молочная, фумаровая, винная, малеиновая, малоновая, яблочная, изетионовая, лактобионовая и янтарная кислоты; органических сульфокислот, таких как, например, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая и п-толуолсульфоновая кислоты; и неорганических кислот, таких как соляная, серная, фосфорная и сульфаминовая кислоты. Физиологически приемлемые соли соединения с гидроксигруппой включают анион указанного соединения в сочетании с подходящим катионом, таким как, например, Na^+ и NX_4^+ (где X независимо выбран из H или C_1 - C_4 -алкильной группы).

Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений согласно настоящему изобретению обычно должны являться физиологически приемлемыми, т.е. солями, полученными из физиологически приемлемой соли или основания. Однако соли кислот или оснований, которые не являются физиологически приемлемыми, также можно применять, например, для получения или очистки физиологически приемлемого соединения. Все соли, как полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания, так и нет, включены в объем настоящего изобретения.

Соли металлов обычно получают путем взаимодействия гидроксида металла с соединением согласно настоящему изобретению. Примеры солей металлов, которые получены таким образом, представляют собой соли, содержащие Li^+ , Na^+ и K^+ . Менее растворимую соль металла можно осадить из раствора более растворимой соли путем добавления подходящего соединения металла.

Кроме того, соли можно получать путем присоединения некоторых неорганических кислот, например, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 или органических сульфокислот, к основным центрам, как правило, аминам, или к кислотным группам. Наконец, следует понимать, что композиции, приведенные в настоящем описании, содержат соединения согласно настоящему изобретению в их неионизированной форме, а также в цвиттер-ионной форме и в комбинации со стехиометрическими количествами воды в виде гидратов.

Также в объем настоящего изобретения включены соли исходных соединений с одной или более аминокислотами. Любые природные или искусственные аминокислоты являются подходящими, в особенности встречающиеся в природе аминокислоты, которые являются компонентами белков, хотя аминокислота обычно представляет собой соединение, в боковой цепи которого содержится основная или кислотная группа, например, лизин, аргинин или глутаминовая кислота, или нейтральная группа, такая как глицин, серин, треонин, аланин, изолейцин или лейцин.

Фармацевтические составы

Соединения согласно настоящему описанию входят в состав с традиционными носителями и вспомогательными веществами, которые выбирают в соответствии с традиционной практикой. Таблетки содержат вспомогательные вещества, скользящие вещества, наполнители, связующие вещества и т.п. Водные составы получают в стерильной форме, а в случае, если предназначены для доставки при помощи способа, отличного от перорального введения, они обычно являются изотоническими. Все составы факультативно могут содержать вспомогательные вещества, такие как, например, приведенные в Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Вспомогательные вещества включают аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводы, такие как декстрин, гидроксиалкилцеллюлоза, гидроксиалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота и т.п. pH составов находится в диапазоне от примерно 3 до примерно 11, но обычно примерно от 7 до 10. Как правило, соединение вводят в дозе от 0,01 мг до 2 г. В одном из вариантов реализации доза составляет от примерно 10 до 450 мг. Предполагается, что соединение можно вводить один, два или три раза в день.

В некоторых вариантах реализации соединение вводят в течение примерно 12 недель или менее. В дополнительных вариантах реализации соединение вводят в течение примерно 12 недель или менее, примерно 8 недель или менее, примерно 8 недель или менее, примерно 6 недель или менее, или примерно 4 недель или менее. Соединение можно вводить один раз в день, дважды в день, раз в два дня, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю или пять раз в неделю.

В дополнительных вариантах реализации устойчивый вирусологический ответ достигают через примерно 12 недель, через примерно 8 недель, через примерно 6 недель, или через примерно 4 недели, или через примерно 4 месяца, или через примерно 5 месяцев, или через примерно 6 месяцев, или через примерно 1 год, или через примерно 2 года.

Хотя для активных ингредиентов факультативно индивидуальное введение, предпочтительным является их представление в виде фармацевтических составов. Составы согласно настоящему описанию, как для ветеринарии, так и для применения человеком, содержат по меньшей мере один активный ингредиент, определенный выше, совместно с одним или более приемлемыми носителями для указанного ин-

гредиента и, факультативно с другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(и) должен являться "приемлемым" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава и физиологической безопасности для реципиента указанного состава.

Составы включают составы, подходящие для вышеуказанных способов введения. В целях удобства составы можно получать в виде стандартной дозированной формы и можно получать при помощи любых способов, хорошо известных в области фармацевтики. Способы и составы, как правило, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Указанные способы включают стадию смешения активного ингредиента и носителя, который содержит один или более вспомогательные ингредиенты. В целом, составы получают путем равномерного и тщательного смешения активного ингредиента и жидких носителей или тонко измельченных твердых носителей или обоих указанных носителей, а затем, при необходимости, формования продукта.

Составы согласно настоящему описанию, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как, например, капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждая из которых содержит определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или жидкой эмульсии типа вода-в-масле. Активный ингредиент также можно вводить в виде болуса, электуария или пасты.

Таблетку можно получать прессованием или формованием, факультативно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать в подходящем устройстве прессованием активного ингредиента в свободно-текучей форме, такой как, например, порошок или гранулы, факультативно смешанного со связующим веществом, смазывающим веществом, инертным наполнителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки можно получать в подходящем устройстве формованием смеси порошкообразного активного ингредиента, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут содержать оболочку или являться делимыми и факультативно их можно получать таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из указанных таблеток.

Для введения в глаза или на другие наружные ткани, например, рта или кожи, составы предпочтительно применяют в виде топической мази или крема, содержащего активный(е) ингредиент(ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% мас./мас. (в том числе, активный(е) ингредиент(ы) в диапазоне между 0,1 и 20% с шагом в 0,1% мас./мас., например 0,6, 0,7% мас./мас. и т.д.), предпочтительно от 0,2 до 15% мас./мас. и более предпочтительно от 0,5 до 10% мас./мас. При получении в виде мази активные ингредиенты можно применять с парафиновой или водорастворимой мазевой основой. Альтернативно, активные ингредиенты можно получать в виде крема с кремовой основой масло-в-воде.

Водная фаза крема может содержать, например, по меньшей мере 30% мас./мас. полиспирта, т.е. спирта, содержащего две или более гидроксильные группы, например, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая ПЭГ 400) и смеси указанных соединений. Топические составы могут предпочтительно включать соединение, которое улучшает абсорбцию или проникновение активного ингредиента внутрь через кожу или другие участки, подвергающиеся воздействию. Примеры указанных веществ, способствующих проникновению через кожу включают диметилсульфоксид и его аналоги.

Масляная фаза эмульсий согласно настоящему изобретению может быть составлена из известных ингредиентов известным образом. Хотя фаза может содержать исключительно только эмульгатор (также известный как эмульгент), данная фаза предпочтительно содержит смесь по меньшей мере одного эмульгатора и жира или масла, или и жира, и масла. Предпочтительно, гидрофильный эмульгатор содержится вместе с липофильным эмульгатором, выступающим в качестве стабилизатора. Также предпочтительно включение как масла, так и жира. Эмульгатор(ы) вместе со стабилизатором(ами) или без него образуют так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и жиром образуют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образуют масляную диспергированную фазу кремовых составов.

Эмульгенты и стабилизаторы эмульсий, подходящие для применения в составах согласно настоящему изобретению, включают Tween® 60, Span® 80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерин моностеарат и лаурилсульфат натрия.

Выбор подходящих масел или жиров для состава основан на достижении требуемых косметических свойств. Крем предпочтительно должен быть нежирным, не оставляющим пятен и смываемым продуктом с подходящей консистенцией для предотвращения вытекания из туб или других контейнеров. Можно применять моно-или двухосновные алкильные сложные эфиры с линейной или разветвленной цепью, такие как диизоадипат, изоцетилстеарат, пропиленгликолевый сложный диэфир жирных кокосовых кислот, изопропилмиристит, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь сложных эфиров с разветвленной цепью, известную как Crodamol CAP, причем три последних являются предпочтительными сложными эфирами. Указанные соединения можно применять индивидуально или в комбинации в зависимости от требуемых свойств. Альтернативно, применяют липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин или другие минеральные масла.

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению содержат одно или более соединения согласно настоящему изобретению вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами и, факультативно другими терапевтическими агентами. Фармацевтические составы, содержащие активный ингредиент, могут находиться в любой форме, подходящей для назначенного способа введения. Например, для перорального введения можно получать таблетки, формованные пастилки, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения можно получать в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и указанные композиции могут содержать один или более агенты, включая подсластители, вкусоароматические добавки, красители и консерванты, для получения привлекательного препарата. Таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, которое подходит для производства таблеток, являются приемлемыми. Указанные вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как, например, карбонаты натрия или кальция, лактоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфаты натрия или кальция; гранулирующие или улучшающие распадаемость агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие агенты, такие как, например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или камедь; и смазывающие агенты, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут являться безоболочечными или могут быть покрыты оболочкой при помощи известных способов, включая микроинкапсулирование, для задержки разложения и поглощения в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения замедленного действия в течение длительного периода. Например, можно применять вещество с замедленным высвобождением, такое как, например, глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, индивидуально или с воском.

Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, фосфатом кальция или каолином, или мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, такой как, например, арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Водные суспензии согласно настоящему изобретению содержат активные вещества в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для производства водных суспензий. Указанные вспомогательные вещества включают суспендирующий агент, такой как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующий или увлажняющий агент, такой как, например, природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида и жирной кислоты (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида и длинноцепочечного алифатического спирта (например, гептадекаэтиленоксидетанол), продукт конденсации этиленоксида и неполного сложного эфира, полученного из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленсорбитана моноолеат). Водная суспензия также может содержать один или более консервант, такой как, например, этил или *n*-пропил-*n*-гидроксibenзоат, один или более краситель, одну или более вкусоароматическую добавку и один или более подсластитель, такие как, например, сахароза или сахарин.

Масляные суспензии можно получать путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Пероральные суспензии могут содержать загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения привлекательных пероральных препаратов можно добавлять подсластители, например, представленные выше, и вкусоароматические добавки. Указанные композиции можно консервировать при помощи добавления антиоксиданта, такого как, например, аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы согласно настоящему изобретению, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, содержат активный ингредиент в смеси с диспергирующим или увлажняющим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие или увлажняющие агенты и суспендирующие агенты представлены агентами, описанными выше. Также могут содержаться дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, вкусоароматические добавки и красители.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут находиться в виде эмульсий типа масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как, например, оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как, например, жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульгаторы включают природную камедь, такую как, например, аравийская камедь и трагакантовая камедь, природные фосфатиды, такие как, например, соевый лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как сорбитана моноолеат, и продукты конденсации указанных неполных эфиров и этиленоксида, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитана моноолеат. Эмульсия также может содержать подсластители и вкусоароматические добавки. Сиропы и эликсиры можно получать с подсластителями, такими

как, например, глицерин, сорбит или сахароза. Указанные составы также могут содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, вкусоароматическую добавку или краситель.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут находиться в виде стерильного инъеклируемого препарата, такого как, например, стерильная инъеклируемая водная или масляная суспензия. Указанную суспензию можно получать согласно уровню техники с применением диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов, указанных выше. Стерильный инъеклируемый препарат также может представлять собой стерильный инъеклируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как, например, раствор в 1,3-бутандиоле или полученный в виде лиофилизированного порошка. В число приемлемых носителей и растворителей, которые можно применять, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение, в качестве растворителя или суспендирующей среды можно применять стерильные нелетучие масла. С указанной целью также можно применять любые не раздражающие нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Дополнительно для получения инъеклируемых препаратов также можно применять жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Количество активного ингредиента, которое можно смешивать с носителем с получением стандартной лекарственной формы, варьируется в зависимости от субъекта лечения и конкретного способа введения. Например, состав с длительным высвобождением, предназначенный для перорального введения людям, может содержать примерно от 1 до 1000 мг активного вещества, смешанного с подходящим и соответствующим количеством носителя, которое может изменяться примерно от 5 до 95% композиции (масса : масса). Фармацевтическую композицию можно получать для обеспечения легко измеряемых количеств для введения. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенной инфузии, может содержать примерно от 3 до 500 мкг активного ингредиента на миллилитр раствора так, чтобы обеспечить прохождение инфузии подходящего объема со скоростью, равной примерно 30 мл/ч.

Составы, подходящие для введения в глаза включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, особенно в водном растворителе активного ингредиента. Активный ингредиент предпочтительно содержится в указанных составах в концентрации от 0,5 до 20%, преимущественно от 0,5 до 10%, в частности, примерно 1,5% мас./мас.

Составы, подходящие для топического введения в рот, включают пастилки, содержащие активный ингредиент в основе со вкусоароматической добавкой, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагакантовой камеди; пастилы, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как, например, желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь; и растворы для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Составы для ректального введения могут существовать в виде суппозитория с подходящей основой, содержащих, например, масло какао или салицилат.

Составы, подходящие для внутрилегочного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 мкм (включая размеры частиц в диапазоне между 0,1 и 500 мкм с шагами в микрометрах, таких как, например, 0,5, 1, 30, 35 мкм и т.д.), которые вводят при помощи быстрой ингаляции через носовой канал или при помощи ингаляции через рот для обеспечения доставки в альвеолярные мешочки. Подходящие составы включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Составы, подходящие для введения в виде аэрозоля или сухого порошка, можно получать в соответствии с традиционными способами и доставлять с другими терапевтическими агентами, такими как, например, соединения, которые до настоящего времени применяют для лечения или профилактики состояний, связанных с активностью ВГС.

Составы, подходящие для вагинального введения, могут существовать в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих, в дополнение к активному ингредиенту, подходящие носители, известные в данной области техники.

Составы, подходящие для парентерального введения, включают водный или неводные стерильные инъеклируемые растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые превращают раствор в изотонический с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие агенты и загустители.

Составы находятся в одноразовых контейнерах или контейнерах, содержащих несколько доз, например, в запаянных ампулах и пробирках, и могут храниться в полученном в результате сублимационной сушки (лиофилизированном) состоянии, которое требует только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Приготовленные для немедленного применения инъеклируемые растворы и суспензии получают из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее. Предпочтительные стандартные дозированные составы представляют собой составы, содержащие дневную дозу или единичную дневную поддозу активного ингредиента, как представлено выше в настоящем описании, или подходящую часть указанной дозы.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно представленным выше, составы согласно настоящему изобретению могут содержать другие агенты, общепринятые в данной области техники, имеющие отношение к данному типу состава, например, составы, подходящие для перорально-

го введения могут содержать вкусоароматические добавки.

В изобретении дополнительно предложены ветеринарные композиции, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент, определенный выше, вместе с ветеринарным носителем для указанного ингредиента.

Ветеринарные носители представляют собой вещества, подходящие для применения для введения композиции, и могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные вещества, которые являются инертными или приемлемыми в области ветеринарии и являются совместимыми с активным ингредиентом. Указанные ветеринарные композиции можно вводить перорально, парентерально или при помощи любого другого требуемого способа.

Соединения согласно настоящему изобретению также применяют для обеспечения контролируемого высвобождения активного ингредиента для достижения меньшей частоты дозирования или для улучшения фармакокинетических или токсичных свойств активного ингредиента. Соответственно, в настоящем изобретении также предложены композиции, содержащие одно или более соединений согласно настоящему изобретению, полученные для обеспечения замедленного или контролируемого высвобождения.

Эффективная доза активного ингредиента зависит, по меньшей мере, от природы состояния, требующего лечения, токсичности, профилактического применения соединения (меньшие дозы), способа доставки и фармацевтического состава, и определяется лечащим врачом с применением традиционных исследований с увеличением дозы.

Способы введения

Одно или более соединений согласно настоящему изобретению (называемые в настоящем описании активными ингредиентами) вводят любыми способами, подходящими для состояния, требующего лечения. Подходящие способы включают пероральный, ректальный, назальный, топический (включая буккальный и подъязычный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т.п. Следует иметь в виду, что предпочтительный способ может изменяться в зависимости, например, от состояния реципиента. Преимуществом соединений согласно настоящему изобретению является то, что указанные соединения являются перорально биодоступными и могут быть дозированы перорально.

Примеры способов получения соединений

Предложенные в настоящем изобретении соединения получают при помощи любых подходящих способов органического синтеза. Многие такие способы хорошо известны в данной области техники. Однако, многие из известных способов проработаны в Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York), vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977; vol. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; и Vol. 6, Michael B. Smith; а также в March, J., Advanced Organic Chemistry, Third Edition, (John Wiley & Sons, New York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. В 9 Volumes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993 тираж). Другие способы, подходящие для получения соединений согласно настоящему описанию, приведены в международной патентной заявке WO 2006/020276.

Ряд примеров способов получения соединений согласно настоящему описанию приведен в схемах и примерах ниже. Указанные способы приведены для иллюстрации природы подобных способов получения и не ограничивают объем применяемых способов.

В целом, условия реакции, такие как температура, время реакции, растворители, процедуры обработки и т.п., являются условиями, традиционно применяемыми в данной области техники для проведения конкретной реакции. Приведенные справочные материалы совместно с перечисленными материалами содержат подробные описания указанных условий. Обычно температура находится в диапазоне от -100 до 200°C, растворители являются апротонными или протонными, а время реакции составляет от 10 секунд до 10 дней. Обработка обычно состоит из гашения непрореагировавших реагентов с последующим разделением между водным/органическим слоями (экстракция) и отделением слоя, содержащего продукт.

Реакции окисления и восстановления обычно проводят при температурах, близких к комнатной температуре (около 20°C), хотя для реакций восстановления гидридов металлов температуру часто понижают до значений от 0 до -100°C, для реакций восстановления растворители обычно являются апротонными, а для реакций окисления могут являться как протонными, так и апротонными. Время реакции регулируют для достижения целевых значений конверсии.

Реакции конденсации обычно проводят при температурах, близких к комнатной температуре, хотя для неравновесных, кинетически контролируемых реакций конденсации также распространены пониженные температуры (от 0 до -100°C). Растворители могут являться протонными (обычно для равновесных реакций) или апротонными (обычно для кинетически контролируемых реакций).

Стандартные способы синтеза, такие как, например, азеотропное удаление побочных продуктов реакции и применение безводных условий реакции (например, среды, состоящие из инертного газа), широко распространены в данной области техники и применяются, если являются приемлемыми.

Термины "обработанный", "обработка", "обрабатывать" и т.п., в контексте химических способов синтеза, обозначают приведение в контакт, смешение, реагирование, введение в реакцию, приведение в контакт и другие термины, широко распространенные в данной области техники, указывающие на то, что одно или более химические соединения обрабатывали указанным способом для превращения в одно или более другие химические соединения. Это означает, что "обработка соединения один соединением два" является синонимом выражениям "приведение соединения один в реакцию с соединением два", "привести соединение один в контакт с соединением два", "реагирование соединения один с соединением два" и другим выражениям, широко распространенным в области органического синтеза, для уместного обозначения того, что соединение один "было обработано", "прореагировало", "было введено в реакцию" и т.п. с соединением два. Например, обработка означает уместный и обычный способ, в котором органические химические вещества вводят в реакцию. Если не указано иное, подразумевают нормальные концентрации (от 0,01 до 10 М, обычно от 0,1 до 1 М), температуры (от -100 до 250°C, обычно от -78 до 150°C, более типично от -78 до 100°C, еще более типично от 0 до 100°C), реакционные сосуды (обычно стеклянные, пластиковые, металлические), растворители, давления и атмосферы (обычно воздушная для реакций, не чувствительных к кислороду и воде, и азотная или аргонная, для реакций, чувствительных к кислороду и воде) и т.д. Сведения о схожих реакциях, известных в области органического синтеза, применяют при выборе условий и устройств для "обработки" в данном способе. В частности, специалист в области органического синтеза выбирает условия и устройства, предполагая успешное проведение химических реакций, описанных способов на основе сведений в данной области техники.

Модификации в каждой из типовых схем и в примерах (далее, " типовые схемы ") приводят к получению различных аналогов конкретных типовых соединений. Вышеприведенные цитаты описания подходящих способов органического синтеза подходят для проведения указанных модификаций.

В каждой из типовых схем может являться предпочтительным отделение продуктов реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Целевые продукты каждой стадии или ряда стадий разделяют и/или очищают (далее, выделяют) до требуемой степени гомогенности при помощи способов, широко распространенных в данной области техники. Обычно указанное разделение включает многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое количество способов, включая, например: обращено-фазовую и нормально-фазовую; эксклюзионную; ионообменную; жидкостную хроматографию высокого, среднего и низкого давления; мелкомасштабную аналитическую; хроматографию с псевдодвижущимся слоем (ПДС) и препаративную тонко- и толстослойную хроматографию, а также мелкомасштабную тонкослойную и флэш-хроматографию.

Другой класс способов разделения включает обработку смеси реагентом, выбранным для связывания или другого способа разделения целевого продукта, непрореагировавшего исходного вещества, побочного продукта реакции и т.п. Указанные реагенты включают адсорбенты или абсорбенты, такие как активированный уголь, молекулярные сита, ионообменные среды и т.п. Альтернативно, реагенты могут являться кислотами в случае основного материала или основаниями в случае кислотного материала, связывающими реагентами, такими как антитела, связывающие белки, селективными хелатирующими агентами, такими как краун-эфиры, реагенты для жидкостной/жидкостной ионной экстракции (LIX) и т.п.

Выбор соответствующих способов разделения зависит от природы применяемых соединений. Например, температуры кипения и молекулярного веса в дистилляции и сублимации, наличия или отсутствия полярных функциональных групп в хроматографии, стабильности соединений в кислотной и щелочной среде в многофазной экстракции и т.п. Специалист в данной области техники применяет способы, наиболее подходящие для проведения требуемого разделения.

Индивидуальный стереоизомер, например, энантиомер, по существу, не содержащий своего стереоизомера, можно получать путем разделения рацемической смеси с использованием способа, такого как образование диастереомеров при помощи оптически активного разделяющего агента (*Stereochemistry of Carbon Compounds* (1962), by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C.H. (1975), *J. Chromatogr.*, 113, 3; 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений согласно настоящему описанию можно разделять и выделять при помощи любого подходящего способа, в том числе: (1) образование ионных диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение при помощи фракционной кристаллизации или других способов, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными дериватизирующими агентами, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры, и (3) разделение, по существу, чистых стереоизомеров или стереоизомеров с преимущественным содержанием одного оптического изомера непосредственно в хиральных условиях.

Согласно способу (1) диастереомерные соли можно получать при помощи взаимодействия энантиомерно чистых хиральных оснований, таких как, например, бруцин, хинин, эфедрин, стрихнин, α -метил- β -фенилэтиламин (амфетамин) и т.п., с асимметричными соединениями, содержащими кислотные функциональные группы, такими как, например, карбоновые кислоты и сульфоновые кислоты. Диастереомерные соли можно разделять при помощи фракционной кристаллизации или ионной хроматографии. При разделении оптических изомеров аминсоединений добавление хиральных карбоксильных или

сульфоновых кислот, таких как, например, камфорсульфоновая кислота, винная кислота, миндальная кислота или молочная кислота, может приводить к образованию диастереомерных солей.

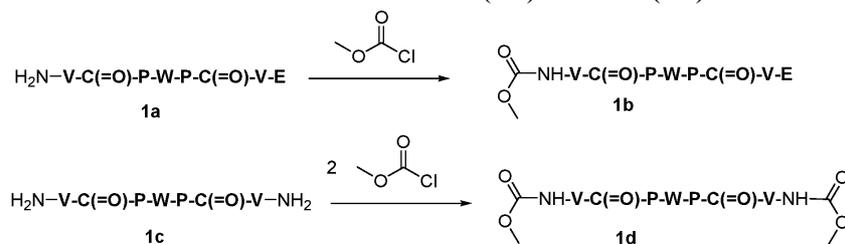
Альтернативно, согласно способу (2) субстрат, который требуется разделить, взаимодействует с одним энантиомером хирального соединения с образованием диастереомерной пары (Eliel, E. and Wilen, S. (1994), *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Диастереомерные соединения можно получать при помощи взаимодействия асимметричных соединений с энантиомерно чистыми хиральными дериватирующими реагентами, такими как, например, производные ментола, с последующим разделением диастереомеров и гидролизом с получением чистых субстратов с преимущественным содержанием одного оптического изомера. Способ определения оптической чистоты включает получение хиральных сложных эфиров, таких как сложный ментоловый эфир, например, (-) сложный ментоловый эфир хлормуравьиной кислоты, в присутствии основания, или рацемической смеси эфира Мюшера, α -метокси- α -(трифторметил)фенилацетата (Jacob III. (1982), *J. Org. Chem.* 47:4165), и анализ спектра ЯМР на наличие двух атропизомерных диастереомеров. Стабильные диастереомеры атропизомерных соединений можно разделять и выделять при помощи нормально- и обращенно-фазовой хроматографии в соответствии со способами разделения атропизомерных нафтилизохинолинов (Hoyle, T., WO 96/15111). Согласно способу (3), рацемическую смесь двух энантиомеров можно разделять при помощи хроматографии с применением хиральной неподвижной фазы (Chiral Liquid Chromatography (1989), W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto (1990), *J. of Chromatogr.* 513:375-378). Энантиомеры с преимущественным содержанием одного оптического изомера или очищенные энантиомеры можно различать при помощи способов, применяемых для других хиральных молекул с асимметричными атомами углерода, таких как, например, оптическое вращение и круговой дихроизм.

Схемы и примеры.

Общие аспекты указанных типовых способов описаны ниже и в примерах. Каждый из продуктов, полученных при помощи нижеприведенных способов, факультативно разделяли, выделяли и/или очищали перед дальнейшим применением.

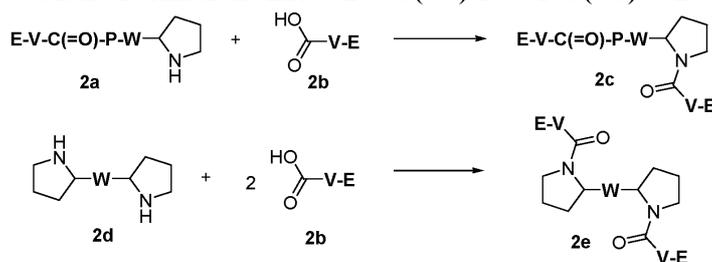
В нижеприведенных примерах представлен ряд типовых способов получения соединений согласно настоящему описанию. Указанные способы приведены для иллюстрации природы подобных способов получения и не ограничивают объем применяемых способов. Некоторые соединения согласно настоящему описанию можно применять в качестве промежуточных соединений для получения других соединений согласно настоящему описанию. В типовых способах, приведенных в настоящем описании, фрагмент E-V- также можно быть записан, как R⁹-. ЗГ представляет собой защитную группу, широко применяемую для данной функциональной группы, к которой она присоединена. Введение и удаление защитной группы можно осуществлять с применением стандартных способов, таких как, например, способы, приведенные в Wuts, P. G. M., Greene, T. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2007.

Схема 1: типовой синтез E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



На схеме 1 приведен общий синтез молекулы E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E согласно настоящему изобретению, где, в иллюстративных целях, E представляет собой метоксикарбониламино. Обработка 1a или 1c одним или двумя эквивалентами метилового эфира хлормуравьиной кислоты, соответственно, в щелочных условиях (например, гидроксид натрия) приводит к образованию молекулы 1b или 1d.

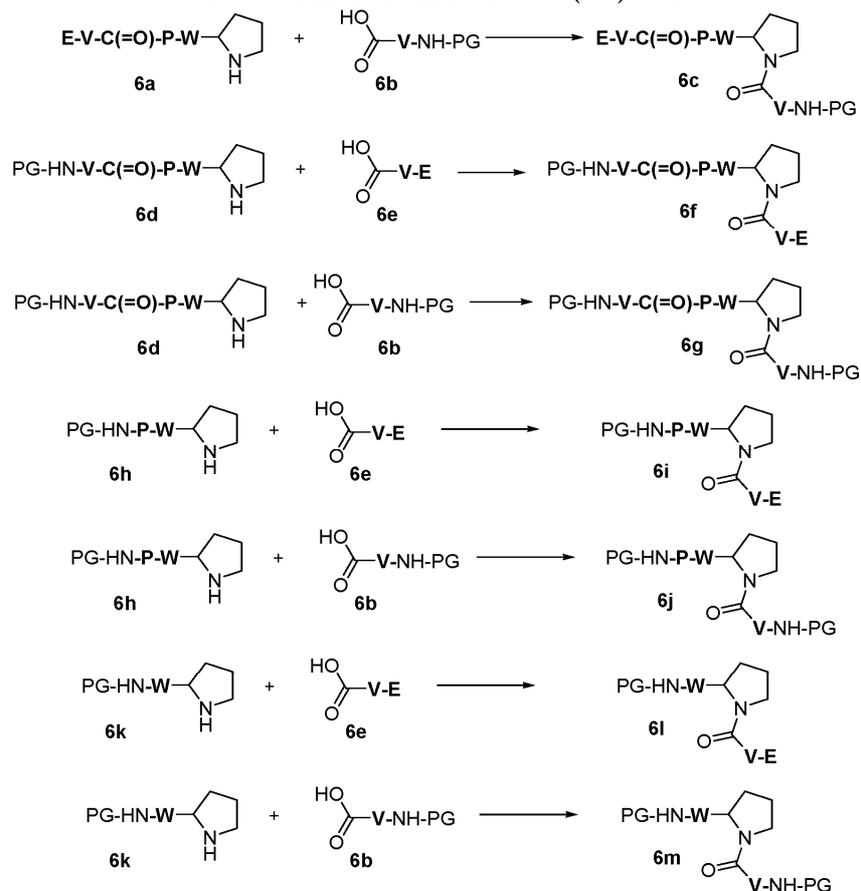
Схема 2: типовой синтез E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



На схеме 2 приведен общий синтез молекулы E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E согласно настоящему изобретению, где, в иллюстративных целях, P представляет собой пирролидин. Связывание амина 2a с кислотой 2b с применением пептидного связывающего реагента (например, NATU) приводит к образованию 2c. Альтернативно, связывание амина 2d с двумя эквивалентами 2b проводят в условиях, подобных

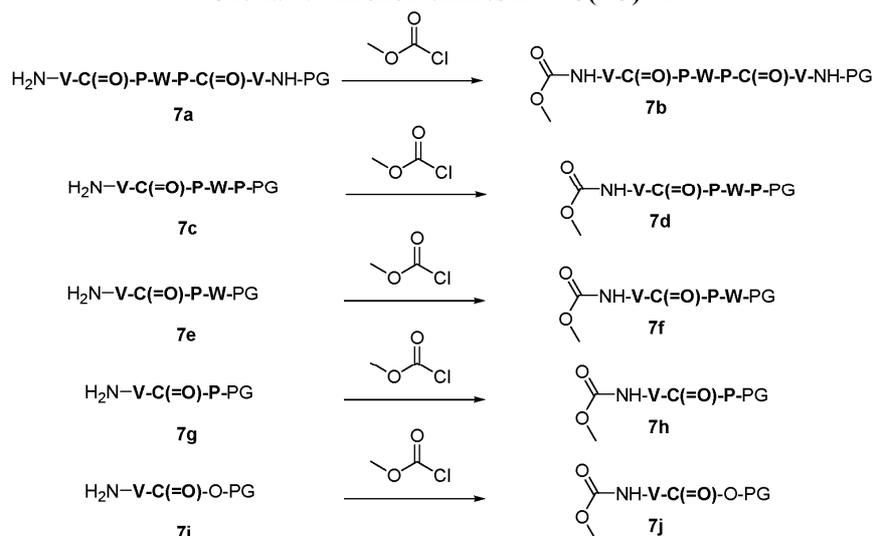
условиям для получения 2e.

Схема 6: типовой синтез $R^1-V-C(=O)-P-R^2$

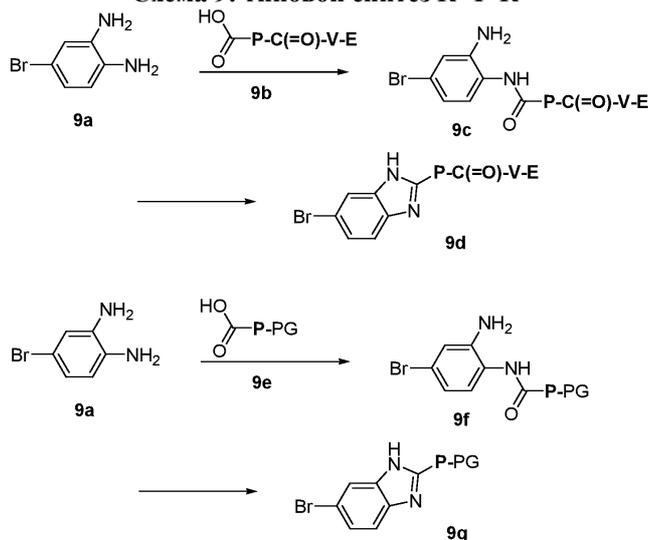


На схеме 6 приведен общий синтез промежуточного соединения $R^1-V-C(=O)-P-R^2$, где, в иллюстративных целях, P представляет собой пирролидин, R^1 представляет собой родственную группу, которая обозначена, как -E или аминозащитная группа, а R^2 представляет собой родственную группу, которая обозначена, как -W-P-C(=O)-V-E, -W-P-C(=O)-V-NH-PG, -W-P-NH-PG или -W-NH-PG. Связывание амина 6a (или 6d, 6h, 6k) с кислотой 6b или 6e с применением пептидного связующего реагента (например, HATU) приводит к получению 6c (или 6f, 6g, 6i, 6j, 6l, 6m) соответственно.

Схема 7: типовой синтез $E-V-C(=O)-R^1$

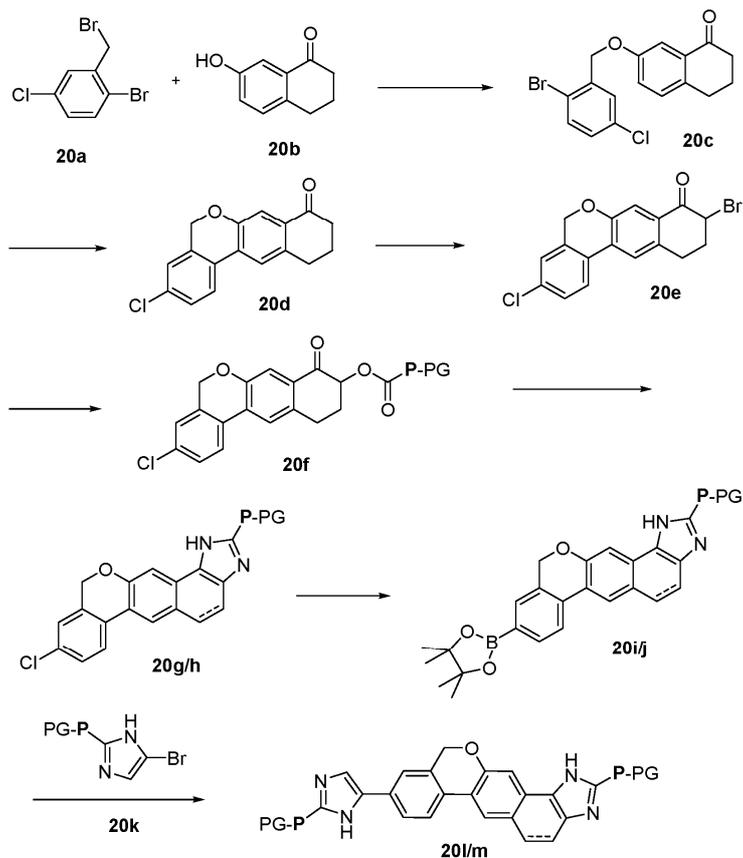


На схеме 7 приведен общий синтез промежуточного соединения $E-V-C(=O)-R^1$, где, в иллюстративных целях, E представляет собой метоксикарбониламино и R^1 представляет собой родственную группу, которая обозначена, как -P-W-P-C(=O)-V-NH-PG, -P-W-P-PG, -P-W-PG, -P-PG или -O-PG. Обработка 7a (или 7c, 7e, 7g, 7i) метиловым эфиром хлормуравьиной кислоты в щелочных условиях (например, гидроксид натрия) приводит к образованию молекулы 7b (или 7d, 7f, 7h, 7j).

Схема 9: типовой синтез R^1 -P- R^2 

На схеме 9 приведен общий синтез промежуточного соединения R^1 -P- R^2 , где, в иллюстративных целях, R^1 представляет собой $-C(=O)-V-E$ или защитную группу, а R^2 представляет собой замещенный бензимидазол. Получение бензимидазола путем связывания кислоты 9b или 9e с ариламином 9a с применением пептидного связывающего реагента, такого как HATU, приводит к получению 9c или 9d. Циклизация амида в присутствии кислоты (такой как уксусная кислота) приводит к получению молекул, содержащих бензимидазол, 9d или 9g.

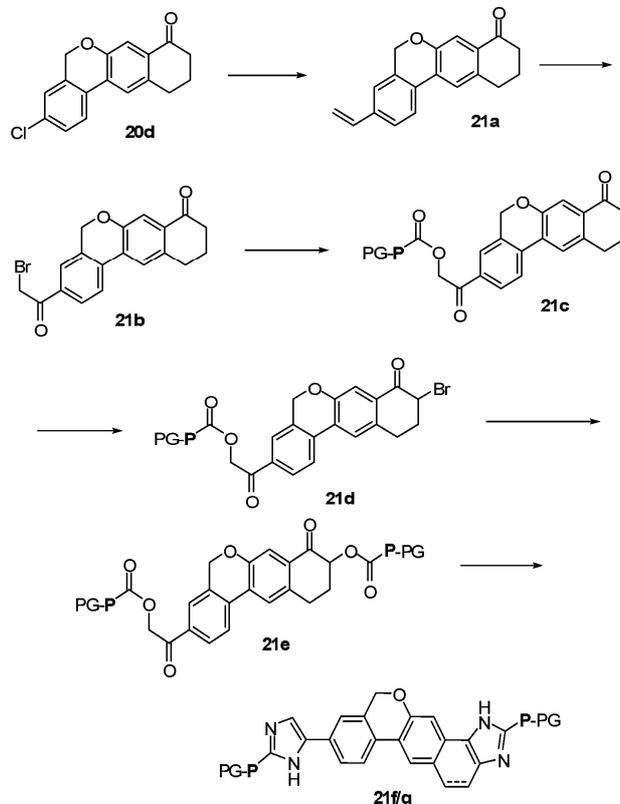
Получение множества бензимидазолов осуществляют аналогичным способом, начиная с бис-диамина с получением соответствующего бис-бензимидазола.

Схема 20: типовой синтез R^1 -P-W-P- R^2 

На схеме 20 приведен общий синтез промежуточного соединения согласно настоящему изобретению R^1 -P-W-P- R^2 , где, в иллюстративных целях, R^1 и R^2 независимо представляют собой защитные группы, а W представляет собой фрагмент из двух ароматических колец, образованный путем циклизации, опосредованной переходным металлом. Алкилирование фенола 20b алкилбромидом, таким как 20a, приводит к образованию эфира 20c. Циклизация ароматических колец в присутствии палладиевого катализатора приводит к образованию соединения 20d. Обработка 20d при помощи $CuBr_2$ приводит к образова-

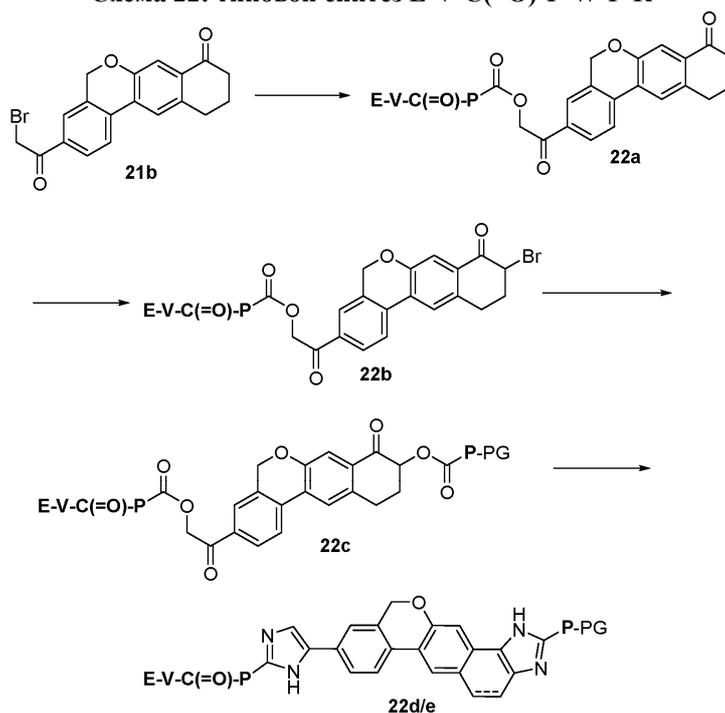
нию α -галогенкетона 20e, из которого в результате добавления кислоты в щелочных условиях (например, Et_3N) образуется 20f. Взаимодействие 20f с амином или солью амина (например, ацетатом аммония) приводит к образованию молекулы, содержащей имидазол, 20g. Окисление 20g, 20i или 20l можно осуществлять путем нагревания в присутствии MnO_2 с образованием 20h, 20j или 20m соответственно. Превращение 20g или 20h в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd_2dba_3 и X-Phos, и источника бора, такого как бис(пинаколато)диборон, приводит к получению боронового сложного эфира 20i или 20j. Бороновый сложный эфир связывается с соответствующим связывающим партнером (например, 20k) в присутствии палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ или $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, с образованием 20l или 20m. Для каждой реакции кросс-сочетания, опосредованной переходным металлом, роли нуклеофила и электрофила можно менять местами с получением аналогичного продукта связывания. Другие реакции кросс-сочетания, опосредованные переходным металлом, приводящие к образованию W, но с применением альтернативных связывающих партнеров и реагентов, включают, но не ограничиваются ими, сочетания Негиши, Кумада, Стилле и Ульмана. Для получения альтернативных групп, состоящих из двух ароматических колец и содержащих W, можно применять данную типовую схему путем соответствующего подбора исходных реагентов.

Схема 21: типовой синтез $\text{R}^1\text{-P-W-P-R}^2$



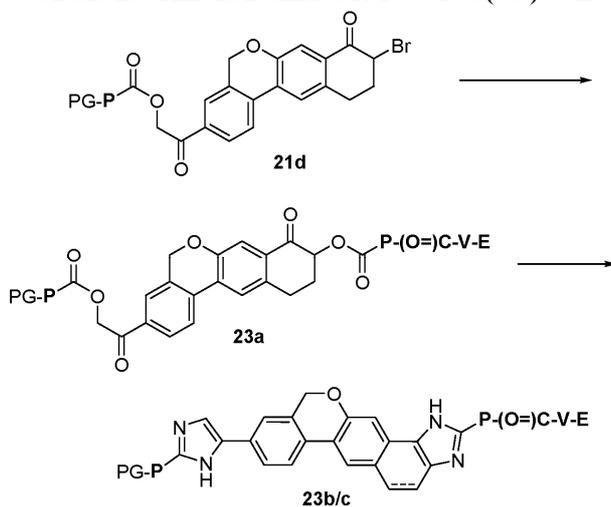
На схеме 21 приведен общий синтез промежуточного соединения согласно настоящему изобретению $\text{R}^1\text{-P-W-P-R}^2$, где, в иллюстративных целях, R^1 и R^2 независимо представляют собой защитные группы, а W представляет собой фрагмент из двух ароматических колец, образованный путем циклизации, опосредованной переходным металлом. Обработка 20d активированным винильным реагентом (например, винилтрифторборат калия) в присутствии палладиевого катализатора (например, ацетата палладия и S-Phos) приводит к получению винильного соединения 21a. Превращение в соответствующий α -галогенкетон можно осуществлять путем бромирования N-бромсукцинимидом с последующим окислением MnO_2 . Замещение α -галогенкетона осуществляют путем добавления кислоты в щелочных условиях (например, Et_3N). Бромирование 21d осуществляют путем обработки трибромидом пиридиния с последующим добавлением второй кислоты в щелочных условиях с получением сложного диэфира 21e. Взаимодействие 21e с амином или солью амина (например, ацетатом аммония) приводит к образованию молекулы, содержащей имидазол, 21f. Окисление 21f можно осуществлять в присутствии MnO_2 с образованием 21g.

Схема 22: типовой синтез E-V-C(=O)-P-W-P-R



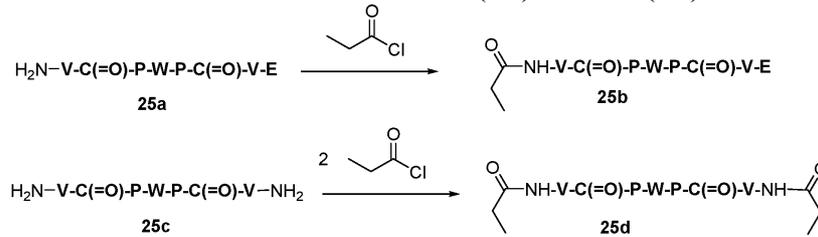
На схеме 22 приведен общий синтез промежуточного соединения согласно настоящему изобретению E-V-C(=O)-P-W-P-R, где, в иллюстративных целях, R представляет собой защитную группу, а W представляет собой фрагмент из двух ароматических колец. Замещение α -галогенкетона 21b осуществляют путем добавления кислоты в щелочных условиях (например, Et₃N). Бромирование 22b осуществляют путем обработки трибромидом пиридиния с последующим добавлением второй кислоты в щелочных условиях с получением сложного диэфира 22с. Взаимодействие 22с с амином или солью амина (например, ацетатом аммония) приводит к образованию молекулы, содержащей имидазол, 22d. Окисление 22d можно осуществлять в присутствии MnO₂ с образованием 22e.

Схема 23: типовой синтез R-P-W-P-C(=O)-V-E



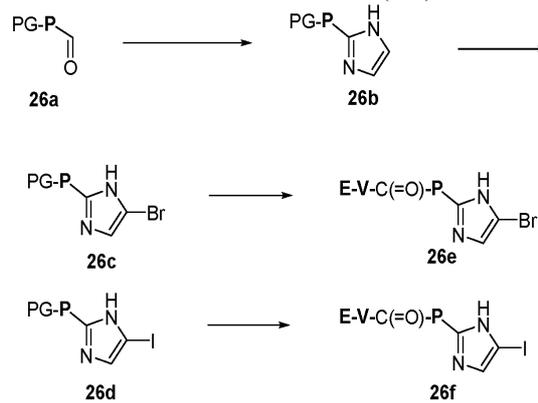
На схеме 23 приведен общий синтез промежуточного соединения согласно настоящему изобретению E-V-C(=O)-P-W-P-R, где, в иллюстративных целях, R представляет собой защитную группу, а W представляет собой фрагмент из двух ароматических колец. Замещение α -галогенкетона 21d осуществляют путем добавления кислоты в щелочных условиях (например, Et₃N). Взаимодействие 23a с амином или солью амина (например, ацетатом аммония) приводит к образованию молекулы, содержащей имидазол, 23b. Окисление 23b можно осуществлять в присутствии MnO₂ с образованием 23с.

Схема 25: типовой синтез E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



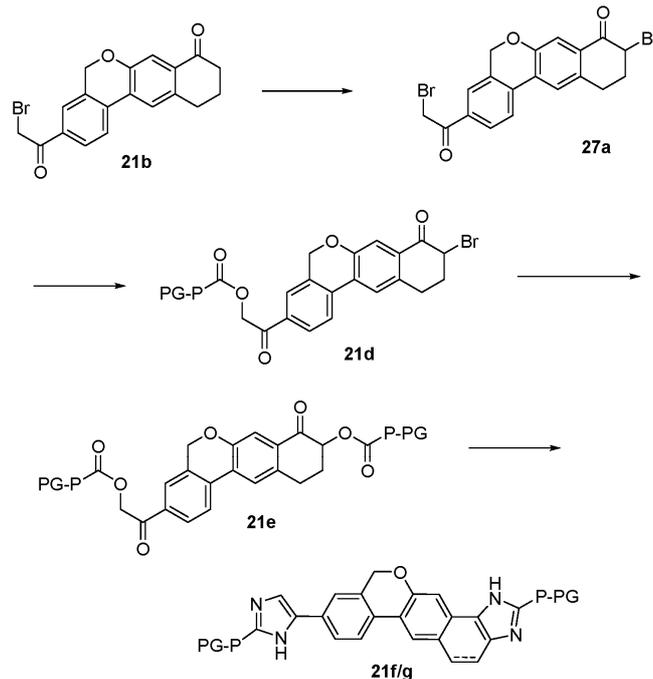
На схеме 25 приведен общий синтез молекулы согласно настоящему изобретению E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E, где, в иллюстративных целях, E представляет собой этилкарбониламино. Обработка 25a или 25c одним или двумя эквивалентами пропионилхлорида, соответственно, в щелочных условиях (например, гидроксид натрия) приводит к образованию молекул 25b или 25d.

Схема 26: типовые синтезы E-V-C(=O)-P-R и R¹-P-R



На схеме 26 приведен общий синтез молекул согласно настоящему изобретению E-V-C(=O)-P-R и R¹-P-R, где, в иллюстративных целях, R представляет собой галогенимидазол. Обработка альдегида 26a глиоксалью в присутствии гидроксида аммония приводит к получению имидазола 26b. Обработка N-бромсукцинамидом или иодом приводит к получению соответствующего галогенимидазола 26c и 26d соответственно. Отделение от соответствующего бис-галогенированного соединения можно осуществлять при помощи препаративной ВЭЖХ. Превращение бис-галогенимидазола в моногалогенимидазол также можно осуществлять путем нагревания в присутствии сульфита натрия. Дальнейшую функционализацию группы Р можно осуществлять путем удаления защитной группы и связывания с соответствующей кислотой (E-V-C(=O)-OH).

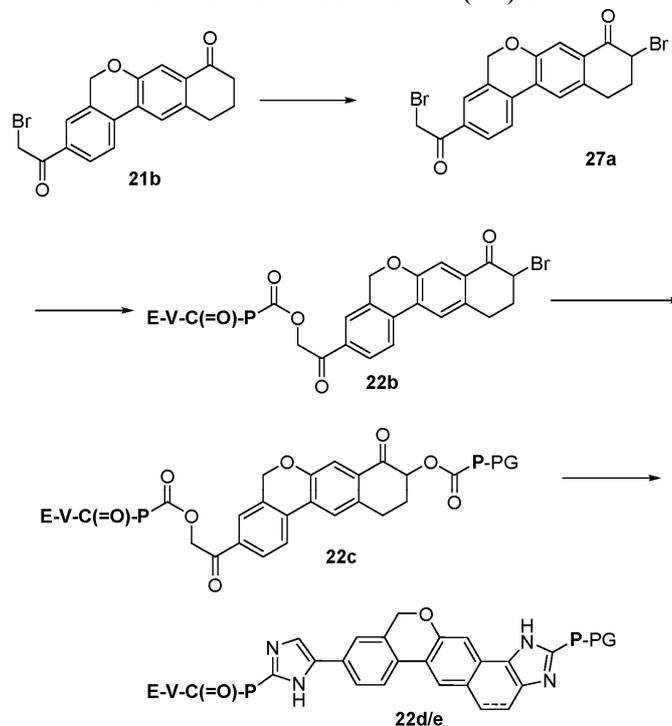
Схема 27: типовой синтез of R¹-P-W-P-R²



На схеме 27 приведен альтернативный общий синтез промежуточного соединения согласно настоящему изобретению R¹-P-W-P-R², где, в иллюстративных целях, R¹ и R² независимо представляют

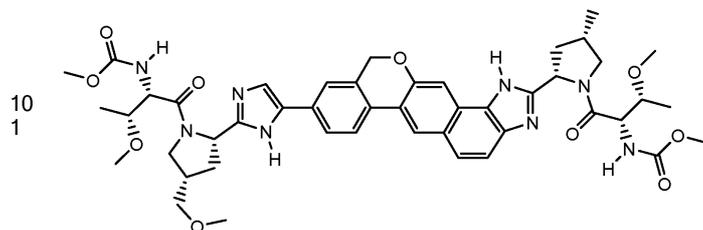
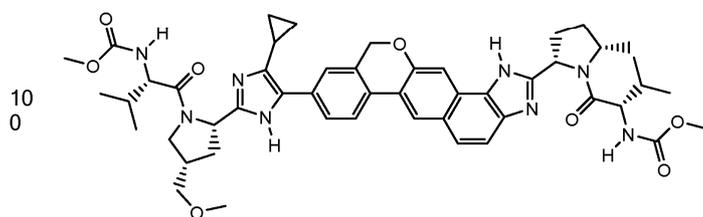
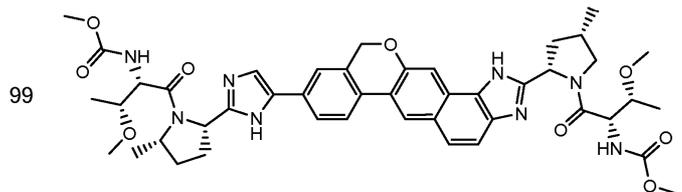
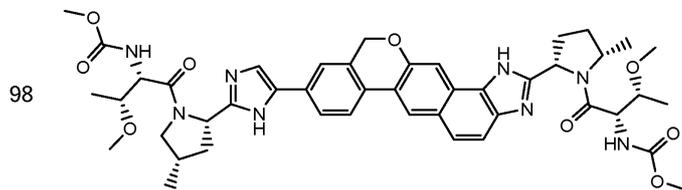
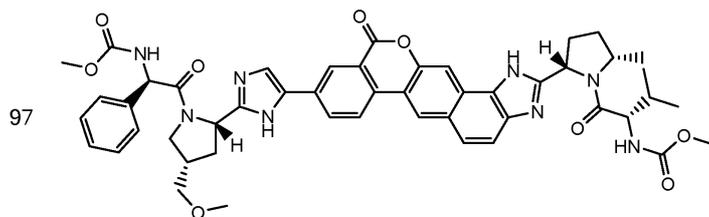
собой защитные группы, а *W* представляет собой фрагмент из двух ароматических колец, образованный путем циклизации, опосредованной переходным металлом. Бромирование 21b осуществляют путем обработки бромлирующим агентом (т.е. трибромидом пиридиния) с получением дибромида 27a. Затем осуществляют замещение первичного бромида путем добавления кислоты в щелочных условиях (например, K_2CO_3) с получением 21d. Превращение в 21f или 21g можно осуществлять способами, представленными на схеме 21.

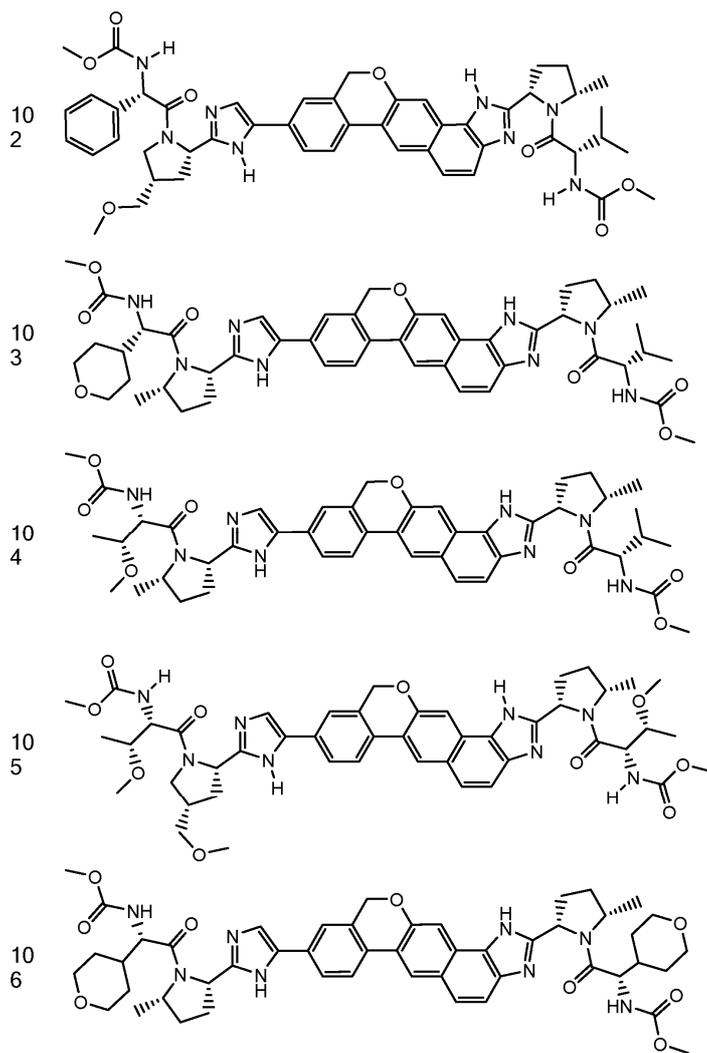
Схема 28: типовой синтез E-V-C(=O)-P-W-P-R

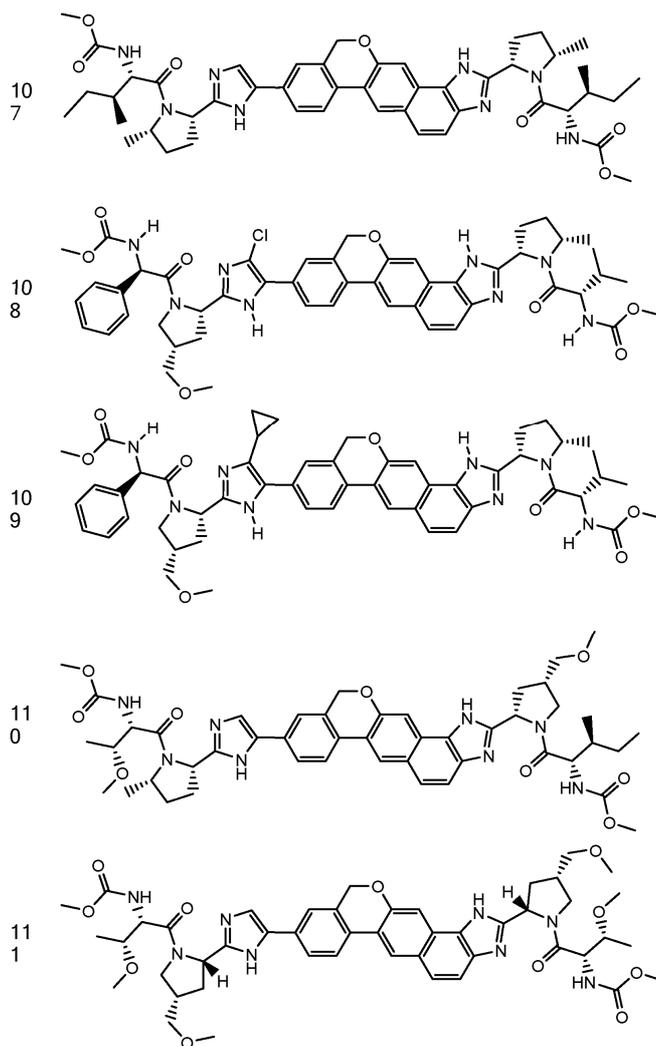


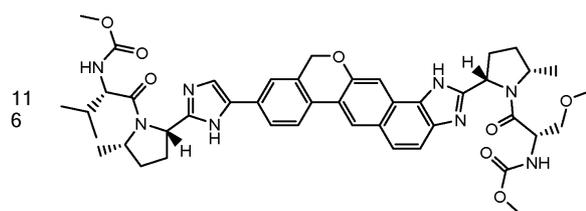
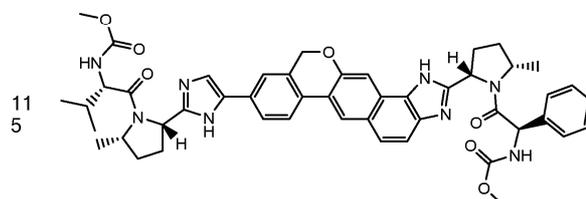
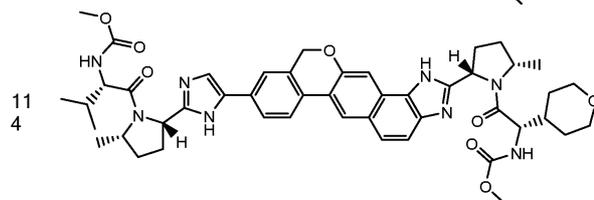
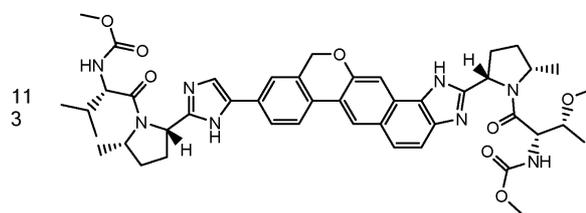
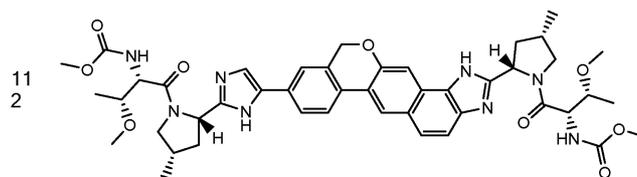
На схеме 28 приведен альтернативный общий синтез промежуточного соединения согласно настоящему изобретению E-V-C(=O)-P-W-P-R, где, в иллюстративных целях, R представляет собой защитную группу, а W представляет собой фрагмент из двух ароматических колец. Бромирование 21b осуществляют путем обработки бромлирующим агентом (т.е. трибромидом пиридиния) с получением дибромида 27a. Затем осуществляют замещение первичного бромида путем добавления кислоты в щелочных условиях (например, K_2CO_3) с получением 22d. Превращение в 22d или 22e можно осуществлять способами, представленными на схеме 22.

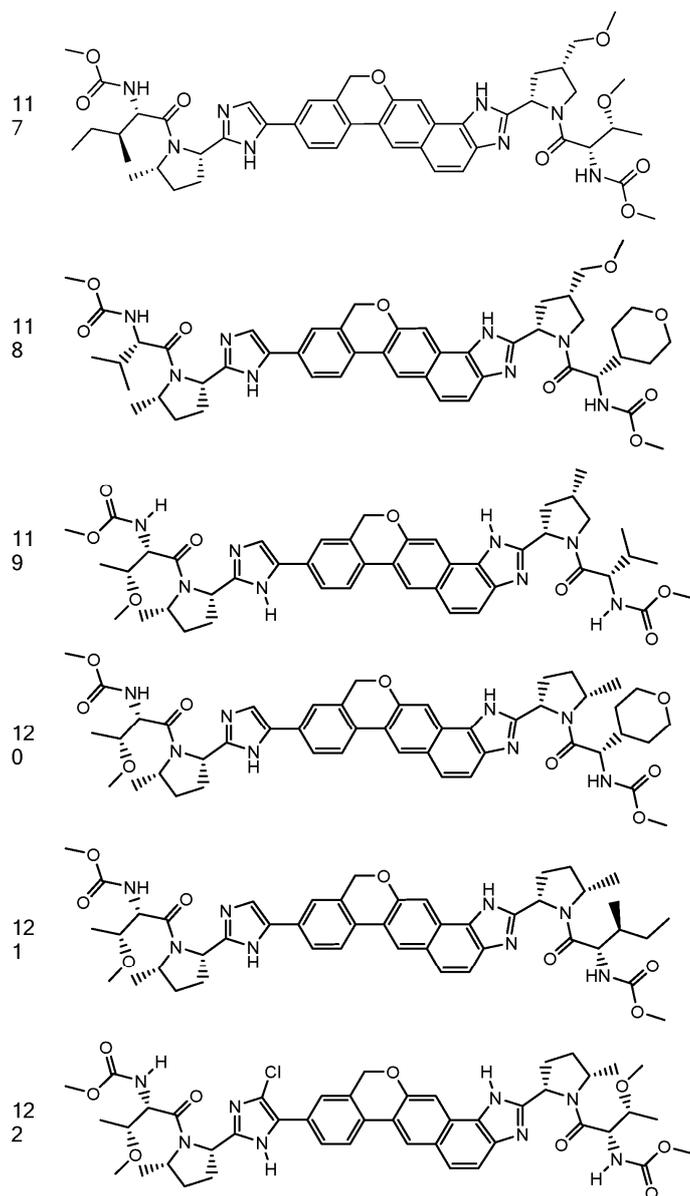
В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы:

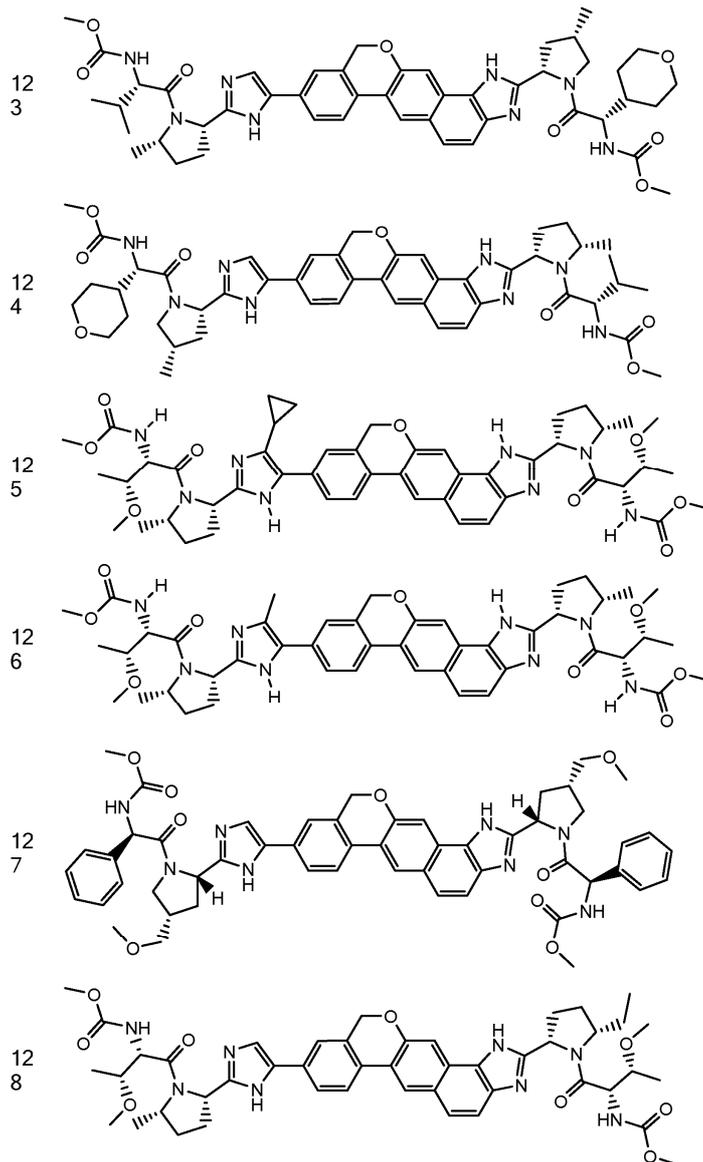


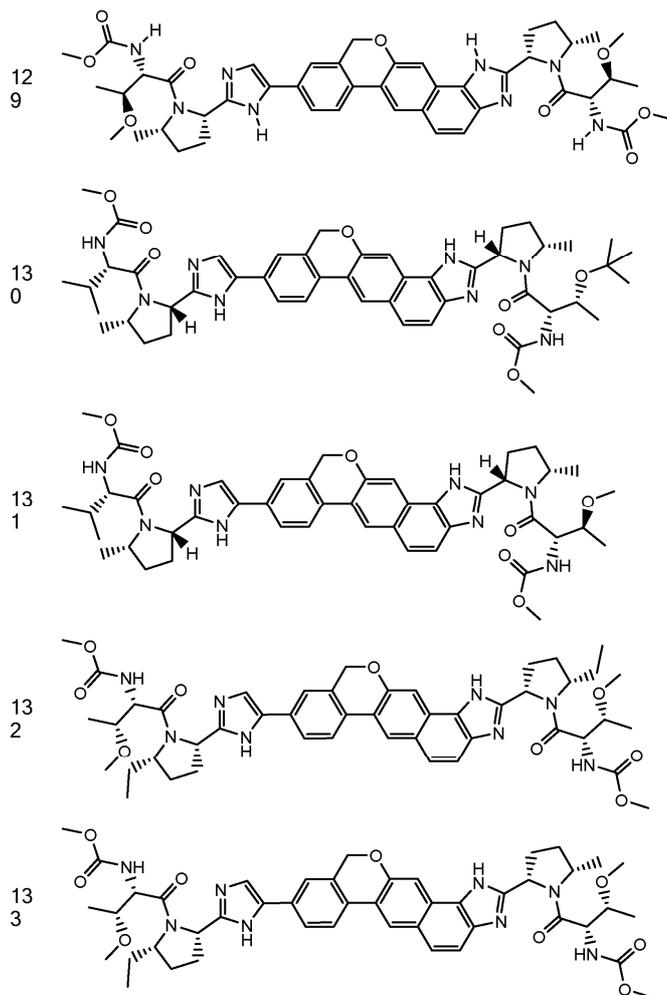


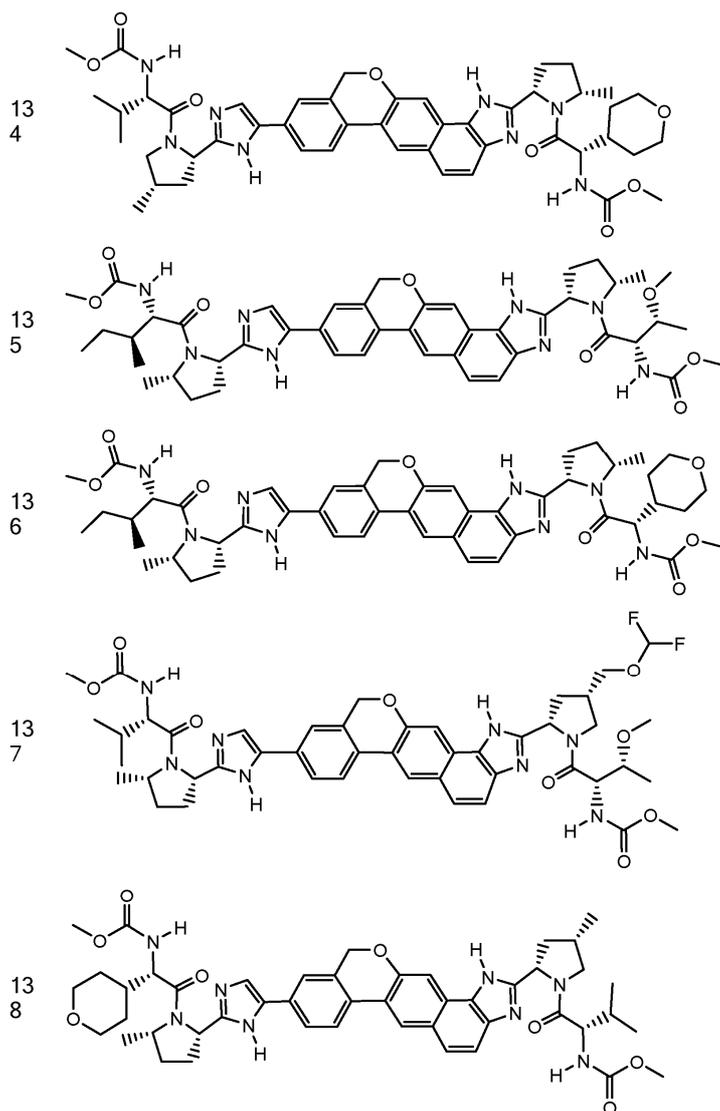


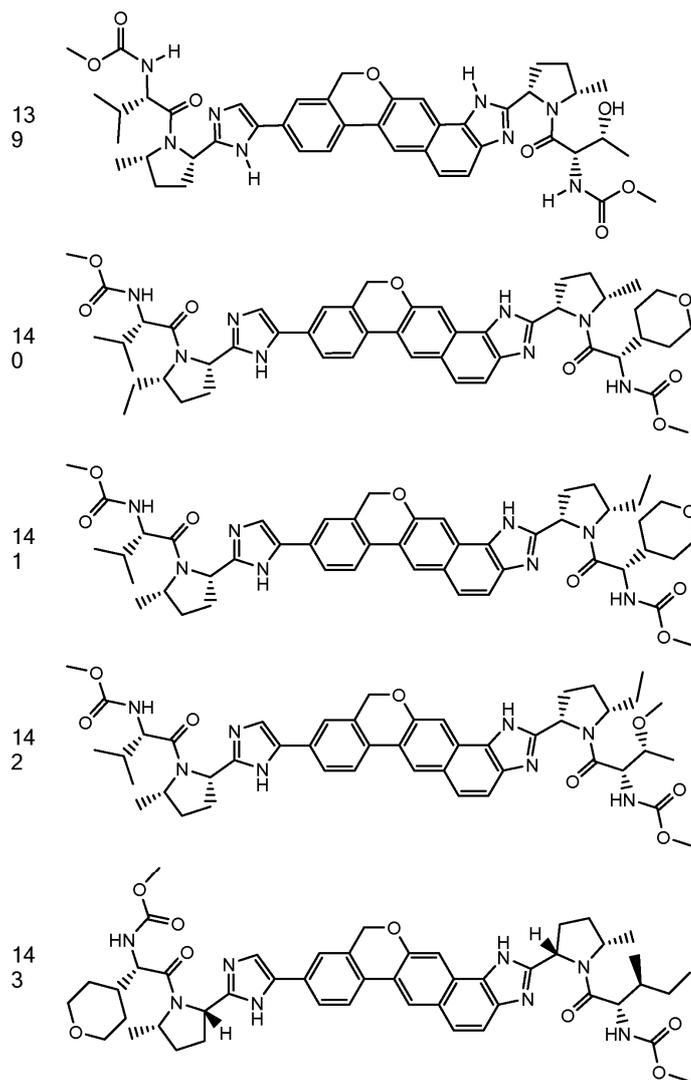


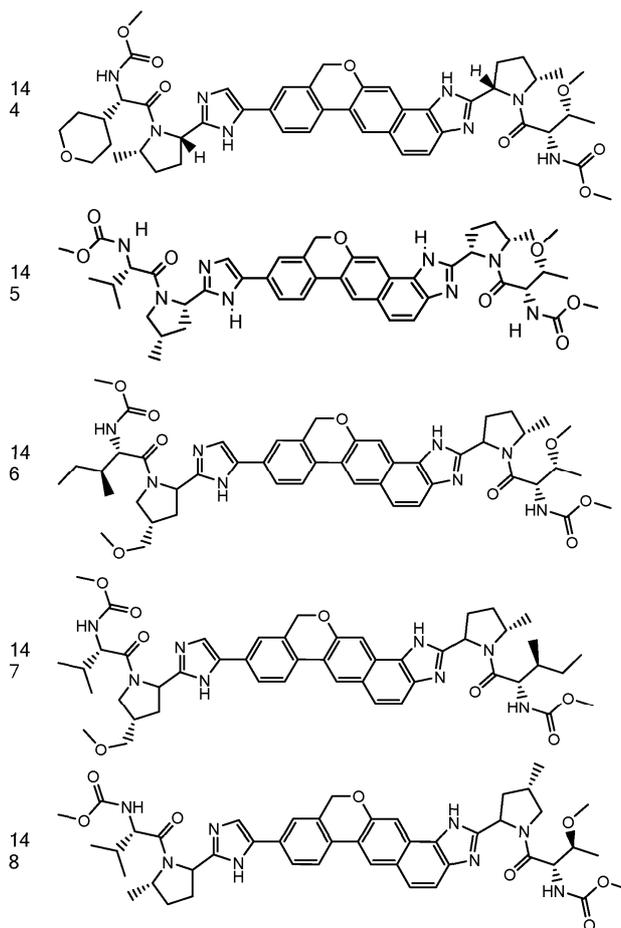


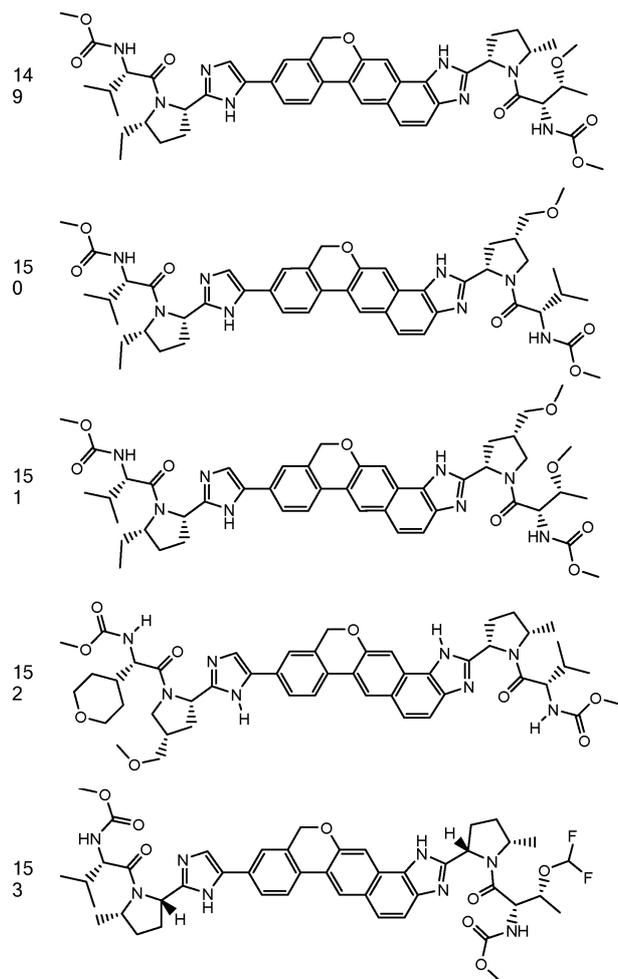


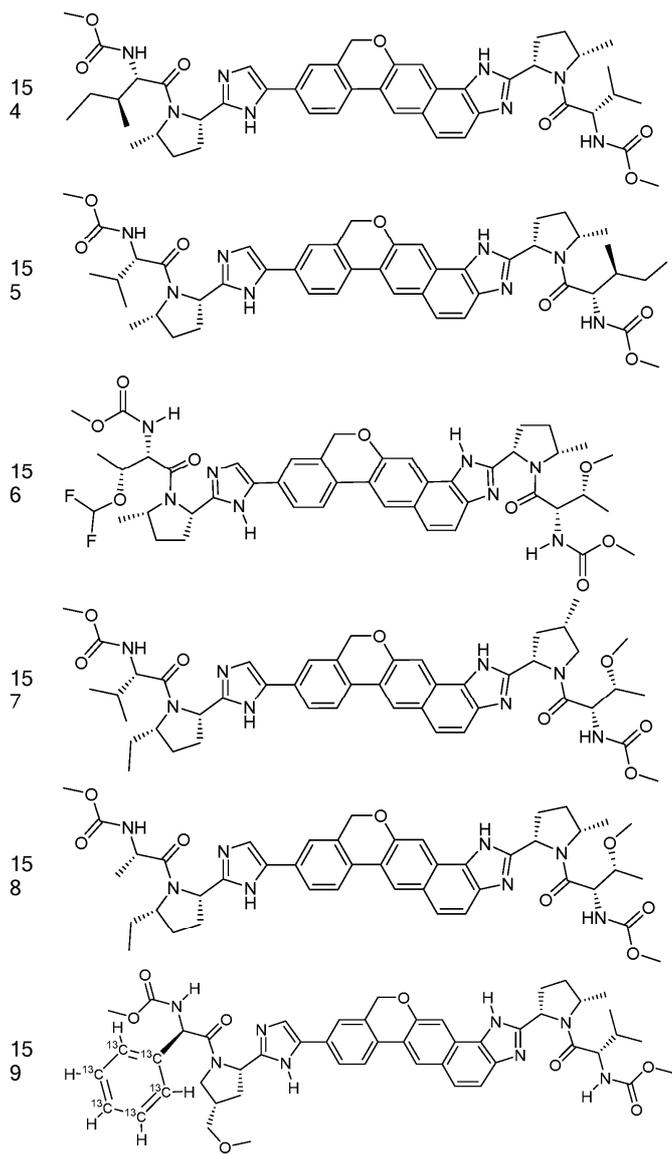


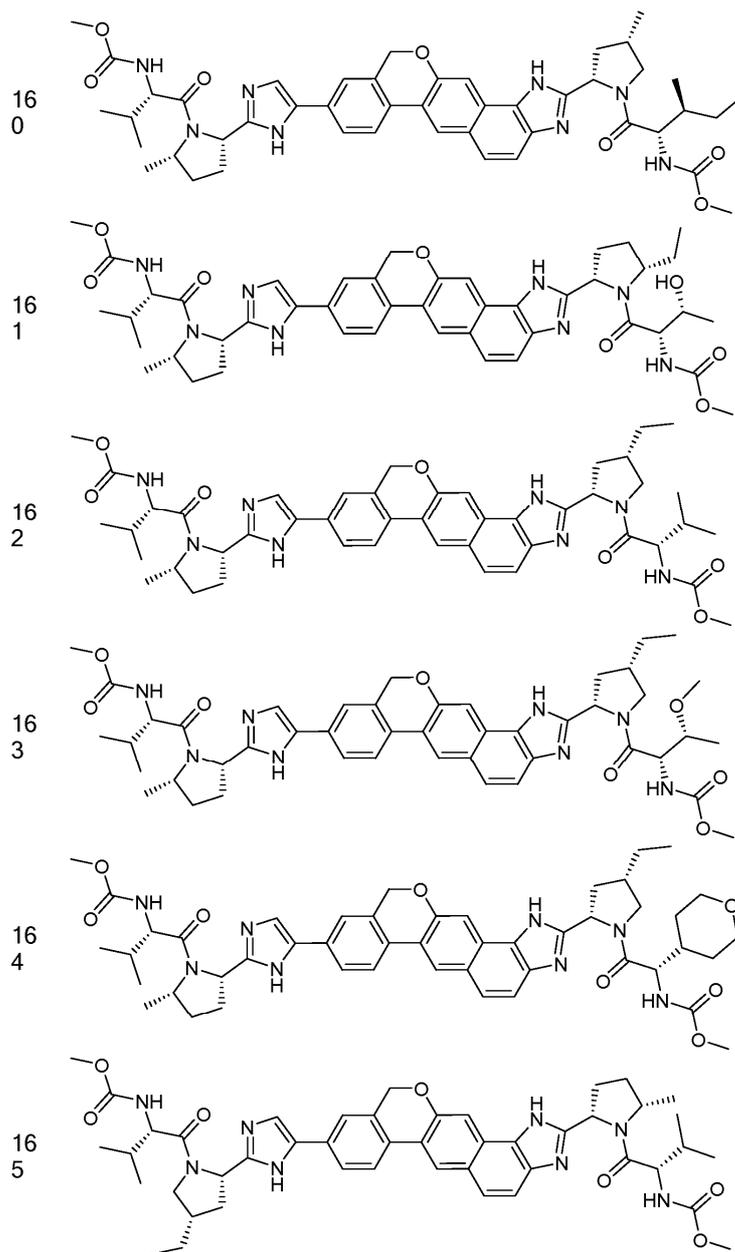


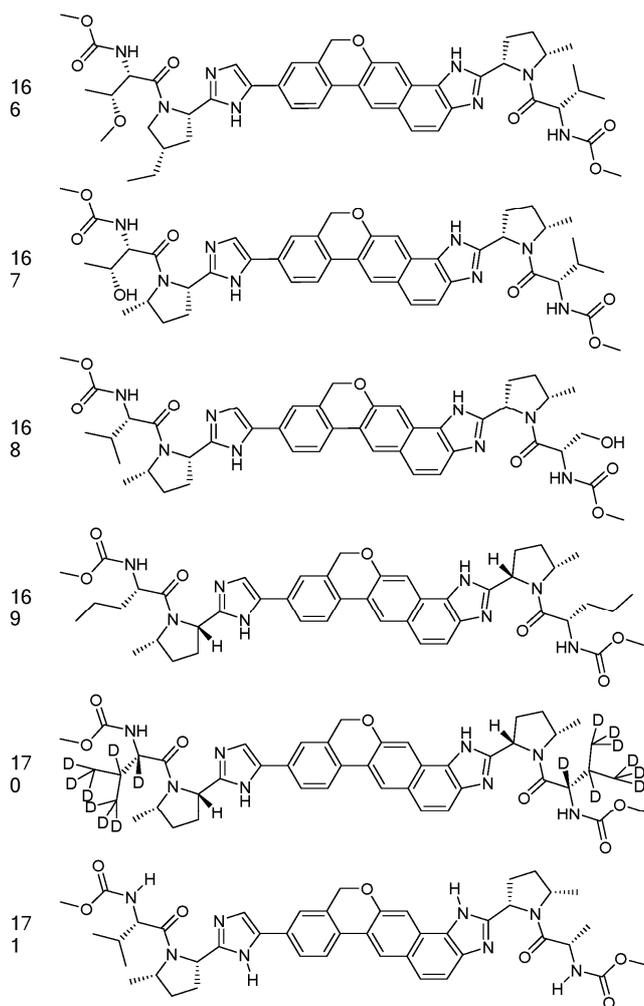


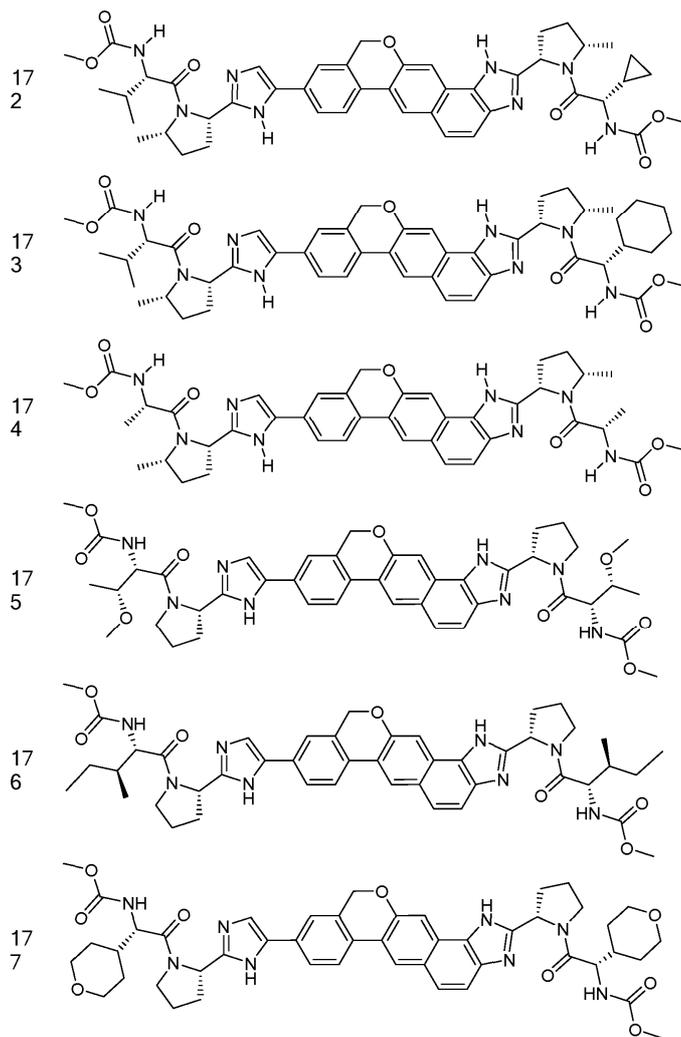


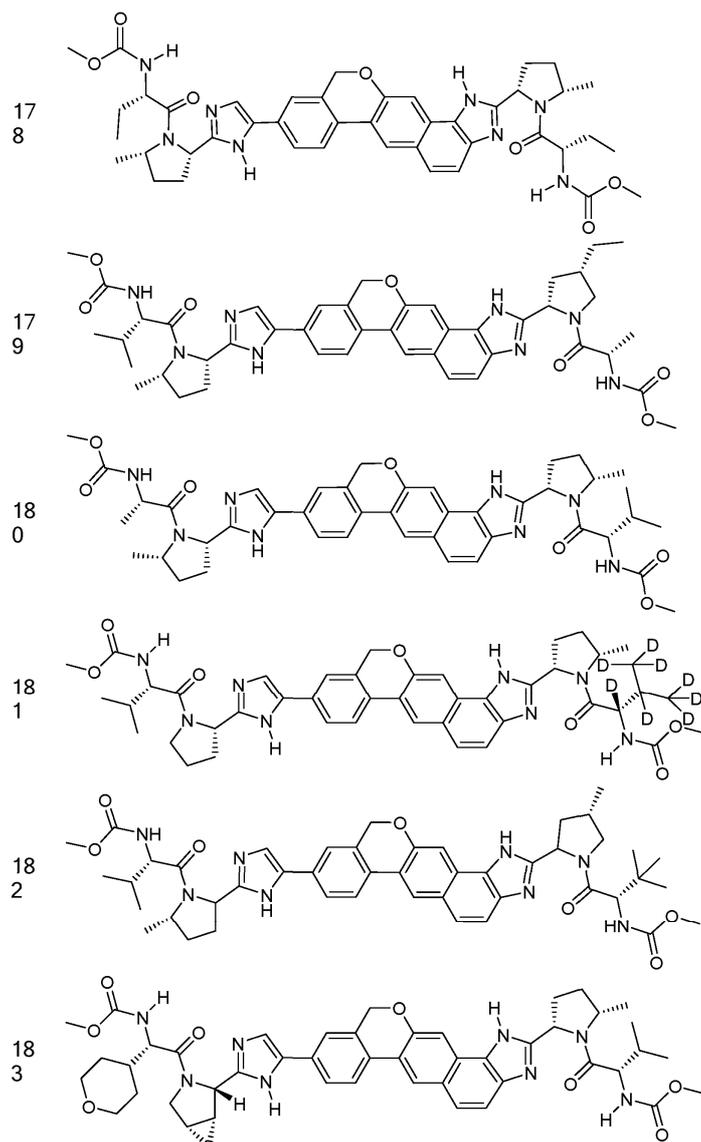


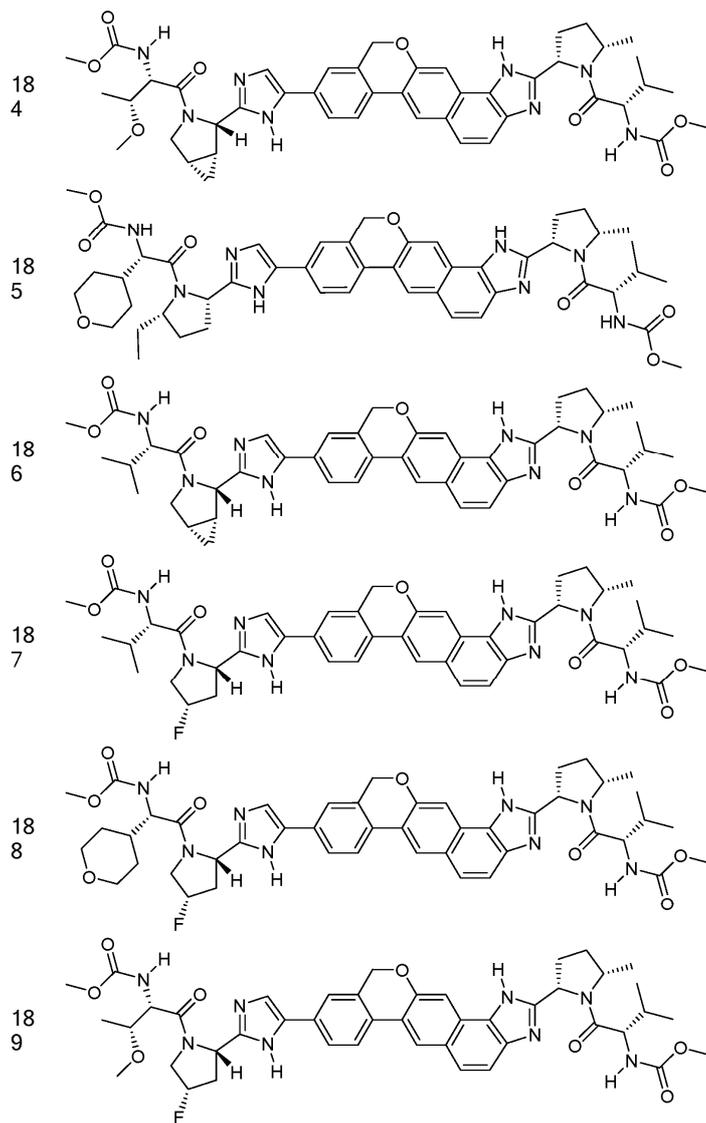


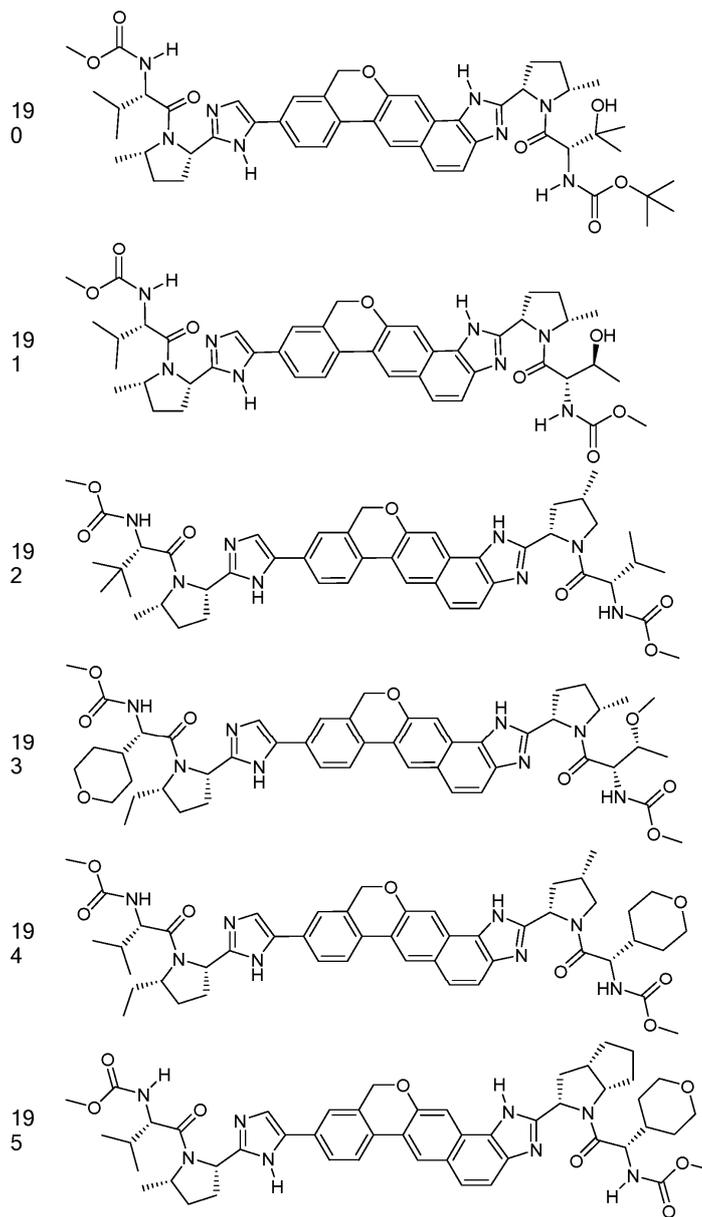


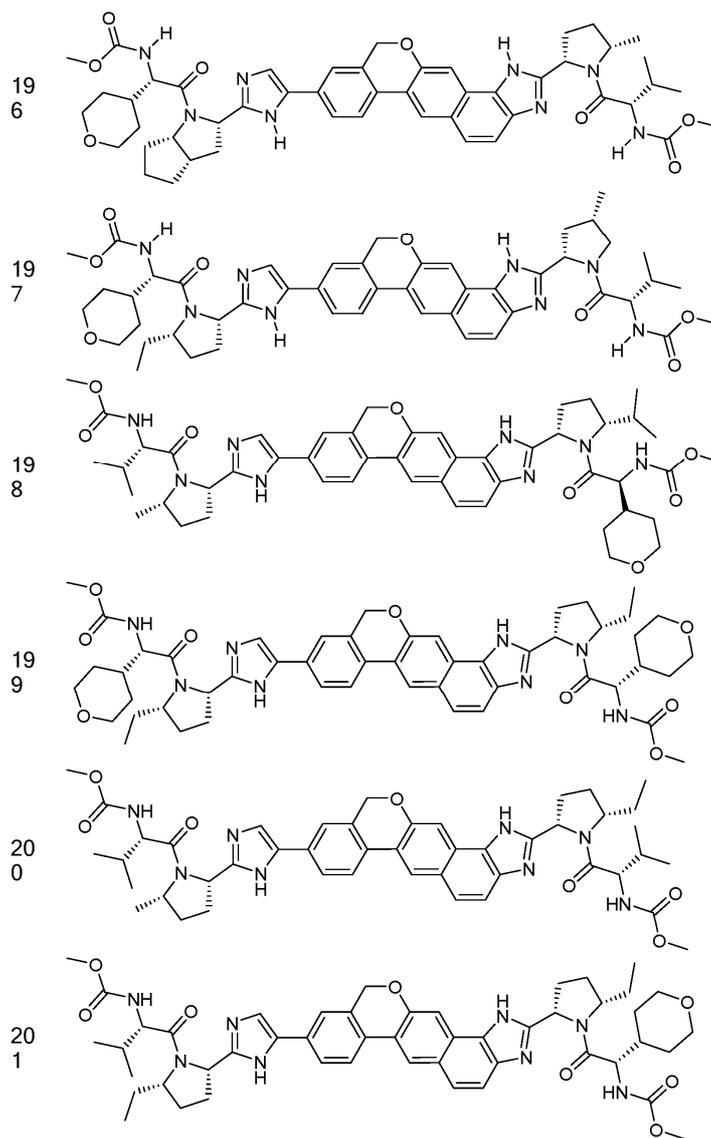


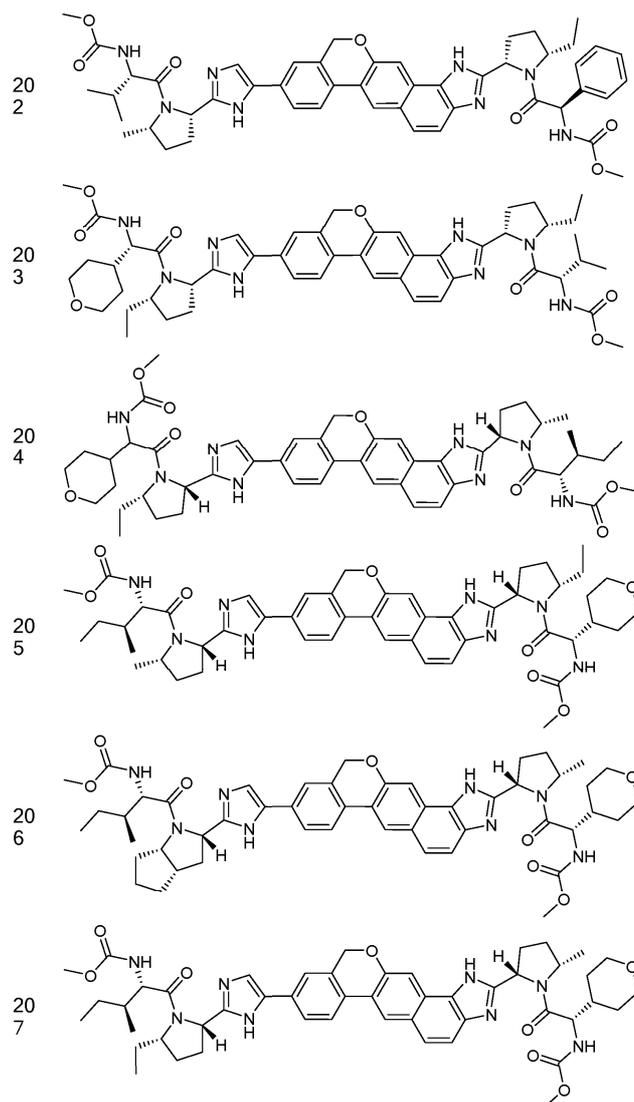


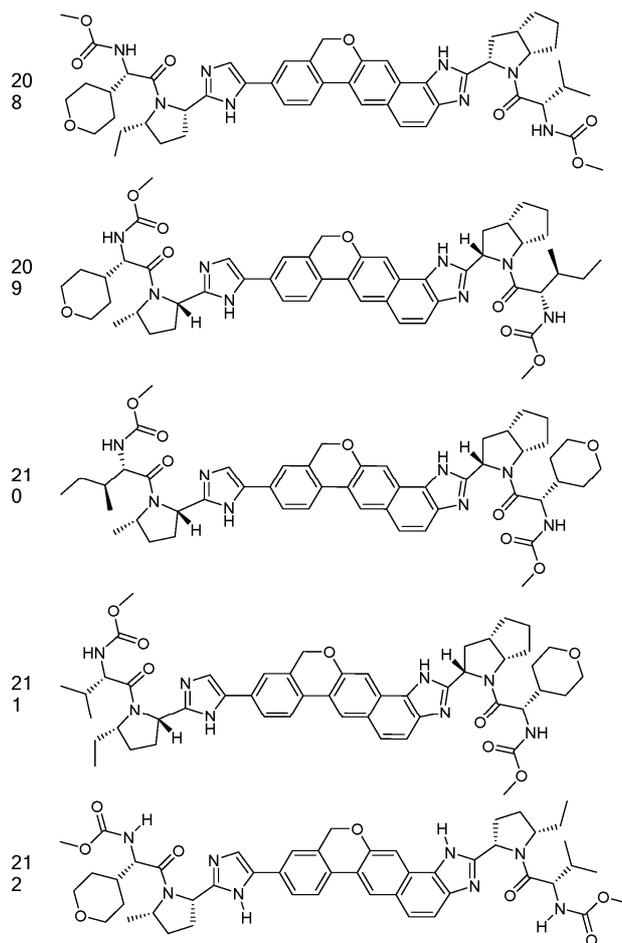


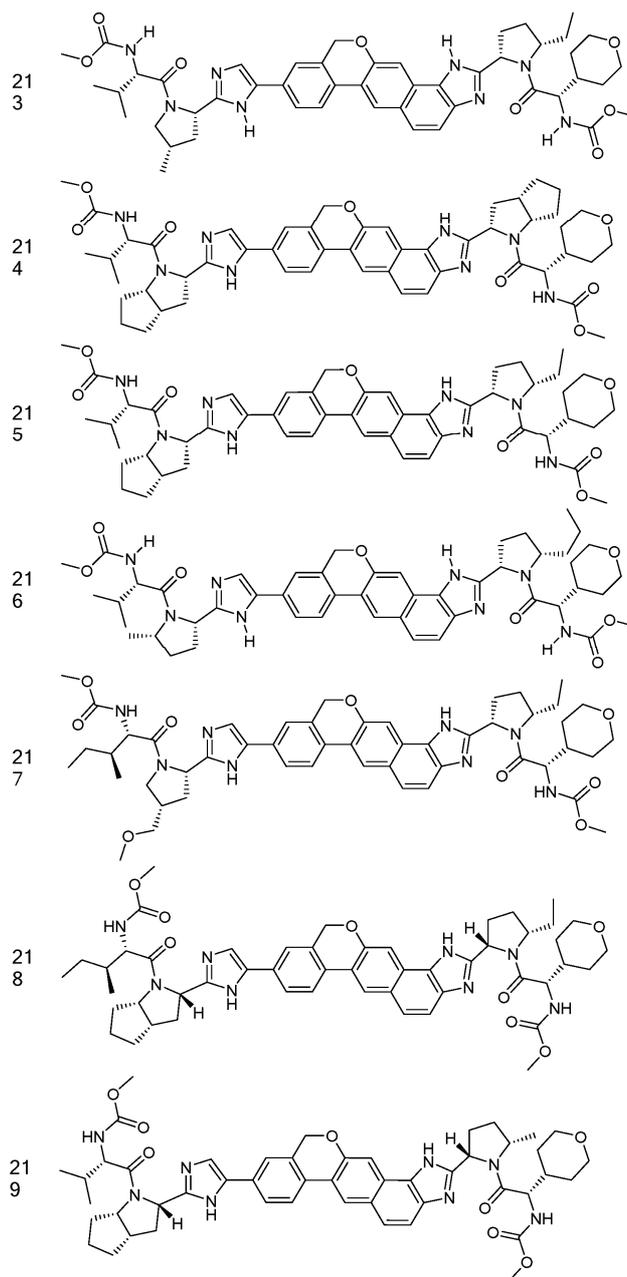












или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

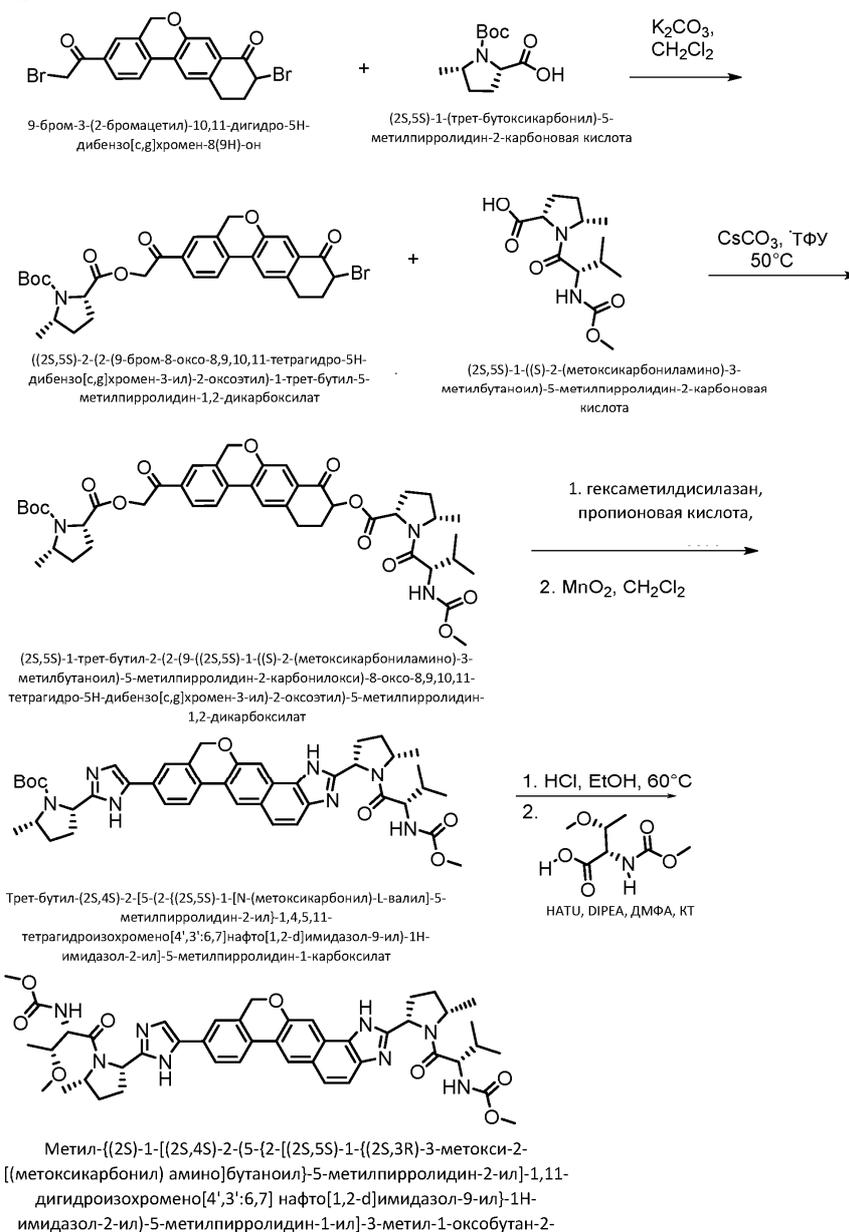
Описание проиллюстрировано нижеприведенными неограничивающими примерами. В настоящем описании, в том числе в примерах, применяют следующие аббревиатуры.

(вод)	Водный
(г)	Газ
(тв)	Твердое вещество
°С	Градусы Цельсия
Ac	Ацетат
ACN	Ацетонитрил
прибл	Приблизительно
Bis-pinB/(Bpin) ₂ /(pinB) ₂	Бис(пинаколато)диборон
ВОС/Вос	<i>трет</i> -Бутоксикарбонил
вычисл	Вычислено
CC ₅₀	Концентрация 50% цитотоксичности
COMU	1-[(1-(Циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолино)]урония гексафторфосфат
d	Дуплет
dba	добензальацетон
ДХМ	Дихлорметан
dd	Дуплет дуплетов
ddd	Дуплет дуплетов дуплетов
DIPEA/ДИЭА	N,N-Диизопропилэтиламин
DMA	N,N-Диметилацетамид
ДМАП	4-Диметиламинопиридин
ДМЭ	Диметоксиэтан
ДМЕМ	Минимальная питательная среда Игла
ДМФА	Диметилформамид
ДМСО/дмсо	Диметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен
dt	Дуплет триплетов
EC ₅₀	Полумаксимальная эффективная концентрация
ЭСИ	Ионизация электроспреем
Et	Этил
внеш	Внешний
ФБС	Фетальная бычья сыворотка

г	Грамм
НАТУ	2-(1Н-7-Азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфата метанаминий
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ч	Час
Гц	Герц
J	Постоянная взаимодействия
ЖХМС	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
М	Молярный
m	Мультиплет
m/z	Отношение массы к заряду
M+	Максимум масс-спектра
Me	Метил
мг	Миллиграм
МГц	Мегагерц
мин	Минута
мл	Миллилитр
mmol	Миллимоль
Мос	Метоксикарбонил
MS	Масс-спектрометрия
MTБЭ	Метил-трет-бутиловый эфир
н	Нормальность
НАДФ	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
БСИ	N-Бромсукцинимид
НММ	N-Метилморфолин
ЯМР	Ядерно-магнитный резонанс
ночь	В течение ночи
Papp	Эффективная проницаемость
ФБС	Фосфатная буферная система
Pd/C	Палладиевый катализатор на углеродном носителе
Ph	Фенил
Phg/PhGly	Фенилглицин
Piv	Пивалат
Pro	Пролин
pyr	Пиридин
q	Квартет
qd	Квартет дуплетов
колич	Количественный
quint	Квинтет
кт/КТ	Комнатная температура
s	Синглет
SPhos	2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
t	Триплет
t-Bu	трет-Бутил
ТЕМПО	(2,2,6,6-Тетраметил-пиперидин-1-ил)оксил
Tf	Трифторметансульфонат
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
Thr	Треонин
ТСХ	Тонкослойная хроматография
тол	Толуол
УФ	Ультрафиолет
Val	Валин
масс./об.	Отношение массы к объему
масс./масс.	Отношение массы к массе
X-Phos/XPOS/Xphos	2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
δ	Химический сдвиг
мкг	Микрограмм
мкл	Микролитр

Примеры

Пример DX.



(2S,5S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат: 9-бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5Н-добензо[с,г]хромен-8(9Н)-он (1,43 г, 3,17 ммоль) обрабатывали раствором (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой (800 мг, 3,49 ммоль) в дихлорметане (14 мл) и K_2CO_3 (658 мг, 1,18 ммоль). Перемешиваемую реакционную смесь перемешивали при КТ и разбавляли CH_2Cl_2 и экстрагировали 3X. Органическую фазу промывали солевым раствором, затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ((2S,5S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,61 г, 84%).

(2S,5S)-1-трет-бутил-2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат: ((2S,5S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (1,59 г, 2,66 ммоль) обрабатывали раствором (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой (1,14 г, 3,99 ммоль) в ТГФ (16 мл) и Cs_2CO_3 (692 мг, 2,12 ммоль). Перемешиваемую реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч, затем охлаждали до КТ и разбавляли CH_2Cl_2 , и экстрагировали 3X. Органическую фазу промывали солевым раствором, затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20% EtOAc /гексаны) с получением (2S,5S)-1-трет-

бутил-2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-добензо[с,g]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,26 г, 59%).

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-карбоксилат: (2S,5S)-1-трет-бутил-2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-добензо[с,g]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (1,2 г, 1,49 ммоль), гексаметилдисилазан (2,5 мл, 11,9 ммоль) и пропионовую кислоту (3,3 мл, 44,8 ммоль) суспендировали в PhMe (12 мл). Перемешиваемую реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 20 ч, затем охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали 98:2 водой/NH₄OH, затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0% до 30% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (474 мг, 41%).

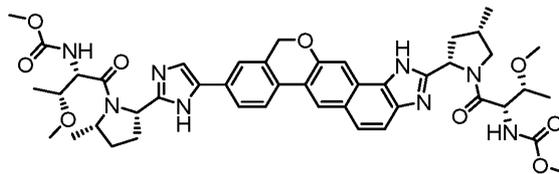
трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-карбоксилат: (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (474 мг, 0,70 ммоль) суспендировали в ДХМ (5 мл) и добавляли активированный MnO₂ (2,1 г, 21,7 ммоль) в одной порции. После перемешивания в течение 15 ч смесь фильтровали над целитом. Фильтрационный осадок промывали большим количеством CH₂Cl₂ и EtOAc и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (432 мг, 81%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-((метоксикарбонил)амино)бутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил}-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат: трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафта[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (216 мг, 0,28 ммоль) растворяли в EtOH (3 мл) и добавляли HCl (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (2S, 3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой (71 мг, 0,38 ммоль), NATU (126 мг, 0,33 ммоль) и ДМФА (3 мл), затем по каплям добавляли DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль). Через 2 ч смесь разбавляли 10% MeOH/EtOAc и промывали последовательно насыщенным водным NaHCO₃ и соевым раствором. Органические вещества сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, от 15 до 43% ACN/H₂O + 0,1% ТФУ), с получением метил ((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-((метоксикарбонил)амино)бутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (96,7 мг, 41%).

¹H ЯМР (400 МГц, dmsO) δ 8,64 (s, 1H), 7,74 (m, Гц, 8H), 5,27 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,20-3,22 (m, 10H), 3,17 (s, 3H), 2,22 (m, 5H), 1,84 (m, 2H), 1,47 (m, 6H), 1,31-0,97 (m, 3H), 0,92 (d, 3H), 0,83 (d, 3H), 0,72 (d, 3H).

MS (ESI) m/z 835,76 [M + H]⁺.

Пример DY.

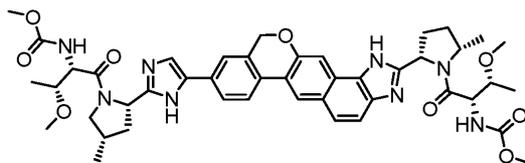


Метил-[(2S,3R)-3-метокси-1-((2S,5S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-ил)-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоную кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоную кислотой.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,70 (s, 1H), 8,31-7,45 (m, 8H), 7,05 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,22-5,14 (m, 1H), 5,03-4,92 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,21 (d, 4H), 3,75-3,06 (m, 14H), 2,36-2,02 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,05 (s, 2H), 0,95 (d, 6H).

МС (ЭСИ) m/z 851,79 [M + H]⁺.

Пример DZ.

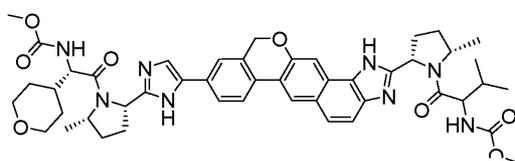


Метил-[(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,62 (s, 1H), 8,34-7,47 (m, 8H), 7,10 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,18-5,00 (m, 2H), 4,79-4,66 (m, 2H), 4,54-4,40 (m, 1H), 4,31-4,01 (m, 2H), 3,43 (m, 10H), 3,15 (s, 3H), 2,43-2,23 (m, 4H), 2,18-2,01 (m, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,28-1,17 (m, 1H), 1,02 (d, 4H), 0,95 (d, 6H).

МС (ЭСИ) m/z 851,82 [M + H]⁺.

Пример EA.

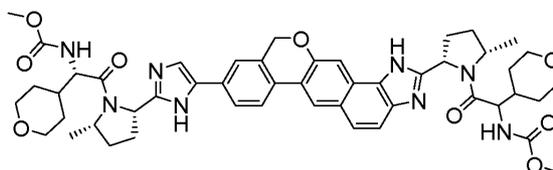


Метил(1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусной кислотой.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,66 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04-7,50 (m, 8H), 5,27 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,24-3,43 (m, 9H), 3,15 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98-1,97 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,57 (s, 1H), 1,47 (m, 6H), 1,20 (s, 4H), 0,90 (s, 2H), 0,83 (d, 3H), 0,72 (d, 3H).

МС (ЭСИ) m/z 861,82 [M + H]⁺.

Пример EB.



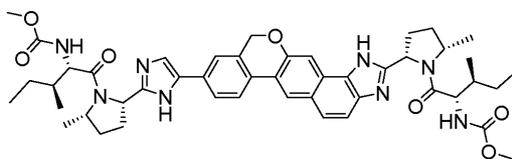
Метил-[(1S)-2-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(метоксикарбонил)амино](тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил}-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]карбамат.

Синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусной кислотой.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,07-7,50 (m, 8H), 5,27 (s, 2H), 5,19-5,08 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,56-3,39 (m, 6H), 3,26-2,95 (m, 4H), 2,22 (m, 6H), 1,83 (s, 3H), 1,58 (d, 2H), 1,47 (m, 6H), 1,21 (m, 8H).

МС (ЭСИ) m/z 903,60 [M + H]⁺.

Пример EC.



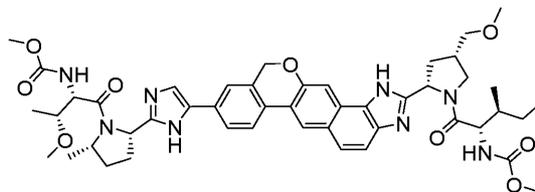
Метил-[(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилпентаноил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя ((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-

метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)-бутановую кислоту (2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентановой кислотой.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,94-7,80 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 5,67 (d, J= 10,9 Гц, 1H), 5,25 (d, J=6,5 Гц, 2H), 5,18-5,09 (m, 1H), 5,03-4,91 (m, 1H), 4,72-4,56 (m, 2H), 4,23-4,03 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,48 (t, 5H), 3,38 (s, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,26-2,02 (m, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,64 (s, 2H), 1,45 (m, 7H), 1,17 (d, 1H), 1,04 (m, 2H), 0,75 (m, 7H), 0,63 (d, 5H).

МС (ЭСИ) m/z 847,78 [M + H]⁺.

Пример ED.

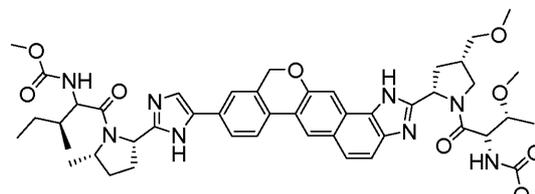


Метил-{(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3R)-3-метокси-2-[(метоксикарбонил)амино]-бутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил}карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой; (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)-бутановую кислоту (2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентановой кислотой.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,70 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 (s, 4H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,24-5,16 (m, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,27-4,02 (m, 2H), 3,60-3,37 (m, 14H), 2,68 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,18-1,91 (m, 3H), 1,82 (s, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,45 (d, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,99 (d, 5H), 0,79-0,64 (m, 7H).

МС (ЭСИ) m/z 879,85 [M + H]⁺.

Пример EE.

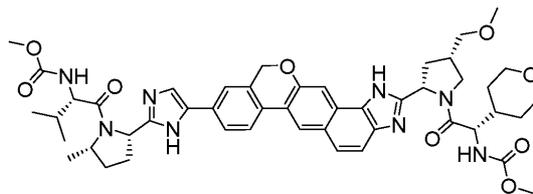


Метил-{(3S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-D-алло-треонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил}карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)-пирролидин-2-карбоновой кислотой.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,73 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,35-5,15 (m, 3H), 5,06-4,94 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,98 (t, 1H), 3,62 (t, 1H), 3,54-3,41 (m, 8H), 3,27 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,59-2,49 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,18-1,94 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,44 (d, 3H), 1,15-1,01 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,79 (m, 4H), 0,65 (d, 3H).

МС (ЭСИ) m/z 879,90 [M + H]⁺.

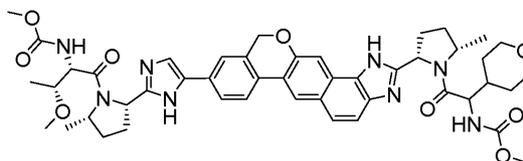
Пример EF.



Метил-[(1S)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой; (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метил-бутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)-пирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусной кислотой.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,66 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 5,30-5,10 (m, 3H), 5,01-4,89 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,13 (m, 3H), 3,92-2,95 (m, 9H), 2,65 (s, 2H), 2,52-2,37 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,98-1,69 (m, 4H), 1,40 (d, 5H), 1,22 (m, 5H), 0,84 (m, 5H), 0,68 (d, 3H).
МС (ЭСИ) m/z 891,65 [M + H]⁺.

Пример EG.

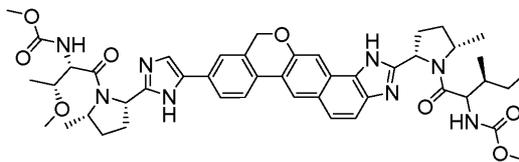


Метил-{2-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3R)-3-метокси-2-[(метоксикарбонил)амино]бутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой; (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусной кислотой.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,60 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,54 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 5,11 (t, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,42-4,16-3,95 (m, 2H), 3,86-3,30 (m, 8H), 3,26-2,89 (m, 5H), 2,21 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,44 (m, 6H), 1,16 (m, 5H), 1,02 (d, 1H), 0,88 (d, 3H).

МС (ЭСИ) m/z 877,77 [M + H]⁺.

Пример EH.



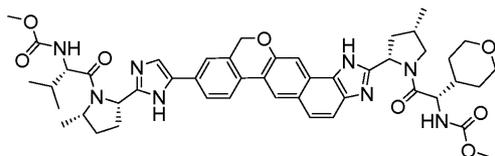
Метил-{(3S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3R)-3-метокси-2-[(метоксикарбонил)амино]-бутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил}карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой;

(2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентановой кислотой.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,63 (s, 1H), 8,21-7,49 (m, 8H), 5,26 (s, 2H), 5,13 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,34 (m, 9H), 2,36 (m, 2H), 2,11 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,47 (m, 6H), 1,13 (m, 4H), 0,92 (d, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,74 (m, 3H), 0,66 (d, 3H).

МС (ЭСИ) m/z 849,74 [M + H]⁺.

Пример ЕІ.

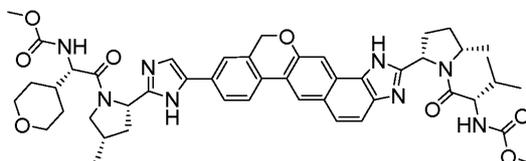


Метил-[(1S)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил]-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой; (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусной кислотой.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,73 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98-7,84 (m, 3H), 7,73 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,24-5,14 (m, 1H), 5,05-4,96 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,29-3,48 (m, 10H), 3,26-3,03 (m, 4H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,41-2,03 (m, 4H), 1,97-1,75 (m, 4H), 1,44 (d, 3H), 1,32 (s, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,09 (d, 3H), 0,87 (m, 4H), 0,72 (d, 3H).

МС (ЭСИ) m/z 861,75 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример ЕІІ.

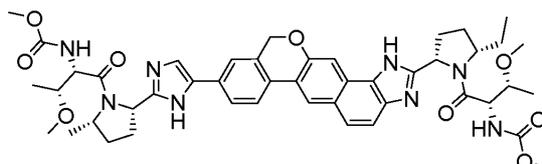


Метил[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил]-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]-нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусной кислотой.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,09-7,96 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,73-7,43 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 5,24 (d, 2H), 5,13 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,72-4,59 (m, 1H), 4,21-4,03 (m, 4H), 3,91 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,55-3,31 (m, 8H), 3,25-3,03 (m, 3H), 2,51-2,25 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,47 (d, 3H), 1,34-1,12 (m, 3H), 1,12-0,93 (m, 4H), 0,86 (s, 1H), 0,79 (d, 3H), 0,69 (d, 3H).

МС (ЭСИ) m/z 861,79 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример ЕК.

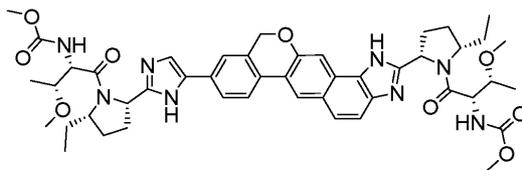


Метил[(2S,3R)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-5-этил-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-этилпирролидин-2-карбоновой кислотой.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,66 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 5,20-5,08 (m, 1H), 5,05-4,94 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24-3,98 (m, 4H), 3,61-3,36 (m, 5H), 3,28-3,12 (m, 6H), 2,43-2,08 (m, 6H), 1,92 (m, 4H), 1,45 (d, 3H), 1,05 (m, 12H), 0,71 (s, 1H).

МС (ЭСИ) m/z 865,74 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример EL.

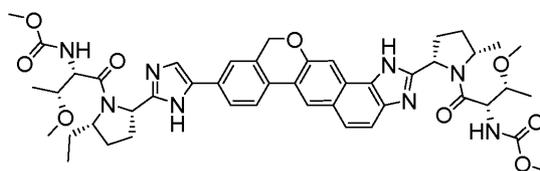


Метил-[(2S,3R)-3-метокси-1-((2S,5S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1,1 дигидроизохромено[4',3':6,7] нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил)-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-этилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-этилпирролидин-2-карбоновой кислотой.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,66 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,93-7,57 (m, 6H), 5,27 (s, 2H), 5,14 (m, 1H), 5,02-4,93 (m, 1H), 4,56-4,26 (m, 2H), 4,22-4,08 (m, 2H), 3,77-3,08 (m, 16H), 2,39-2,08 (m, 4H), 1,91 (m, 6H), 1,16-1,03 (m, 2H), 1,01-0,83 (m, 10H), 0,79-0,64 (m, 3H).

МС (ЭСИ) m/z 879,87 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример EM.

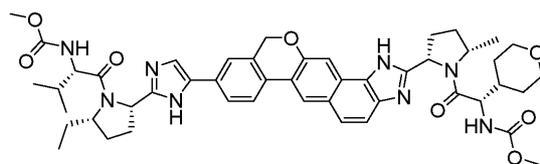


Метил-[(2S,3R)-1-((2S,5S)-2-этил-5-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,1 дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метокси-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-этилпирролидин-2-карбоновой кислотой, и (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,66 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,06-7,68 (m, 5H), 7,59 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 5,19-5,08 (m, 1H), 5,03-4,94 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,23-4,05 (m, 3H), 3,87-3,09 (m, 16H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,50 (d, 2H), 1,25 (s, 1H), 1,08 (d, 2H), 0,94 (m, 6H), 0,75 (s, 1H).

МС (ЭСИ) m/z 865,85 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример EN.

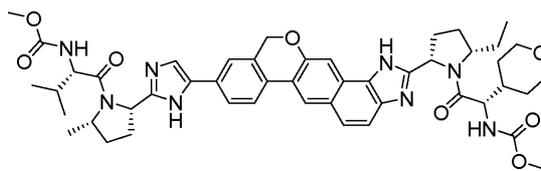


Метил [(1S)-2-((2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-5-этил-1-((2S)-2[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил}-1,1 дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил)-2-оксо-1(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-этилпирролидин-2-карбоновой кислотой, (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,63 (s, 1H), 8,22-8,11 (m, 1H), 7,68 (m, 8H), 5,26 (s, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,38-4,25 (m, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,60-2,92 (m, 9H), 2,63 (s, 1H), 2,29 (s, 4H), 1,90 (m, 6H), 1,58 (s, 1H), 1,49 (d, 4H), 1,15 (s, 4H), 0,95 (d, 4H), 0,84 (d, 4H), 0,71 (d, 4H).

МС (ЭСИ) m/z 875,67 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример EO.

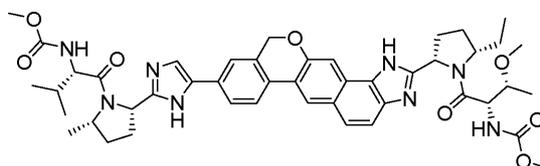


Метил-[(1S)-2-[(2S,5S)-2-этил-5-(9-oxo-5-oxo-2-oxo-1-(2S,5S)-1-(3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoil)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этилкарбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)-бутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой; (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-этилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусной кислотой.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,66 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,58 (m, 3H), 5,27 (d, 2H), 5,15 (s, 1H), 5,04-4,93 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,94-3,34 (m, 9H), 3,26-2,96 (m, 4H), 2,43-2,06 (m, 4H), 2,00 (s, 2H), 1,84 (s, 4H), 1,59 (d, 1H), 1,44 (d, 3H), 1,28 (d, 4H), 0,97 (m, 2H), 0,84 (d, 4H), 0,69 (m, 4H).

МС (ЭСИ) m/z 875,74 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример EP.

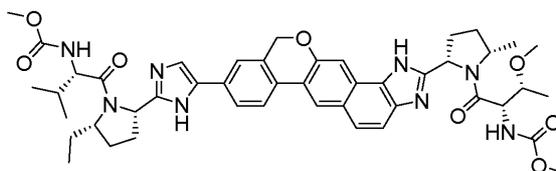


Метил-[(2S,3R)-1-[(2S,5S)-2-этил-5-(9-oxo-5-oxo-2-oxo-1-(2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoil)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-илкарбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-этилпирролидин-2-карбоновой кислотой.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,69 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01-7,48 (m, 6H), 5,28 (s, 2H), 5,14 (m, 1H), 5,06-4,94 (m, 1H), 4,70-4,35 (m, 2H), 4,23-3,82 (m, 3H), 3,52 (m, 6H), 3,41 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,42-2,06 (m, 4H), 1,90 (m, 4H), 1,44 (d, 3H), 1,08 (d, 1H), 1,02-0,76 (m, 10H), 0,71 (d, 4H).

МС (ЭСИ) m/z 849,79 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример EQ.

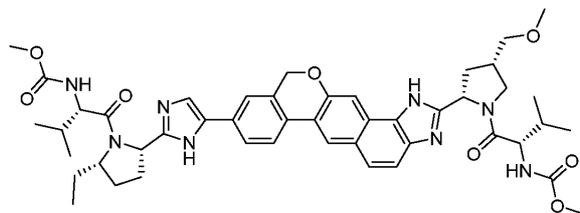


Метил-[(2S,3R)-1-[(2S,5S)-2-(9-oxo-5-oxo-2-oxo-1-(2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoil)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-илкарбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-5-этил-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,68 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00-7,70 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,19-5,08 (m, 1H), 5,05-4,94 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,22-4,06 (m, 2H), 3,94-3,82 (m, 3H), 3,75-3,19 (m, 9H), 3,14 (s, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,25 (d, 1H), 1,15-1,01 (m, 1H), 1,01-0,76 (m, 10H), 0,71 (d, 3H).

МС (ЭСИ) m/z 849,83 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример ER.



Метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-5-этил-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

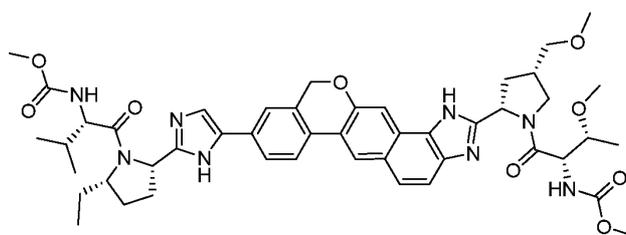
Синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-5-этил-1-((S)-2-(метоксикарбонил-амино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновой кислотой;

(2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,72 (s, 1H), 8,25-8,11 (m, 1H), 8,07-7,84 (m, 3H), 7,67 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,25-5,15 (m, 1H), 5,06-4,91 (m, 1H), 4,36-4,00 (m, 3H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,65-3,35 (m, 10H), 3,27 (s, 3H), 2,69 (s, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,19 (s, 2H), 2,05-1,63 (m, 7H), 0,99-0,63 (m, 12H).

МС (ЭСИ) m/z 863,88 [M + H]⁺.

Пример ES.



Метил{(2R,3R)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-5-этил-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

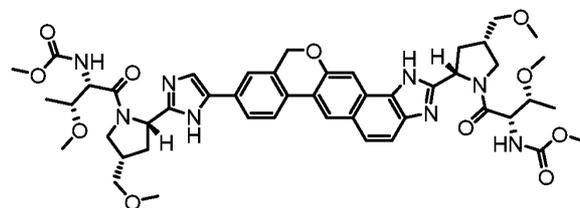
Синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-5-этил-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновой кислотой;

(2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбонил)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислотой.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,71 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,25-5,16 (m, 1H), 5,06-4,93 (m, 1H), 4,37-4,10 (m, 3H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,51 (m, 8H), 3,25 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,60 (m, 3H), 2,25 (m, 3H), 2,06-1,65 (m, 6H), 1,11-0,77 (m, 8H), 0,71 (d, 3H).

МС (ЭСИ) m/z 879,81 [M + H]⁺.

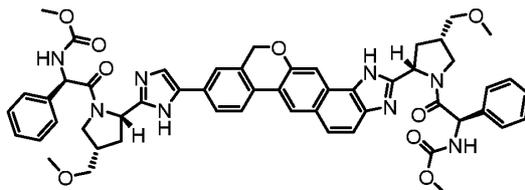
Пример EX.



Метил-{(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил} карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту и (2S,5S)-1-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислотой. (0,083 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₇H₅₈N₈O₁₁: 910,42; наблюдали [M+1]⁺: 911,78.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,63 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 5,45-5,37 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,30-5,24 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 4,37-4,23 (m, 3H), 3,78-3,65 (m, 10H), 3,65-3,54 (m, 5H), 3,41 (s, 7H), 3,28 (s, 3H), 2,90-2,59 (m, 6H), 2,12 (dq, 3H), 1,12 (q, 6H).

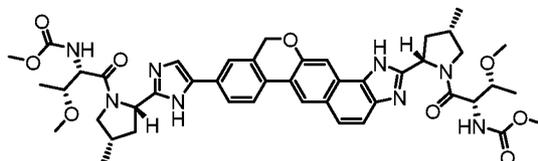
Пример EY.



Метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как метил-{(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат, заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислотой и заменяя HATU на COMU. (0,068 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₅₃H₅₄N₈O₉: 946,40; наблюдали [M+1]⁺: 947,83.

¹H ЯМР (400 МГц, acetone) δ 8,21 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88-7,71 (m, 3H), 7,59 (d, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,48-7,32 (m, 7H), 7,27-7,18 (m, 1H), 5,74 (t, 1H), 5,63 (dd, 2H), 5,52 (t, 1H), 5,11 (s, 3H), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,51-3,37 (m, 4H), 3,25 (d, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,73-2,54 (m, 4H), 2,25 (dd, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H).

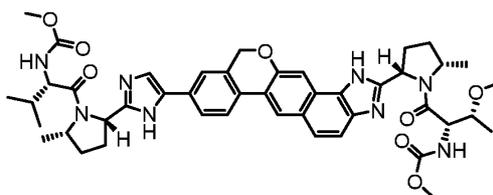
Пример EZ.



Метил-[(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту и (2S,5S)-1-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой. (0,068 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₅H₅₄N₈O₉: 850,40; наблюдали [M+1]⁺: 851,78.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,65 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 5,39 (q, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,25 (q, 1H), 4,51 (dd, 2H), 4,43-4,23 (m, 3H), 3,73-3,62 (m, 8H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,83-2,63 (m, 3H), 2,61-2,47 (m, 2H), 1,93 (dq, 3H), 1,26 (dd, 6H), 1,22-1,14 (m, 2H), 1,11 (t, 6H).

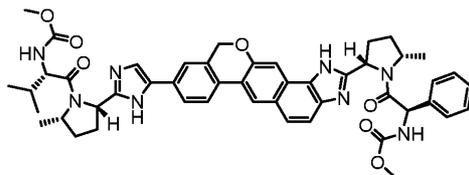
Пример FA.



Метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и, заменяя (2S,5S)-1-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой. (0,102 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₈H₅₄N₈O₈: 834,41; наблюдали [M+1]⁺: 835,77.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,68-8,61 (m, 1H), 8,25-8,17 (m, 1H), 8,09-7,97 (m, 2H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,73-7,63 (m, 2H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,75-5,66 (m, 1H), 5,33 (d, 3H), 5,22-5,11 (m, 1H), 4,84-4,75 (m, 2H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 3,76 (d, 2H), 3,67 (d, 4H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,67-2,46 (m, 3H), 2,44-2,26 (m, 4H), 2,10-1,90 (m, 3H), 1,61 (d, 2H), 1,56 (d, 3H), 1,34-1,22 (m, 4H), 1,14-1,06 (m, 2H), 1,03 (d, 1H), 0,98 (d, 2H), 0,87 (d, 3H).

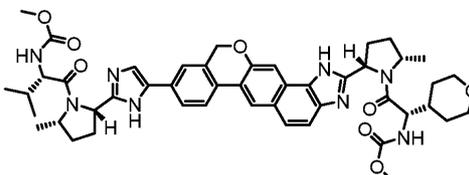
Пример FB.



Метил-{(1R)-2-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат синтезировали аналогичным образом, как метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат, заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбонил)амино)бутановую кислоту (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислотой, и заменяя HATU на COMU. (0,033 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₈H₅₂N₈O₇: 852,40; наблюдали [M+1]⁺: 853,77.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,67 (s, 1H), 8,27-8,17 (m, 1H), 8,14-8,03 (m, 2H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89-7,78 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,50 (t, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,22-5,13 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,21-4,07 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,75-2,49 (m, 3H), 2,47-2,25 (m, 4H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,59 (dd, 6H), 1,33-1,27 (m, 1H), 1,06 (dd, 2H), 0,99 (d, 2H), 0,88 (d, 3H).

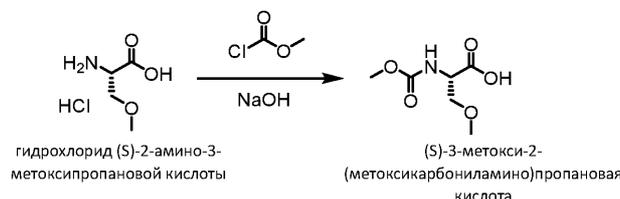
Пример FC.



Метил-[(1S)-2-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат, заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусной кислотой. (0,116 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₇H₅₆N₈O₈: 860,42; наблюдали [M+1]⁺: 861,42.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,65 (s, 1H), 8,27-8,17 (m, 1H), 8,08-7,97 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,73-7,62 (m, 2H), 5,41-5,26 (m, 3H), 5,21-5,12 (m, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,39-4,21 (m, 2H), 4,12 (d, 1H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,76 (d, 2H), 3,67 (d, 4H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,68-2,21 (m, 7H), 2,12-1,87 (m, 4H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,56 (d, 3H), 1,51-1,33 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 1H), 1,06 (dd, 2H), 0,99 (d, 2H), 0,88 (d, 2H).

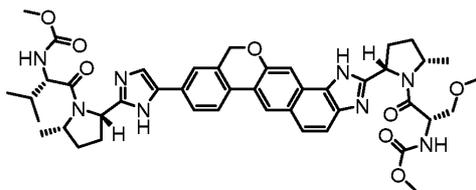
Пример FD.



(S)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)пропановая кислота. К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-3-метоксипропановой кислоты (2,5 г, 16,17 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли водный NaOH (6 М, 6,47 мл, 38,82 ммоль) и метилхлорформиат (1,50 мл, 19,41 ммоль). Раствор перемешивали в течение 18 ч. Медленно добавляли водную HCl (1 М, 40 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом (3 раза) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением (S)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)пропановой кислоты (1,60 г, 56%).

¹H ЯМР (400 МГц, cdCl₃) δ 5,61 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,43-3,35 (s, 3H).

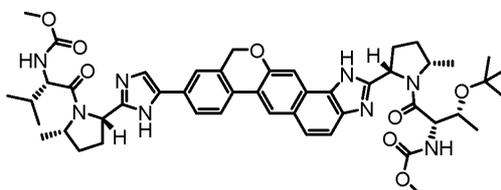
Пример FE.



Метил-[(2S)-1-((2S,5S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-серил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как метил-[(2S)-1-((2S,5S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат, заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)пропановой кислотой. (0,059 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₄H₅₂N₈O₈: 820,39; наблюдали [M+1]⁺: 821,76.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,66-8,57 (m, 1H), 8,24-8,14 (m, 2H), 8,06-7,94 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 6,01-5,59 (m, 2H), 5,38-5,24 (m, 3H), 5,21-5,07 (m, 1H), 4,82-4,63 (m, 3H), 4,34-4,21 (m, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,62-3,44 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,69-2,45 (m, 3H), 2,42-2,24 (m, 4H), 2,07-1,88 (m, 3H), 1,55 (dd, 5H), 1,27 (d, 2H), 1,05 (dd, 2H), 0,96 (d, 2H), 0,85 (d, 3H).

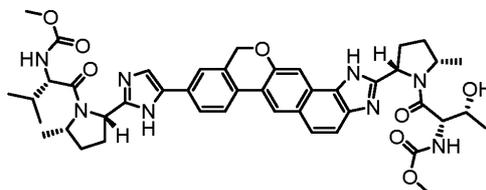
Пример FG.



Метил-((2S,3R)-3-трет-бутокси-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как метил-[(2S)-1-((2S,5S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат, заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (2S,3R)-3-трет-бутокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой. (0,133 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₈H₆₀N₈O₈: 876,45; наблюдали [M+1]⁺: 877,73.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,62 (d, 1H), 8,24-8,13 (m, 1H), 8,07-7,76 (m, 4H), 7,73-7,59 (m, 2H), 5,32 (d, 2H), 5,20-5,11 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 2H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,47-4,22 (m, 3H), 4,19-3,98 (m, 2H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 6H), 2,85-2,46 (m, 4H), 2,43-2,25 (m, 4H), 2,11-1,91 (m, 3H), 1,64 (d, 2H), 1,56 (d, 3H), 1,31 (dd, 2H), 1,25-1,17 (m, 6H), 1,14-1,07 (m, 2H), 1,04 (s, 4H), 0,98 (d, 2H), 0,88 (d, 2H).

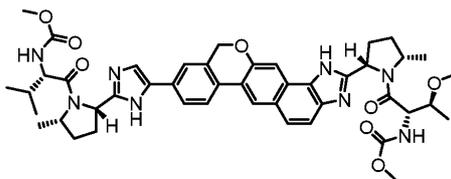
Пример FI.



Метил-((2S,3R)-3-гидрокси-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как метил-[(2S)-1-((2S,5S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат, заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (2S,3R)-3-гидрокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой. (0,013 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₄H₅₂N₈O₈: 820,39; наблюдали [M+1]⁺: 821,73.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,63 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,09-7,76 (m, 4H), 7,71-7,62 (m, 2H), 5,47-5,26 (m, 3H), 5,20-5,12 (m, 1H), 4,83-4,71 (m, 3H), 4,58-4,40 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,19-3,97 (m, 3H), 3,80-3,64 (m, 6H), 2,71-2,44 (m, 4H), 2,41-2,27 (m, 3H), 2,08-1,92 (m, 3H), 1,67-1,47 (m, 5H), 1,33-1,24 (m, 3H), 1,17 (d, 2H), 1,05 (dd, 2H), 0,98 (d, 2H), 0,87 (d, 2H).

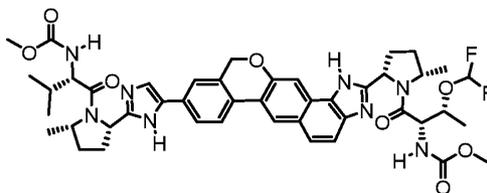
Пример FK.



Метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-аллотреонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат, заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (2S,3S)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой. (0,150 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,41; наблюдали [M+1]⁺: 835,76.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,61 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,07-7,87 (m, 3H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (t, 2H), 6,00 (d, 1H), 5,74-5,65 (m, 1H), 5,30 (d, 2H), 5,21-5,11 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,36 (t, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,66 (d, 3H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,44-2,21 (m, 4H), 2,09-1,91 (m, 3H), 1,63 (d, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,27 (t, 4H), 1,20 (d, 1H), 1,04 (dd, 2H), 0,97 (d, 2H), 0,87 (d, 2H).

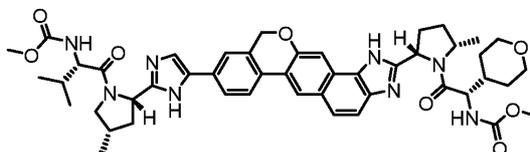
Пример FM.



Метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[(2S,3R)-3-(дифторметокси)-2-[(метоксикарбонил)амино]-бутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат, заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (2S,3R)-3-(дифторметокси)-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой. (0,092 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₅H₅₂F₂N₈O₈: 870,39; наблюдали [M+1]⁺: 871,78.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,64 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,12-7,96 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,87-7,77 (m, 1H), 7,71-7,61 (m, 2H), 6,31 (t, 2H), 5,92-5,70 (m, 1H), 5,38-5,26 (m, 3H), 5,22-5,11 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,78-3,62 (m, 5H), 3,40 (s, 1H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 2,42-2,24 (m, 3H), 2,12-1,90 (m, 3H), 1,76 (d, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,55 (d, 2H), 1,40 (d, 1H), 1,35 (d, 1H), 1,29 (d, 1H), 1,25 (d, 2H), 1,07 (d, 1H), 1,02 (d, 1H), 0,98 (d, 2H), 0,87 (d, 2H).

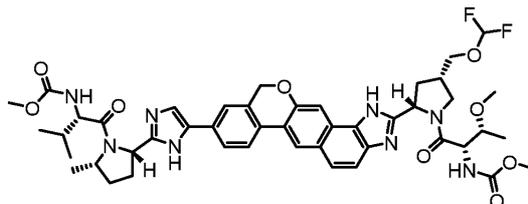
Пример FN.



Метил-[(2S)-1-[(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и заменяя (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой, и заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой. (0,022 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₇H₅₆N₈O₈: 860,42; наблюдали [M+1]⁺: 861,91.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,62 (s, 1H), 8,27-8,13 (m, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,73-7,60 (m, 2H), 5,37-5,13 (m, 4H), 4,43-4,12 (m, 4H), 4,04-3,78 (m, 3H), 3,76-3,60 (m, 5H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,92-2,20 (m, 9H), 2,14-1,75 (m, 6H), 1,63 (d, 3H), 1,24 (d, 5H), 0,89 (dd, 6H).

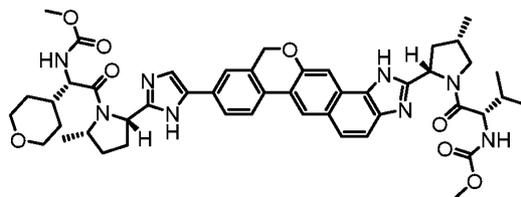
Пример FO.



Метил-[(2S,3R)-1-((2S,4S)-4-((диформетокси)метил)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и заменяя (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((диформетокси)метил)-пирролидин-2-карбоновой кислотой. (0,079 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₆H₅₄F₂N₈O₉: 900,40; наблюдали [M+1]⁺: 901,78.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,61 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,06-7,95 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,71-7,57 (m, 2H), 6,47 (t, 2H), 5,50-5,39 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,42-4,24 (m, 2H), 4,19-4,03 (m, 3H), 3,86-3,72 (m, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,28 (s, 2H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,44-2,14 (m, 4H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,56 (d, 2H), 1,30 (d, 1H), 1,12 (d, 2H), 1,06 (dd, 2H), 0,99 (d, 2H), 0,89 (d, 2H).

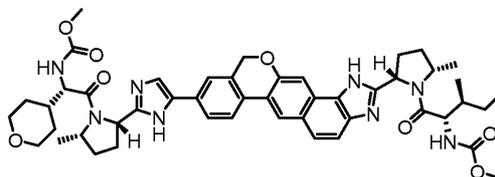
Пример FP.



Метил-[(2S)-1-((2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил]-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и заменяя (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой, и заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой. (0,005 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₇H₅₆N₈O₈: 860,42; наблюдали [M+1]⁺: 861,90.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,62 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,06-7,93 (m, 1H), 7,90-7,73 (m, 3H), 7,68-7,58 (m, 2H), 5,40-5,26 (m, 2H), 5,18-5,09 (m, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,31-4,15 (m, 3H), 4,04-3,83 (m, 3H), 3,79-3,60 (m, 6H), 3,56-3,42 (m, 2H), 2,80-2,45 (m, 5H), 2,42-2,19 (m, 3H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,74 (d, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,48-1,33 (m, 3H), 1,30-1,17 (m, 4H), 1,05-0,75 (m, 7H).

Пример FQ.

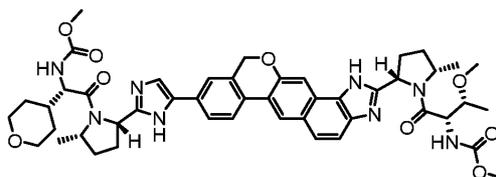


Метил-[(1S)-2-((2S,5S)-2-(5-((2S,5S)-1-((2S,3S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилпентаноил)-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусной кислотой. (0,094 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₈H₅₈N₈O₈: 874,44; наблюдали [M+1]⁺: 875,81.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,39 (t, 1H), 8,21-7,24 (m, 8H), 5,71-5,33 (m, 2H), 5,30-5,01 (m, 3H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,45-4,13 (m, 3H), 4,06-3,71 (m, 4H), 3,67 (s, 4H), 3,51-3,38 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,08-

2,94 (m, 1H), 2,91-2,55 (m, 2H), 2,53-2,07 (m, 5H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,87-1,66 (m, 3H), 1,56 (dd, 5H), 1,43-1,22 (m, 3H), 1,19-1,08 (m, 2H), 1,06-0,92 (m, 3H), 0,90-0,72 (m, 3H).

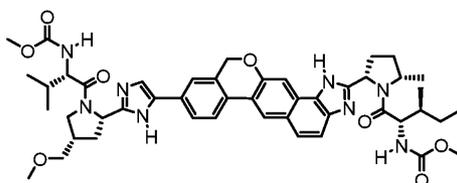
Пример FR.



Метил-[(1S)-2-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3R)-3-метокси-2-[(метоксикарбонил)амино]-бутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусной кислотой. (0,089 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₇H₅₆N₈O₉: 876,42; наблюдали [M+1]⁺: 877,81.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,52-8,28 (m, 1H), 8,21-7,82 (m, 3H), 7,81-7,28 (m, 6H), 5,88-5,67 (m, 1H), 5,51-5,02 (m, 4H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,55-4,33 (m, 2H), 4,31-4,13 (m, 2H), 4,04-3,77 (m, 4H), 3,75-3,54 (m, 5H), 3,40 (s, 2H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,98-2,67 (m, 2H), 2,64-2,44 (m, 2H), 2,40-2,09 (m, 4H), 2,06-1,87 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,56 (dd, 5H), 1,43-1,00 (m, 8H).

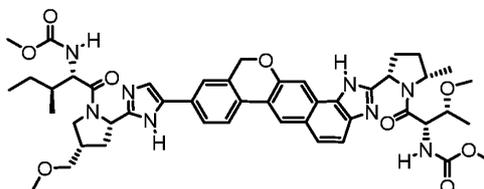
Пример FS.



Метил-{(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил}карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислотой и заменяя (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой, и заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой. (0,119 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₇H₅₈N₈O₈: 862,44; наблюдали [M+1]⁺: 863,87.

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,60 (s, 1H), 8,31-8,13 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 5,38-5,15 (m, 4H), 4,41-4,15 (m, 4H), 3,78 (s, 1H), 3,72-3,48 (m, 7H), 3,41 (s, 3H), 2,92-2,72 (m, 2H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,52-2,29 (m, 3H), 2,13-1,96 (m, 3H), 1,91-1,69 (m, 2H), 1,64 (d, 3H), 1,32-1,13 (m, 3H), 1,07-0,75 (m, 12H).

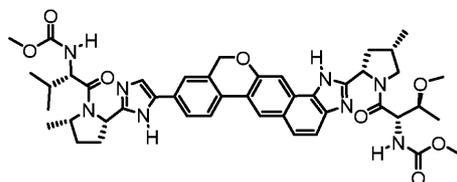
Пример FT.



Метил-{(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3R)-3-метокси-2-[(метоксикарбонил)амино]-бутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил}карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислотой, и заменяя (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой, и заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентановой кислотой. (0,118 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₇H₅₈N₈O₉: 878,43; наблюдали [M+1]⁺: 879,86.

^1H ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ 8,52 (s, 1H), 8,23-8,07 (m, 1H), 7,99-7,72 (m, 2H), 7,68-7,55 (m, 1H), 5,30-5,24 (m, 1H), 4,81 (s, 8H), 4,61-4,18 (m, 3H), 4,14-4,00 (m, 6H), 3,95-3,76 (m, 1H), 3,72-3,47 (m, 3H), 3,37 (d, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,86-2,68 (m, 1H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,50-2,27 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,99 (s, 9H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,57 (d, 1H), 1,49-1,33 (m, 1H), 1,21 (t, 10H), 1,16-1,02 (m, 2H), 0,92-0,78 (m, 2H).

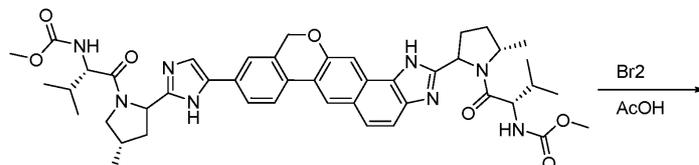
Пример FU.



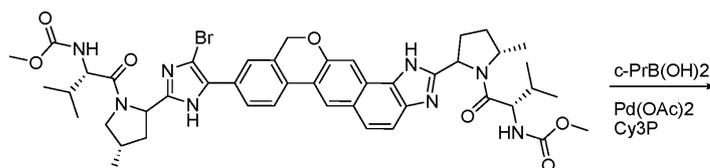
Метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3S)-3-метокси-2-[(метоксикарбонил)амино]-бутаноил}-4-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат синтезировали аналогичным образом, как в примере DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой, и заменяя (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой, и заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (2S,3S)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой. (0,065 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_8$: 834,41; наблюдали $[\text{M}+1]^+$: 835,89.

^1H ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ 8,62 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,09-7,92 (m, 2H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 5,41-5,27 (m, 3H), 5,21-5,13 (m, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,49-4,35 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 4,19-4,06 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,66 (s, 4H), 3,55 (t, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,66-2,46 (m, 2H), 2,44-2,23 (m, 3H), 2,08-1,88 (m, 3H), 1,55 (d, 2H), 1,27 (d, 3H), 1,22-1,17 (m, 1H), 1,14 (d, 2H), 1,07 (d, 1H), 1,02 (d, 1H), 0,98 (d, 2H), 0,87 (d, 2H).

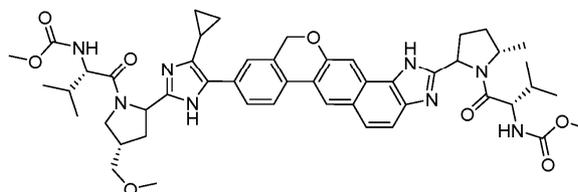
Пример FV.



метил-{(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат



метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(4-бром-5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат



метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(4-циклопропил-5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат

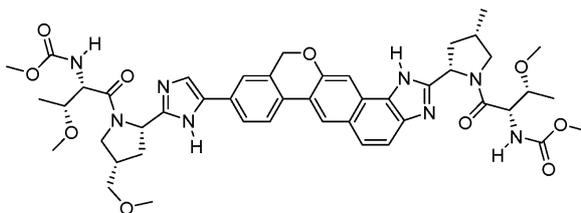
Метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(4-бром-5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат. К раствору метил-{(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (0,06 г, 0,07 ммоль) в

АсОН (1,0 мл) добавляли бром (0,004 мл, 0,08 ммоль) в АсОН (0,4 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенное масло очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 10→65% MeCN/H₂O (0,1% ТФУ)). Целевые фракции комбинировали, подщелачивали водным бикарбонатом натрия и экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(4-бром-5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата (0,04 г, 54%). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₆H₅₅BrN₈O₈: 926,33 (M⁺); обнаружено: 927,17 (M+H⁺).

Метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(4-циклопропил-5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат. К раствору метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(4-бром-5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата (0,04 г, 0,036 ммоль) в толуоле (0,75 мл) добавляли ц-пропилбороновую кислоту (0,006 г, 0,08 ммоль), ацетат палладия (0,005 г, 0,007 ммоль), трициклогексилфосфин тетрафторборат (0,005 г, 0,014 ммоль) и фосфат калия (водный, 2 М, 0,075 мл, 0,15 ммоль). Раствор дегазировали аргоном в течение 5 мин и нагревали до 100°C (внешне, масляная баня) в течение 20 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли CH₂Cl₂ и промывали водой. Водный слой обратно экстрагировали CH₂Cl₂/MeOH (2x). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное масло очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 10→50% MeCN/H₂O (0,1% ТФУ)). Целевые фракции комбинировали и концентрировали при пониженном давлении с удалением летучих органических веществ. Добавление водного бикарбоната натрия с перемешиванием привело к выпадению осадка в виде белого твердого вещества. Указанный осадок фильтровали через мембранный фильтр и промывали водой. В результате высушивания при пониженном давлении получали метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(4-циклопропил-5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат (0,01 г, 42%). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₉H₆₀N₈O₈: 888,45 (M⁺); обнаружено: 889,86 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ (смесь ротамеров) 8,38 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,73-7,60 (m, 2H), 7,53-7,42 (m, 1H), 5,33-5,16 (m, 3H), 4,38-4,27 (m, 1H), 4,26-4,14 (m, 2H), 4,14-4,00 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,65-2,47 (m, 2H), 2,37-2,16 (m, 2H), 2,16-1,91 (m, 5H), 1,48 (d, 3H), 1,18 (d, 2H), 1,09-0,94 (m, 5H), 0,91 (d, 3H), 0,89-0,84 (m, 2H), 0,82 (d, 3H), 0,65 (s, 1H).

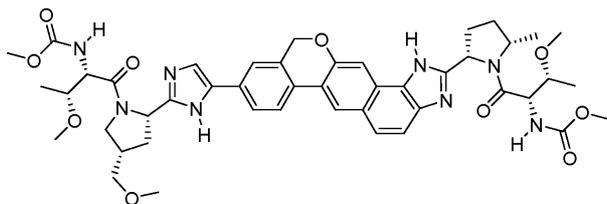
Пример FW.



Метил-{(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил}карбамат. Согласно примеру DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислотой, (1R,3S)-2-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-3-метилциклопентанкарбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и с использованием 2 эквивалентов (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислоты, получали метил-{(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил}карбамат (0,08 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисление для C₄₆H₅₆N₈O₁₀: 880,41 (M⁺); обнаружено: 882,11 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ (смесь ротамеров) 8,21 (d, 1H), 7,91-7,72 (m, 2H), 7,70-7,33 (m, 4H), 7,33-7,11 (m, 2H), 5,24-5,13 (m, 1H), 5,13-4,91 (m, 3H), 4,45-4,29 (m, 2H), 4,26-3,97 (m, 3H), 3,57 (s, 6H), 3,50-3,37 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,19-3,10 (m, 7H), 2,62-2,45 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,09-1,74 (m, 4H), 1,14 (d, 3H), 1,11-0,97 (m, 6H).

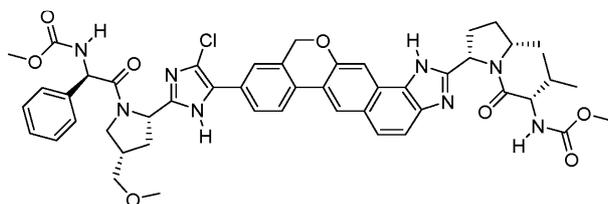
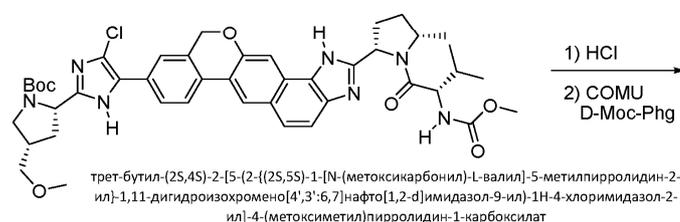
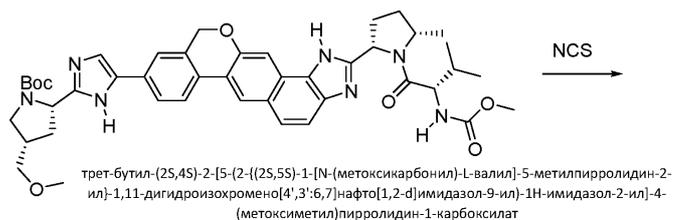
Пример FX.



Метил-{(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил} карбамат. Согласно примеру DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислотой, (1R,3S)-2-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-3-метилциклопентанкарбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и с использованием 2 эквивалентов (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислоты, получали метил-{(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил} карбамат (0,14 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисленно для C₄₆H₅₆N₈O₁₀: 880,41 (M⁺); обнаружено: 881,85 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ (смесь ротамеров) 8,40-8,22 (m, 2H), 8,07-7,84 (m, 2H), 7,83-7,25 (m, 6H), 5,75 (s, 1H), 5,29-5,07 (m, 4H), 4,42 (d, 2H), 4,32-4,12 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,75-3,44 (m, 9H), 3,41-3,32 (m, 4H), 3,26-3,19 (m, 4H), 2,72-2,35 (m, 4H), 2,35-1,87 (m, 5H), 1,55 (d, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,13 (d, 5H).

Пример FY.



метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(4-хлор-5-(2-[(2S,5S)-1-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамат

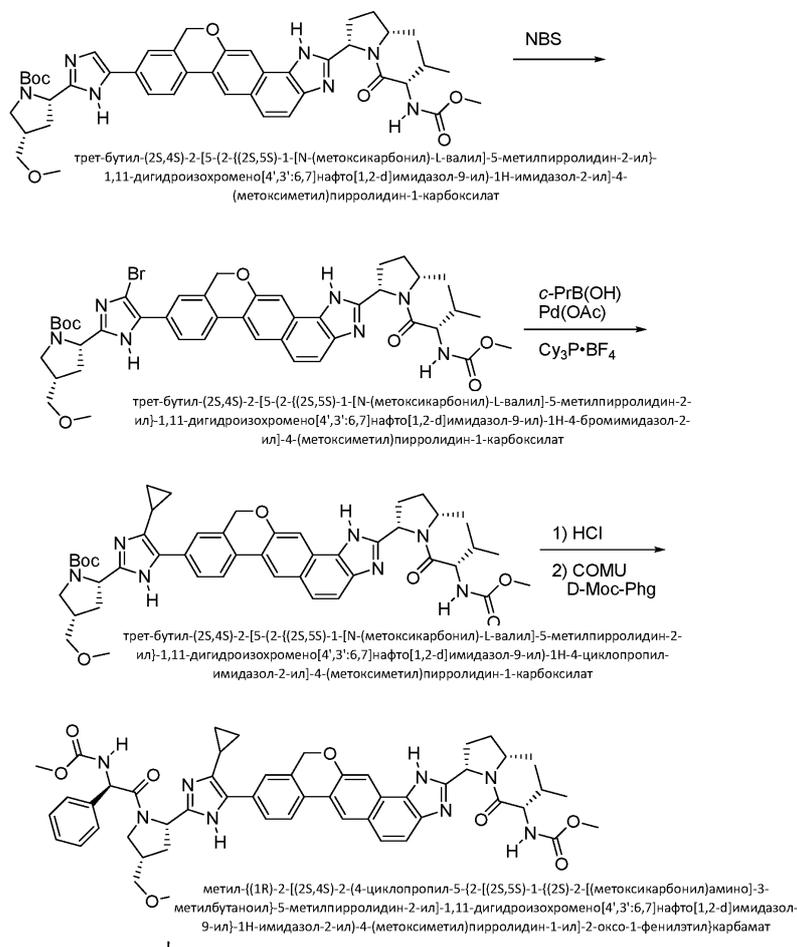
трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-4-хлоримидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,1 г, 0,12 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (0,02 г, 0,16 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем нагревали до 45°C в течение 4 ч. Раствор очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 10→68% MeCN/H₂O (0,1% ТФУ)). Целевые фракции разбавляли EtOAc и промывали смесью 1:1 водного бикарбоната натрия и солевого раствора. Водные слои обратно экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-

метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-4-хлоримидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,09 г, 87%). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисление для C₄₄H₅₂ClN₇O₇: 825,36 (M⁺); обнаружено: 827,13 (M+H⁺).

Метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(4-хлор-5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат. К раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-4-хлоримидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (0,09 г, 0,11 ммоль) в смеси CH₂Cl₂ (1,5 мл) и метанола (0,25 мл) добавляли HCl (в диоксанах, 4 М, 0,8 мл, 3,20 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество суспендировали в CH₂Cl₂ (1,5 мл) и добавляли (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусную кислоту (0,04 г, 0,17 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,07 мл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -40°C (MeCN/CO₂ баня) и добавляли COMU (0,07 г, 0,18 ммоль). Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин, и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ и промывали водным бикарбонатом натрия. Водный слой обратно экстрагировали CH₂Cl₂ и объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенное масло очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 10→58% MeCN/H₂O (0,1% ТФУ)). Целевые фракции разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором. Водный слой обратно экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный материал лиофилизировали из MeCN и воды с получением метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(4-хлор-5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата (0,09 г, 90%). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисление для C₄₉H₅₃ClN₈O₈: 916,37 (M⁺); обнаружено: 918,28 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ (смесь ротамеров) 8,43 (s, 1H), 8,18-7,94 (m, 2H), 7,90-7,78 (m, 1H), 7,77-7,55 (m, 3H), 7,53-7,29 (m, 4H), 7,13-6,95 (m, 1H), 5,49-5,30 (m, 2H), 5,31-5,13 (m, 2H), 5,12-5,00 (m, 1H), 4,40-4,08 (m, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,72-3,61 (m, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,57 (s, 2H), 2,50-2,00 (m, 7H), 2,00-1,84 (m, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,10 (d, 2H), 1,07-0,73 (m, 7H).

Пример FZ.



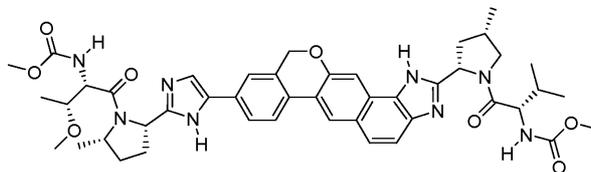
трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-4-бромимидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,3 г, 0,38 ммоль) в ДМФА (3,8 мл) при 0°C добавляли N-бромсукцинимид (0,067 г, 0,38 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Раствор очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 10→65% MeCN/H₂O (0,1% ТФУ)). Целевые фракции разбавляли EtOAc и промывали смесью 1:1 водного бикарбоната натрия и солевого раствора. Водные соли обратно экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-4-бромимидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,33 г, 99%). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисленно для C₄₄H₅₂BrN₇O₇: 869,31 (M⁺); обнаружено: 871,61 (M+H⁺).

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-4-циклопропил-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-4-бромимидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,23 ммоль) в толуоле (2,5 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (0,04 г, 0,47 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,03 г, 0,05 ммоль), трициклогексилфосфин тетрафторборат (0,04 г, 0,12 ммоль) и фосфат калия (водным, 2 M, 0,40 мл, 0,80 ммоль). Суспензию дегазировали аргоном в течение 5 мин и нагревали до 100°C (внешнее, масляная баня) в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью коллоночной хроматографии (SiO₂, от 0 до 30% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-4-циклопропил-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,13 г, 67%). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисленно для C₄₇H₅₇N₇O₇: 831,43 (M⁺); обнаружено: 832,62 (M+H⁺).

Метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(4-циклопропил-5-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат. К раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-4-циклопропил-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (0,13 г, 0,15 ммоль) в смеси CH₂Cl₂ (3,0 мл) и метанола (0,25 мл) добавляли HCl (в диоксанах, 4 M, 1,1 мл, 4,40 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество суспендировали в CH₂Cl₂ (3,0 мл) и добавляли (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусную кислоту (0,05 г, 0,23 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,57 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -40°C (MeCN/CO₂ bath) и добавляли SOMU (0,11 г, 0,25 ммоль). Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ и промывали водным бикарбонатом натрия. Водный слой обратно экстрагировали CH₂Cl₂, и объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенное масло очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 10→58% MeCN/H₂O (0,1% ТФУ)). Целевые фракции комбинировали с MeOH и концентрировали с удалением летучих веществ. Полученный раствор подщелачивали водным бикарбонатом натрия (нас). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, фильтровали (нейлоновый мембранный фильтр (0,45 мкм)) и промывали водой. Твердые вещества сушили в вакууме с получением метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(4-циклопропил-5-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата (0,05 г, 38%). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисленные для C₅₂H₅₈N₈O₈: 922,44 (M⁺); обнаружено: 923,69 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ (смесь ротамеров) 8,28 (s, 2H), 7,93 (s, 2H), 7,74-7,52 (m, 3H), 7,52-7,32 (m, 3H), 7,27-7,07 (m, 4H), 5,48-5,38 (m, 2H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,67- 3,48 (m, 4H), 3,42-3,34 (m, 6H), 3,06 (s, 3H), 2,43-2,16 (m, 4H), 2,16-1,61 (m, 8H), 1,55-1,32 (m, 3H), 1,02-0,50 (m, 11H).

Пример GA.

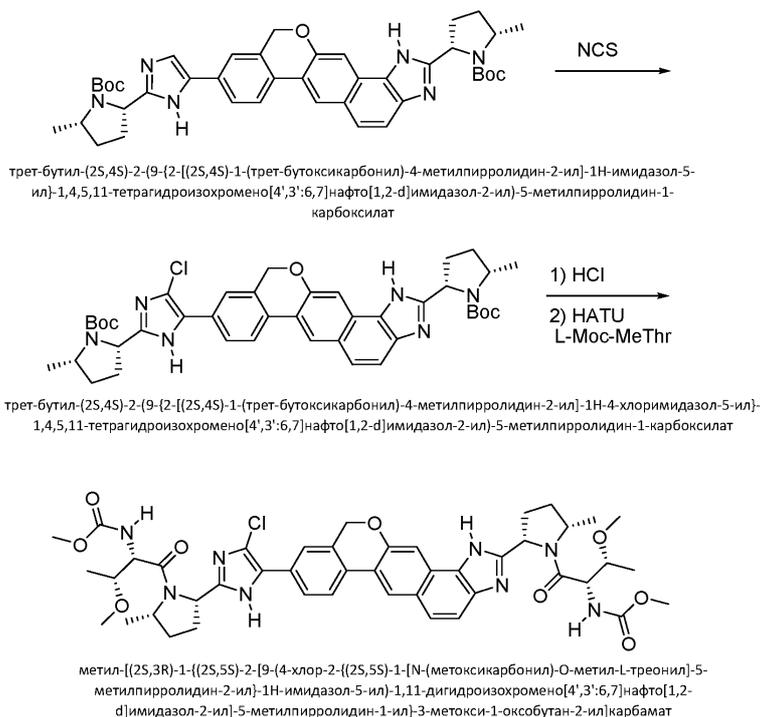


Метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата

метилпирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-ил}-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат. Согласно примеру DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой, (1R,3S)-2-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-3-метилциклопентанкарбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбонил-амино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой, получали метил-[(2S)-1-((2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат (0,12 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисление для C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,41 (M⁺); обнаружено: 835,47 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ (смесь ротамеров) 8,29 (s, 2H), 8,02-7,71 (m, 3H), 7,71-7,20 (m, 5H), 5,52 (s, 1H), 5,31-4,98 (m, 4H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,56-4,04 (m, 5H), 3,74 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,59-3,44 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,65-2,28 (m, 4H), 2,27-1,82 (m, 5H), 1,53-1,44 (m, 2H), 1,26 (s, 1H), 1,21 (d, 3H), 1,18-1,06 (m, 3H), 1,03-0,77 (m, 6H).

Пример GB.



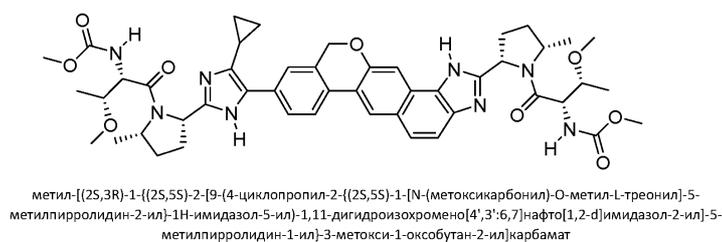
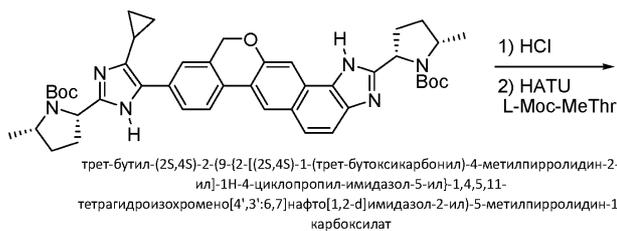
трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат. Согласно примеру DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту и (1R,3S)-2-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-3-метилциклопентанкарбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой, и пропуская последнюю стадию, получали трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (0,83 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисленно для C₄₁H₄₈N₆O₅: 704,37 (M⁺); обнаружено: 705,52 (M+H⁺).

трет-Бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-4-хлоримидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (0,15 г, 0,21 ммоль) в ДМФА (2,2 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (0,04 г, 0,28 ммоль). Полученный раствор нагревали до 45°C в течение 3 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водным LiCl (5%, 2x). Водные слои обратно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенное масло очищали с помощью коллоночной хроматографии (SiO₂, от 50 до 100% EtOAc (5% MeOH)/Гексаны) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-4-хлоримидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (0,13 г, 86%). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисление для C₄₁H₄₇ClN₆O₅: 738,33 (M⁺); обнаружено: 739,84 (M+H⁺).

Метил-[(2S,3R)-1-[(2S,5S)-2-[9-(4-хлор-2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1Н-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил]карбамат. К раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1Н-4-хлоримидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (0,14 г, 0,19 ммоль) в смеси CH_2Cl_2 (2,0 мл) и метанола (0,5 мл) добавляли HCl (в диоксанах, 4 М, 1,3 мл, 5,20 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 40 °С в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество суспендировали в CH_2Cl_2 (2,0 мл), и добавляли (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (0,04 г, 0,23 ммоль), HATU (0,08 г, 0,22 ммоль) и диизопротилэтиламин (0,1 мл, 0,57 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 с. Реакционную смесь разбавляли ДМФА и концентрировали. Неочищенное масло очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 1→60% MeCN/ H_2O (0,1% ТФУ)). Целевые фракции комбинировали с MeOH и концентрировали с удалением летучих веществ. Полученный раствор подщелачивали водным бикарбонатом натрия (нас). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, фильтровали (нейлоновый мембранный фильтр (0,45 мкм)), и промывали водой. Твердое вещество сушили в вакууме с получением метил-[(2S,3R)-1-[(2S,5S)-2-[9-(4-хлор-2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1Н-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил]карбамата (0,05 г, 62%). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисленно для $\text{C}_{45}\text{H}_{53}\text{ClN}_8\text{O}_9$: 884,36 (M^+); обнаружено: 886,33 ($\text{M}+\text{H}^+$).

¹H ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ (смесь ротамеров) 8,35 (s, 1H), 8,10-7,87 (m, 2H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,77-7,57 (m, 2H), 7,57-7,45 (m, 1H), 5,77-5,63 (m, 1H), 5,51-5,42 (m, 1H), 5,24-5,06 (m, 2H), 4,98-4,86 (m, 1H), 4,70-4,51 (m, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,21-4,06 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,32-3,27 (m, 3H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,27 (d, 6H), 1,84 (s, 1H), 1,48 (d, 2H), 1,42 (d, 2H), 1,29-0,89 (m, J= 31,3,29,3, 19,7 Гц, 9H).

Пример GC.



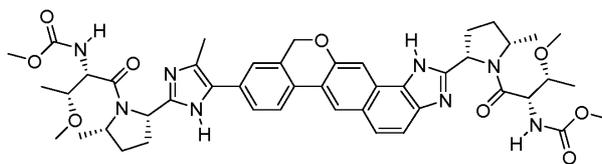
трет-Бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1Н-4-циклопропил-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат. Согласно примеру FZ, заменяя трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1Н-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилатом, получили трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1Н-4-циклопропил-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (0,27 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисление для $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_5$: 744,40 (M^+); обнаружено: 745,46 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Метил-[(2S,3R)-1-[(2S,5S)-2-[9-(4-циклопропил-2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1Н-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил]карбамат. К раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1Н-4-хлоримидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (0,27 г, 0,36 ммоль) в смеси CH_2Cl_2 (3,5 мл) и метанола (0,5 мл) добавляли HCl (в диоксанах, 4 М, 2,7 мл, 10,80 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 40 °С в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество суспендировали в CH_2Cl_2 (2,0 мл) и добавляли (2S,3R)-

3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (0,17 г, 0,91 ммоль), НАТУ (0,35 г, 0,91 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,5 мл, 2,86 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДМФА и концентрировали. Неочищенное масло очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 10→45% MeCN/H₂O (0,1% ТФУ)). Целевые фракции разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором. Водный слой обратно экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный материал лиофилизировали из MeCN и воды с получением метил-[(2S,3R)-1-[(2S,5S)-2-[9-(4-циклопропил-2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил]карбамата (0,16 г, 48%). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисленно для C₄₈H₅₈N₈O₉: 890,43 (M⁺); обнаружено: 891,88 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ (смесь ротамеров) 8,41 (s, 1H), 8,13-7,93 (m, 2H), 7,91-7,79 (m, 1H), 7,78-7,40 (m, 3H), 5,85-5,68 (m, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,33-5,14 (m, 3H), 5,09-4,92 (m, 1H), 4,78-4,59 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 2H), 4,31-4,11 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,74-3,48 (m, 6H), 3,41-3,32 (m, 3H), 2,75-2,39 (m, 3H), 2,38-1,79 (m, 7H), 1,55 (d, 2H), 1,47 (d, 2H), 1,33-1,03 (m, 9H), 0,98 (s, 3H), 0,81 (s, 2H), 0,66 (s, 1H).

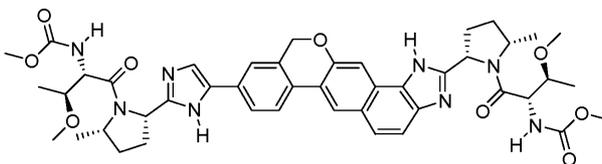
Пример GD.



Метил-[(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-4-метил-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат. Согласно примеру GC, заменяя метилбороновой кислотой циклопропилбороновую кислоту, получали метил-[(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-4-метил-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат (0,08 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисленно для C₄₆H₅₆N₈O₉: 864,42 (M⁺); обнаружено: 865,91 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ (смесь ротамеров) 8,40 (s, 1H), 8,14-7,85 (m, 2H), 7,78-7,34 (m, 4H), 5,78 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,30-5,13 (m, 3H), 5,11-4,96 (m, 1H), 4,79-4,58 (m, 2H), 4,48-4,30 (m, 2H), 4,30-4,13 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,73-3,50 (m, 6H), 3,42-3,32 (m, 4H), 2,57-2,03 (m, 9H), 2,03-1,76 (m, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,47 (d, 2H), 1,39-0,99 (m, 10H).

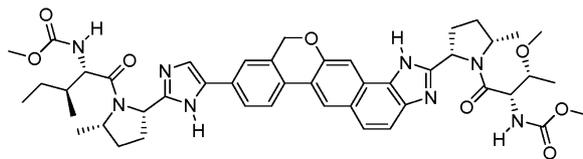
Пример GE



Метил-[(2S,3S)-3-метокси-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-аллотреонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат. Согласно примеру DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту и (1R,3S)-2-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-3-метилциклопентанкарбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой, и заменяя (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту 2-мя эквивалентами (2S,3S)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислоты, получали метил-[(2S,3S)-3-метокси-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-аллотреонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат (0,27 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисленно для C₄₅H₅₄N₈O₉: 850,40 (M⁺); обнаружено: 851,80 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ (смесь ротамеров) 8,43-8,29 (m, 1H), 8,12-7,90 (m, 2H), 7,87-7,61 (m, 3H), 7,61-7,32 (m, 3H), 5,74 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,24-5,09 (m, 2H), 4,76-4,60 (m, 1H), 4,46-4,30 (m, 2H), 4,31-4,12 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,80-3,60 (m, 4H), 3,60-3,44 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,97-2,63 (m, 2H), 2,62-2,35 (m, 2H), 2,35-1,78 (m, 6H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,50 (d, 1H), 1,42 (d, 1H), 1,35-1,04 (m, 10H).

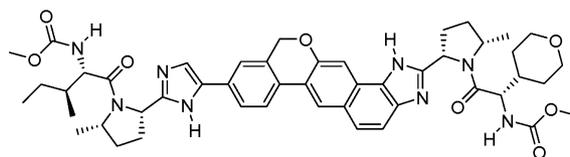
Пример GF.



Метил-((2S,3S)-1-((2S,5S)-2-(5-{2-((2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-((метоксикарбонил)амино)бутаноил)-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат. Согласно примеру DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (1R,3S)-2-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-3-метилциклопентанкарбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой, получали метил-((2S,3S)-1-((2S,5S)-2-(5-{2-((2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-((метоксикарбонил)амино)бутаноил)-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (0,14 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисленно для C₄₆H₅₆N₈O₈: 848,42 (M⁺); обнаружено: 849,80 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ (смесь ротамеров) 8,43-8,14 (m, J=14,6 Гц, 2H), 8,09-7,75 (m, 3H), 7,75-7,24 (m, 5H), 5,80-5,64 (m, 1H), 5,38-4,95 (m, 4H), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,31-4,09 (m, J=20,2, 7,7 Гц, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,72-3,54 (m, J=20,5 Гц, 4H), 3,37 (s, 2H), 2,94-2,64 (m, J=51,0 Гц, 2H), 2,63-2,37 (m, J=35,2 Гц, 2H), 2,37-2,01 (m, 4H), 2,00-1,83 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 1H), 1,67-1,51 (m, J=6,6 Гц, 3H), 1,47 (d, J=6,6 Гц, 2H), 1,35-1,00 (m, 7H), 1,00-0,69 (m, 7H).

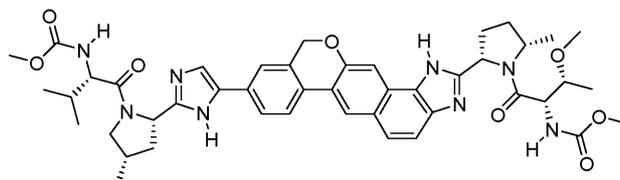
Пример GG.



Метил-((2S,3S)-1-((2S,5S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат. Согласно примеру DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой, (1R,3S)-2-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-3-метилциклопентанкарбоновую кислоту (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусной кислотой, получали метил-((2S,3S)-1-((2S,5S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (0,07 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисление для C₄₈H₅₈N₈O₈: 874,44 (M⁺); обнаружено: 876,07 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ (смесь ротамеров) 8,33-8,10 (m, 2H), 8,04-7,68 (m, 3H), 7,68-7,16 (m, 5H), 5,49 (s, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 5,20-4,91 (m, 3H), 4,73-4,61 (m, 1H), 4,25-4,01 (m, 3H), 3,98-3,65 (m, 4H), 3,57 (d, 3H), 3,36-3,24 (m, 1H), 3,17-2,97 (m, 1H), 2,91-2,58 (m, 2H), 2,57-1,76 (m, 9H), 1,52 (d, 3H), 1,41 (d, 3H), 1,28-0,93 (m, 5H), 0,93-0,56 (m, 7H).

Пример GH.

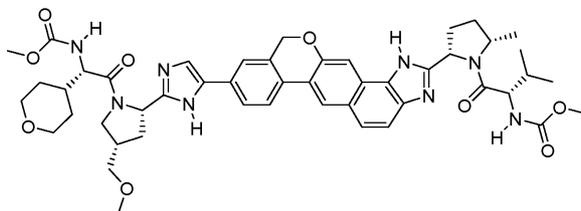


Метил-((2S)-1-((2S,4S)-2-(5-{2-((2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-((метоксикарбонил)амино)бутаноил)-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат. Согласно примеру DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой, (1R,3S)-2-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-3-метилциклопентанкарбоновую кислоту (2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой, получали метил-((2S)-1-((2S,4S)-2-(5-{2-((2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-((метоксикарбонил)амино)бутаноил)-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (0,07 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисление для C₄₆H₅₆N₈O₈: 848,42 (M⁺); обнаружено: 849,80 (M+H⁺).

бутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат (0,16 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисленно для C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,41 (M⁺); обнаружено: 835,86 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ (смесь ротамеров) 8,23-8,09 (m, 1H), 7,94-7,68 (m, 3H), 7,67-7,13 (m, 6H), 5,70-5,56 (m, 1H), 5,23-5,13 (m, 1H), 5,12-4,91 (m, 4H), 4,25-4,08 (m, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,66-3,52 (m, 5H), 3,39-3,25 (m, 3H), 3,18 (s, 1H), 2,45-2,07 (m, 4H), 2,03-1,73 (m, 3H), 1,47 (d, 2H), 1,25-0,98 (m, 8H), 0,94-0,81 (m, 4H), 0,79 (d, 3H).

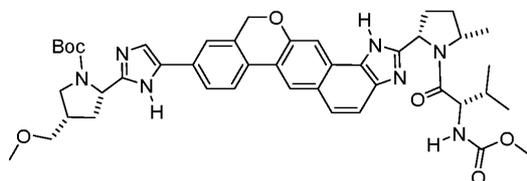
Пример GI.



Метил-[(2S)-1-[(2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат. Согласно примеру DX, заменяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислотой, (1R,3S)-2-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-3-метилциклопентанкарбоновую кислоту (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусной кислотой, получали метил-[(2S)-1-[(2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат (0,06 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычисленно для C₄₈H₅₈N₈O₉: 890,43 (M⁺); обнаружено: 891,81 (M+H⁺).

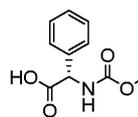
¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ (смесь ротамеров) 8,50 (s, 1H), 8,17-8,01 (m, 2H), 7,88 (t, 1H), 7,83-7,74 (m, 2H), 7,74-7,63 (m, 1H), 7,62-7,48 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 5,26-5,08 (m, 4H), 4,33-4,12 (m, 3H), 4,05 (d, 1H), 3,90-3,76 (m, 2H), 3,67 (d, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,54-3,39 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,60-2,17 (m, 5H), 2,06-1,76 (m, 5H), 1,53 (d, 2H), 1,48-1,17 (m, 5H), 1,15 (d, 1H), 0,98 (dd, 2H), 0,86 (d, 2H), 0,77 (d, 2H).

Пример GJ.

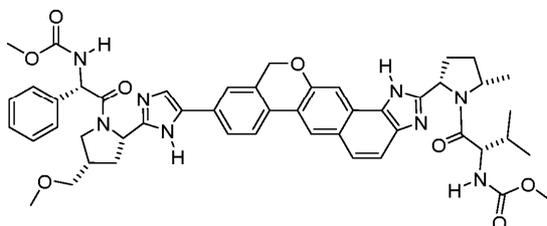


трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат

1. HCl
2. COMU, DIPEA, 1 ДМФА



(S)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусная кислота

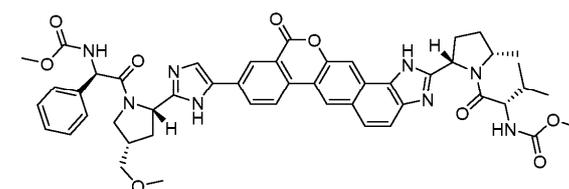
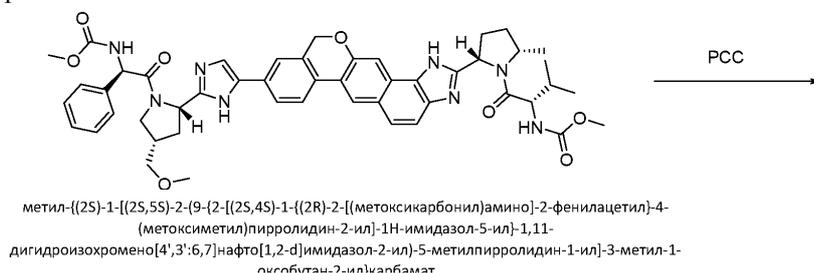


Метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат

Метил-[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат: согласно примеру CY, заменяя (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусную кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислотой, COMU на DMTMM и диизопропилэтиламин на N-метилморфолин, получали

метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат (0,16 г). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₉H₅₄N₈O₈: 882,41; наблюдали [M+1]⁺: 883,77.

Пример GK.

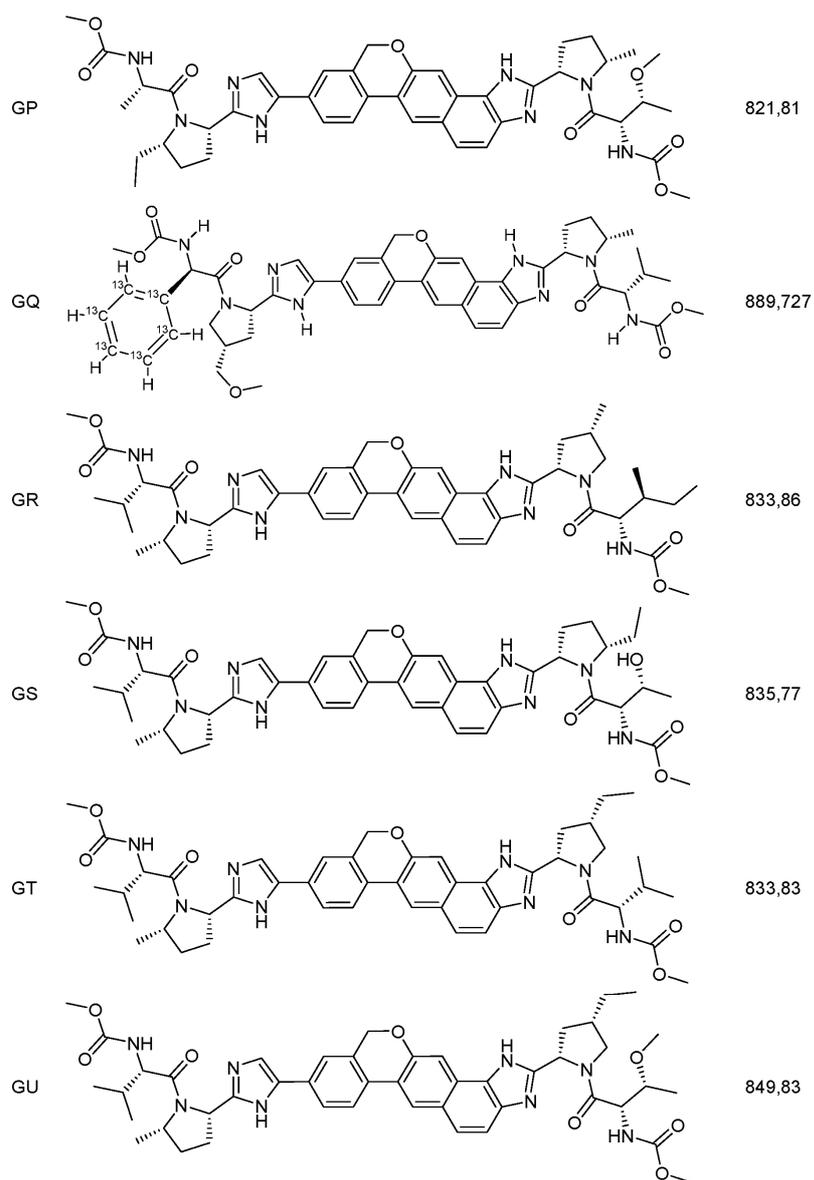


Метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-11-оксо-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат. К раствору метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (0,19 г, 0,22 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли хлорхромат пиридиния (0,48 г, 2,21 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь разбавляли MeOH и фильтровали. Фильтрат разбавляли CH₂Cl₂ и промывали водой и водным бикарбонатом натрия (насыщенным). Водные слои обратно экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное масло очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 10→55% MeCN/H₂O (0,1% ТФУ)). Целевые фракции комбинировали и концентрировали при пониженном давлении с удалением летучих органических веществ. Добавление водного бикарбоната натрия с перемешиванием приводило к осаждению белого твердого вещества. Осадок фильтровали через мембранный фильтр и промывали водой. В результате высушивания при пониженном давлении получали метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-11-оксо-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат (0,08 г, 39%). ЖХ-МС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₉H₅₂N₈O₉: 896,39 (M⁺); обнаружено: 897,72 (M+H⁺).

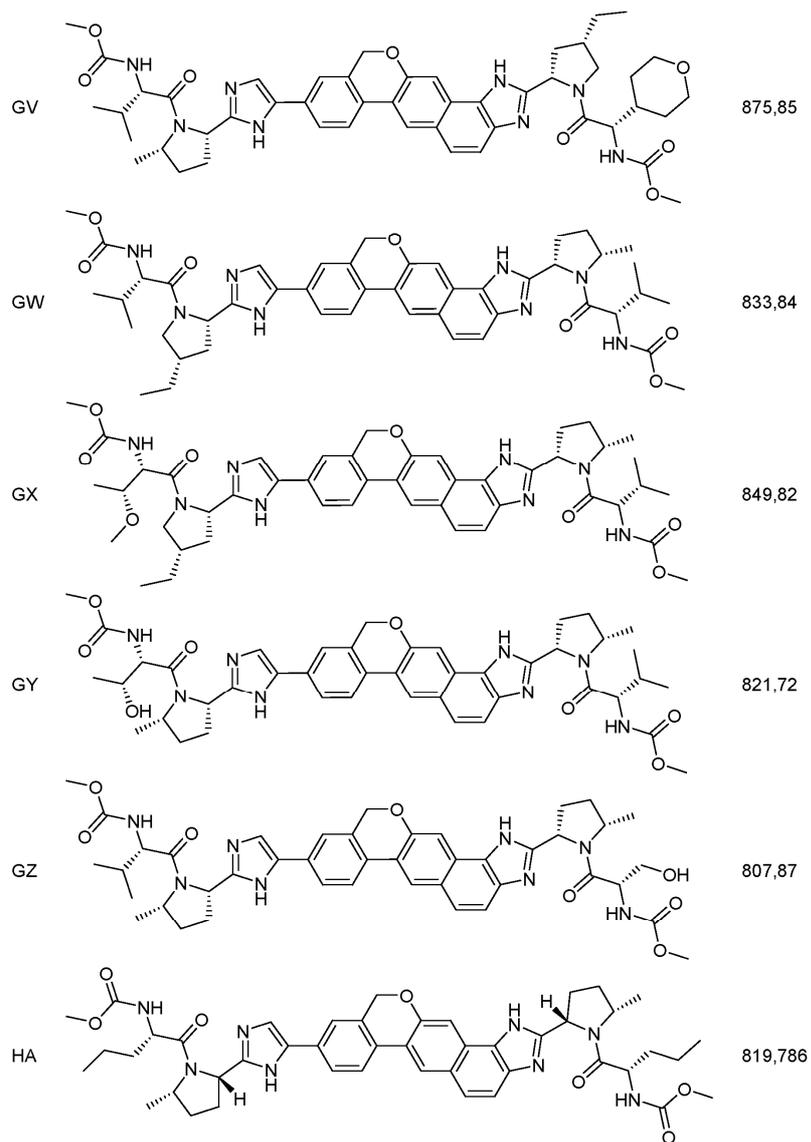
Примеры GL-IY.

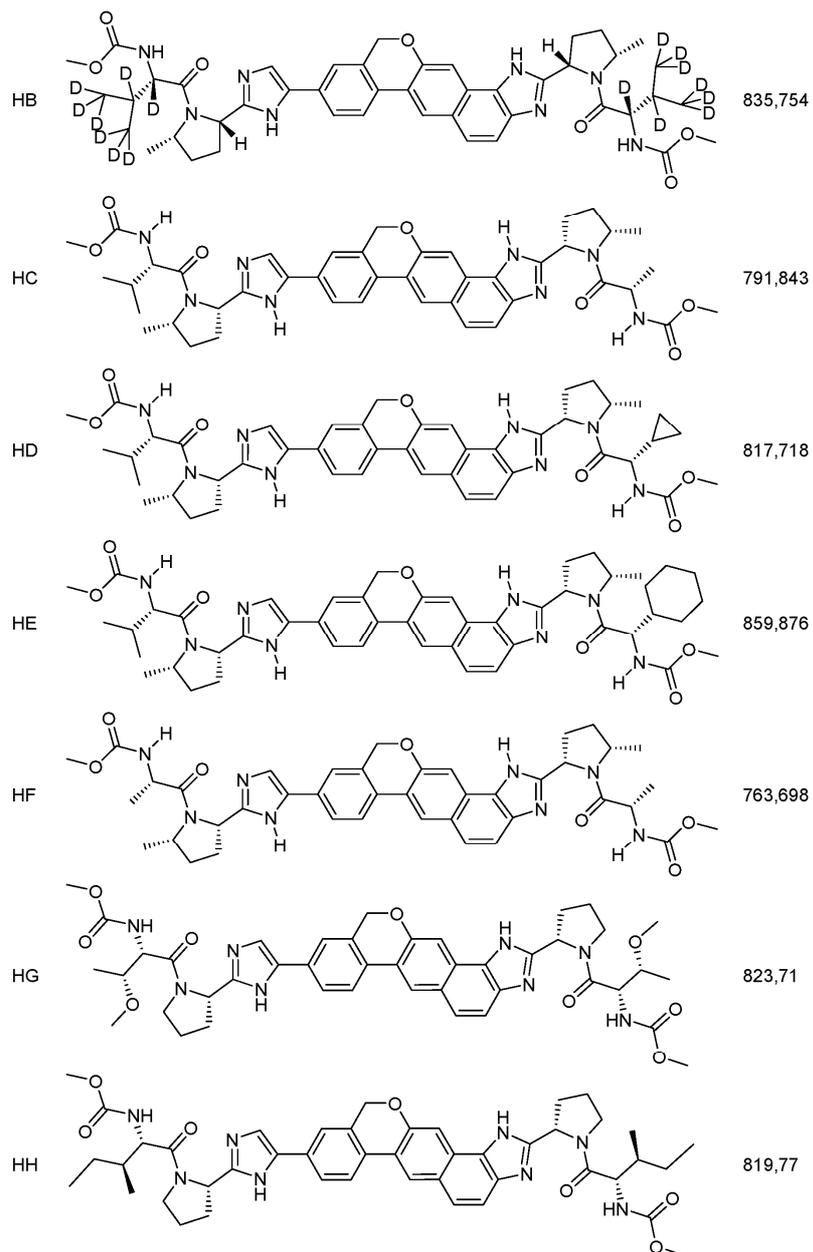
При помощи способов, аналогичных способам, представленным в настоящем описании, получали следующие соединения согласно настоящему изобретению.

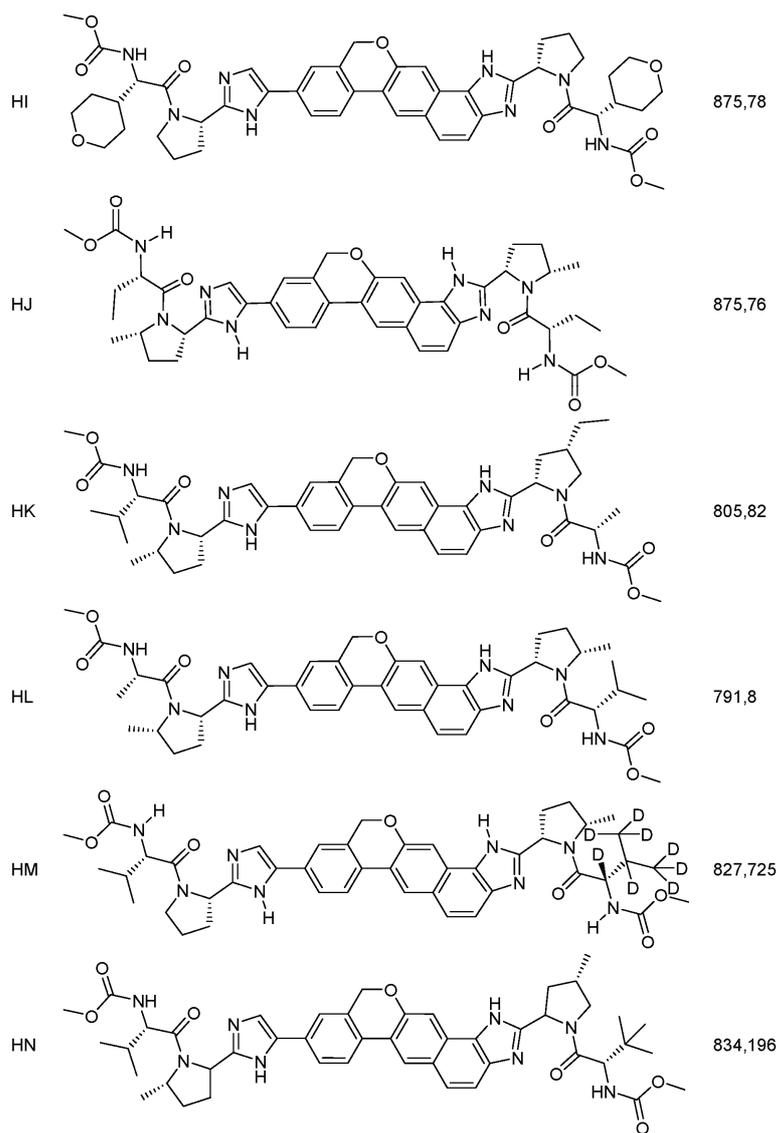
Пр.	Структура	ЖХМС (наблюдали (M+H) ⁺)
GL		833,79
GM		833,86
GN		887,798
GO		849,9

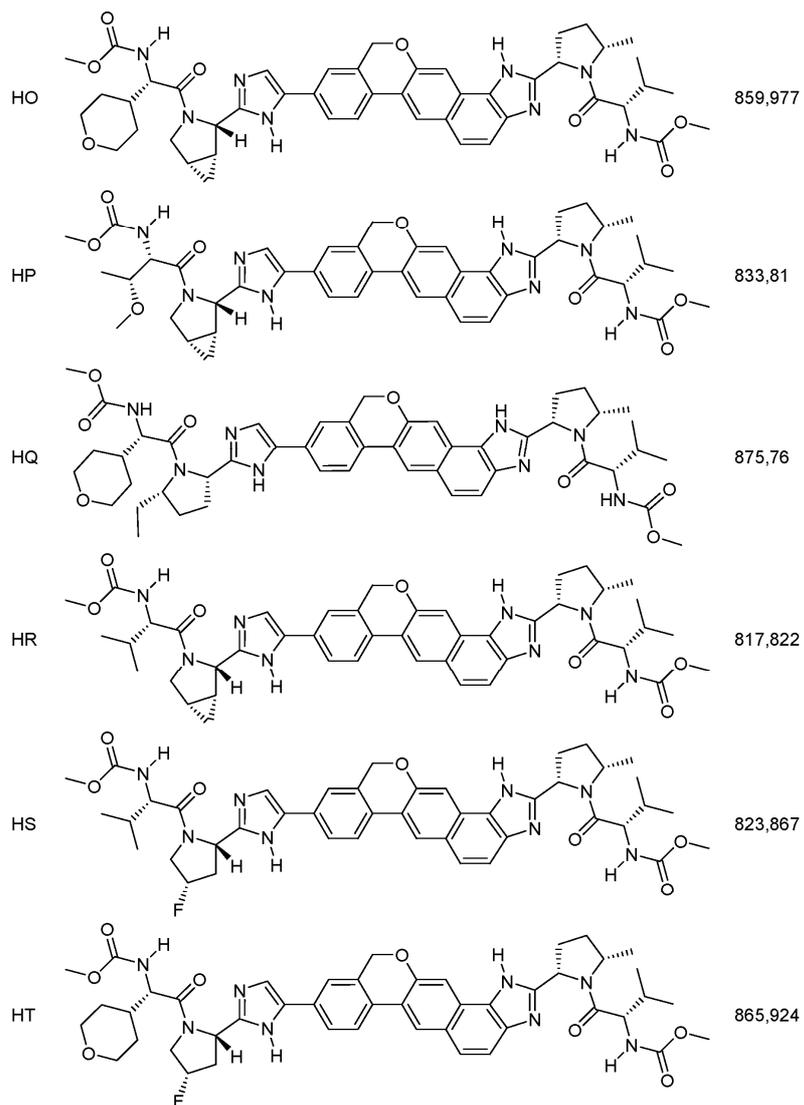


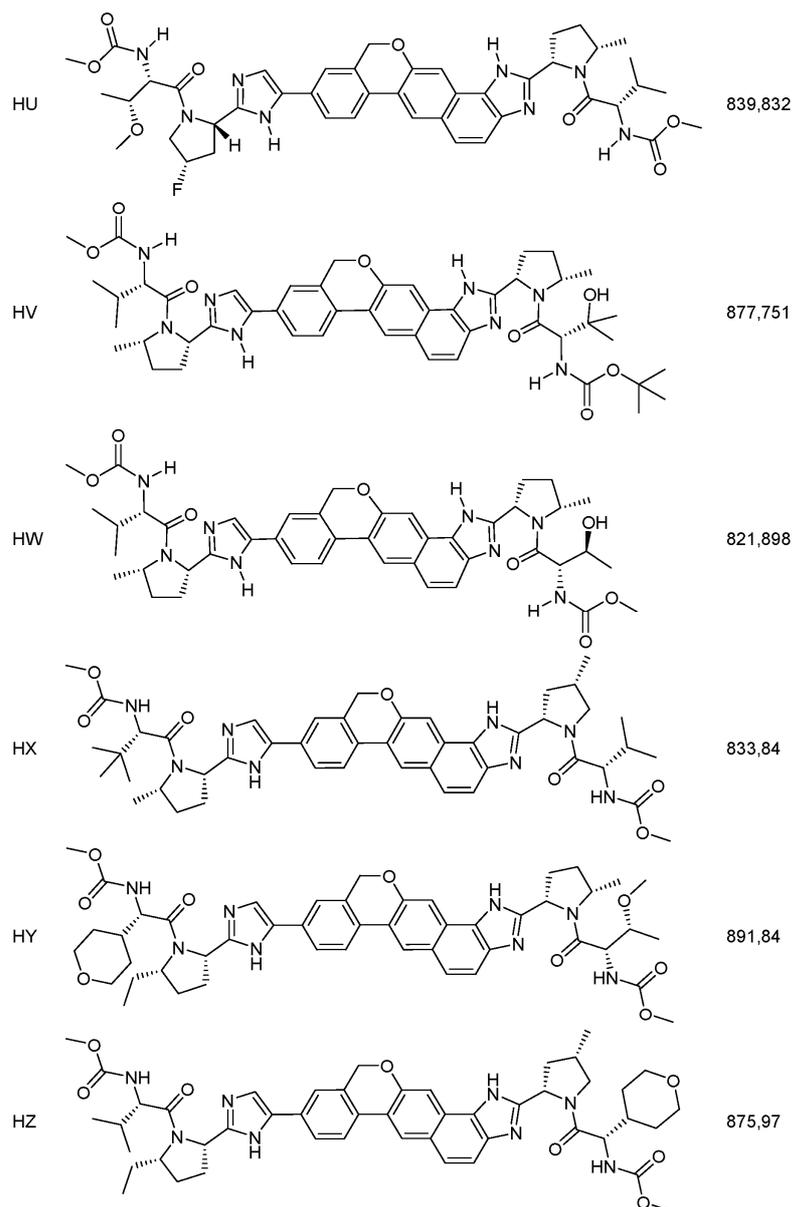
034749

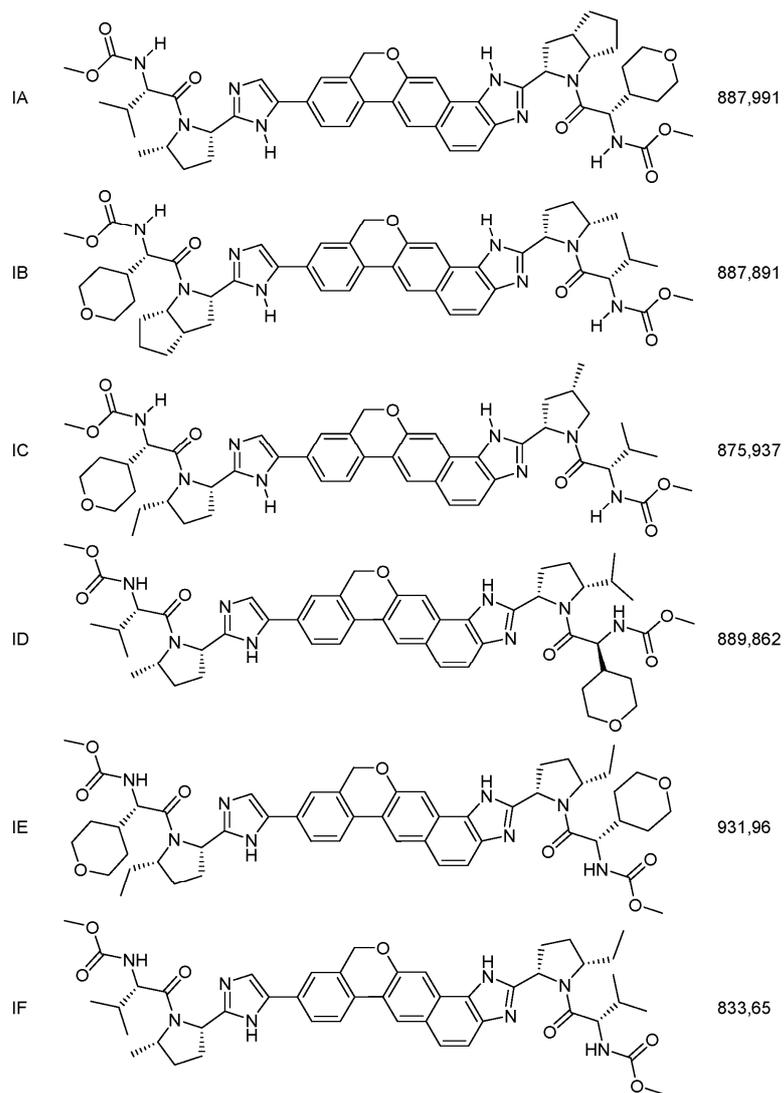


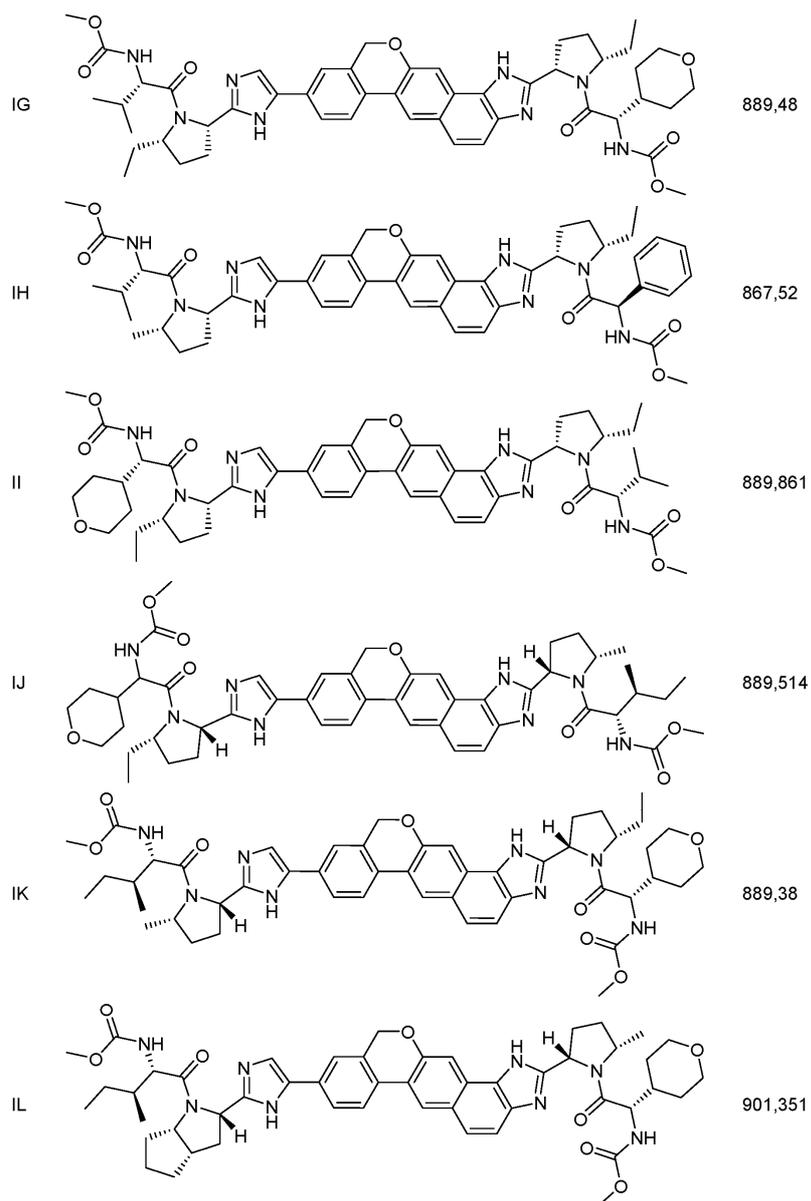


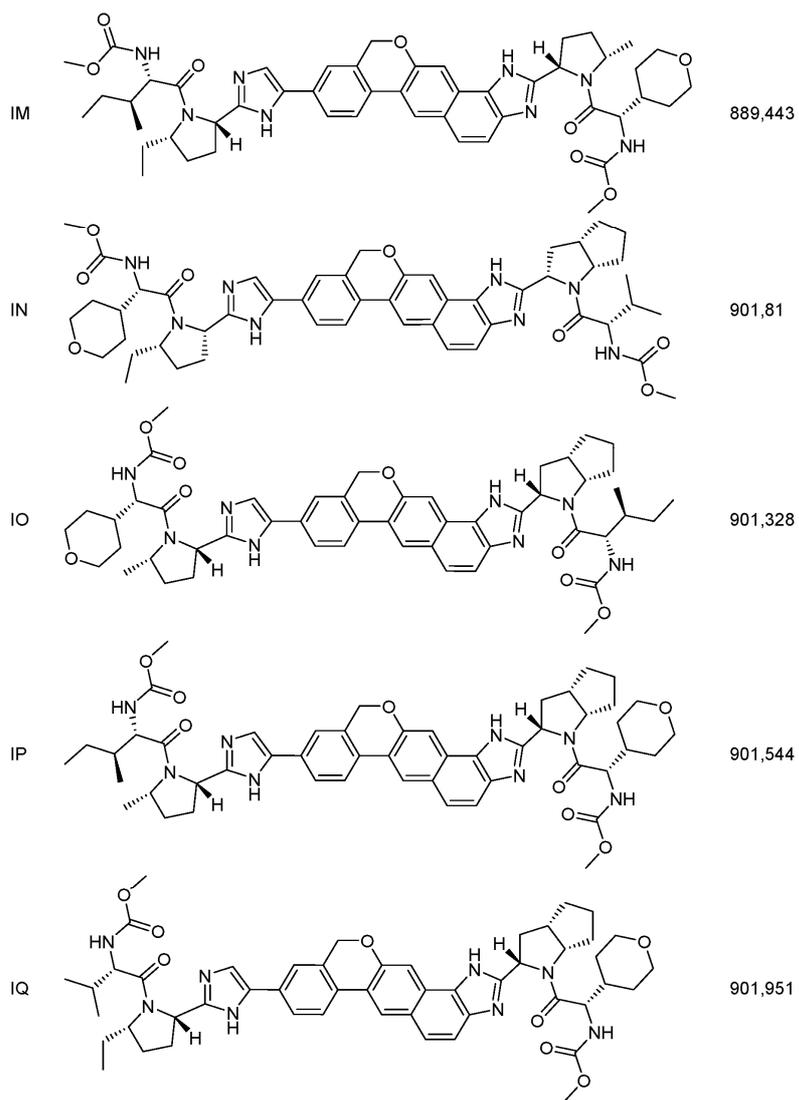


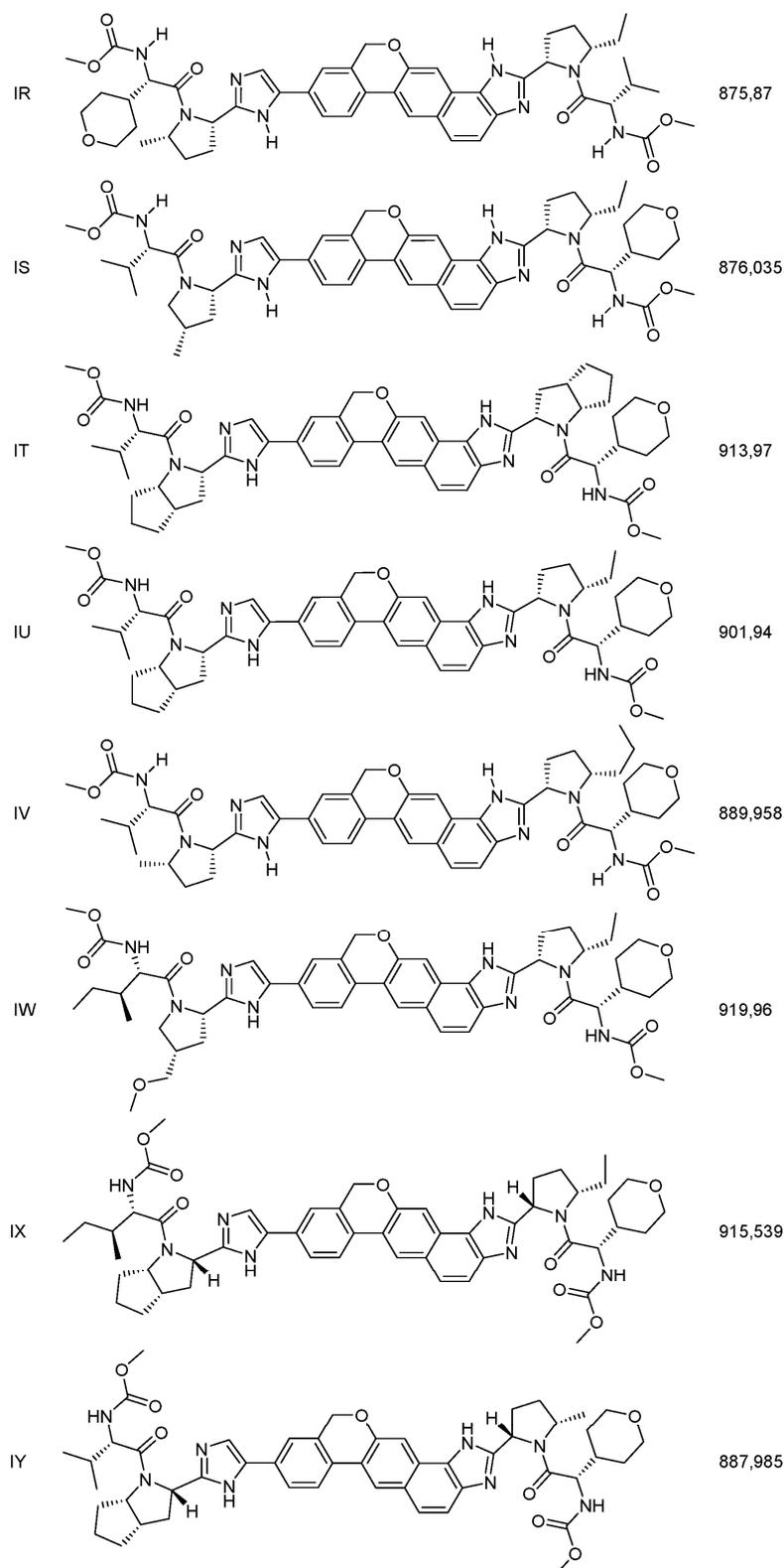












Биологические исследования

Влияние белков сыворотки на активность репликона: исследования репликона проводили в среде нормальной клеточной культуры (ДМЕМ + 10% ФБС) с добавлением физиологических концентраций альбумина человеческой сыворотки (40 мг/мл) или α -кислотного гликопротеина (1 мг/мл). Значения EC_{50} в присутствии белков человеческой сыворотки сравнивали со значениями EC_{50} в нормальной среде для определения кратного сдвига в активности.

Цитотоксичность клеток MT-4: клетки MT4 обрабатывали последовательно разведенными растворами соединений в течение пяти дней. Жизнеспособность клеток измеряли в конце периода обработки при помощи Promega CellTiter-Glo исследования и осуществляли нелинейную регрессию для вычисления CC_{50} .

Концентрация соединения, связанная с клетками при EC_{50} : Nuh-luc культуры инкубировали с соединением в концентрациях, равных EC_{50} . В различные моменты времени (0-72 часов) клетки 2X промыли холодной средой и экстрагировали 85% раствором ацетонитрила; также экстрагировали образец среды для каждой временной точки. Экстракты клеток и среды анализировали при помощи ЖХ/МС/МС для определения молярной концентрации соединений в каждой фракции. Типичные соединения согласно настоящему описанию демонстрировали активность.

Растворимость и стабильность. Растворимость определяли путем отбора аликвоты 10 мМ исходного раствора ДМСО и получения соединения в итоговой концентрации 100 мкМ в растворах контрольной среды (ФБС, pH 7,4 и 0,1н. HCl, pH 1,5) с общей концентрацией ДМСО, равной 1%. Растворы контрольной среды инкубировали при комнатной температуре со встряхиванием в течение 1 ч. Затем растворы центрифугировали и полученные надосадочные жидкости исследовали при помощи ВЭЖХ/УФ. Растворимость рассчитывали путем сравнения количества соединения, обнаруженного в указанном исследуемом растворе, по сравнению с количеством, обнаруженным в ДМСО при той же концентрации. Также определяли стабильность соединений после 1 ч инкубирования с ФБС при 37°C.

Стабильность в криоконсервированных гепатоцитах человека, собаки и крысы.

Каждое соединение инкубировали вплоть до 1 часа в суспензиях гепатоцитов (100 мкл, 80,000 клеток на лунку) при 37°C. Криоконсервированные гепатоциты восстанавливали в бессывороточной инкубационной среде. Суспензию переносили в 96-луночные планшеты (50 мкл/лунку). Соединения разбавляли до концентрации 2 мкМ в инкубационной среде, а затем добавляли к суспензиям гепатоцитов для начала инкубации. Образцы отбирали через 0, 10, 30 и 60 мин после начала инкубации и реакцию гасили смесью, состоящей из 0,3% муравьиной кислоты в смеси 90% ацетонитрил/10% вода. Концентрацию соединения в каждом образце анализировали при помощи ЖХ/МС/МС. Период полувыведения соединения в суспензии гепатоцита определяли путем подстановки данных зависимости концентрации от времени в монофазное экспоненциальное уравнение. Данные также можно представлять в виде значений, соответствующих внутреннему клиренсу печени и/или общему клиренсу печени.

Стабильность во фракции S9 печени человека, собаки и крысы: Каждое соединение инкубировали вплоть до 1 часа в суспензиях S9 (500 мкл, 3 мг белка/мл) при 37°C (n= 3). Соединения добавляли к суспензии S9 для начала инкубации. Образцы отбирали через 0, 10, 30, и 60 мин после начала инкубации. Концентрацию соединения в каждом образце анализировали при помощи ЖХ/МС/МС. Период полувыведения соединения в суспензии S9 определяли путем подстановки данных зависимости концентрации от времени в монофазное экспоненциальное уравнение.

Сасо-2 проницаемость.

Соединения исследовали с помощью подрядной услуги (Absorption Systems, Exton, PA). Соединения предоставляли подрядчику анонимно.

Измеряли прямую (из А в В) и обратную (из В в А) проницаемость. Монослой Сасо-2 выращивали до слияния на покрытых коллагеном, микропористых, поликарбонатных мембранах в 12-луночных планшетах Costar TRANSWELL®. Соединения дозировали на апикальной стороне для прямой проницаемости (из А в В) и на базолатеральной стороне для обратной проницаемости (из В в А). Клетки инкубировали при 37°C с 5% CO₂ во влажном инкубаторе. В начале инкубации, через 1 ч и через 2 ч после начала инкубации из приемника отбирали 200-мкл аликвоту и заменяли свежим исследуемым буфером. Концентрацию соединения в каждом образце определяли при помощи ЖХ/МС/МС. Рассчитывали эффективную проницаемость, Papp.

Связывание белков плазмы: связывание белков плазмы измеряли при помощи равновесного диализа. Каждое соединение вводили в контрольную плазму в итоговой концентрации, равной 2 мкМ. Плазму с введенным соединением и фосфатный буфер помещали на противоположных сторонах собранной диализной ячейки, которую затем медленно вращали в водяной бане при 37°C. В конце инкубации определяли концентрацию соединения в плазме и фосфатном буфере. Процент несвязанных белков рассчитывали с использованием следующего уравнения:

$$\% \text{ Несвязанных белков} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

где C_f и C_b , представляют собой концентрации свободных и связанных белков, определяемые как концентрации в буфере и плазме после проведения диализа соответственно.

Анализ профиля CYP450: Каждое соединение инкубировали с каждым из 5 рекомбинантных человеческих ферментов CYP450, включая CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19, в присутствии и при отсутствии НАДФ. Серийные образцы отбирали из инкубационной смеси в начале инкубации и через 5, 15, 30, 45 и 60 мин после начала инкубации. Концентрацию соединения в инкубационной смеси определяли при помощи ЖХ/МС/МС. Процент соединения, оставшегося после инкубации в каждой временной точке, рассчитывали путем сравнения с образцами, отобранными в начале инкубации.

Стабильность в плазме крысы, собаки, обезьяны и человека: Соединения инкубировали вплоть до 2 часов в плазме (крысы, собаки, обезьяны или человека) при 37°C. Соединения добавляли к плазме в итоговых концентрациях, равных 1 и 10 мкг/мл.

Аликвоты отбирали через 0, 5, 15, 30, 60 и 120 мин после добавления соединения. Концентрации соединений и основных метаболитов в каждой временной точке измеряли при помощи ЖХ/МС/МС.

Оценка клеточной анти-ВГС активности. Противовирусную активность (EC_{50}) определяли при помощи исследования репликона ВГС по гену-репортеру, на основе Renilla люциферазы (RLuc). Для проведения исследования генотипов 1 и 2a JFH-1 стабильные клетки, содержащие репликон ВГС 1a RLuc (имеющие скрытый репликон H77 генотипа 1a, который кодирует репортер RLuc), стабильные клетки, содержащие репликон ВГС 1b RLuc (имеющие скрытый репликон Con1 генотипа 1b, который кодирует репортер RLuc) или стабильные клетки, содержащие репликон ВГС 2a JFH-1 RLuc (имеющие скрытый репликон JFH-1 генотипа 2a, который кодирует репортер RLuc; с L31, присутствующим в NS5A) переносили в 384-луночные планшеты для EC_{50} исследований. Для проведения исследования генотипов 2a (с M31, присутствующим в NS5A) или 2b, репликоны JFH-1 гибридного NS5A генотипа 2a, которые кодируют репортер RLuc-Neo, и либо штамм J6 NS5A гена генотипа 2a, либо штамм MD2b-1 NS5A гена генотипа 2b (оба с присутствием M31), соответственно, транзитно трансфицировали (t) в клетки Huh-Lunet или получали в виде устойчиво воспроизводимых клеточных культур, содержащих репликон (s). Либо клетки переносили в 384-луночные планшеты для EC_{50} исследований. Для проведения исследования генотипов 3 и 4, репликоны Con1 гибридного NS5A генотипа 1b, которые кодируют репортер Pi-RLuc, и либо штамм S52 NS5A гена генотипа 3a, либо штамм ED43 NS5A гена генотипа 4a, соответственно, транзитно трансфицировали (t) в клетки Huh-Lunet, которые последовательно переносили в 384-луночные планшеты. Соединения растворяли в ДМСО до концентрации, равной 10 мМ, и разбавляли ДМСО вручную, либо с применением автоматической пипетки. Последовательно 3-кратно разведенные соединения вручную смешивали с питательной средой и добавляли к высаженным клеткам или добавляли непосредственно к клеткам, применяя автоматическое оборудование. ДМСО применяли в качестве отрицательного (растворитель; нет ингибирования) контроля, а ингибитор протеазы ITMN-191, содержащийся в концентрации $> 100 \times EC_{50}$, в качестве положительного контроля. Через 72 часа клетки разрушались и активность Renilla люциферазы количественно определяли в соответствии с рекомендациями производителя (Promega-Madison, WI). Для расчета значений EC_{50} осуществляли нелинейную регрессию.

Для определения противовирусной активности (EC_{50}) в отношении устойчивых мутантов, устойчивые мутации, в том числе M28T, Q30R, Q30H, Q30E, L31M, Y93C, Y93H, и Y93N в генотипе 1a NS5A, Y93H и L31V/Y93N в генотипе 1b NS5A, и Y93H в генотипе 3a NS5A, индивидуально вводили в репликоны 1a Pi-RLuc или 1b Pi-RLuc путем сайт-направленного мутагенеза. Репликон РНК каждой устойчивой мутации транзитно трансфицировали в клетки Huh-7-derived cured-51 и противовирусную активность определяли на указанных трансфицированных клетках, как описано выше.

Фармакокинетическое исследование одноразовых ИВ и ПО доз на крысах линии Спрага-Доули: Фармакокинетику выбранных соединений изучали на самцах крыс линии Спрага-Доули (SD) (250-300 г). В данном исследовании двум группам чистокровных SD крыс, не использовавшихся ранее в исследованиях, ($N = 3$ в группе, отсутствие приема пищи в течение ночи) вводили выбранное соединение в виде интравенозной (ИВ) инфузии (1 мг/кг в течение 30 мин) через яремную вену или путем перорального введения с применением желудочного зонда (2 мг/кг). Носитель интравенозной (ИВ) дозы представлял собой смесь 5% этанола, 35% полиэтиленгликоли 400 (ПЭГ 400) и 60% воды pH 2,0. Носитель пероральной дозы представлял собой смесь 5% этанола, 55% ПЭГ 400 и 40% цитратного буфера pH 2,2.

Серийные образцы крови (приблизительно 0,3 мл каждая) отбирали из яремной вены или из другой подходящей вены в определенные моменты времени. В случае группы, прошедшей ИВ инфузию, образцы крови отбирали перед введением дозы и через 0,25, 0,48, 0,58, 0,75, 1,5, 3, 6, 8, 12 и 24 ч после начала инфузии. В случае группы, прошедшей пероральное введение, образцы крови отбирали перед введением дозы и через 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 часа после дозирования. Образцы крови собирали в Vacutainer™, содержащие ЭДТА-К₃ в качестве антикоагулянта, и центрифугировали при приблизительно 4°C с получением плазмы. Образцы плазмы хранили при -20°C до проведения анализа путем ЖХ/МС/МС.

Для анализа выбранного соединения в плазме крыс применяли биоаналитический способ с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ/МС/МС). Детектирование осуществляли с применением контроля селективных реакций (SRM); ионы, соответствующие частицам предшественника ($M+H$)⁺, отбирали в квадрупольной реакционной ячейке 1 (Q1), после чего сталкивали с газообразным аргоном в коллизионной ячейке (Q2) с образованием конкретного ионного продукта, который затем отслеживали в квадрупольной ячейке 3 (Q3). Калибровочную кривую и образцы контроля качества получали из плазмы самцов крыс и обрабатывали способом, аналогичным применявшимся для контрольных образцов, для получения количественных данных.

Фармакокинетические параметры получали путем применения фармакокинетического анализа без компарментализации (Phoenix WinNonlin, версия 6,3). Значения, находящиеся ниже нижнего предела количественного определения (НПКО), приравнивали к нулю, как в ситуации до введения дозы, и в дальнейшем признаются отсутствующими. Площадь под кривой (ППК) рассчитывали с применением линейного метода трапеций. Пероральную биодоступность (%F) определяли путем сравнения площади под кривой (ППК) соединения и/или метаболита, генерируемого в плазме после перорального введения,

по отношению к генерируемому после интравенозного введения.

Таблица 1А

№.	№ Прим-ера	1b (нМ)	1a	1a Q30R	2a JFH	2a J6 (t)	2a J6 (s)	2b (t)	2b (s)	3a (t)	3a (s)	4a (s)	1a (нМ)	1a Q30R (нМ)
97	GK	0,036	D	C	D	D		D	C		C	D	0,031	0,111
98	DZ	0,035	D		D	D		D	C		D	D	0,021	
99	DY	0,065	D		D	D		D	C		C	D	0,044	
100	FV	0,036	D		C	B		C	B		B	D	0,023	
101	FW	0,187	C		D	C		C	C		B	D	0,121	
102	GJ													
103	EA	0,028	D		D	D		D	D		D	D	0,018	
104	DX	0,031	D	C	D	C		D	C		D	D	0,021	0,138
105	FX	0,060	D		D	D		C	C		C	D	0,041	
106	EB	0,051	D	D	D	D		D	D		D	D	0,024	0,042
107	EC	0,017	D		D	C			C		D	D	0,008	
108	FY	0,017	D	D	D	D			D		D	D	0,010	0,017
109	FZ	0,031	D	D	D	D			C		D	D	0,019	0,048
110	ED	0,029	D		D	D			C		D	D	0,015	
111	EX	0,197	D		D	D			C		B	D	0,079	
112	EZ	0,084	D		D	D			C		C	D	0,028	
113	FA	0,014	D	D	D	D		D	C		D	D	0,011	0,046
114	FC	0,021	D	D	D	D		D	D		D	D	0,014	0,031
115	FB	0,014	D	D	D	C			D		D	D	0,009	0,077
116	FE	0,015	D	C	D	C			C		D	D	0,012	0,253
117	EE	0,025	D		D	D			C	D	C	D	0,019	
118	EF	0,053	D		D	D			D	C	C	D	0,039	
119	GA	0,035	D		D	D			C		D	D	0,019	
120	EG	0,045	D		D	D			D	C	D	D	0,036	
121	EH	0,015	D	D	D	D			C	D	D	D	0,011	0,082
122	GB	0,019	D	D	D	D			D	D	D	D	0,016	0,075
123	EI	0,048	D		D	D			D	D	D	D	0,025	
124	EJ	0,039	D		D	D			C	D	D	D	0,016	

125	GC	0,022	D		D	C			C	D	C	D	0,013	
126	GD	0,027	D	C	D	D			D	D	D	D	0,019	0,105
127	EY	0,049	D	D	D	D			D	C	D	D	0,029	0,057
128	EK	0,050	D		D	C			C		C	D	0,034	
129	GE	0,062	D		C	C			C		C	D	0,043	
130	FG	0,040	D	C	D	B			B		C	D	0,024	0,577
131	FK	0,037	D	C	D	C			C		C	D	0,024	0,498
132	EL	0,030	D		D	C			C		C	D	0,021	
133	EM	0,020	D		D	D			D		D	D	0,013	
134	FN	0,053	D		D	D			C		D	D	0,035	
135	GF	0,015	D		D				C		D	D	0,007	
136	GG	0,022	D	D	D			D	D		D	D	0,015	0,032
137	FO	0,009	D	C	D				C		D	D	0,010	0,112
138	FP	0,024	D		D				D		D	D	0,016	
139	FI	0,022	D	C	D				C		D	D	0,010	0,115
140	EN	0,034	D	D	D			D	D		D		0,018	0,043
141	EO	0,040	D	D	D			D	D		D		0,024	0,052
142	EP	0,024	D		D				C		C		0,014	
143	FQ	0,019	D	D	D				D		D		0,012	0,097
144	FR	0,050	D	D	D				D		D		0,026	0,071
145	GH	0,027	D		D				C		D		0,020	
146	FT	0,045	D		D				C		C	D	0,040	
147	FS	0,025	D		D				C		C	D	0,024	
148	FU	0,032	D		D				C		C	D	0,028	
149	EQ	0,036	D		D				C		C	D	0,034	
150	ER	0,020	D		D				C		B	D	0,016	
151	ES	0,029	D		D				C		B	D	0,021	
152	GI	0,064	D		D				C		C	D	0,055	
153	FM	0,018	D		D				C		D	D	0,009	
154	GL	0,021	D		D	C			C		D	D	0,015	
155	GM	0,016	D		D	C			C		D	D	0,012	
156	GN	0,023	D		D	D			C		D	D	0,013	
157	GO	0,028	D		D	C			C		B	D	0,021	
158	GP	0,027	D		D	B			B		C	D	0,018	
159	GQ													
160	GR	0,022	D		D	C			C		C	D	0,016	
161	GS	0,021	D		D	C			C		C	D	0,018	
162	GT	0,021	D		D	C			B		C	D	0,017	
163	GU	0,022	D		D	D			C		C	D	0,014	
164	GV	0,027	D	D	D	D			C		D	D	0,018	0,061
165	GW	0,015	D		D	C			B		C	D	0,017	
166	GX	0,016	D		D	C			B		C	D	0,016	
167	GY	0,032	D		D	D			C		D	D	0,023	
168	GZ	0,045	D		D	C			B		C	D	0,042	
169	HA	0,019	D		D	B			B		C	D	0,018	
170	HB	0,012	D		D	C			C		D	D	0,012	
171	HC	0,016	D		D	B			B		C	D	0,012	
172	HD	0,017	D		D	B			B		C	D	0,015	
173	HE	0,020	D		D	C			B		D	D	0,011	

174	HF	0,066	D		D	B			B		C	C	0,043	
175	HG	0,109	D		D	C			C		C	D	0,060	
176	HH	0,020	D		D	B			B		D	D	0,011	
177	HI	0,416	C		D	C			C		C	C	0,203	
178	HJ	0,020	D		D	B			B		D	D	0,016	
179	HK	0,026	D		D	C			B		C	D	0,017	
180	HL	0,021	D		D	B			B		C	D	0,017	
181	HM	0,018	D		D	C			C		D	D	0,011	
182	HN	0,012	D		D	B			B		C	D	0,010	
183	HO	0,074	D		D	C			C		C	D	0,059	
184	HP	0,026	D		D	C			B		D	D	0,019	
185	HQ	0,027	D	D	D	D		D	C	D	D	D	0,022	0,031
186	HR	0,024	D		D	B			B		D	D	0,015	
187	HS	0,023	D		D	B			B		D	D	0,011	
188	HT	0,110	D		D	C			B		D	D	0,070	
189	HU	0,055	D		D	B			B		D	D	0,016	
190	HV	0,091	B		B	A			A		B	B	3,654	
191	HW	0,066	D		D	B			B		D	D	0,056	
192	HX	0,020	D		D	B			B		C	D	0,011	
193	HY	0,028	D	D	D	D		D	D	D	D	D	0,015	0,046
194	HZ	0,025	D		D	D			D		C	D	0,012	
195	IA	0,024	D	D	D	D		D	D	D	D	D	0,015	0,024
196	IB	0,032	D		D	D			C		D	D	0,021	
197	IC	0,027	D		D	D			C		C	D	0,024	
198	ID	0,038	D		D	C			B		C	D	0,035	
199	IE	0,054	D		D	D			D		C	D	0,042	
200	IF	0,021	D		D	C			C		C	D	0,016	
201	IG	0,035	D		D	C			C		C	D	0,027	
202	IH	0,021	D		D	C			C		D	D	0,020	
203	II	0,033	D		D	C			C		C	D	0,024	
204	IJ	0,029	D		D				C		C	D	0,027	
205	IK	0,038	D		D				C		C	D	0,039	
206	IL	0,034	D		D			D	C		D	D	0,028	
207	IM	0,040	D		D				C		C	D	0,033	
208	IN	0,028	D		D	D			C		C	D	0,021	
209	IO	0,043	D		D	D			C		C	D	0,027	
210	IP	0,029	D		D	D			D		D	D	0,025	
211	IQ	0,019	D		D	D			D		D	D	0,018	
212	IR	0,021	D		D	D			D		D	D	0,018	
213	IS	0,021	D		D	D			D		C	D	0,017	
214	IT	0,017	D		D		D		D		D	D	0,012	
215	IU	0,022	D		D		D		C		D	D	0,016	
216	IV	0,053	D		D		D		C		C	D	0,045	
217	IW													
218	IX	0,052	D		D				C		C	D	0,035	
219	IY	0,030	D		D	D			D		D	D	0,023	

Диапазоны активности: A \geq 44 нМ, B = 1 нМ-43,999 нМ, C = 0,1 нМ-0,999 нМ, D < 0,1 нМ.

Таблица 1В

№	№ Прим-ера	2а JFH (нМ)	2а J6 (t) (нМ)	2а J6 (s) (нМ)	2b (t) (нМ)	2b (s) (нМ)	3а (t) (нМ)	3а (s) (нМ)	4а (s) (нМ)	%F у крyс
97	GK	0,024	0,071		0,087	0,187		0,156	0,028	
98	DZ	0,016	0,054		0,072	0,173		0,089	0,020	
99	DY	0,028	0,047		0,083	0,199		0,130	0,035	8,3
100	FV	0,111	3,783		0,772	2,554		5,247	0,029	
101	FW	0,054	0,104		0,399	0,773		1,171	0,080	
102	GJ									
103	EA	0,015	0,035		0,037	0,088		0,035	0,019	10,2
104	DX	0,019	0,109		0,060	0,201		0,048	0,018	21,3
105	FX	0,024	0,064		0,122	0,288		0,243	0,031	
106	EB	0,012	0,012		0,092	0,038		0,075	0,014	4,2
107	EC	0,015	0,429			0,400		0,029	0,004	
108	FY	0,007	0,005			0,034		0,029	0,005	13,5
109	FZ	0,025	0,041			0,101		0,098	0,025	18,5
110	ED	0,011	0,021			0,241		0,099	0,025	
111	EX	0,027	0,052			0,393		1,685	0,072	
112	EZ	0,016	0,036			0,262		0,263	0,025	
113	FA	0,014	0,033		0,036	0,130		0,034	0,011	13,5
114	FC	0,011	0,015		0,024	0,048		0,031	0,011	0
115	FB	0,013	0,105			0,081		0,026	0,010	
116	FE	0,016	0,122			0,463		0,072	0,012	
117	EE	0,014	0,033			0,265	0,057	0,188	0,009	
118	EF	0,014	0,023			0,091	0,102	0,120	0,020	
119	GA	0,018	0,064			0,245		0,063	0,016	3,2
120	EG	0,022	0,023			0,072	0,103	0,076	0,016	
121	EH	0,013	0,086			0,153	0,024	0,022	0,006	15,8
122	GB	0,011	0,023			0,089	0,034	0,029	0,007	
123	EI	0,033	0,022			0,048	0,074	0,077	0,020	4,4
124	EJ	0,028	0,041			0,112	0,046	0,081	0,017	
125	GC	0,063	0,181			0,117	0,032	0,140	0,013	
126	GD	0,035	0,040			0,090	0,042	0,070	0,018	
127	EY	0,029	0,008			0,035	0,118	0,087	0,025	
128	EK	0,030	0,116			0,238		0,173	0,025	
129	GE	0,104	0,508			0,772		0,445	0,026	
130	FG	0,047	1,447			1,527		0,298	0,044	
131	FK	0,038	0,400			0,476		0,137	0,018	
132	EL	0,024	0,107			0,247		0,838	0,018	
133	EM	0,012	0,043			0,082		0,061	0,008	
134	FN	0,028	0,068			0,142		0,084	0,020	
135	GF	0,018				0,203		0,027	0,011	15,6
136	GG	0,020			0,044	0,083		0,038	0,013	22,1
137	FO	0,008				0,164		0,055	0,007	17,2
138	FP	0,016				0,085		0,052	0,017	
139	FI	0,015				0,152		0,040	0,012	
140	EN	0,015			0,052	0,095		0,061		29,9
141	EO	0,017			0,038	0,091		0,054		46,6
142	EP	0,013				0,213		0,115		17,5
143	FQ	0,010				0,066		0,020		17,7

034749

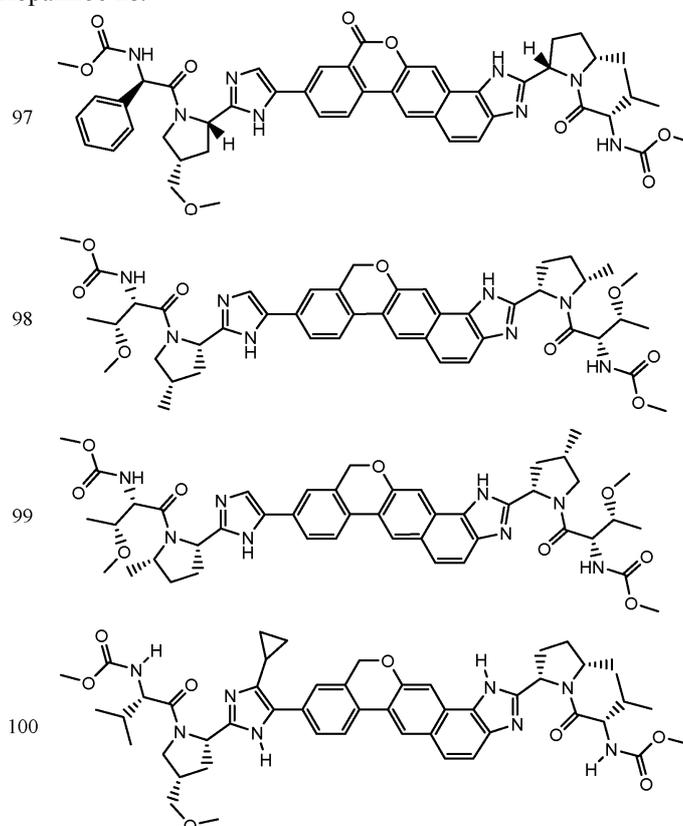
144	FR	0,015				0,054		0,031		
145	GH	0,011				0,247		0,070		
146	FT	0,029				0,395		0,283	0,028	
147	FS	0,025				0,784		0,411	0,017	
148	FU	0,021				0,347		0,337	0,018	
149	EQ	0,022				0,279		0,475	0,025	
150	ER	0,021				0,852		2,798	0,011	
151	ES	0,018				0,536		2,950	0,013	
152	GI	0,025				0,193		0,126	0,022	
153	FM	0,019				0,259		0,061	0,007	22,7
154	GL	0,024	0,364			0,577		0,054	0,022	
155	GM	0,016	0,222			0,658		0,048	0,015	
156	GN	0,017	0,033			0,247		0,072	0,016	
157	GO	0,025	0,112			0,775		1,285	0,029	
158	GP	0,027	1,073			2,332		0,571	0,031	
159	GQ									
160	GR	0,025	0,198			0,794		0,159	0,025	
161	GS	0,017	0,116			0,372		0,271	0,017	
162	GT	0,028	0,257			1,725		0,187	0,031	
163	GU	0,014	0,075			0,728		0,152	0,026	
164	GV	0,008	0,012			0,112		0,042	0,016	9,9
165	GW	0,018	0,771			2,412		0,127	0,010	
166	GX	0,013	0,135			1,181		0,106	0,010	
167	GY	0,013	0,060			0,311		0,048	0,015	
168	GZ	0,019	0,534			1,145		0,158	0,031	
169	HA	0,033	4,115			5,422		0,132	0,028	
170	HB	0,011	0,155			0,490		0,038	0,011	
171	HC	0,014	1,428			1,817		0,105	0,014	
172	HD	0,017	1,391			1,903		0,102	0,016	
173	HE	0,017	0,677			1,589		0,074	0,014	
174	HF	0,060	19,483			16,256		0,556	0,111	
175	HG	0,021	0,185			0,733		0,129	0,033	
176	HH	0,012	3,001			2,246		0,060	0,011	
177	HI	0,041	0,200			0,203		0,447	0,111	
178	HJ	0,020	2,143			2,428		0,095	0,021	
179	HK	0,034	0,878			11,466		0,705	0,020	
180	HL	0,019	1,428			3,716		0,127	0,020	
181	HM	0,019	0,234			0,709		0,077	0,020	
182	HN	0,018	1,099			2,862		0,282	0,018	
183	HO	0,022	0,207			0,639		0,136	0,040	
184	HP	0,014	0,220			1,023		0,079	0,023	
185	HQ	0,024	0,088		0,079	0,233	0,049	0,076	0,020	34,3
186	HR	0,022	1,125			2,177		0,047	0,015	
187	HS	0,022	4,140			3,374		0,082	0,008	
188	HT	0,051	0,778			1,351		0,075	0,030	
189	HU	0,026	3,167			3,564		0,083	0,012	
190	HV	1,874	44,444			44,444		12,626	1,271	
191	HW	0,047	1,098			1,786		0,085	0,021	
192	HX	0,027	3,283			2,917		0,266	0,014	

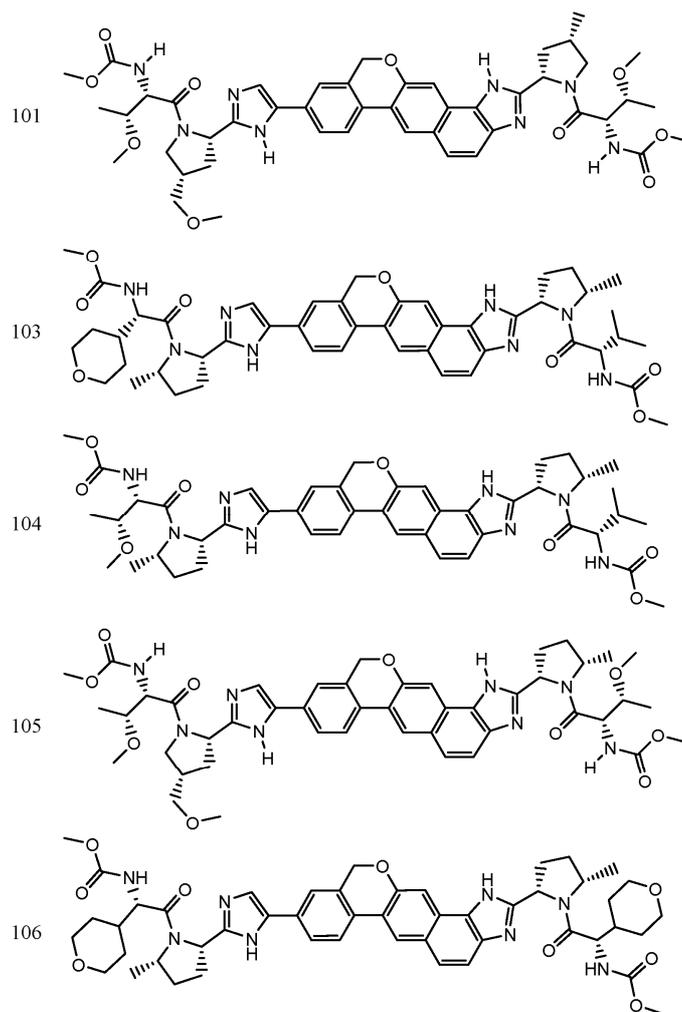
193	HY	0,015	0,026		0,031	0,049	0,055	0,052	0,017	
194	HZ	0,014	0,023			0,073		0,140	0,012	
195	IA	0,021	0,024		0,033	0,062	0,055	0,052	0,019	21,8
196	IB	0,027	0,050			0,129		0,077	0,026	
197	IC	0,020	0,052			0,122		0,116	0,012	
198	ID	0,051	0,953			1,807		0,801	0,026	
199	IE	0,035	0,042			0,065		0,198	0,039	2,2
200	IF	0,026	0,840			0,691		0,350	0,017	
201	IG	0,034	0,122			0,250		0,787	0,025	28,2
202	IH	0,024	0,514			0,194		0,052	0,016	
203	II	0,029	0,209			0,197		0,701	0,016	
204	IJ	0,012				0,212		0,127	0,036	
205	IK	0,015				0,181		0,155	0,042	27,4
206	IL	0,019			0,025	0,143		0,083	0,040	40,9
207	IM	0,016				0,212		0,150	0,043	
208	IN	0,030	0,044			0,109		0,212	0,023	
209	IO	0,033	0,070			0,118		0,293	0,030	
210	IP	0,033	0,041			0,074		0,067	0,027	18,9
211	IQ	0,023	0,046			0,069		0,045	0,021	
212	IR	0,018	0,084			0,081		0,091	0,017	
213	IS	0,018	0,052			0,083		0,174	0,015	
214	IT	0,017		0,007		0,064		0,032	0,004	16,2
215	IU	0,020		0,028		0,119		0,098	0,004	26,5
216	IV	0,055		0,068		0,426		0,236	0,018	
217	IW									
218	IX	0,024				0,236		0,246	0,057	
219	IY	0,012	0,047			0,069		0,045	0,019	

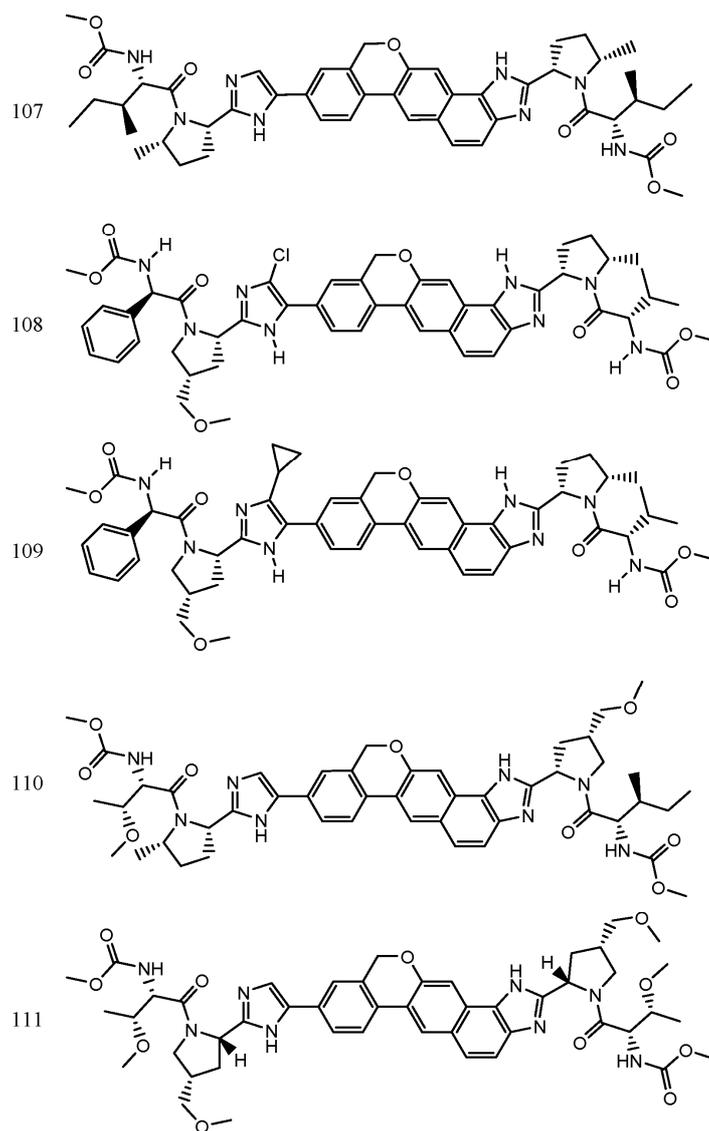
Диапазоны активности: A \geq 44 нМ, B = 1 нМ-43,999 нМ, C = 0,1 нМ-0,999 нМ, D < 0,1 нМ.

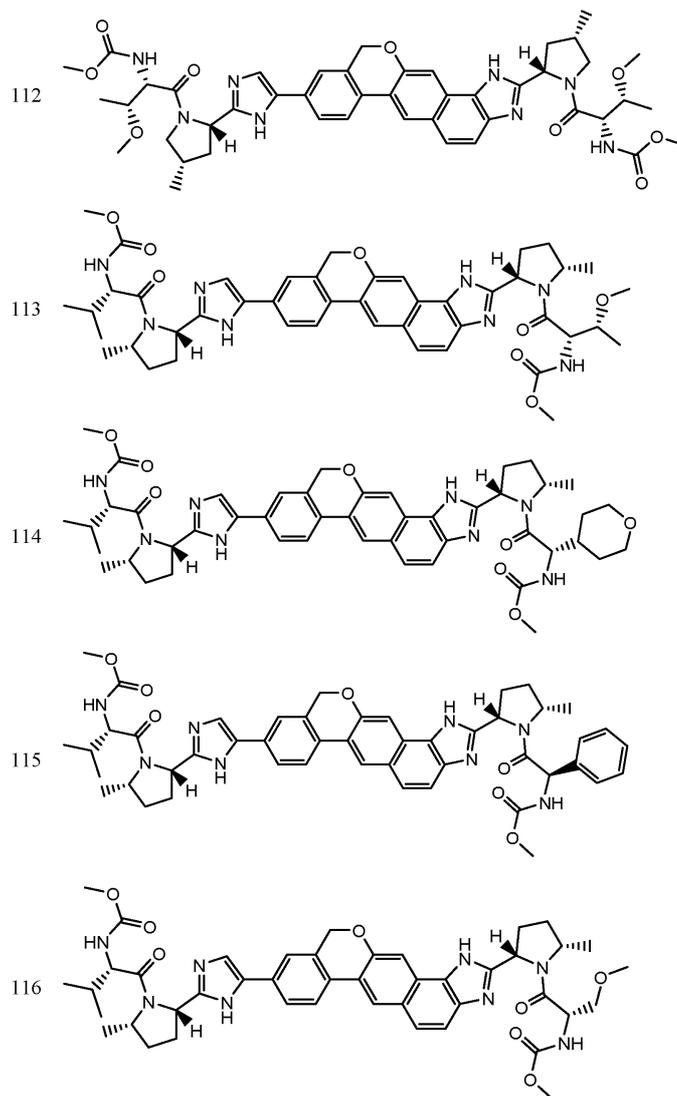
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

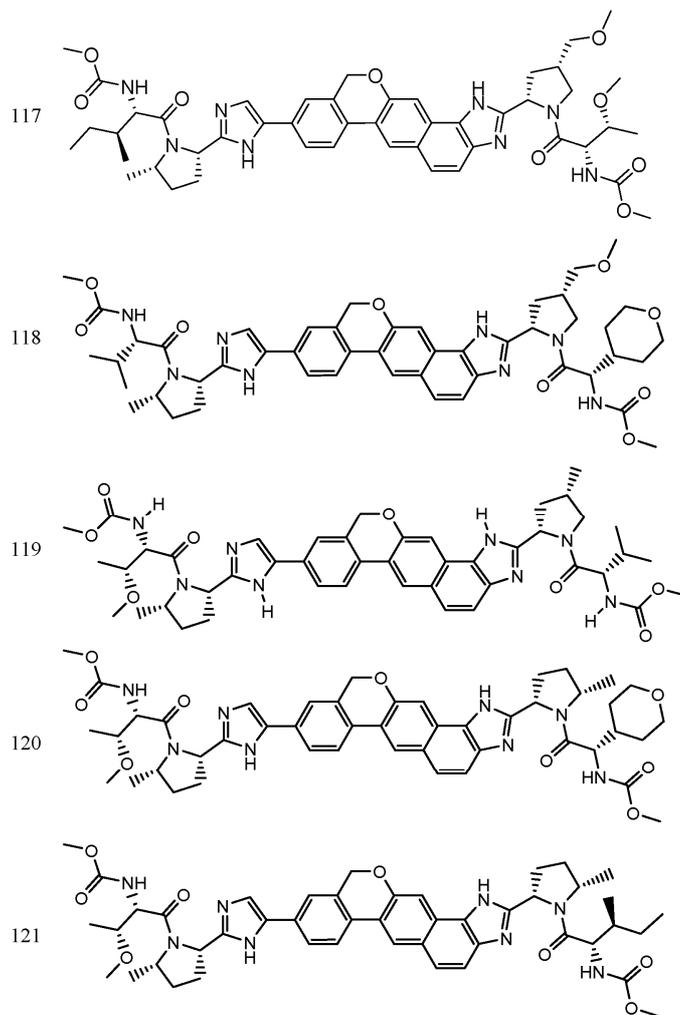
1. Соединение, выбранное из:

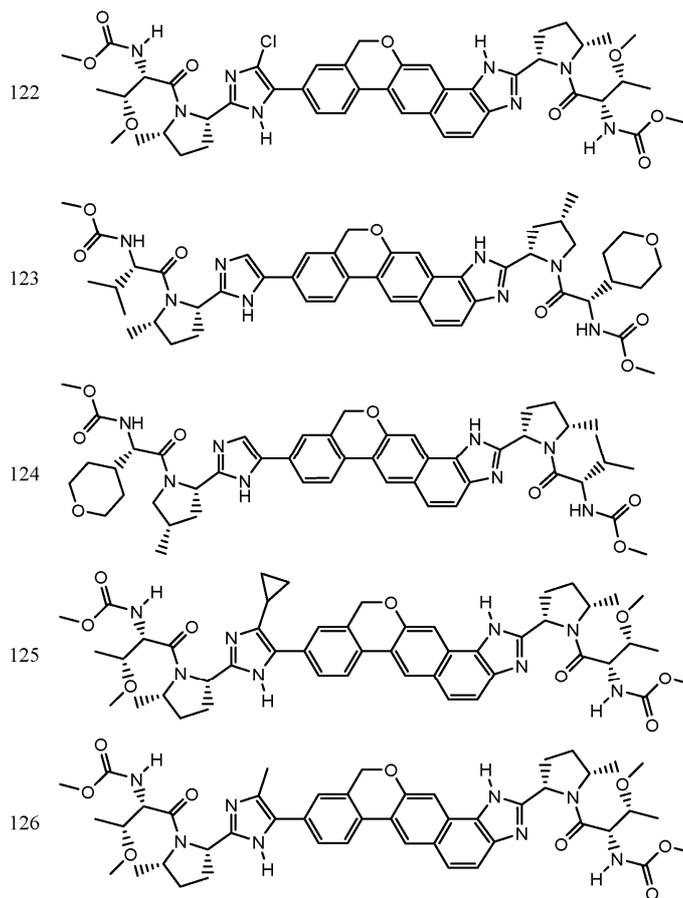


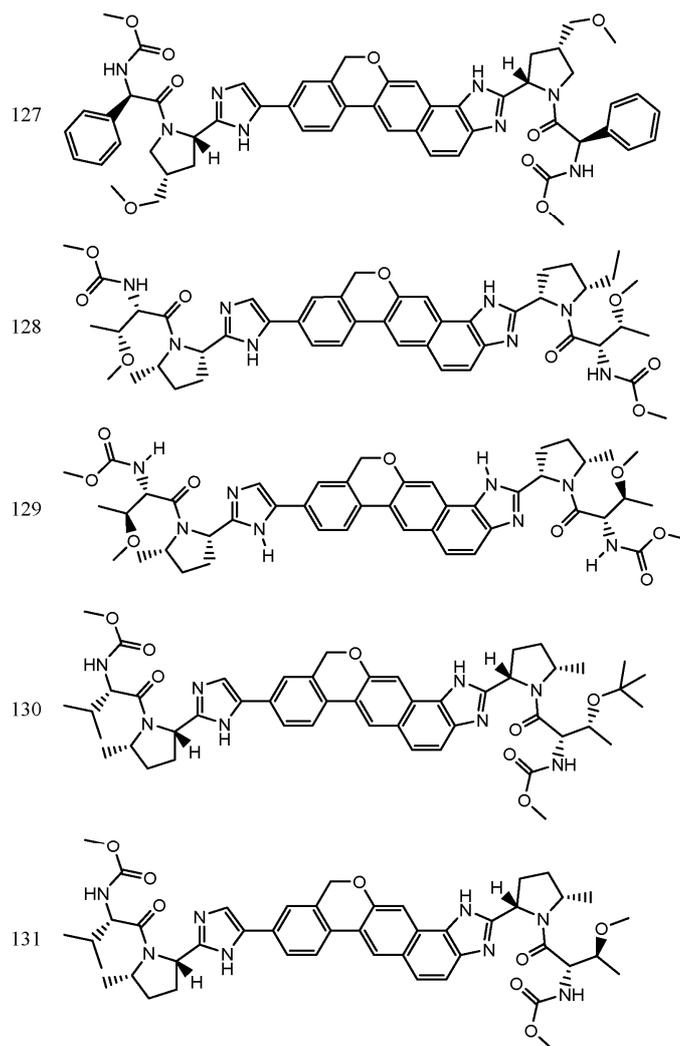


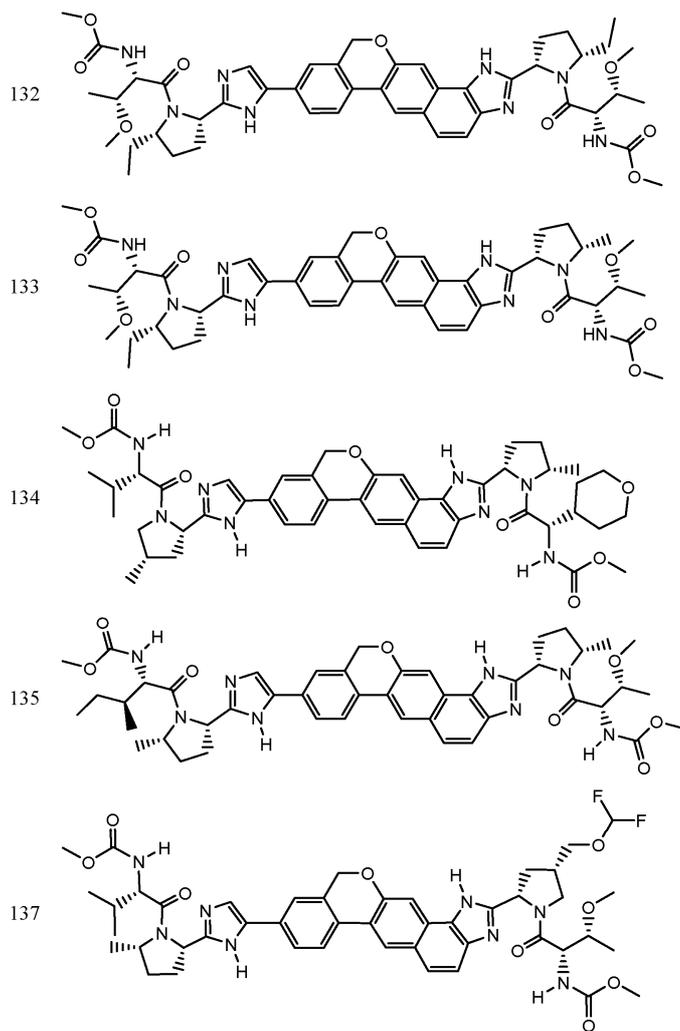


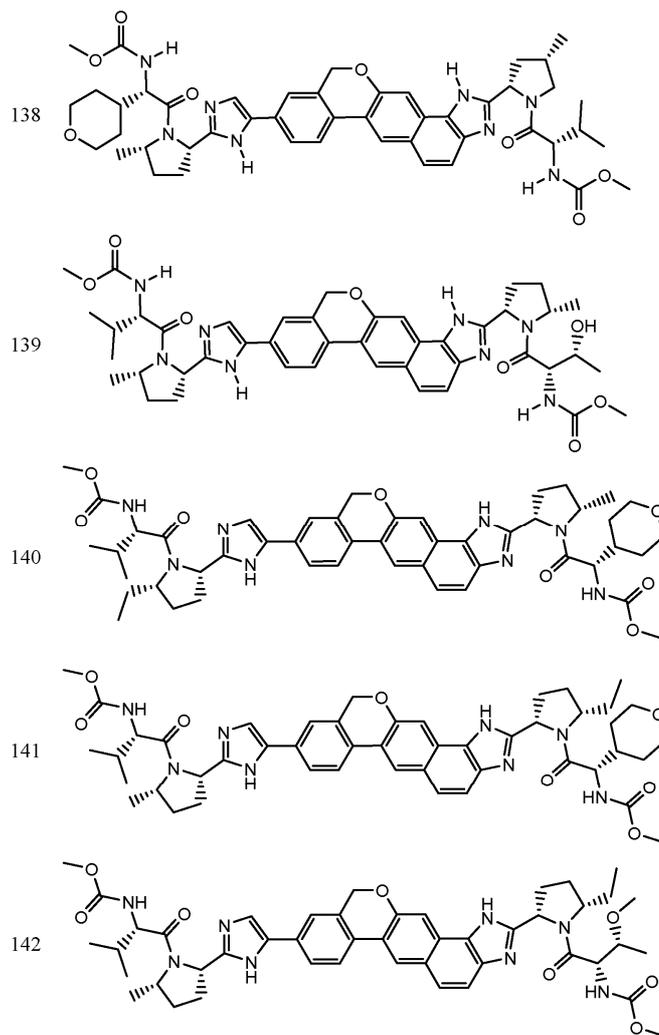


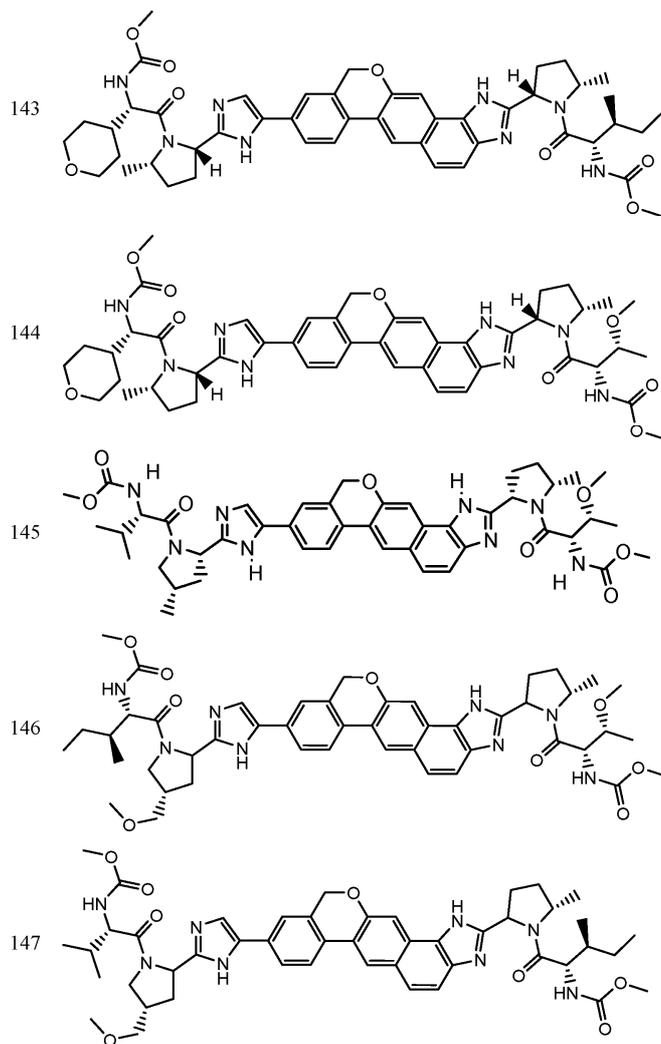


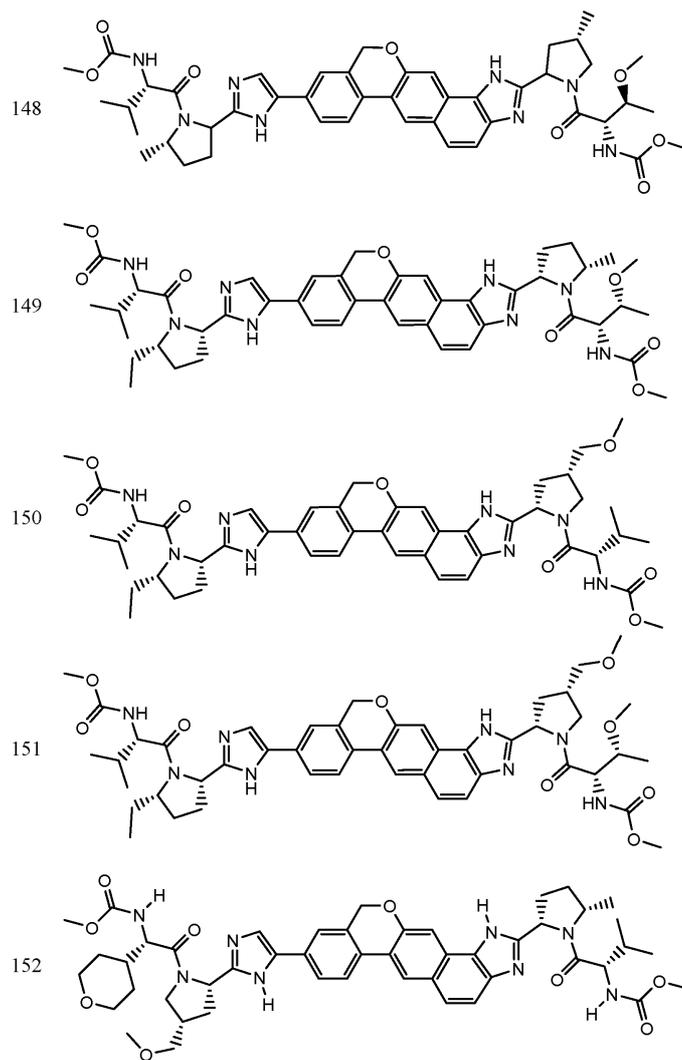


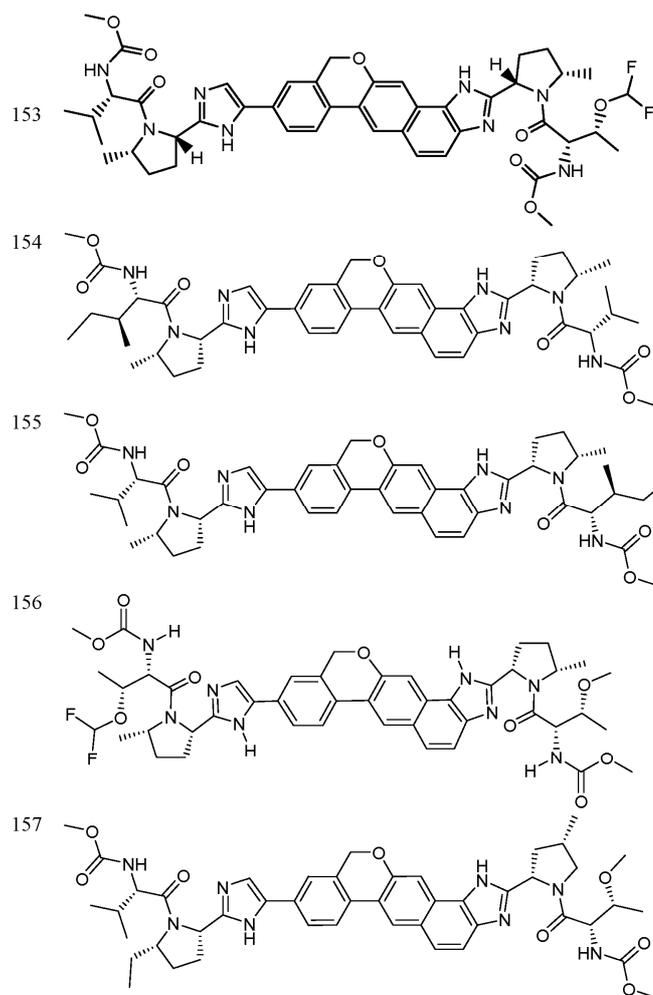


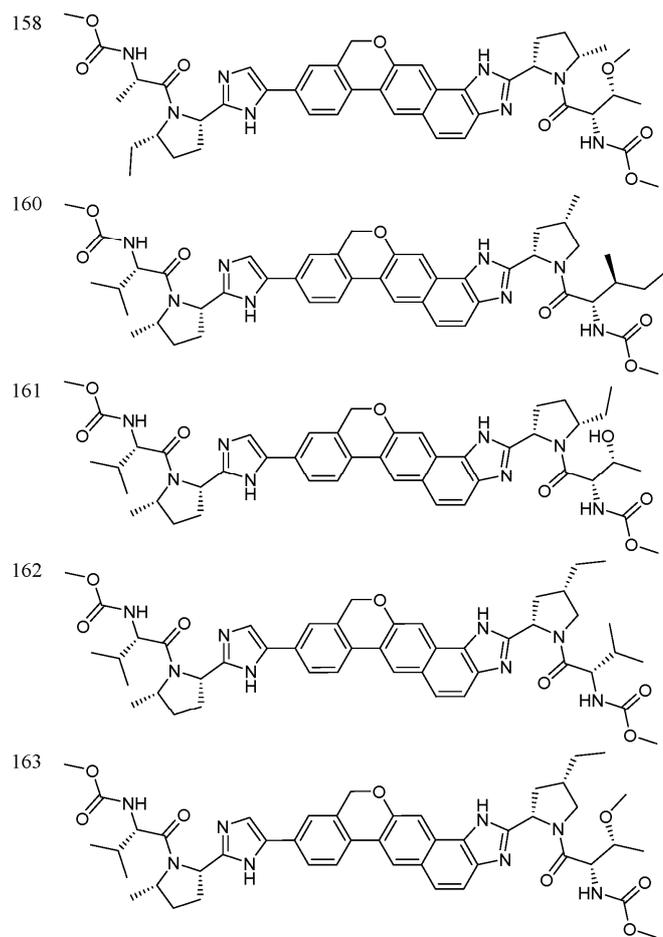


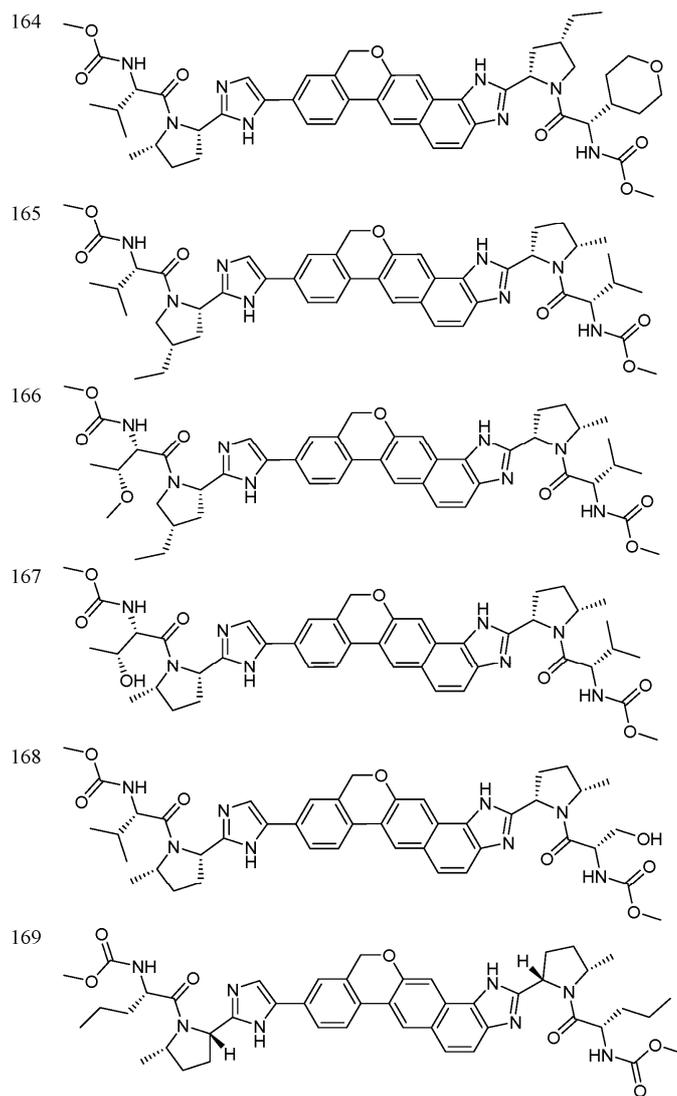


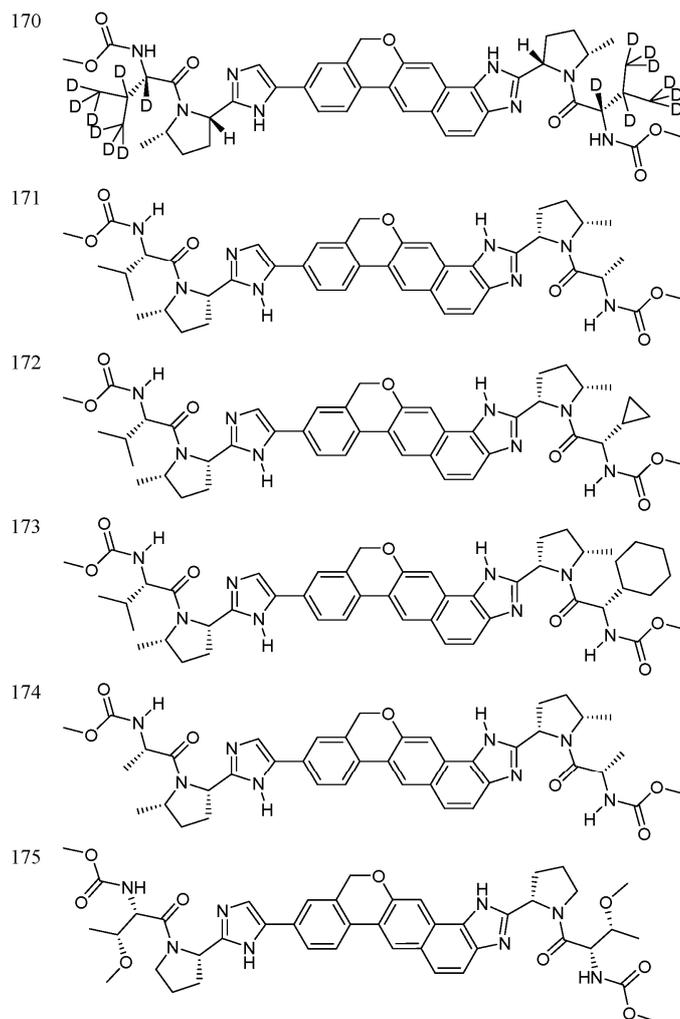


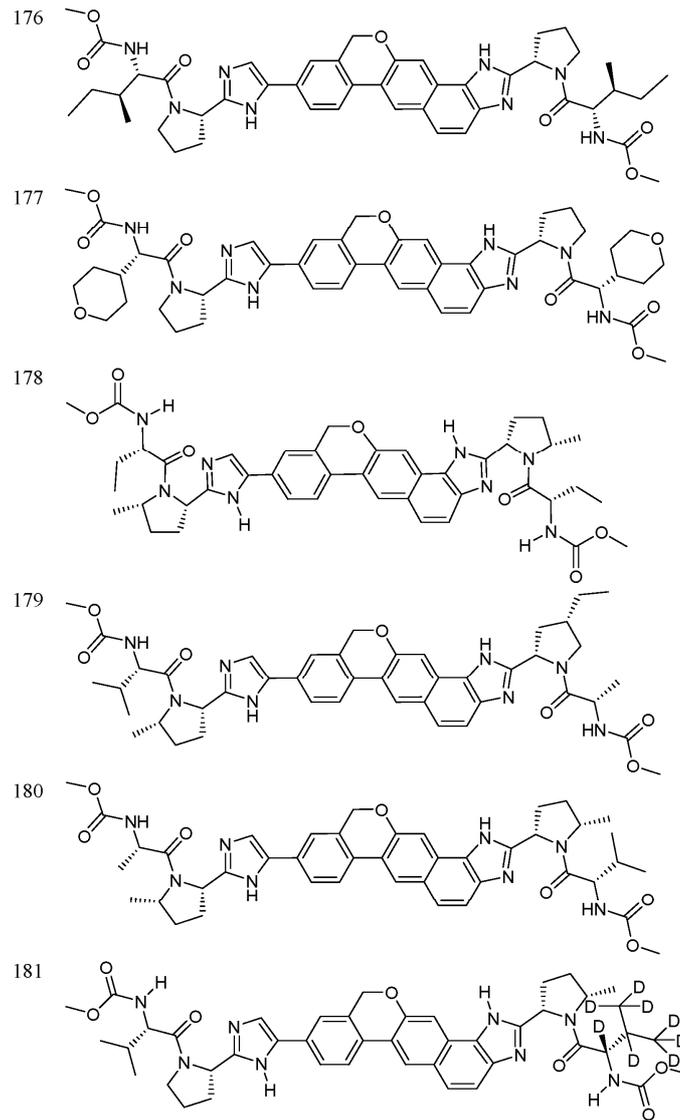


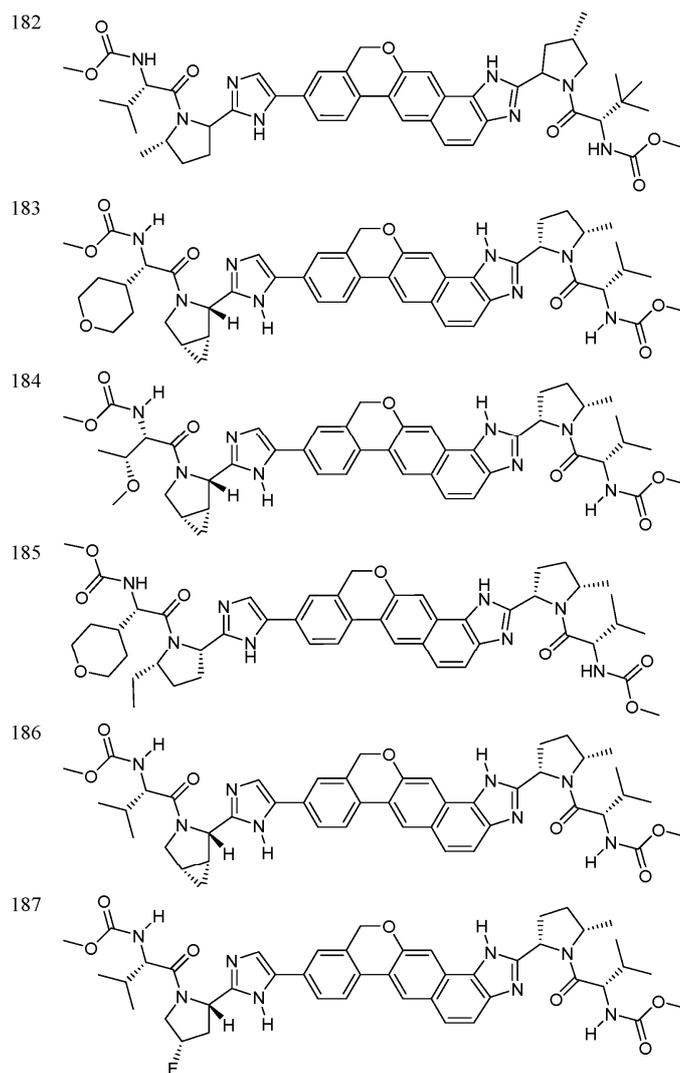


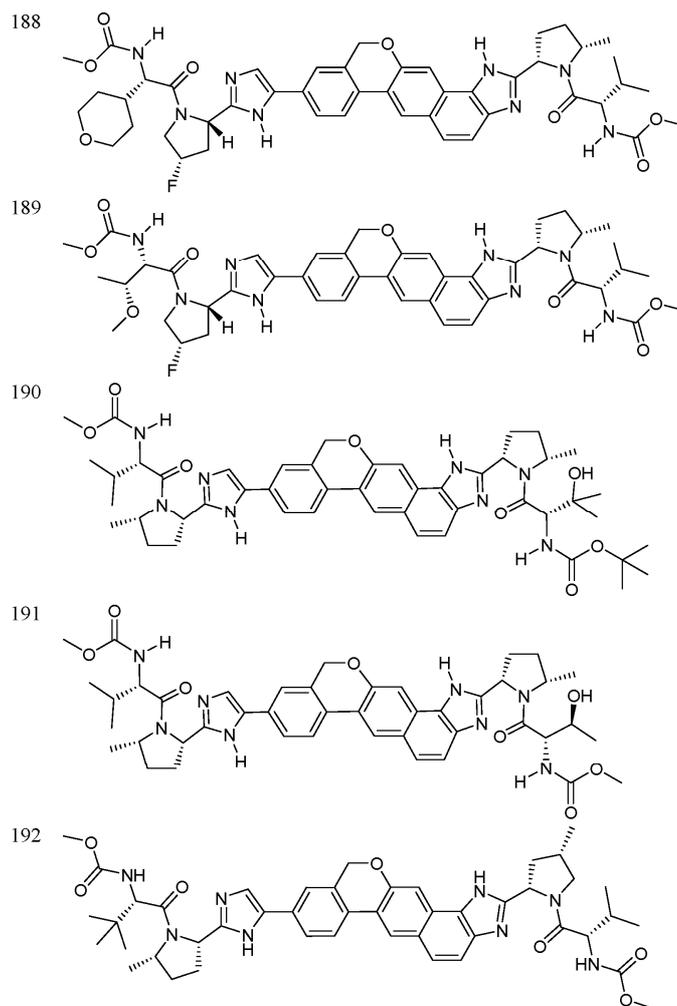


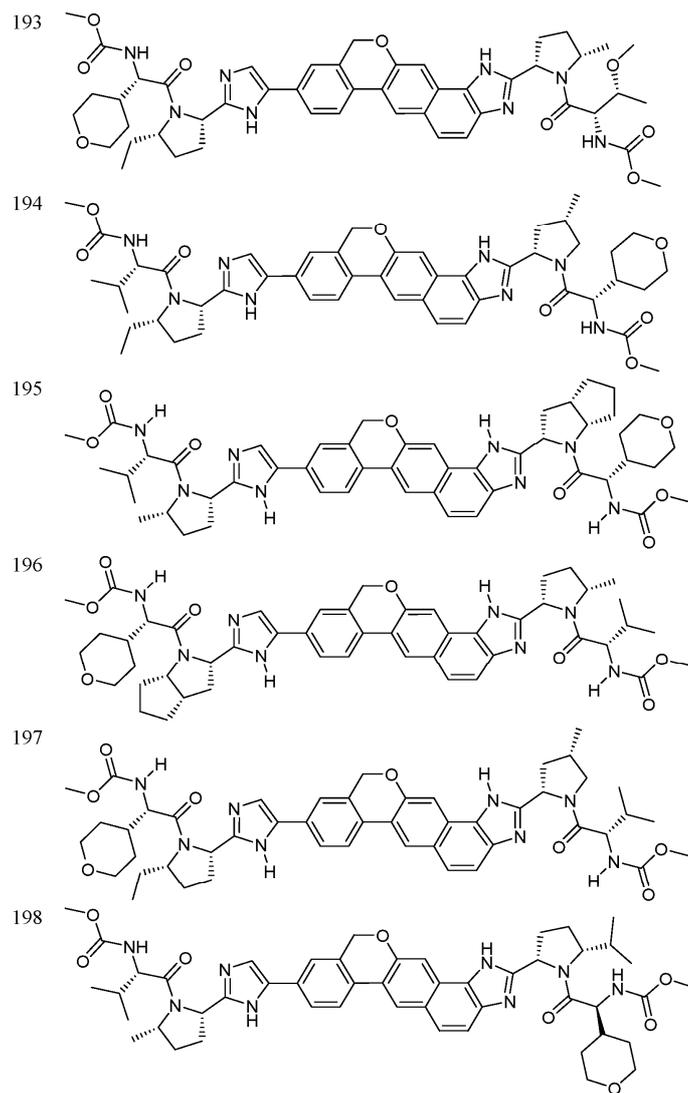


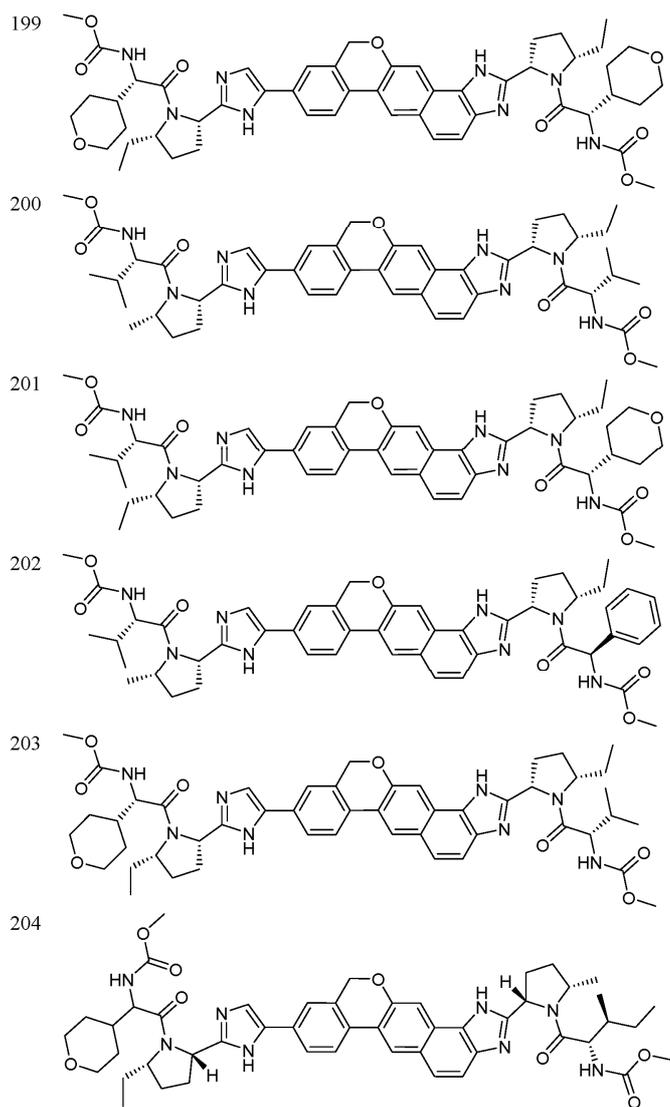


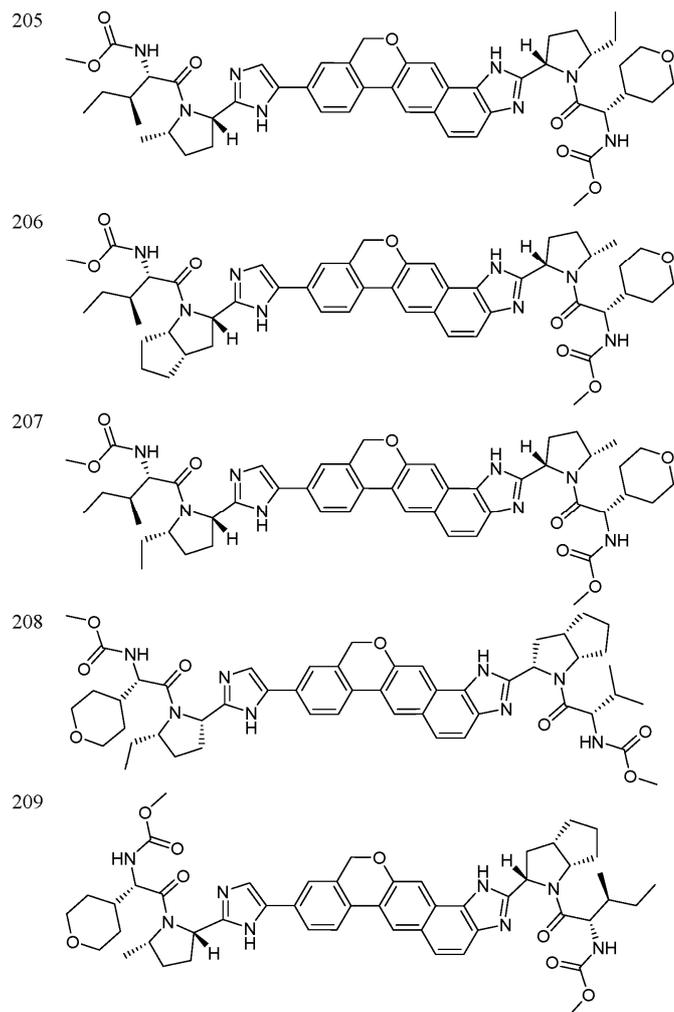




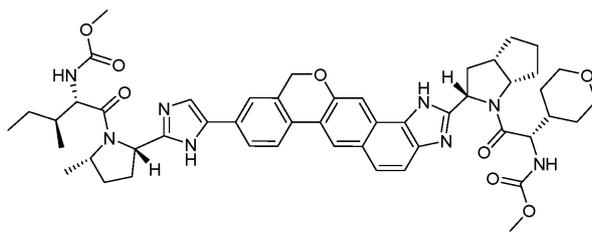




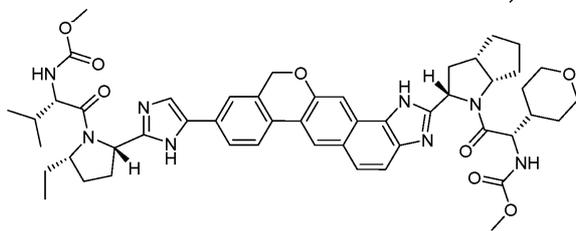




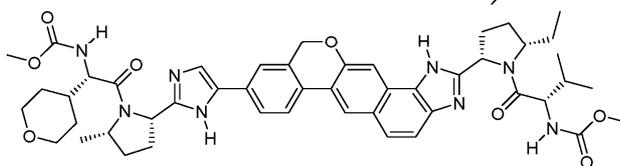
210



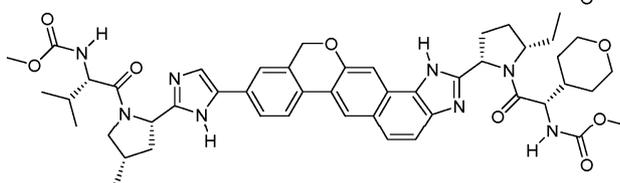
211



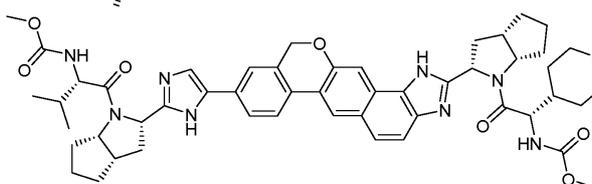
212

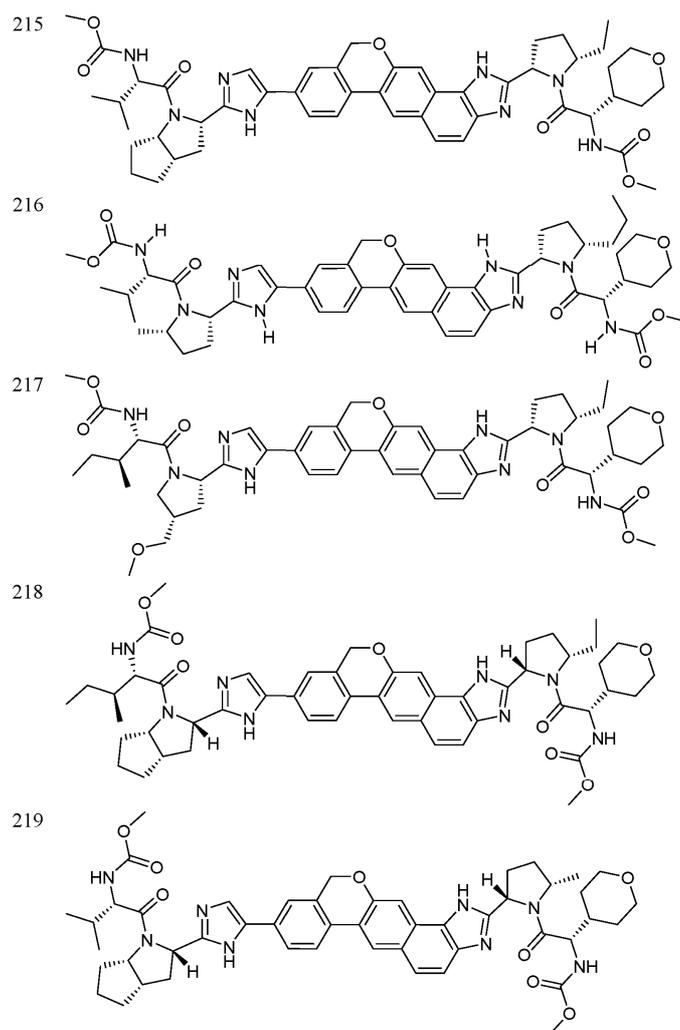


213



214





или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Фармацевтическая композиция для лечения пациента, инфицированного вирусом гепатита С, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель или их комбинацию.

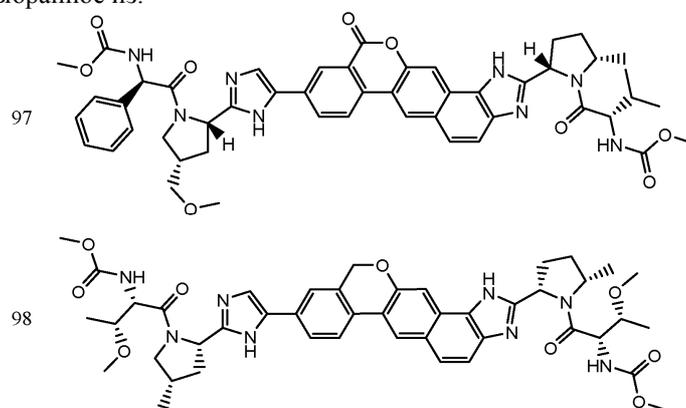
3. Фармацевтическая композиция по п.2, выполненная для перорального введения.

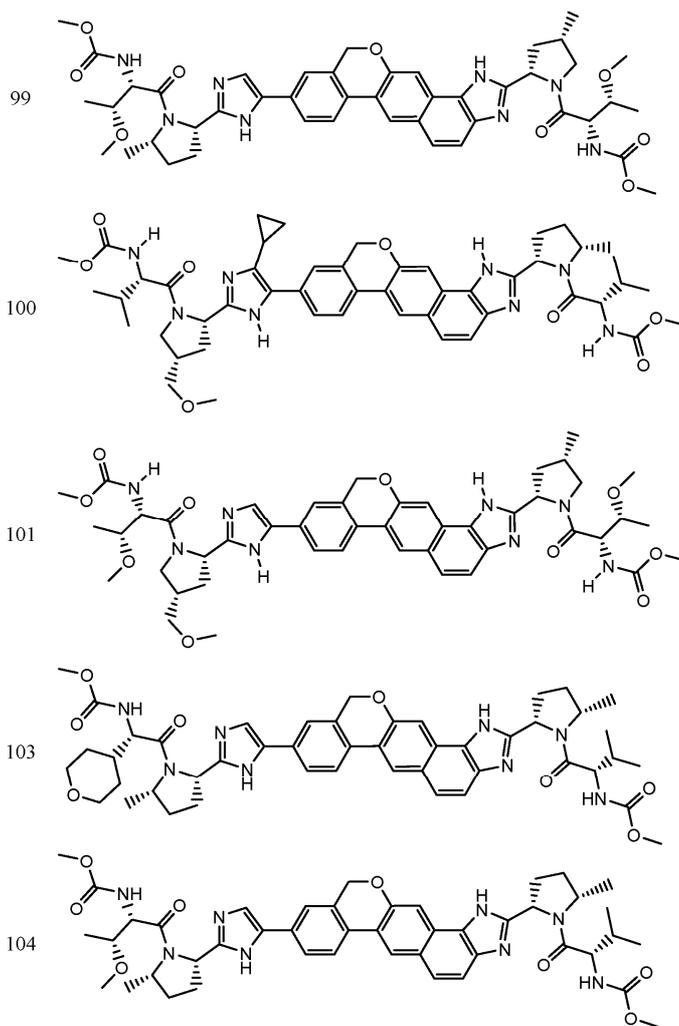
4. Фармацевтическая композиция по п.2, выполненная в форме таблетки.

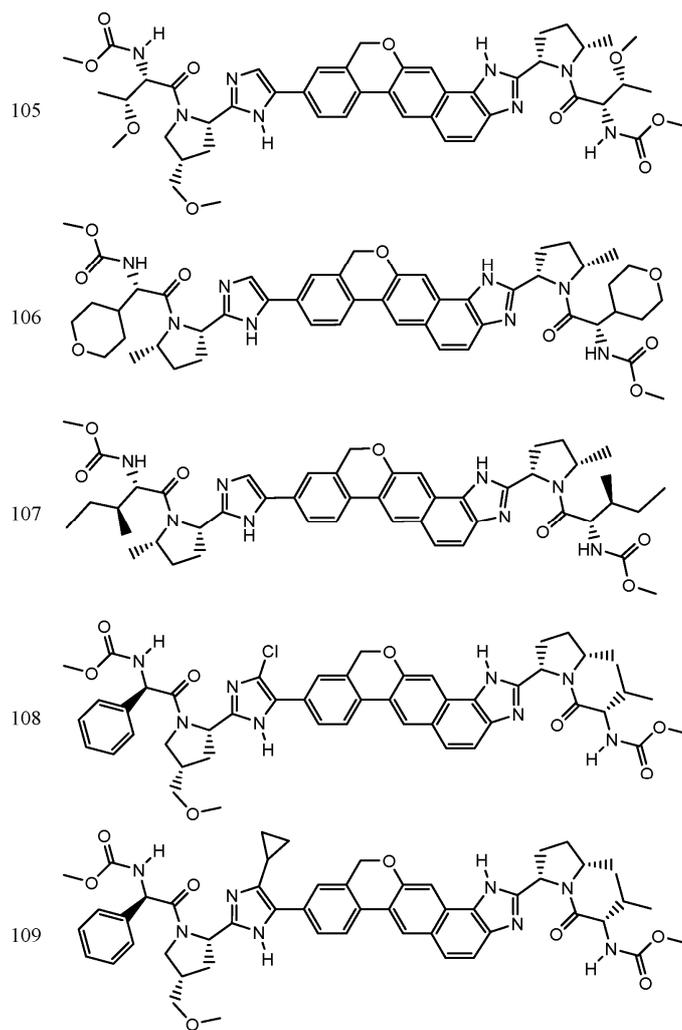
5. Способ лечения пациента, инфицированного вирусом гепатита С, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

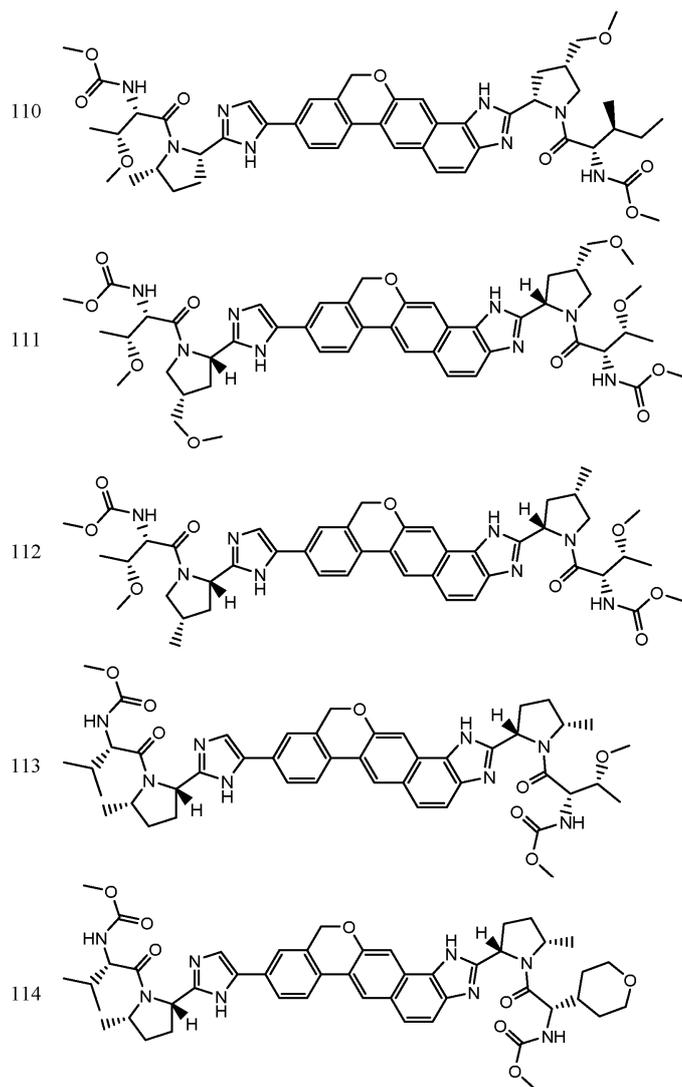
6. Способ по п.5, в котором соединение вводят в составе фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель или их комбинацию.

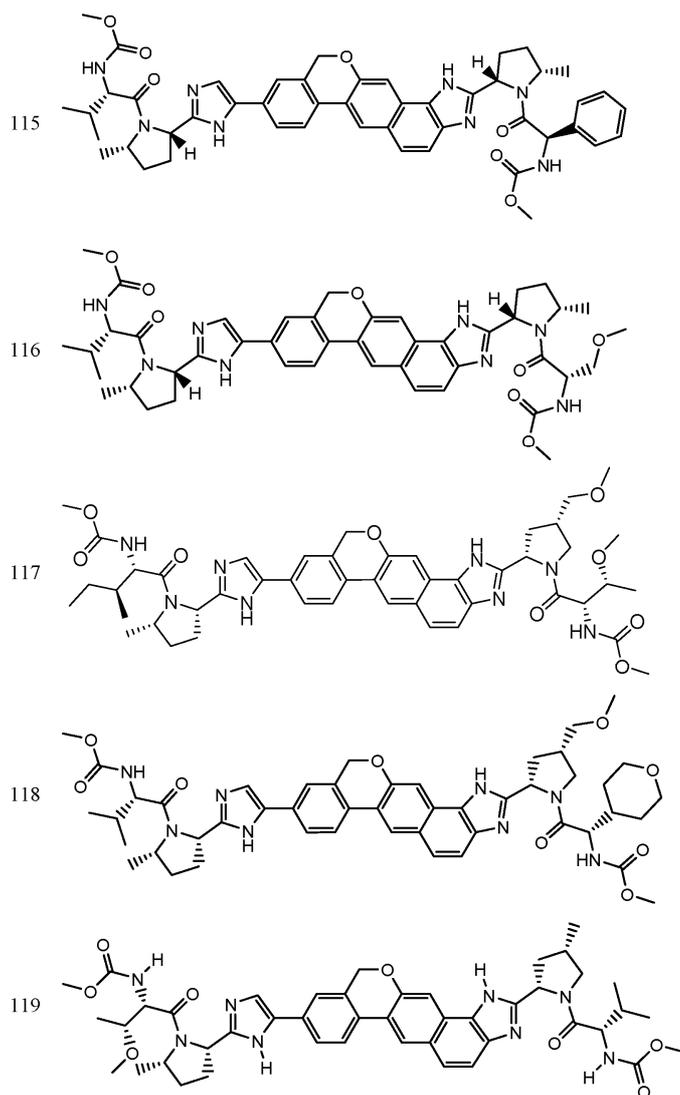
7. Соединение, выбранное из:

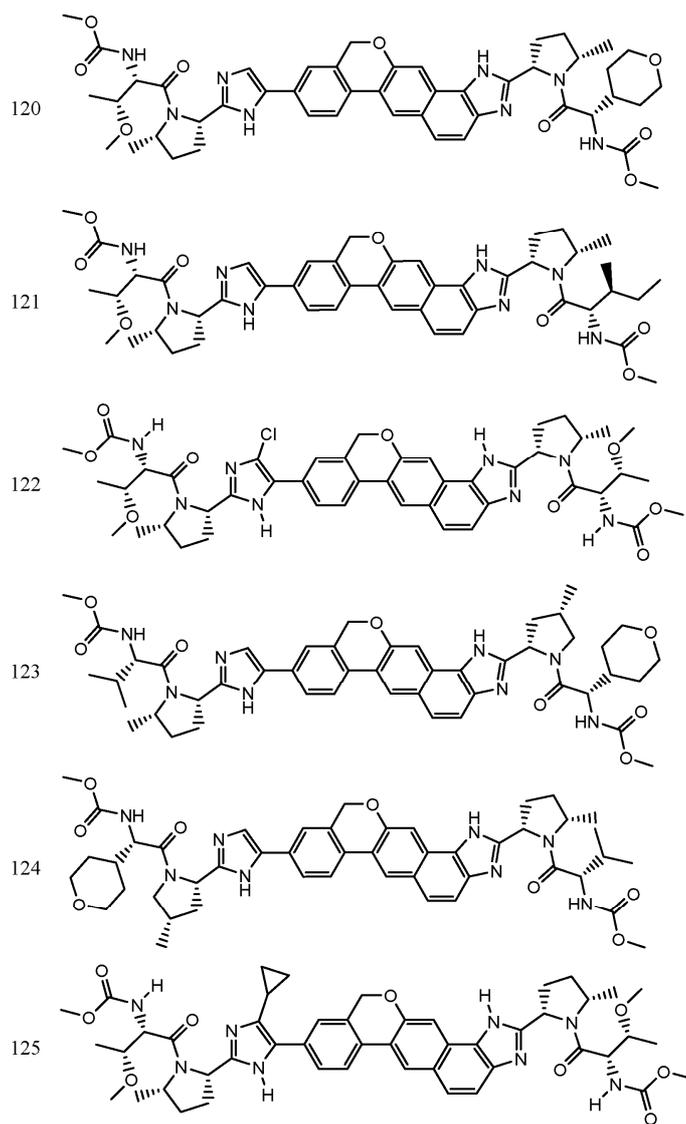


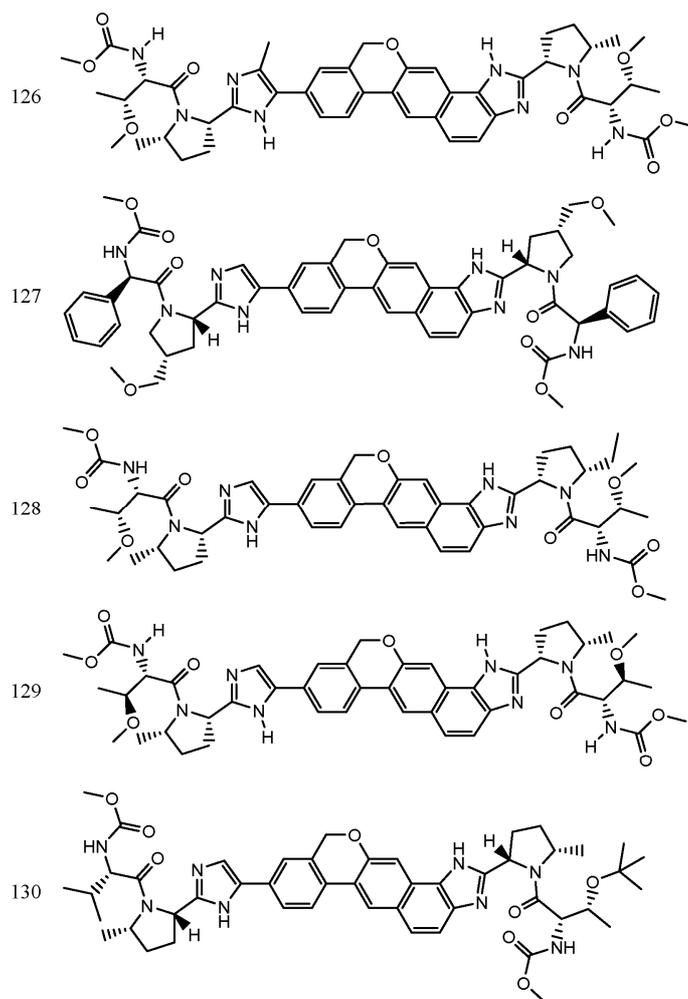


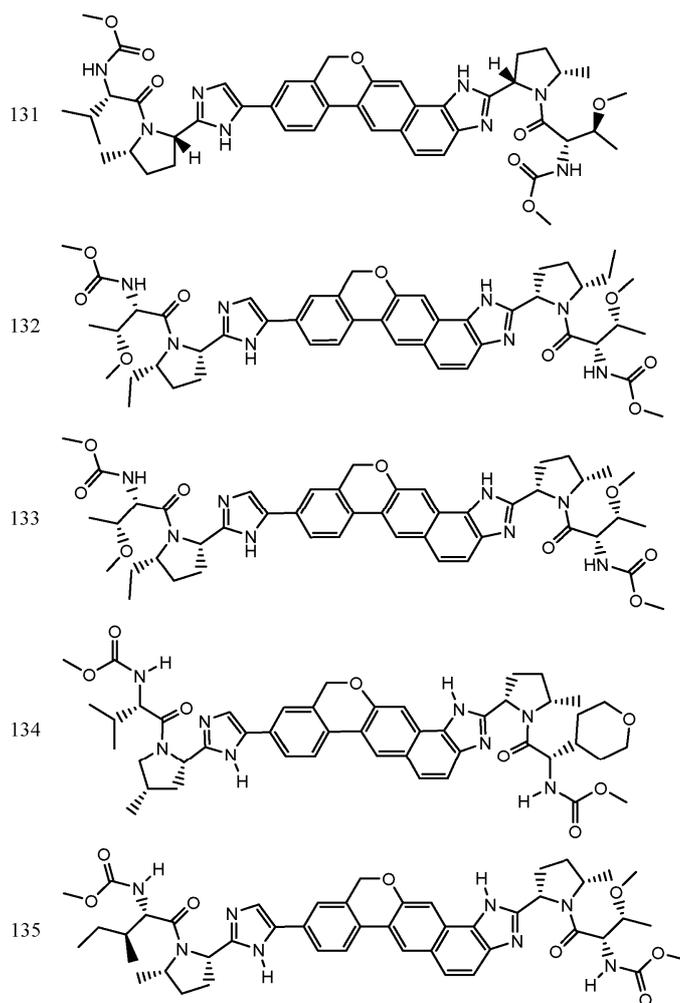


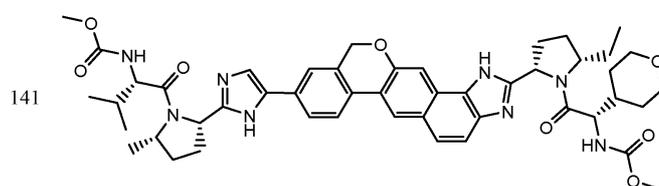
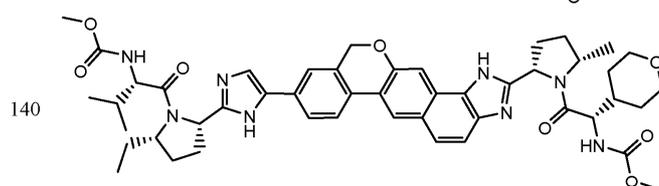
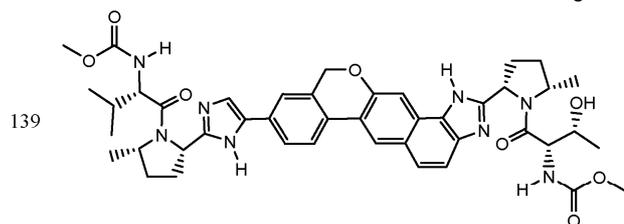
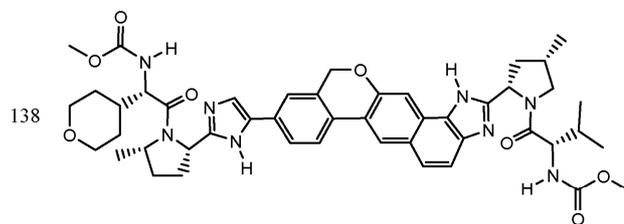
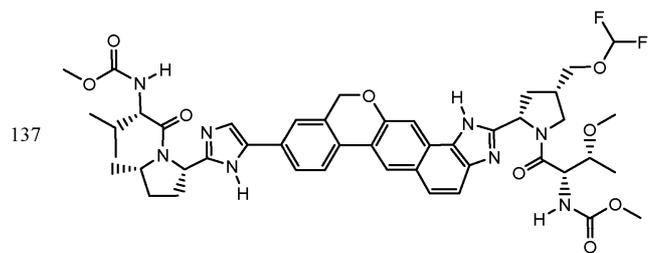


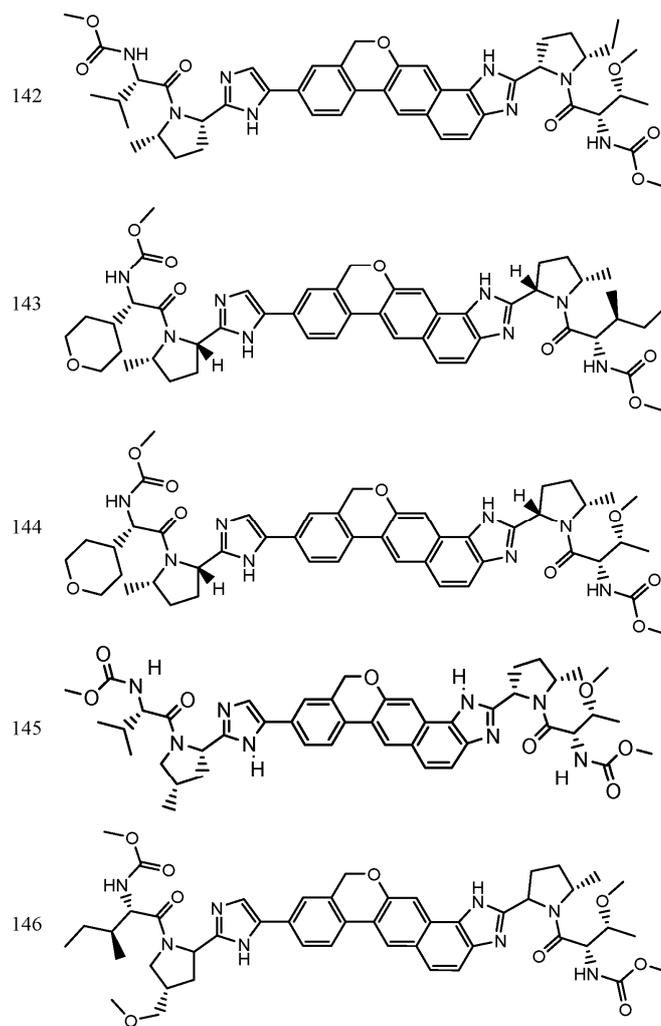


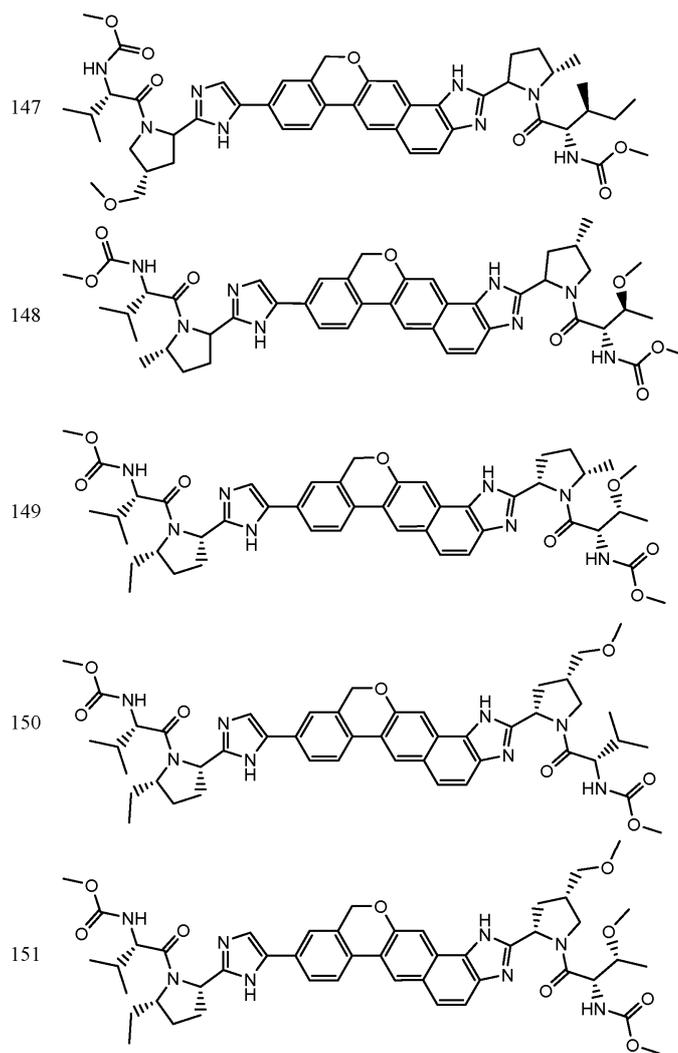


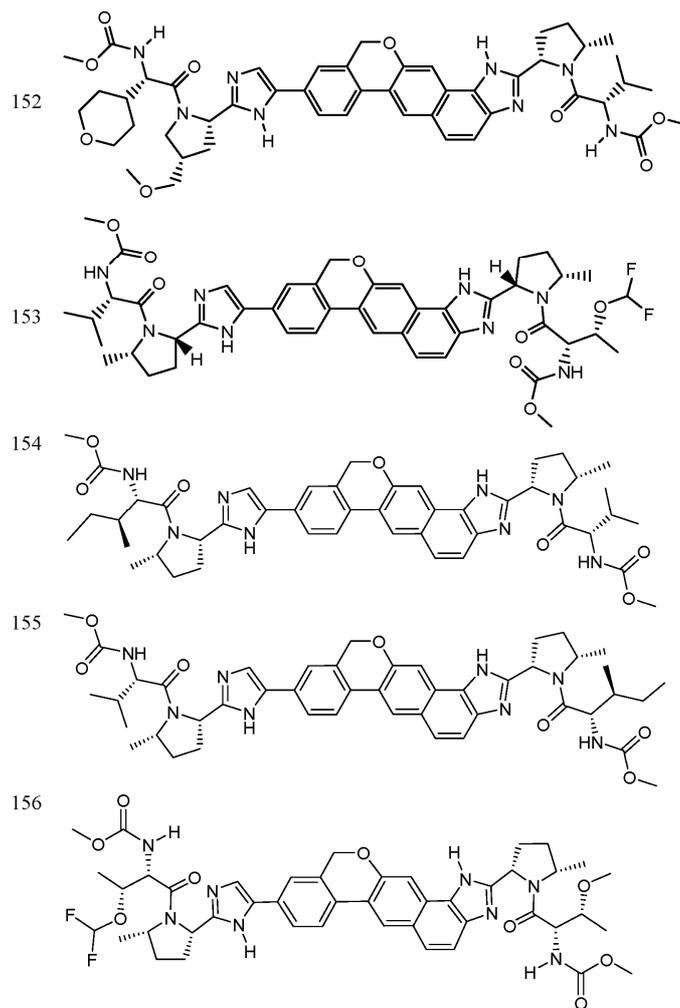


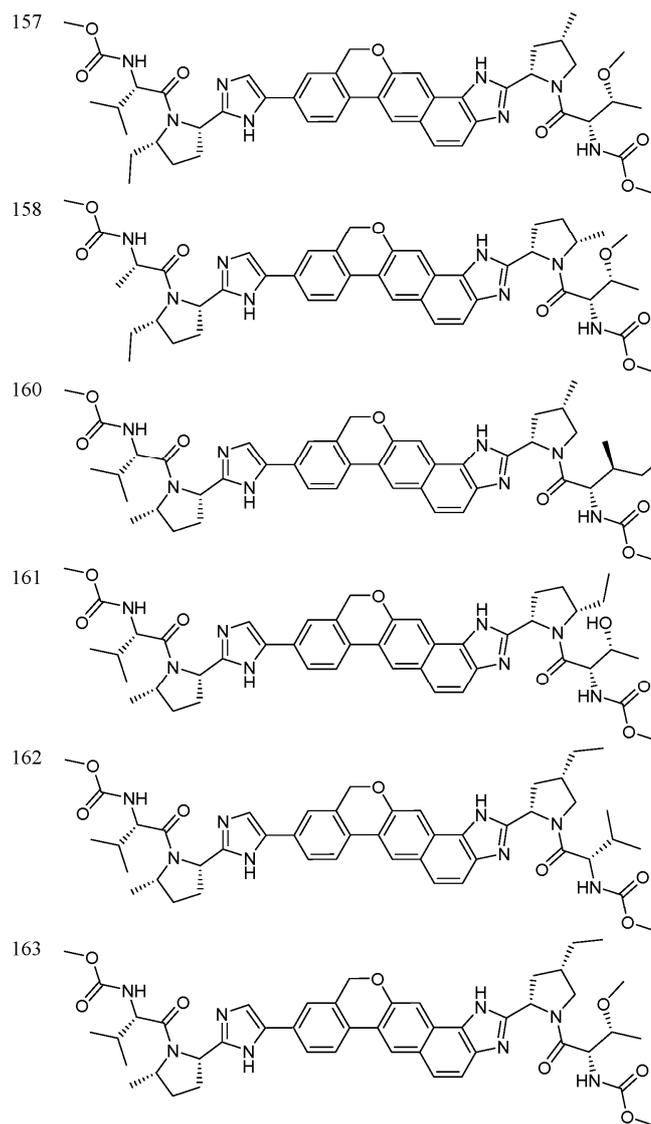


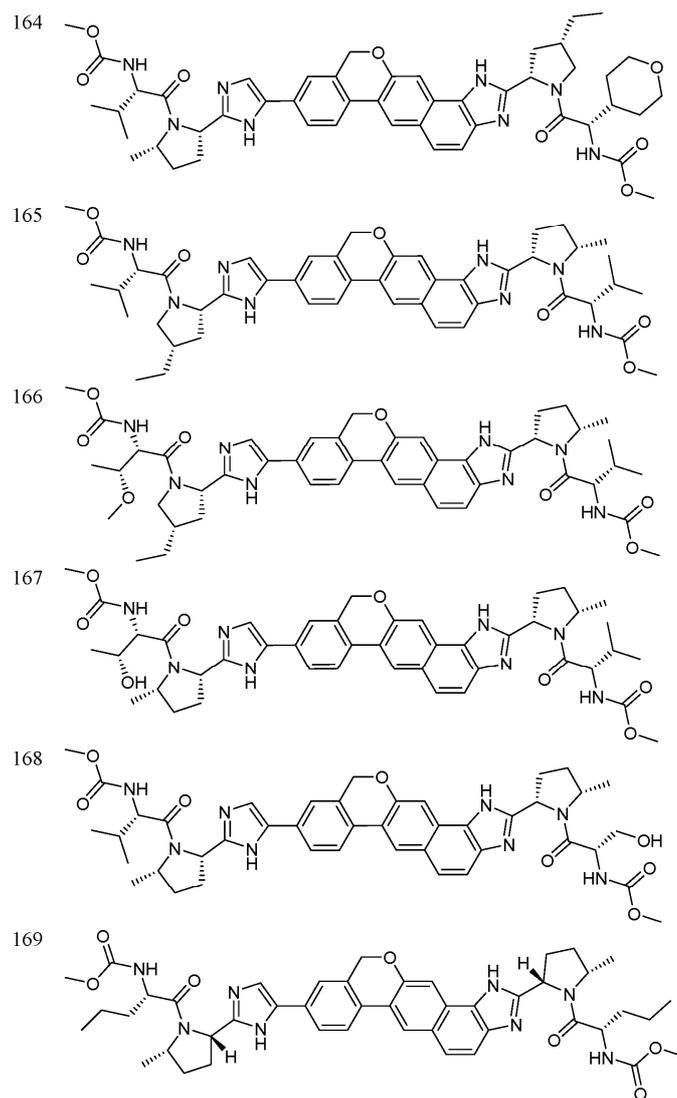


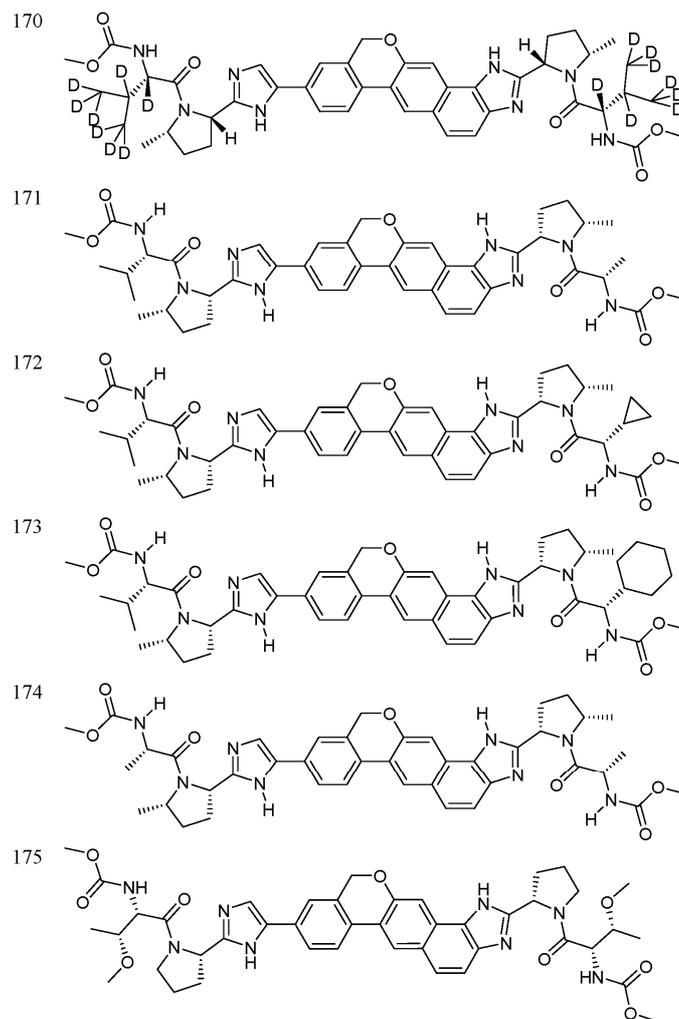


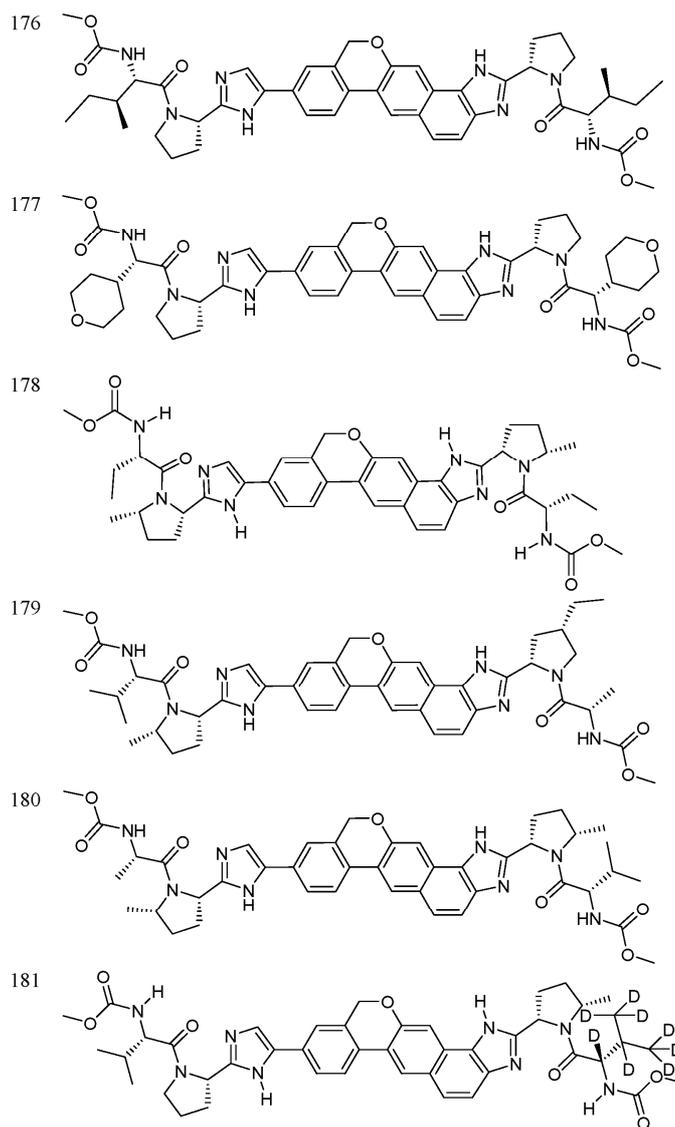


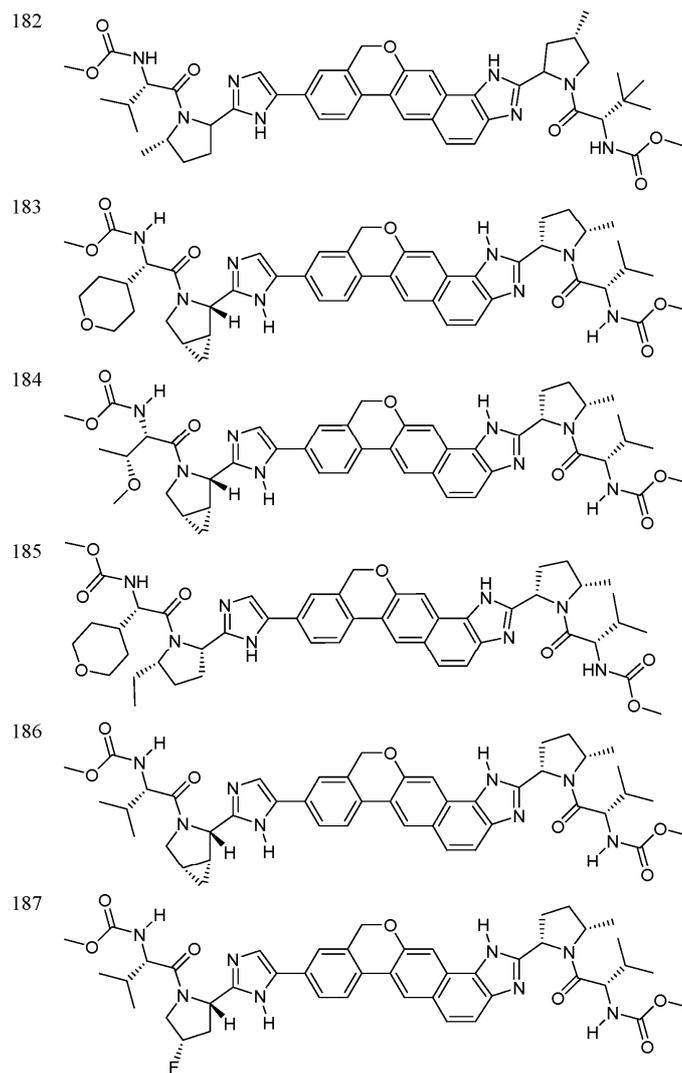


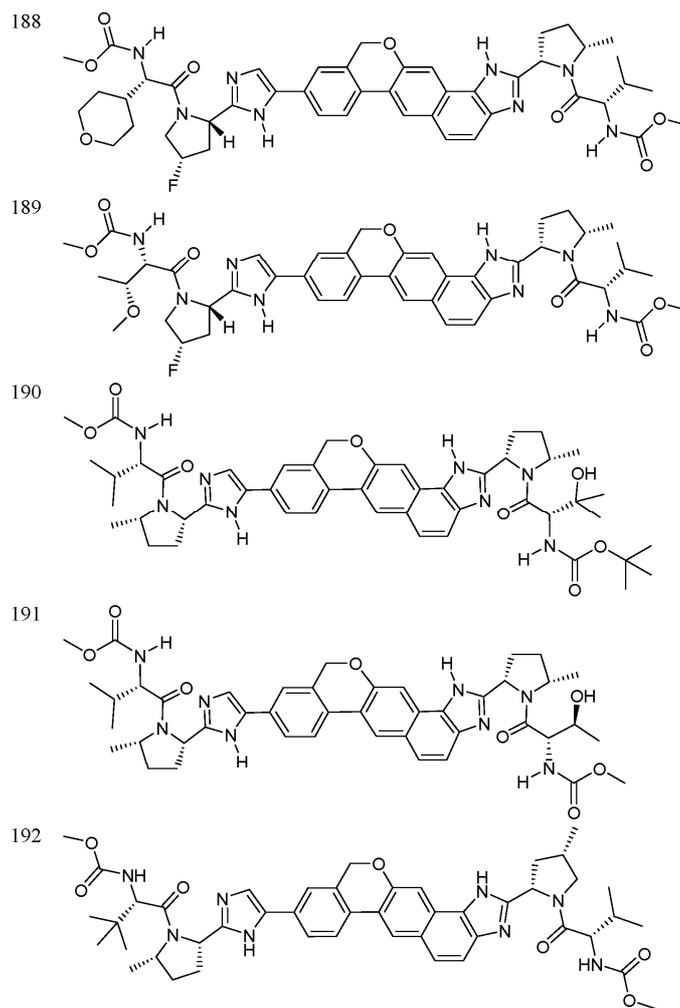


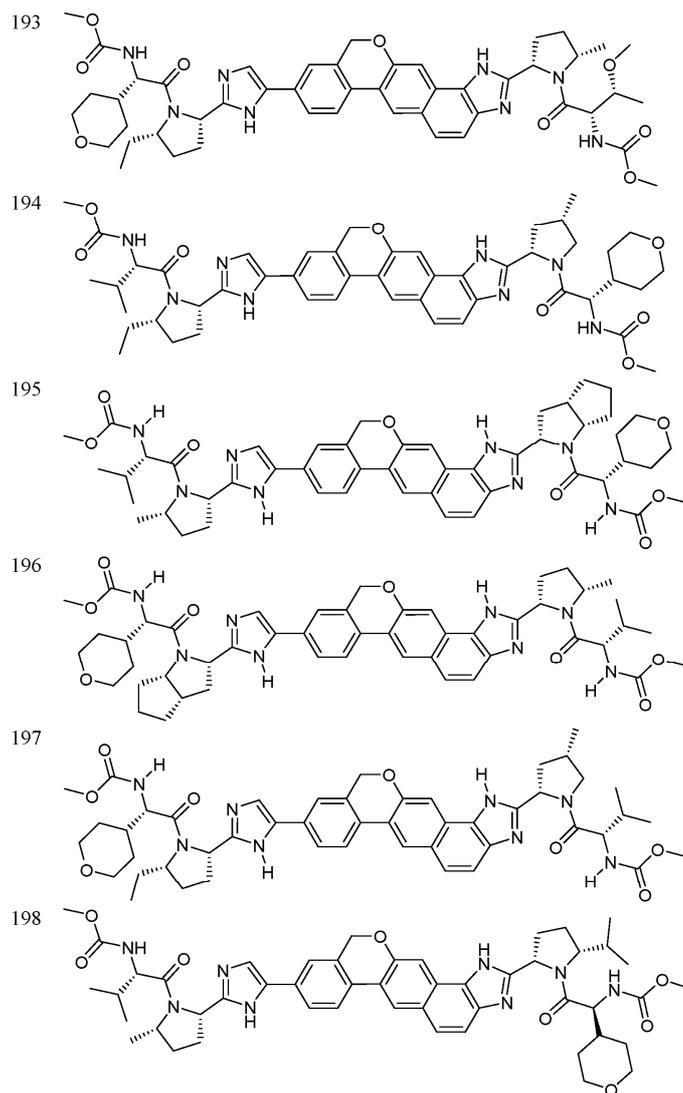


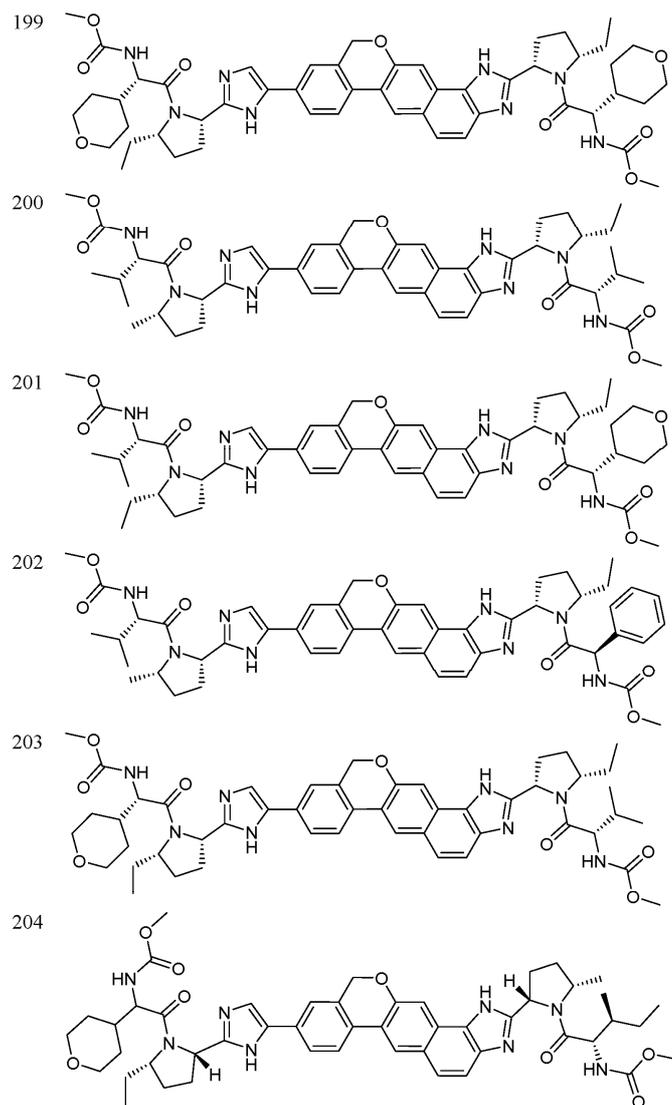


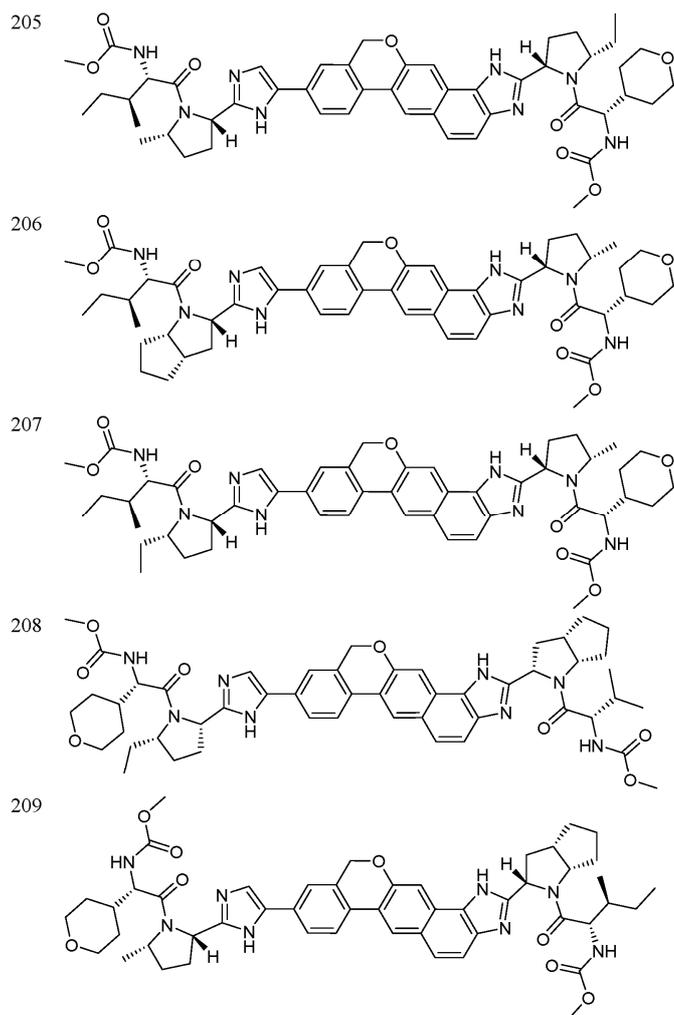




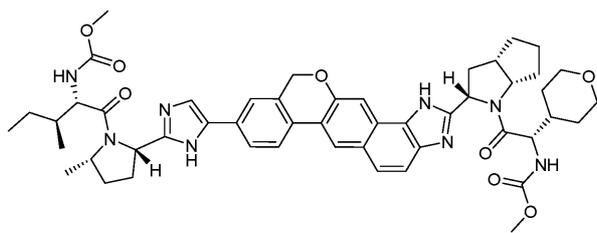




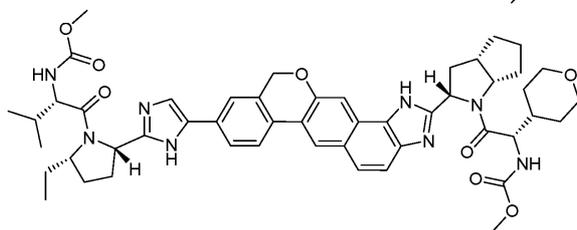




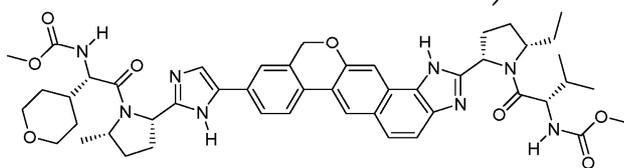
210



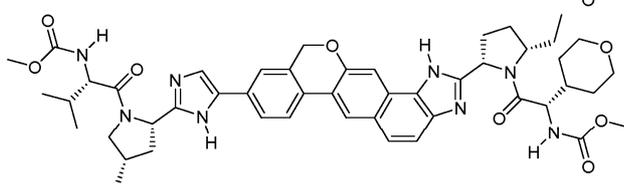
211



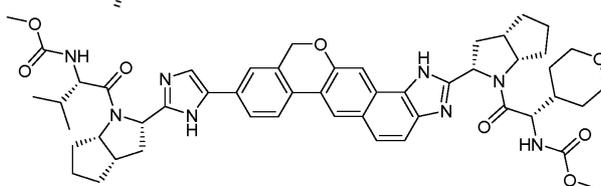
212

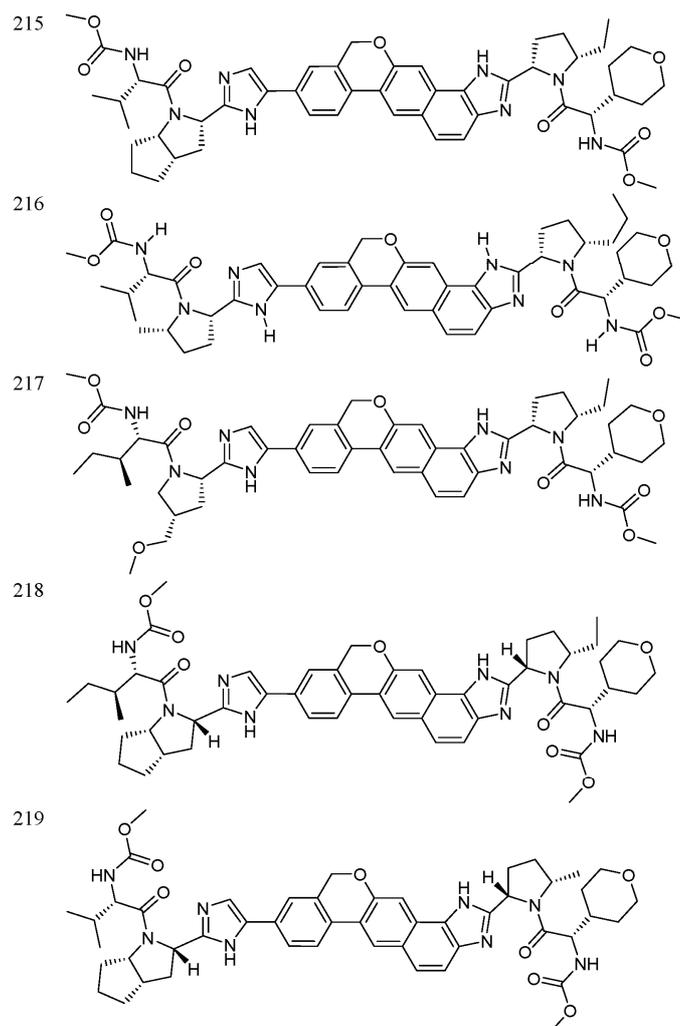


213



214





8. Фармацевтическая композиция для лечения пациента, инфицированного вирусом гепатита С, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.7 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель или их комбинацию.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, выполненная для перорального введения.

10. Фармацевтическая композиция по п.8, выполненная в форме таблетки.

11. Способ лечения пациента, инфицированного вирусом гепатита С, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п.7 или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ по п.11, в котором соединение вводят в составе фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель или их комбинацию.

