

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992241 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.20(22) Дата подачи заявки
2018.03.22(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩЕЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

(31) 201710172925.8; 201710845367.7

(32) 2017.03.22; 2017.09.19

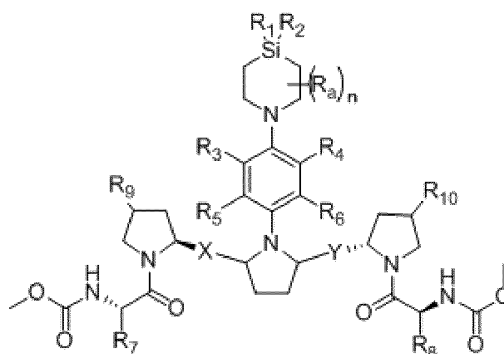
(33) CN

(86) PCT/CN2018/079965

(87) WO 2018/171660 2018.09.27

(71) Заявитель:
ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)(72) Изобретатель:
Чжан Иньшэн, Лю Баоминь, Хуан
Юй, Чэнь Чжэнбан, Гай Ко, Лю
Сюйши, Ван Сяоцинъ, Сюй Хунцзян
(CN)(74) Представитель:
Угрюмов В.М., Глухарёва А.О.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Лебедев В.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Парамонова К.В.
(RU)

(57) Настоящее изобретение относится к кремнийсодержащему соединению для устойчивости к инфекции вирусом гепатита С, и в частности относится к соединению, представленному формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли, или таутомеру, или стереоизомеру, или дейтерированному соединению и их смеси, способу их получения и фармацевтической композиции, содержащей их. Настоящая заявка также относится к применению соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или таутомера, или стереоизомера, или дейтерированного соединения и их смеси и фармацевтической композиции, содержащей их, при лечении инфекции вирусом гепатита С.



Формула I

201992241 A1

201992241

A1

КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩЕЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашиваются приоритеты и преимущества в соответствии с заявкой на выдачу патента Китая № 201710172925.8, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 22 марта 2017 г., и заявкой на выдачу патента Китая № 201710845367.7, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 19 сентября 2017 г., раскрытие которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящая заявка относится к области фармацевтической химии и конкретно относится к кремнийсодержащим соединениям, устойчивым к инфекции вирусом гепатита С, к способам их получения и к фармацевтическим композициям, содержащим их. Настоящая заявка также относится к применению этих соединений и фармацевтических композиций для лечения инфекции вирусом гепатита С (HCV).

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Вирус гепатита представляет собой РНК-вирус с положительной цепью и принадлежит к роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*, и было установлено, что он имеет по меньшей мере шесть основных генотипов и включает более 50 подтипов. Геном одноцепочечной РНК HCV характеризуется длиной, составляющей приблизительно 9500 нуклеотидов, и содержит одну открытую рамку считывания (ORF), кодирующую один большой полипротеин из приблизительно 3000 аминокислот. В инфицированных клетках этот полипротеин расщепляется клеточными и вирусными протеазами в нескольких сайтах, что приводит к образованию структурных и неструктурных (NS) белков. В случае HCV образование зрелых неструктурных белков (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) достигается двумя вирусными протеазами.

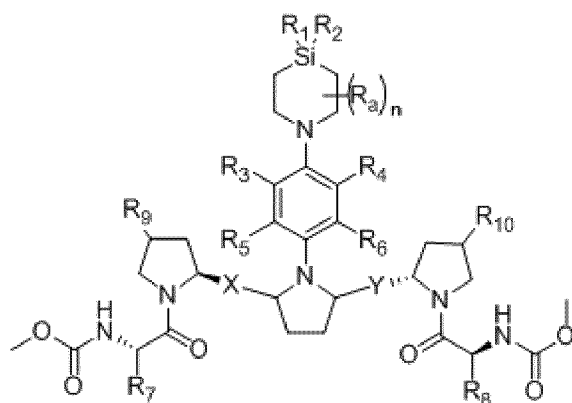
Схема лечения хронической инфекции HCV предусматривает следующее: пегинтерферон- α в комбинации с рибавирином для лечения пациентов, инфицированных HCV, и пациентов с циррозом. Если лечение не удастся, схему лечения, включая в себя интерферон, используют снова, и частота устойчивого вирусологического ответа будет

составлять всего 14%. Кроме того, схема лечения, включая в себя интерферон, усилила токсические побочные эффекты у пациентов с циррозом.

С разработкой ингибиторов протеазы NS3/4A HCV, ингибиторов NS5A и ингибиторов полимеразы NS5B в качестве новых способов лечения использование интерферона и рибавирина не требуется, что не только снижает токсичность, но и сокращает продолжительность лечения. Эти новые классы ингибиторов включают в себя АВТ-267 (международная патентная публикация №WO2010144646), АВТ-530 (международная патентная публикация № WO2012051361) и т.д.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Согласно одному аспекту настоящая заявка относится к соединению согласно формуле I, его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или дейтериду, или их смеси:



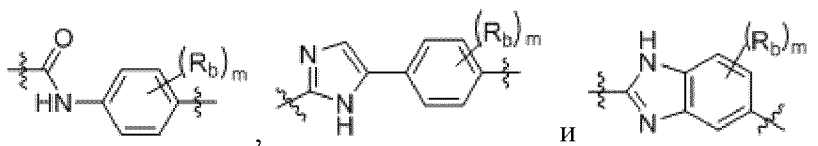
Формула I

где:

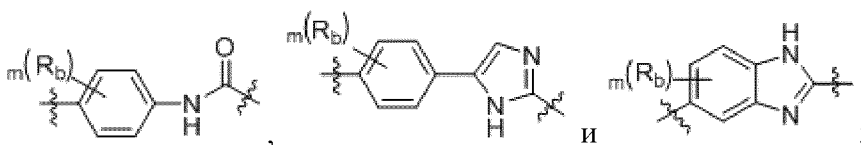
каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, алкила, алкокси и арила, или R_1 и R_2 объединены с образованием кремнийсодержащего насыщенного алифатического кольца, содержащего 1, 2 или 3 атома кремния;

каждый из R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

X выбран из группы, состоящей из следующих групп:



Y выбран из группы, состоящей из следующих групп:



каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из следующего: - $\text{CH}(\text{алкил})(\text{алкокси})$, $-\text{CH}(\text{алкил})_2$, $-\text{CH}(\text{алкокси})_2$, $-\text{C}(\text{алкил})_2(\text{алкокси})$, $-\text{C}(\text{алкил})(\text{алкокси})_2$, $-\text{C}(\text{алкил})_3$ и $-\text{C}(\text{алкокси})_3$;

каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, алкокси и алкоксиалкила;

каждый из R_a и R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и алкила;

каждый m независимо выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4; и

n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8.

Согласно другому аспекту настоящая заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения согласно формуле I, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Согласно дополнительному аспекту настоящая заявка относится к применению соединения согласно формуле I, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси, или представленной выше фармацевтической композиции в получении лекарственного средства для лечения инфекции вирусом гепатита С.

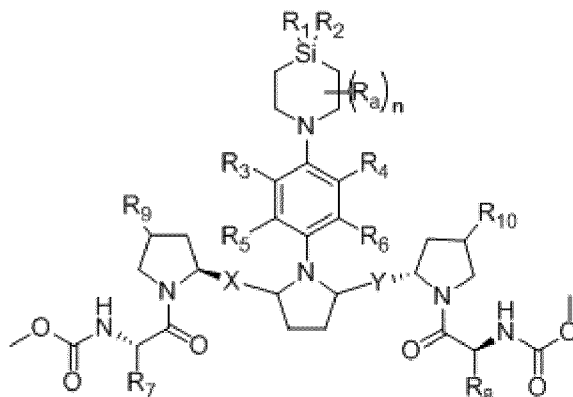
Согласно еще одном аспекту настоящая заявка относится к способу лечения инфекции вирусом гепатита С, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно формуле I, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси, или представленной выше фармацевтической композиции.

Согласно другому аспекту настоящая заявка относится к соединению согласно формуле I, его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или дейтериду, или их смеси для применения при лечении инфекции вирусом гепатита С, и представленной выше фармацевтической композиции для применения при лечении инфекции вирусом гепатита С.

Согласно другому аспекту настоящая заявка относится к применению соединения согласно формуле I, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси, или представленной выше фармацевтической композиции при лечении инфекции вирусом гепатита С.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Согласно одному аспекту настоящая заявка относится к соединению согласно формуле I, его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или дейтериду, или их смеси:



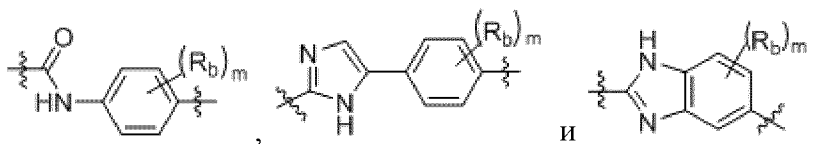
Формула I

где:

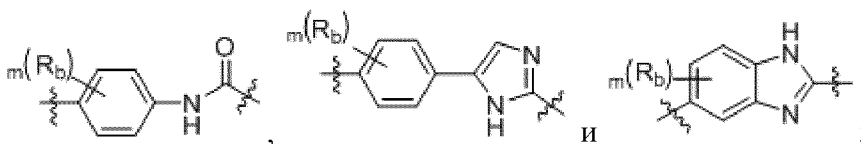
каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, алкила, алкокси и арила, или R_1 и R_2 объединены с образованием кремнийсодержащего насыщенного алифатического кольца, содержащего 1, 2 или 3 атома кремния (иными словами, R_1 и R_2 вместе с атомом кремния, к которому они прикреплены, образуют кремнийсодержащее насыщенное алифатическое кольцо);

каждый из R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

X выбран из группы, состоящей из следующих групп:



Y выбран из группы, состоящей из следующих групп:



каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из следующего: -CH(алкил)(алкокси), -CH(алкил)₂, -CH(алкокси)₂, -C(алкил)₂(алкокси), -C(алкил)(алкокси)₂, -C(алкил)₃ и -C(алкокси)₃;

каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, алкокси и алкоксиалкила;

каждый из R_a и R_b независимо выбран из группы, состоящей из галогена и алкила; или каждый из R_a и R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и алкила;

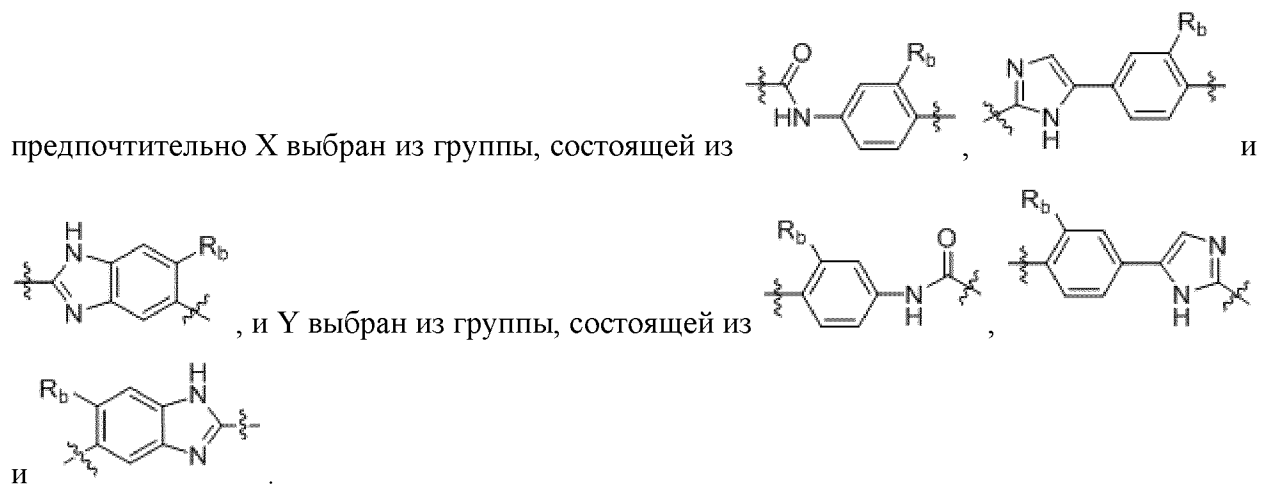
каждый m независимо выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4; и

n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8.

Относительная стереохимия положений 2 и 5 пиррольного кольца, в котором N (где N находится в положении 1) присоединен к бензольному кольцу, может представлять собой *цис* или *транс*. Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления конфигурации положений 2 и 5 в пиррольном кольце включают в себя (2S, 5S), (2S, 5R), (2R, 5S) и (2R, 5R). Соединение согласно формуле I может представлять собой стереоизомер или может представлять собой смесь двух или более стереоизомеров в произвольном соотношении.

Согласно некоторым вариантам осуществления в вышеуказанном соединении согласно формуле I положение замещения каждого R_a необязательно находится на атоме углерода в орто- или мета-положении атома кремния.

Согласно некоторым вариантам осуществления в вышеуказанном соединении согласно формуле I положение замещения каждого R_b может являться произвольным;



Согласно некоторым вариантам осуществления в вышеуказанном соединении согласно формуле I алкил, участвующий в определениях R_1 , R_2 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_a и R_b , представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-4} алкил, алкокси, участвующий в определениях R_1 , R_2 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} , представляет собой C_{1-6} алкокси или C_{1-4} алкокси, алкоксиалкил, участвующий в определениях R_9 и R_{10} , представляет собой C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси C_{1-2} алкил, арил, участвующий в определениях R_1 и R_2 , представляет собой C_{6-12} арил; и кремнийсодержащее насыщенное алифатическое кольцо, участвующее в определениях R_1 и R_2 , представляет собой 3-8-членное или 4-6-членное кремнийсодержащее насыщенное алифатическое кольцо.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{6-12} арила, или R_1 и R_2 объединены с образованием 3-8-членного кремнийсодержащего насыщенного алифатического кольца, содержащего 1, 2 или 3 атома кремния.

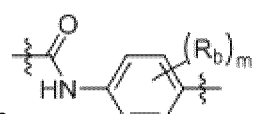
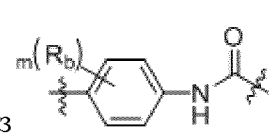
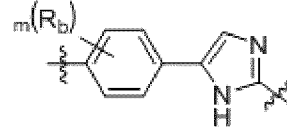
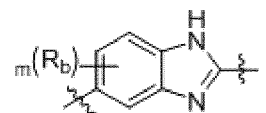
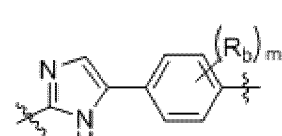
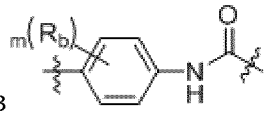
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, или R_1 и R_2 объединены с образованием 3-8-членного кремнийсодержащего насыщенного алифатического кольца, содержащего 1 атом кремния.

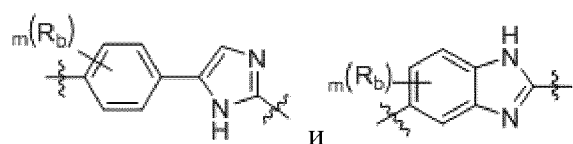
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, т-бутила, н-бутила, изобутила и фенила, или R_1 и R_2 объединены с образованием 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членного кремнийсодержащего насыщенного алифатического кольца, где кремнийсодержащее насыщенное алифатическое кольцо содержит 1 атом кремния.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из метила, или R_1 и R_2 объединены с образованием 4-, 5- или 6-членного кремнийсодержащего насыщенного алифатического кольца, где кремнийсодержащее насыщенное алифатическое кольцо содержит 1 атом кремния.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и хлора.

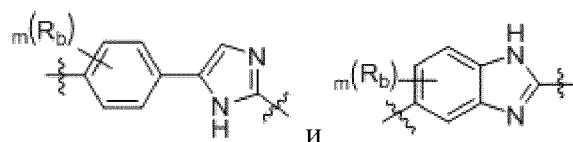
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и фтора, и R_5 и R_6 выбраны из водорода. Согласно некоторым вариантам осуществления один из R_3 и R_4 представляет собой фтор, а другой представляет собой водород, и R_5 и R_6 выбраны из водорода. Предпочтительно R_3 и R_4 выбраны из фтора, и R_5 и R_6 выбраны из водорода.

Согласно некоторым вариантам осуществления X выбран из  ; и Y выбран из группы, состоящей из ,  и  . Согласно некоторым вариантам осуществления X выбран из , и Y выбран из группы, состоящей из ,

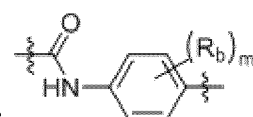


. Согласно некоторым вариантам осуществления

X выбран из ; и Y выбран из группы, состоящей из ,



Согласно некоторым вариантам осуществления X выбран из



выбран из ; или X выбран из , и Y выбран из

; или X выбран из , и Y выбран из ;

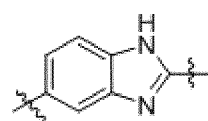
предпочтительно X выбран из , и Y выбран из ; или X

выбран из , и Y выбран из ; или X выбран из

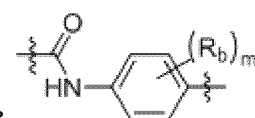
, и Y выбран из ; предпочтительно X выбран из

, и Y выбран из ; или X выбран из , и Y

выбран из ; или X выбран из , и Y выбран из



Согласно некоторым вариантам осуществления X выбран из



, и Y

выбран из ; или X выбран из , и Y выбран из группы,

состоящей из и ; предпочтительно X выбран из

, и Y выбран из ; или X выбран из , и Y

выбран из группы, состоящей из и ; предпочтительно X

выбран из , и Y выбран из ; или X выбран из

, и Y выбран из группы, состоящей из и .

Согласно некоторым вариантам осуществления X выбран из группы, состоящей из

, и , и Y выбран из группы, состоящей из

, и . Согласно некоторым вариантам

осуществления X выбран из группы, состоящей из , ,

, и ; и Y выбран из группы, состоящей из

, и .

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из следующего: $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})(\text{C}_{1-6} \text{ алкокси})$, $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкокси})_2$, $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2(\text{C}_{1-6} \text{ алкокси})$, $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})(\text{C}_{1-6} \text{ алкокси})_2$, $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_3$ и $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ алкокси})_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления R_7 и R_8 являются одинаковыми.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{OCH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ и $-\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила и алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и алкоксиалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления R_9 и R_{10} являются одинаковыми.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из следующего: водород, фтор, хлор, метил, этил, н-пропил, изопропил, т-бутил, н-бутил, изобутил, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, трет-бутокси, н-бутокси и изобутокси. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метоксиметила, метоксиэтила, этоксиметила и этоксиэтила. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метоксиметила. Согласно некоторым вариантам осуществления оба R_9 и R_{10} представляют собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления один из R_9 и R_{10} представляет собой водород, а другой представляет собой метоксиметил. Согласно некоторым вариантам осуществления оба R_9 и R_{10} представляют собой метоксиметил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из следующего: $-\text{CH}(\text{алкил})(\text{алкокси})$, $-\text{CH}(\text{алкил})_2$, и $-\text{CH}(\text{алкокси})_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_7 и R_8

независимо выбран из группы, состоящей из следующего: $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})(\text{C}_{1-6} \text{ алкокси})$, $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$ и $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкокси})_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления оба R_7 и R_8 представляют собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ и $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; и каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метоксиметила.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ и $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; и R_9 и R_{10} выбраны из водорода.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ и $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, где хиральный атом углерода $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ находится в конфигурации R ; и каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метоксиметила.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ и $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, где хиральный атом углерода $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ находится в конфигурации R ; и R_9 и R_{10} выбраны из водорода.

Согласно некоторым вариантам осуществления хиральный атом углерода на тетрагидропиррольном кольце, прикрепленном к R_9 или R_{10} , находится в конфигурации S .

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_a и R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила.

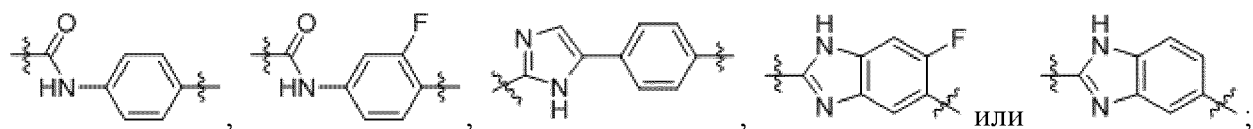
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_a и R_b независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_a и R_b независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *t*-бутила, *n*-бутила и изобутила.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R_a и R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *t*-бутила, *n*-бутила и изобутила.

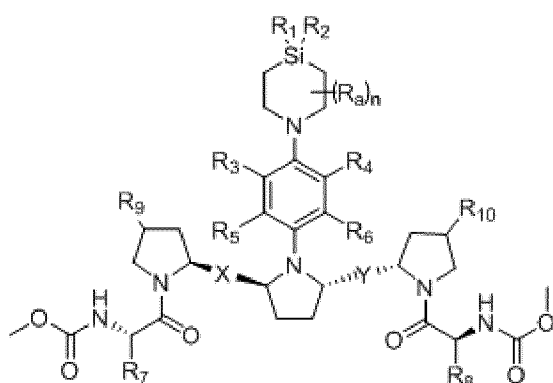
Согласно некоторым вариантам осуществления n выбран из 0, и R_b выбран из фтора.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_1 и R_2 представляют собой метил, или R_1 и R_2 объединены с образованием 4-, 5- или 6-членного кремнийсодержащего насыщенного алифатического кольца, содержащего 1 атом кремния; один из R_3 и R_4 представляет собой фтор, а другой представляет собой водород, или оба R_3 и R_4 представляют собой фтор; R_5 и R_6 представляют собой водород; X представляет собой

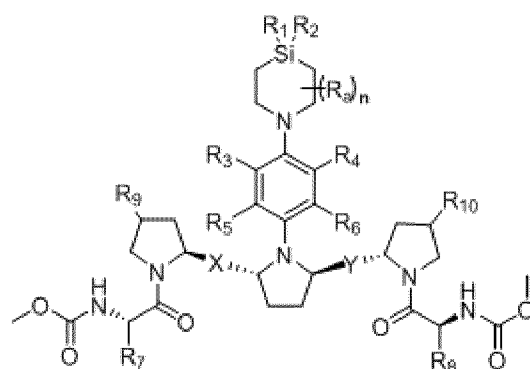


Y представляет собой , , , или ; оба R₇ и R₈ представляют собой -CH(CH₃)(OCH₃); оба R₉ и R₁₀ представляют собой водород или метоксиметил; и n равно 0.

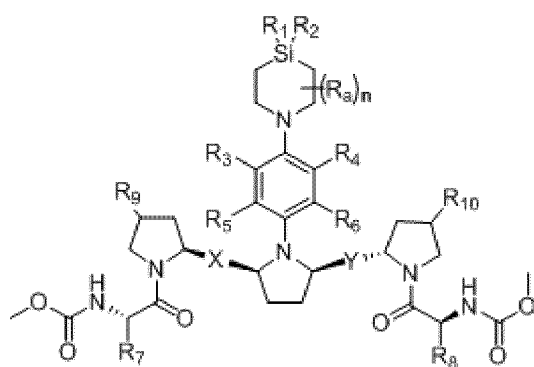
Кроме того, настоящая заявка относится к соединению согласно формуле Ia, формуле Ib, формуле Ic или формуле Id, его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или дейтериду, или их смеси,



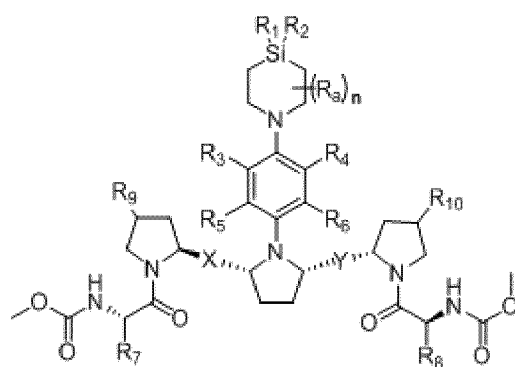
Формула Ia



Формула Ib



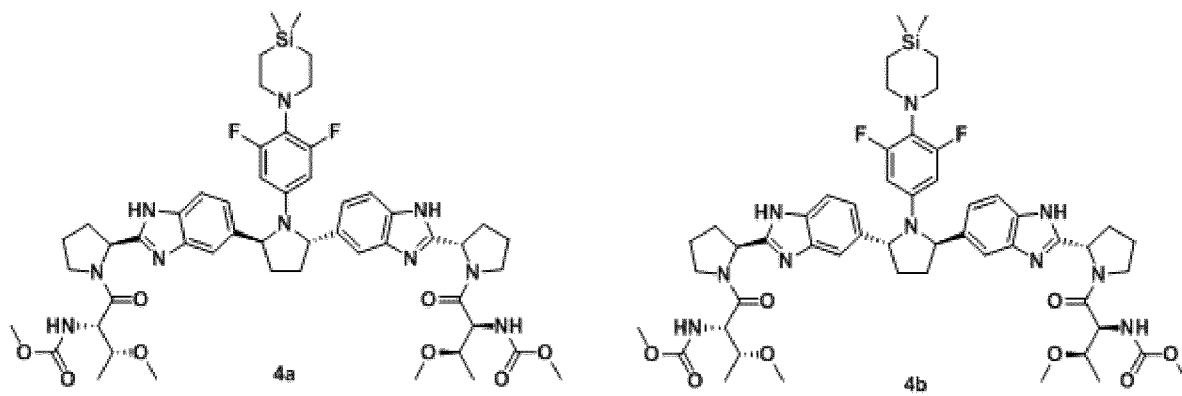
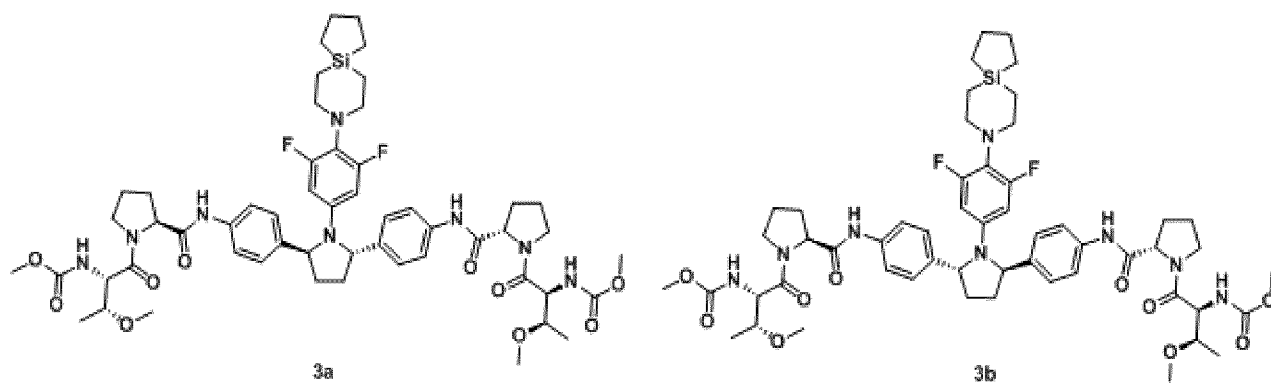
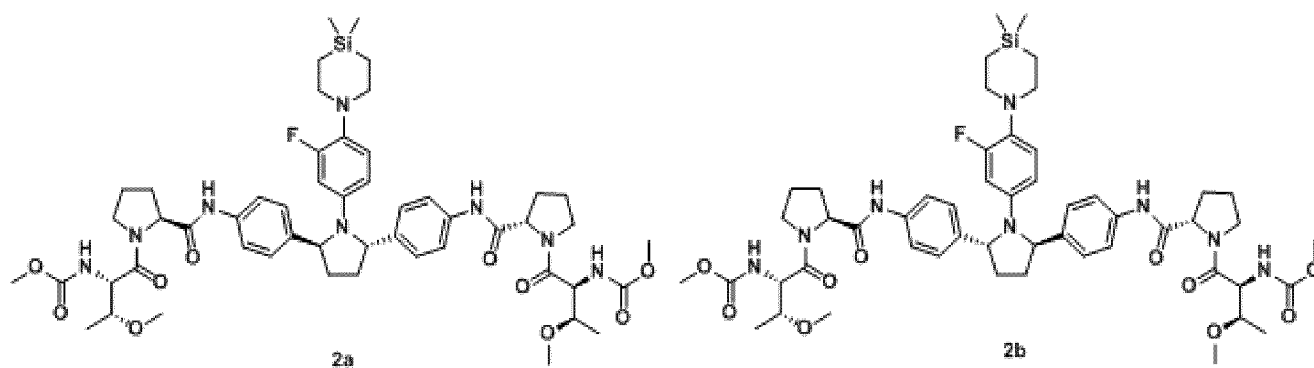
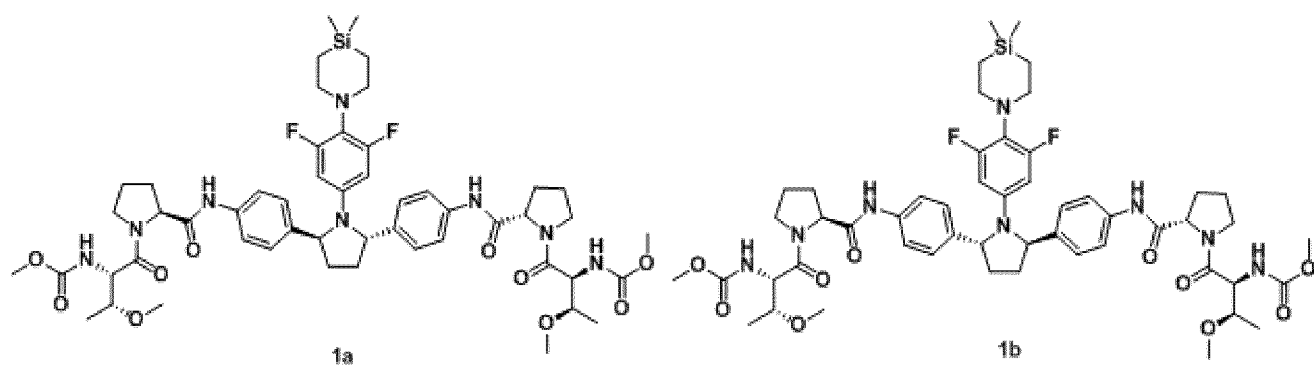
Формула Ic

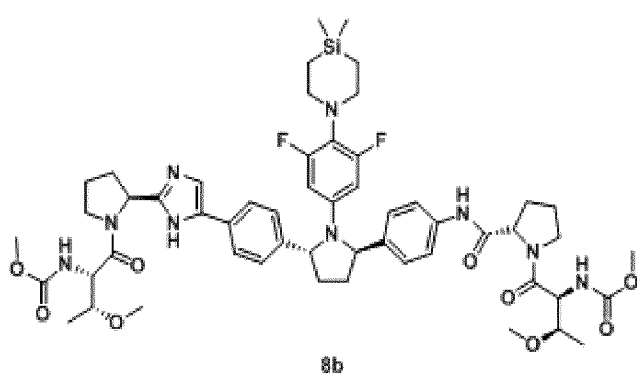
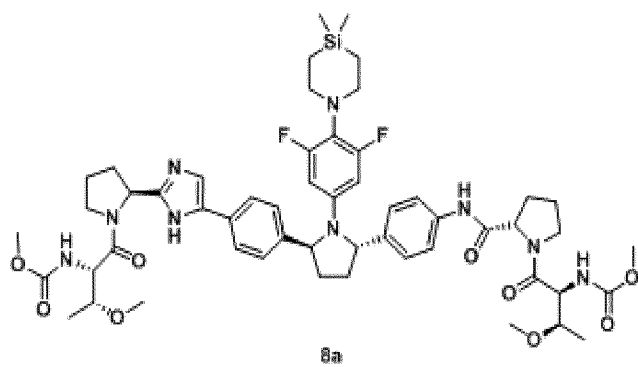
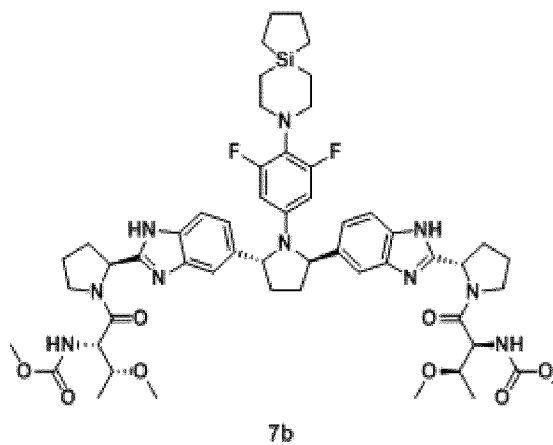
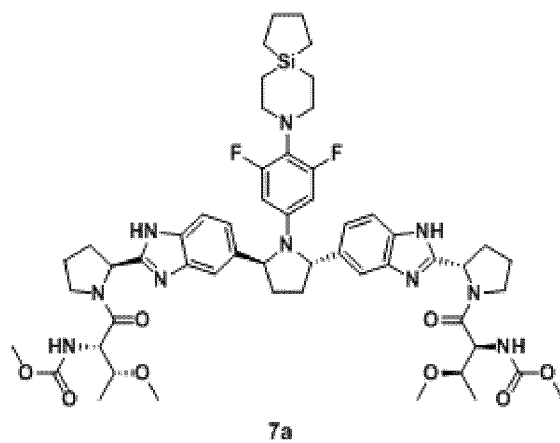
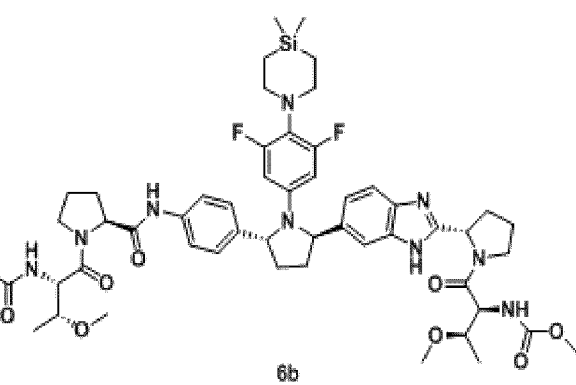
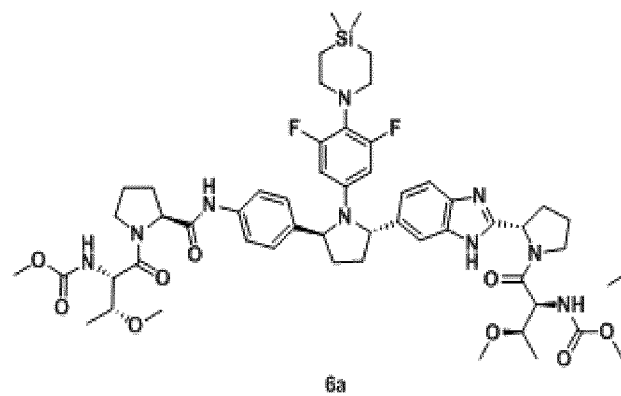
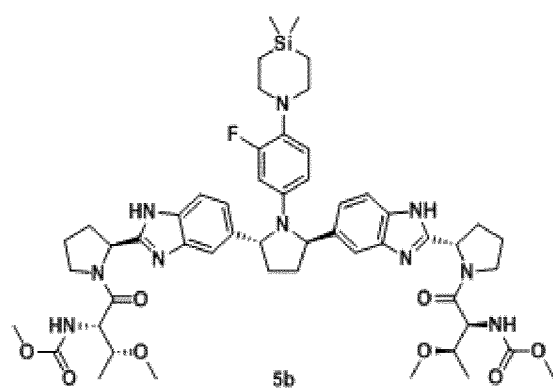
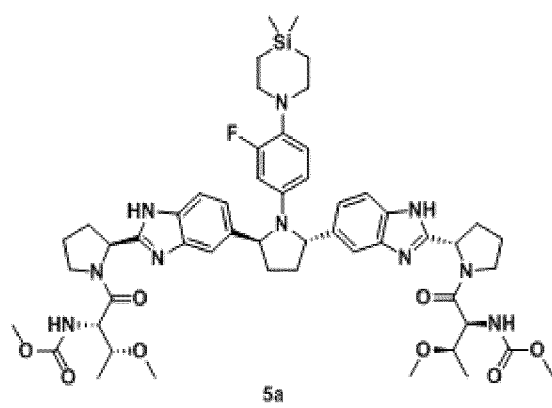


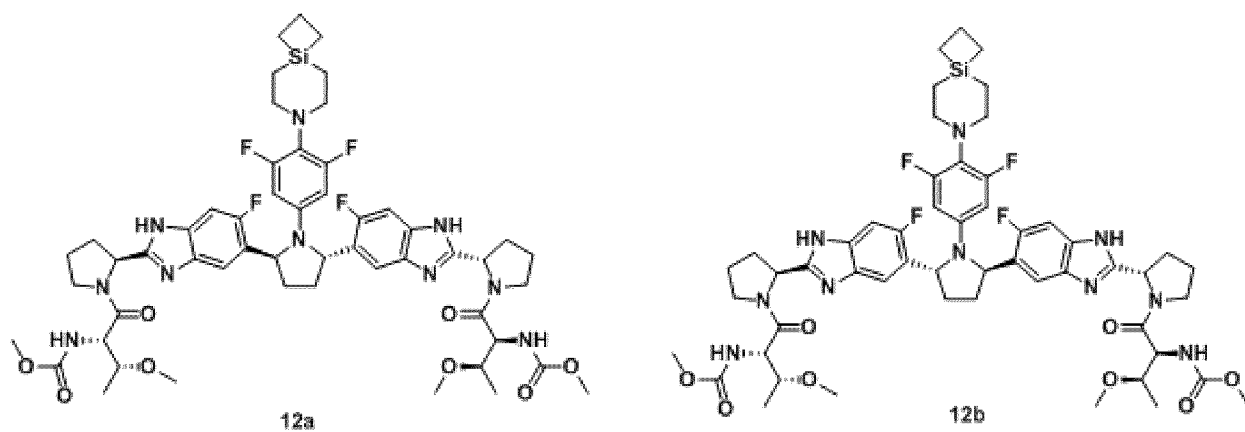
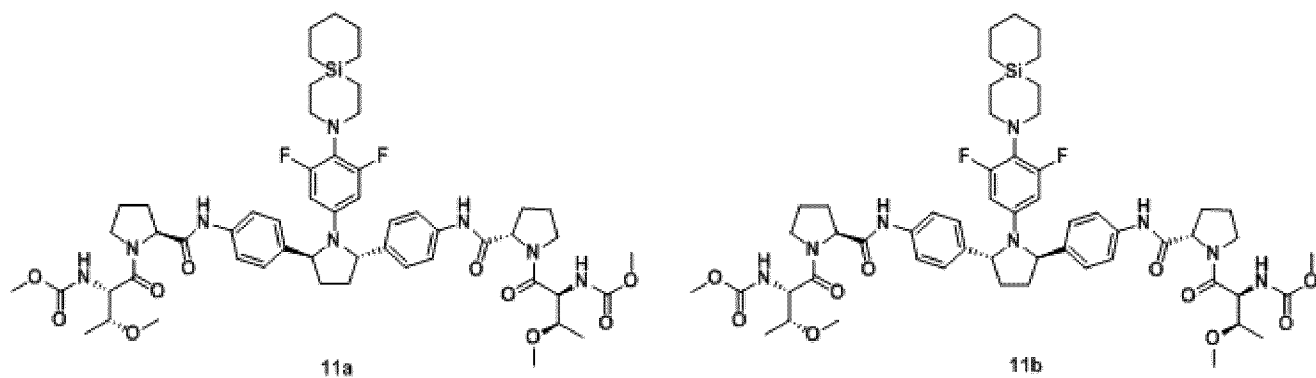
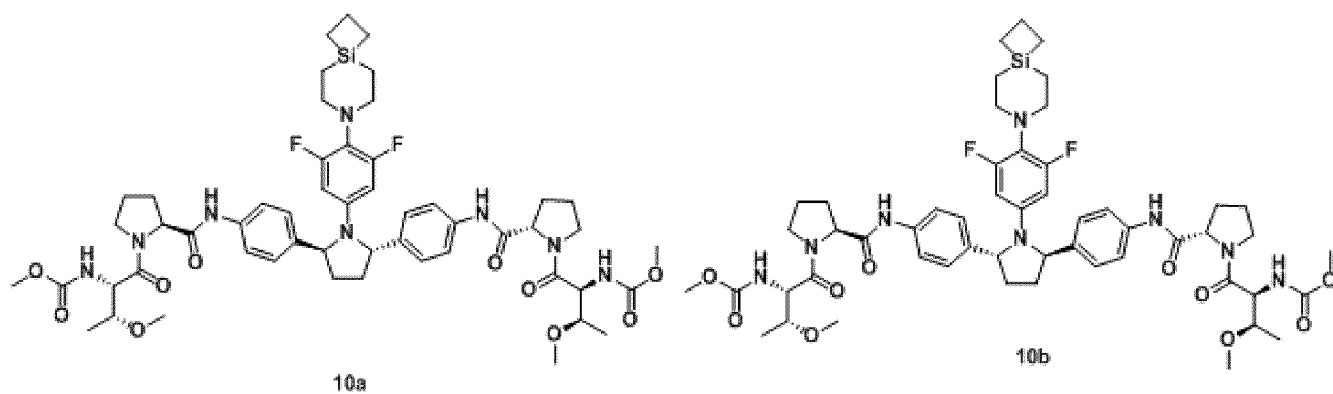
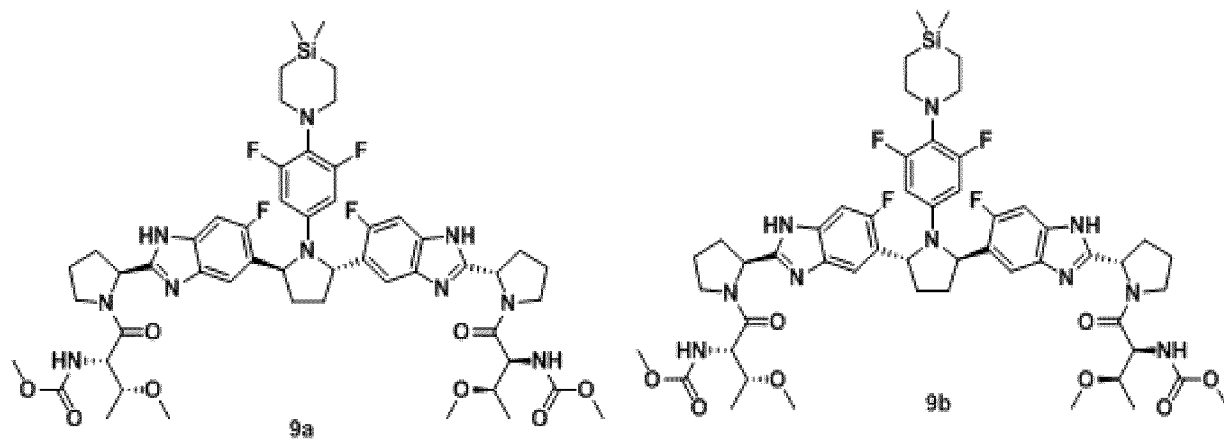
Формула Id

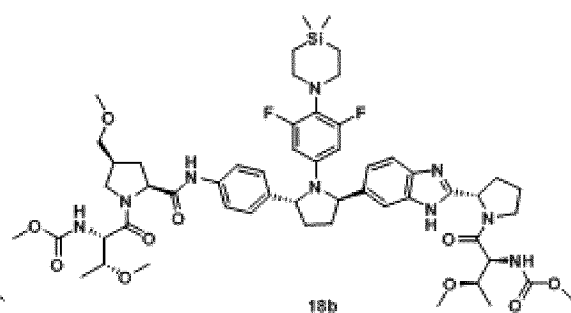
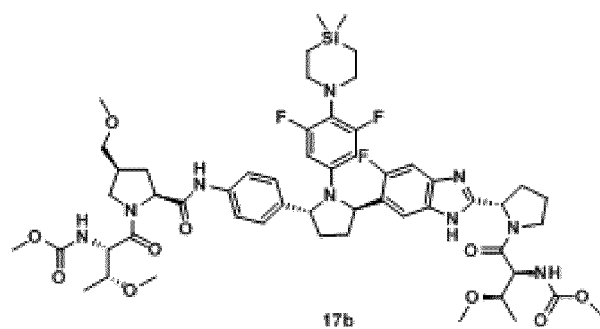
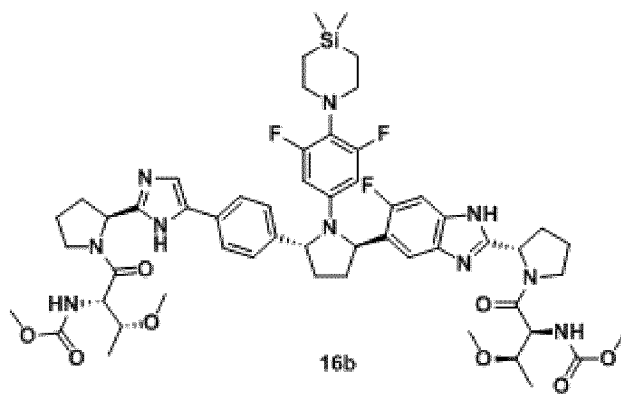
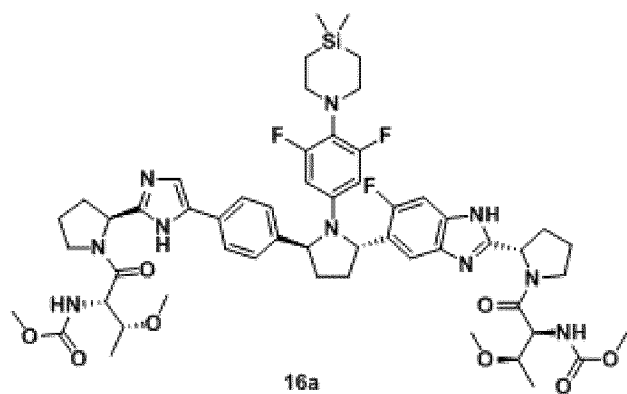
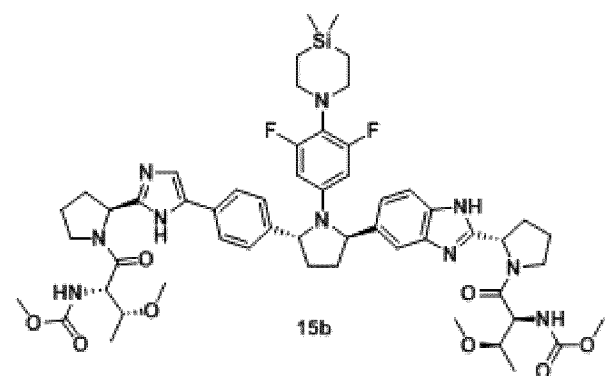
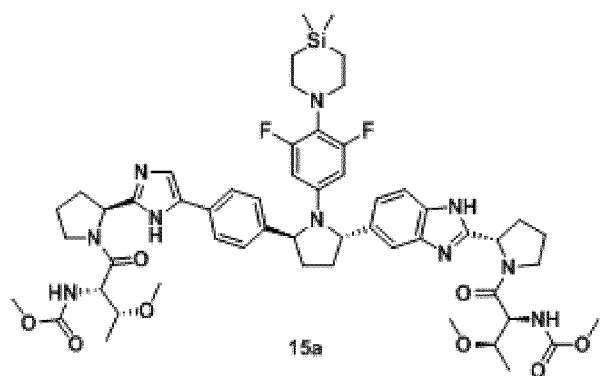
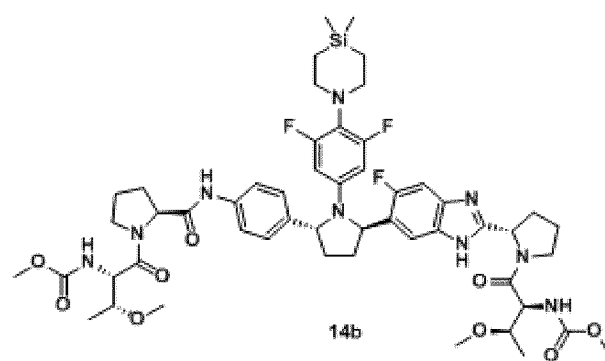
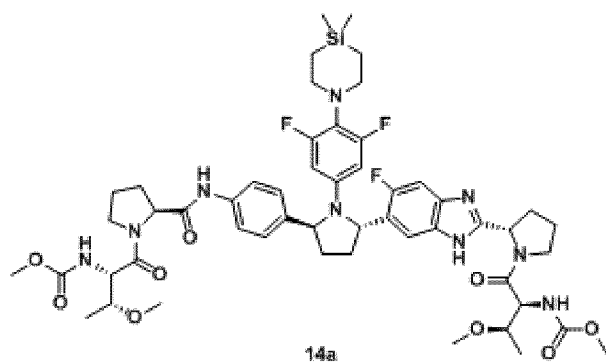
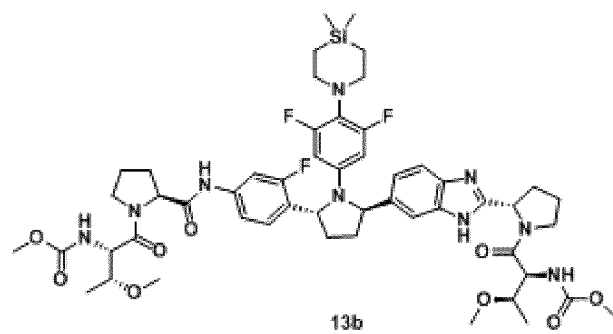
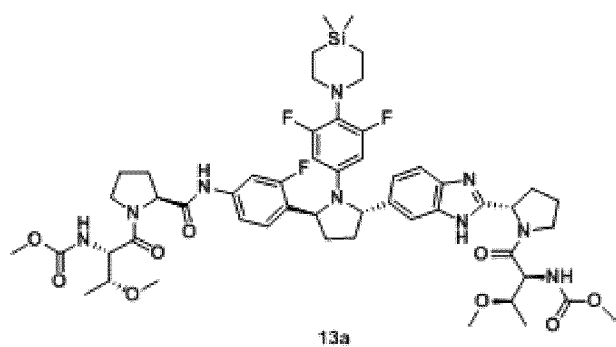
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R_a, R_b, X, Y, m и n в формуле Ia, формуле Ib, формуле Ic и формуле Id являются такими же, как описано выше для R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R_a, R_b, X, Y, m и n в формуле I. Другие соответствующие описания являются такими же, как таковые в формуле I.

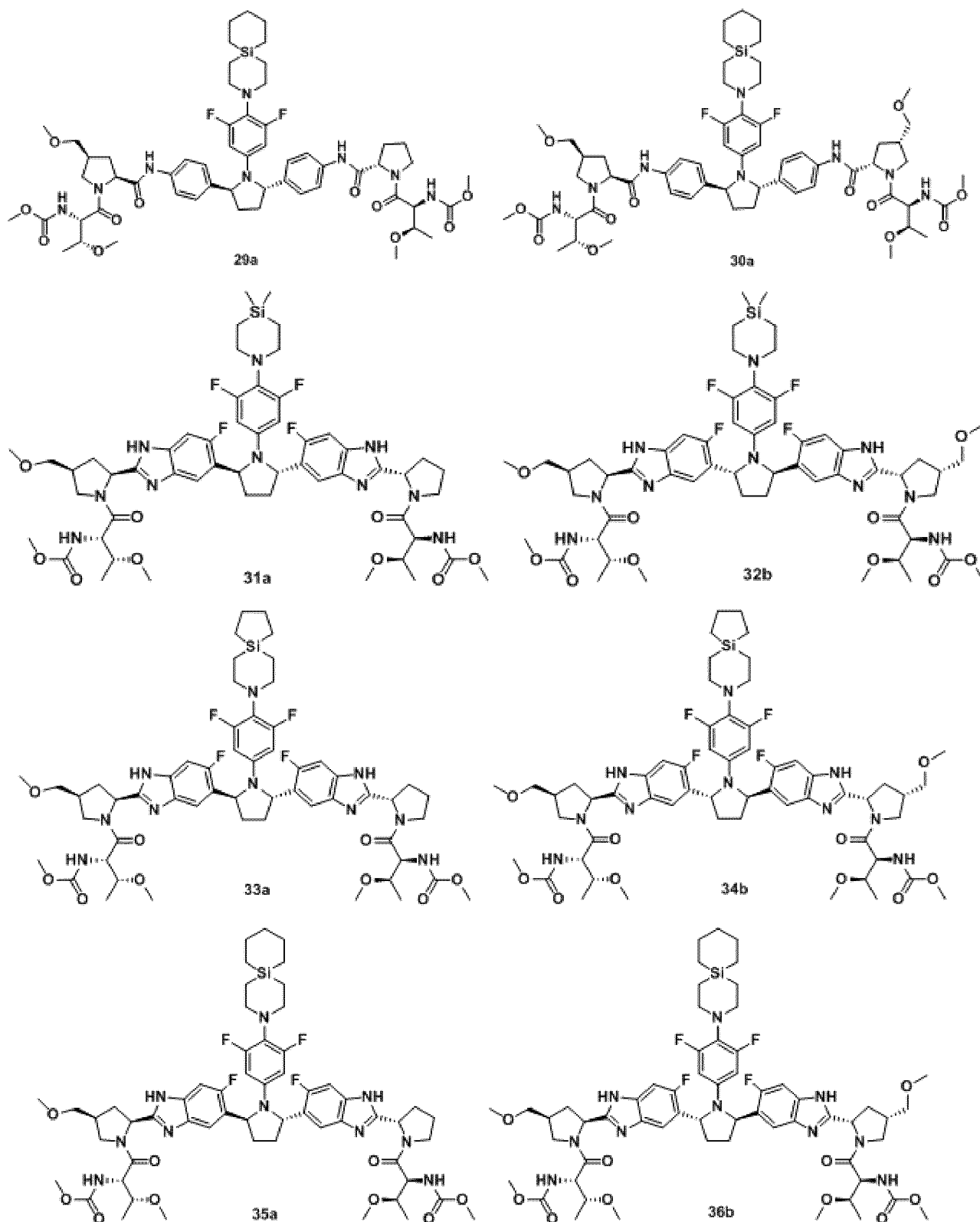
В частности, настоящая заявка относится к следующим соединениям, их фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или дейтериду, или их смеси:











В частности, настоящая заявка относится к следующим соединениям, их фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или дейтериду, или их смеси: соединение 1a, соединение 1b, соединение 2a, соединение 2b, соединение 3a, соединение 4a, соединение 4b, соединение 5a, соединение 5b, соединение 6a, соединение 6b, соединение 7b, соединение 8b, соединение 17b и соединение 18b.

В частности, настоящая заявка относится к следующим соединениям, их фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или дейтериду, или их смеси: соединение 1a, соединение 1b, соединение 2a, соединение 2b, соединение 3a, соединение 4a, соединение 4b, соединение 5a, соединение 5b, соединение 6a, соединение 6b, соединение 7b, соединение 8a, соединение 8b, соединение 9b, соединение 11a, соединение 14b, соединение 15b, соединение 17b и соединение 18b.

Согласно другому аспекту настоящая заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтическую композицию согласно настоящей заявке можно получить путем объединения соединения согласно настоящей заявке, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси с подходящим фармацевтически приемлемым носителем; например, ее можно составить в виде твердых, полутвердых, жидких или газообразных составов, таких как таблетки, пилюли, капсулы, порошки, гранулы, мази, эмульсии, суспензии, растворы, суппозитории, инъекции, средства для ингаляции, гели, микросферы, аэрозоли и тому подобное.

Типичные пути введения соединения согласно настоящей заявке, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси, или их фармацевтической композиции включают в себя без ограничения пероральное, ректальное, трансмукозальное и энтеральное введение или местное, трансдермальное, ингаляционное, парентеральное, сублингвальное, интравагинальное, интраназальное, внутриглазное, внутрибрюшинное, внутримышечное, подкожное и внутривенное введение.

Фармацевтическую композицию согласно настоящей заявке можно получить с использованием способов, хорошо известных в настоящей области техники, таких как общепринятый способ смешивания, способ растворения, способ гранулирования, способ изготовления драже, способ измельчения, способ эмульгирования, способ лиофилизации и тому подобное.

Для перорального введения фармацевтическую композицию можно составить путем смешивания активного соединения с фармацевтически приемлемым носителем, хорошо известным в настоящей области техники. Такой носитель позволяет составлять соединение согласно настоящей заявке в виде таблеток, пилюль, пастилок, драже, капсул, жидкостей,

гелей, суспензий, суспензий и тому подобного, которые используют для перорального введения пациенту.

Твердую пероральную композицию можно получить общепринятым способом смешивания, заполнения или таблетирования, например, можно получить следующим способом: смешивание активного соединения с твердым вспомогательным веществом, необязательно измельчение полученной смеси, если необходимо, добавление других подходящих адъювантов и затем переработка смеси в гранулы с получением сердцевинки таблетки или драже. Подходящие адъюванты включают в себя без ограничения связующие средства, разбавители, разрыхлители, смазывающие вещества, способствующие скольжению средства, подсластители, вкусовые добавки и тому подобное. На сердцевинку драже можно необязательно нанести оболочку общепринятыми в фармацевтической практике способами, особенно кишечнорастворимую оболочку.

Фармацевтическая композиция может также являться подходящей для парентерального введения, например, стерильный раствор, суспензия или лиофилизированный продукт в подходящей стандартной лекарственной форме. Можно использовать подходящее вспомогательное вещество, такое как наполнитель, буферное средство или поверхностно-активное вещество.

Согласно дополнительному аспекту соединения согласно настоящей заявке (содержащие соединения, характеризующиеся конкретными структурами) обладают ингибирующей активностью в отношении NS5A вируса гепатита С (HCV), и их можно использовать в качестве ингибитора NS5A HCV для лечения инфекции вирусом гепатита С, и, в частности, можно использовать для лечения заболеваний печени, таких как гепатит, цирроз и тому подобное, вызванных инфекцией вирусом гепатита С.

В частности, соединения согласно настоящей заявке (содержащие соединения, характеризующиеся конкретными структурами) обладают ингибирующей активностью в отношении NS5A вируса гепатита С (HCV) и, в частности, обладают превосходной ингибирующей активностью в отношении различных подтипов генов HCV, и эти подтипы генов включают в себя 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b, 5a и 6a; а также включают в себя некоторые химерные типы 1b/3a, 1b/4a, 1b/5a, 1b/6a и тому подобное.

В частности, соединения согласно настоящей заявке (содержащие соединения, характеризующиеся конкретными структурами) обладают хорошей аффинностью к ткани печени, и их можно нацелить на ткань печени.

В частности, соединения согласно настоящей заявке (содержащие соединения, характеризующиеся конкретными структурами) также обладают определенной лекарственной устойчивостью.

Настоящая заявка относится к применению соединения согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси в получении лекарственного средства для лечения инфекции вирусом гепатита С (HCV).

Настоящая заявка относится к применению соединения согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси и по меньшей мере одного другого активного соединения в получении лекарственного средства для лечения инфекции вирусом гепатита С (HCV).

Настоящая заявка относится к применению фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси в получении лекарственного средства для лечения инфекции вирусом гепатита С (HCV).

Настоящая заявка относится к применению фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси и по меньшей мере одного другого активного соединения в получении лекарственного средства для лечения инфекции вирусом гепатита С (HCV).

Согласно некоторым вариантам осуществления другие активные соединения включают в себя без ограничения другие соединения, которые являются устойчивыми к активности HCV. Согласно некоторым вариантам осуществления другие активные соединения включают в себя без ограничения иммуномодуляторы и другие противовирусные средства.

HCV включает в себя множество генотипов и множество подтипов генов, такие как 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b, 5a, 6a.

Настоящая заявка относится к способу лечения инфекции вирусом гепатита С, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси, или указанной выше фармацевтической композиции.

Терапевтически эффективное количество соединения согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси согласно

настоящей заявке составляет от приблизительно 0,0001 до 20 мг/кг массы тела в день, например, от 0,001 до 10 мг/кг массы тела в день.

Частота введения соединения согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id зависит от потребностей конкретного пациента, например, один, два или более раз в день. Введение может являться прерывистым, например, в течение периода, составляющего несколько дней, пациент получает суточную дозу соединения согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id, а затем в течение периода, составляющего несколько дней, или в течение более длительного времени пациент не получает суточную дозу соединения согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id.

Настоящая заявка относится к соединению согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id, его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или дейтериду, или их смеси для применения при лечении инфекции вирусом гепатита C, и указанной выше фармацевтической композиции для применения при лечении инфекции вирусом гепатита C.

Настоящая заявка относится к применению соединения согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси, или указанной выше фармацевтической композиции при лечении инфекции вирусом гепатита C.

Соответствующие определения

Если не указано иное, следующие термины и фразы, используемые в настоящем документе, имеют следующие значения. Конкретный термин или фраза не должны считаться неясными или неопределенными, если они специально не определены. Их следует понимать в соответствии с их общим значением.

Термин “необязательный” или “необязательно” означает, что описанное после него событие или обстоятельство могут происходить или не происходить, и что описание включает в себя случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда указанное событие или обстоятельство не происходит.

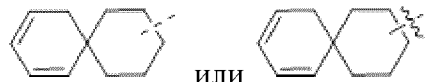
Используемое в настоящем документе выражение C_{m-n} означает, что этот фрагмент содержит $m - n$ атомов углерода. Например, “ C_{1-6} алкил” означает, что указанный алкил содержит 1-6 атомов углерода.

Числовой диапазон в настоящем документе относится к каждому из целых чисел в этом заданном диапазоне. Например, “ C_{1-6} ” означает, что эта группа может содержать 1

атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода, 4 атома углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода

Когда какая-либо переменная (например, R) встречается в композиции или структуре соединения более одного раза, ее определение в каждом случае является независимым. Следовательно, например, если группа замещена 2 R, каждый R характеризуется независимыми параметрами.

Когда связь заместителя перекрестно соединена с кольцом между двумя атомами, заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Например, структурное звено



или

означает, что оно может быть замещен в любом положении

на циклогексиле или циклогексадиене.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, брому или йоду.

Термин "алкил" относится к насыщенной алифатической углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, состоящей из атомов углерода и атомов водорода, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил и т.д. Конкретный алкил включает в себя все его изомерные формы. Например, пропил включает в себя $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Например, бутил включает в себя $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Термин "C₁₋₆ алкил" относится к алкильной группе с 1-6 атомами углерода. Термин "C₁₋₄ алкил" относится к алкильной группе с 1-4 атомами углерода.

Термин "C₁₋₆ алкокси" относится к -О-алкильной группе с 1-6 атомами углерода. Термин "C₁₋₄ алкокси" относится к -О-алкильной группе с 1-4 атомами углерода.

Термин "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной по меньшей мере одной алкоксигруппой (а именно, по меньшей мере один атом водорода алкильной группы замещен алкоксигруппой), например, метоксиметил, этоксиметил, метоксиэтил, этоксиэтил, метоксипропил, этоксипропил и изопропоксиметил, и, например, 2-метоксиэтил, 1-, 2- или 3-метоксипропил и 2-этоксиэтил.

Термин "арил" относится к полностью углеродной моноциклической или полициклической конденсированной ароматической кольцевой группе, содержащей сопряженную π -электронную систему, предпочтительно с 6-14 атомами углерода, более предпочтительно с 6-12 атомами углерода и наиболее предпочтительно с 6 атомами углерода. Например, моноциклическая ароматическая кольцевая группа выбрана из фенила; бициклическая конденсированная ароматическая кольцевая группа состоит из фенила, конденсированного с 4-6-членным ароматическим или неароматическим карбоциклическим кольцом, включая в себя нафтил.

Термин "насыщенное алифатическое кольцо" относится к карбоциклическому кольцу, которое является полностью насыщенным и может существовать в виде моноциклического кольца, кольца с внутренним мостиком или спироциклического кольца. Если не указано иное, карбоциклическое кольцо, как правило, представляет собой 3-10-членное кольцо. Неограничивающие примеры насыщенного алифатического кольца включают в себя без ограничения циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, адамантан и т.д.

Термин "кремнийсодержащее насыщенное алифатическое кольцо" означает, что 1, 2 или 3 атома углерода в указанном выше "насыщенном алифатическом кольце" замещены атомами кремния.

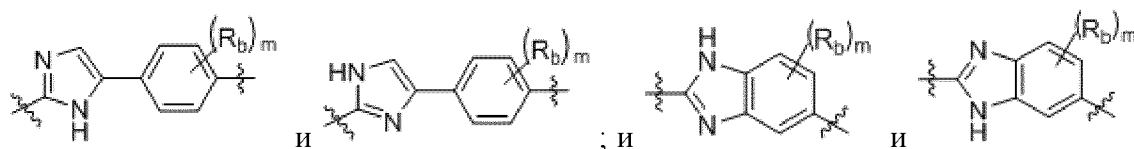
Термин "членное" относится к числу образующих кольцо атомов. Например, "3-8-членное" или "4-6-членное" означает, что число образующих кольцо атомов составляет от 3 до 8 или от 4 до 6, а число образующих кольцо атомов в 4-членном насыщенном алифатическом кольце, содержащем 1 атом кремния, составляет 4, из которых три представляют собой атомы углерода и один - это атом кремния.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной клинической оценки подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением пользы/риска.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, которая сохраняет биологическую эффективность свободных кислот и свободных оснований конкретного соединения без биологических нежелательных эффектов. Фармацевтически приемлемые соли могут означать, например, соли металлов, соли аммония, соли, образованные с органическими основаниями, соли, образованные с неорганическими кислотами, соли, образованные с органическими кислотами, соли, образованные с основными или кислотными аминокислотами, и тому подобное.

Фармацевтически приемлемую соль согласно настоящей заявке можно синтезировать из исходного соединения, содержащего кислотную или щелочную группу, общепринятым химическим способом. Как правило, такую соль получают способом, позволяющим этим соединениям в форме свободной кислоты или основания реагировать со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или органическом растворителе или их смеси, как правило, предпочтительно в неводных средах, таких как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол, ацетонитрил и т.д.

Промежуточные соединения и соединения согласно настоящей заявке также могут существовать в форме различных таутомеров, и все такие формы включены в объем настоящей заявки. Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам с различными энергиями, которые являются взаимопревращаемыми посредством низкоэнергетического барьера. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают в себя взаимопревращения посредством миграции протона, такие как кето-енольная и имин-енаминовая изомеризации. Примерами протонных таутомеров являются имидазольный фрагмент, в котором протон может мигрировать между двумя атомами азота кольца. Валентные таутомеры включают в себя взаимопревращения путем реорганизации некоторых электронов, образующих связь. Неограничивающие примеры таутомеров включают в себя без ограничения



Термин "стереоизомер" относится к изомерам, характеризующимся одинаковой молекулярной структурой соединений, но которые отличаются стереоструктурой, таким как энантиомеры и диастереомеры.

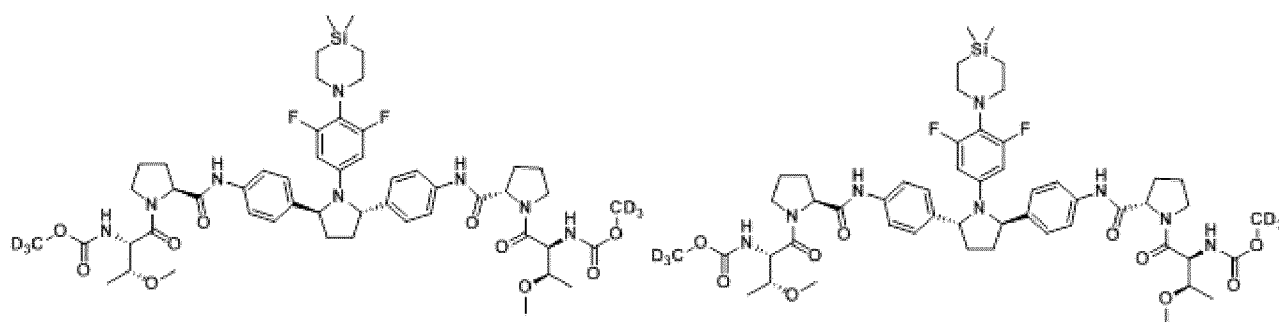
Что касается фармацевтического или фармакологически активного средства, термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству лекарственного средства или средства, которое не является токсичным, но достаточным для достижения требуемого эффекта. Что касается перорального состава в настоящей заявке, "эффективное количество" для активного вещества в композиции относится к количеству, необходимому для достижения требуемого эффекта в комбинации с другим активным веществом в композиции. Эффективное количество можно определить индивидуально, и оно зависит от возраста и общего состояния субъекта, а также от конкретного активного вещества. Эффективное количество в конкретном случае может быть определено специалистом в настоящей области техники посредством общепринятых испытаний.

Соединение согласно настоящей заявке может содержать атомный изотоп в неприродном соотношении на одном или нескольких атомах, составляющих указанное соединение. Например, соединение можно пометить радиоактивным изотопом, таким как дейтерий (^2H), тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или С-14 (^{14}C). Изменения всех изотопов соединения, радиоактивных или нет, включены в объем настоящей заявки.

Кроме того, замена (например, образование дейтерида) более тяжелыми изотопами (такими как дейтерий, т.е. ^2H) может дать определенные терапевтические преимущества,

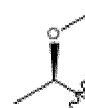
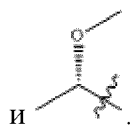
обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полужизни *in vivo* или сниженными потребностями в дозировке, и, таким образом, может являться предпочтительной при некоторых обстоятельствах, где замещение дейтерия может являться частичным или полным, а частичное замещение дейтерием означает, что по меньшей мере один водород замещен по меньшей мере одним дейтерием. Кроме того, что касается конкретного положения дейтерирования, атомы водорода в метоксигруппе соединения согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id могут быть замещены одним, двумя или тремя атомами дейтерия; атомы водорода в фенильном кольце могут быть замещены одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью атомами дейтерия.

Иллюстративные дейтерированные соединения показаны ниже, но не ограничиваются ими.



Соединения согласно настоящей заявке могут содержать асимметрично замещенные атомы углерода, известные как хиральные центры. Эти соединения могут существовать без ограничения в виде отдельного стереоизомера (например, отдельного энантиомера или отдельного диастереомера), смеси стереоизомеров (например, смеси энантиомеров или диастереомеров) или рацемических смесей. Соединения, идентифицированные в настоящей заявке как отдельный стереоизомер, предназначены для описания соединений, которые присутствуют в форме, которая по существу не содержит других стереоизомеров. Термин “по существу свободный” означает, что по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99% соединения в композиции представляет собой описанный стереоизомер. Когда стереохимия хирального атома углерода не указана в химической структуре соединения, предполагается, что химическая структура охватывает любое стереоизомерное соединение хирального центра. Например, R₇ и R₈ в соединении согласно формуле I, или формуле Ia, или формуле Ib, или формуле Ic, или формуле Id могут содержать хиральный атом углерода. В частности, когда R₇ и R₈ представляют собой -CH(C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкокси), R₇ и R₈ содержат по меньшей мере один хиральный атом углерода и представляют собой -C*(C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкокси), где C* представляет собой хиральный атом углерода и может характеризоваться S-конфигурацией или R-конфигурацией. Более конкретно, когда R₇ и R₈

представляют собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, конкретные конфигурации включают в себя:



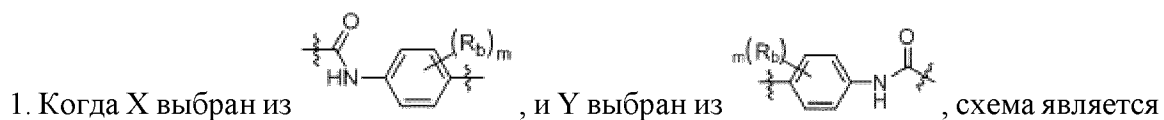
Индивидуальные стереоизомеры соединений согласно настоящей заявке можно получить с использованием различных способов, известных в настоящей области техники. Эти способы включают в себя без ограничения стереоспецифический синтез, хроматографическое разделение диастереомеров, хроматографическое разделение энантиомеров, превращение энантиомеров в энантиомерной смеси в диастереомеры с последующим хроматографическим разделением диастереомеров и регенерацией отдельных энантиомеров и ферментативное разделение.

Соединения согласно настоящей заявке можно получить различными способами синтеза, хорошо известными специалистам в настоящей области техники, включая в себя конкретные варианты осуществления, перечисленные ниже, варианты осуществления, полученные путем сочетания конкретных вариантов осуществления, перечисленных ниже, с другими способами химического синтеза, и их эквиваленты, хорошо известные специалистам в настоящей области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают в себя без ограничения примеры согласно настоящей заявке.

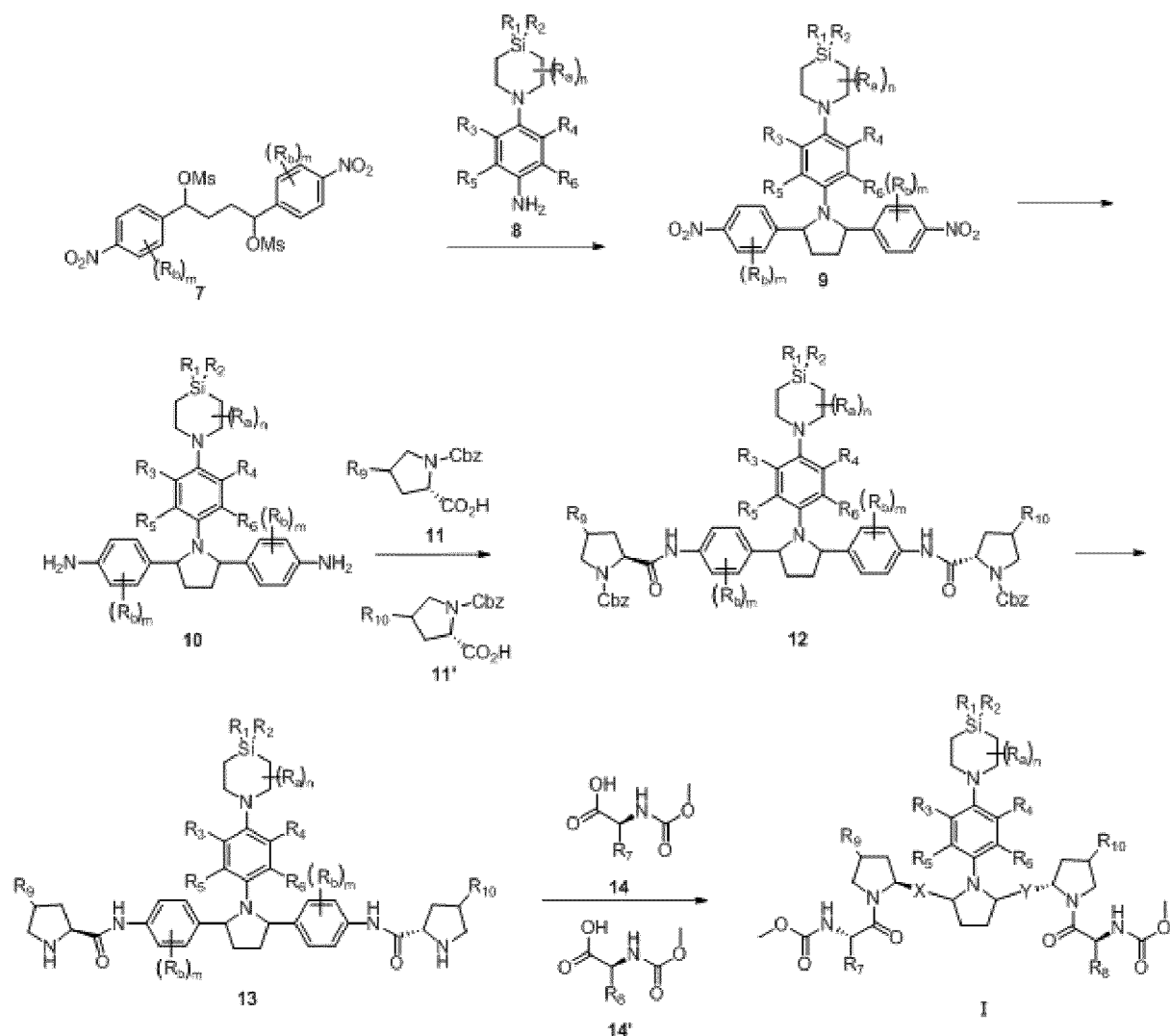
Исходные материалы для реакций и реагенты для реакций согласно настоящей заявке могут являться коммерчески доступными или же их можно получить.

Химические реакции согласно конкретным вариантам осуществления настоящей заявки проводят в подходящих растворителях, которые являются подходящими для химических изменений согласно настоящей заявке, а также с использованием необходимых реагентов и их материалов. Для получения соединений согласно настоящей заявке специалистам в настоящей области техники иногда необходимо модифицировать или выбирать стадии синтеза или схемы реакций на основе существующих вариантов осуществления.

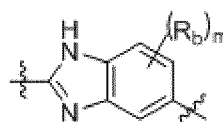
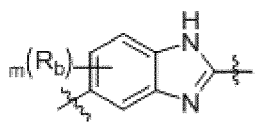
Соединения согласно формуле I согласно настоящей заявке можно получить с использованием общепринятых способов в настоящей области техники посредством следующих схем, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_a , R_b , X , Y , m и n являются такими, как определено выше.

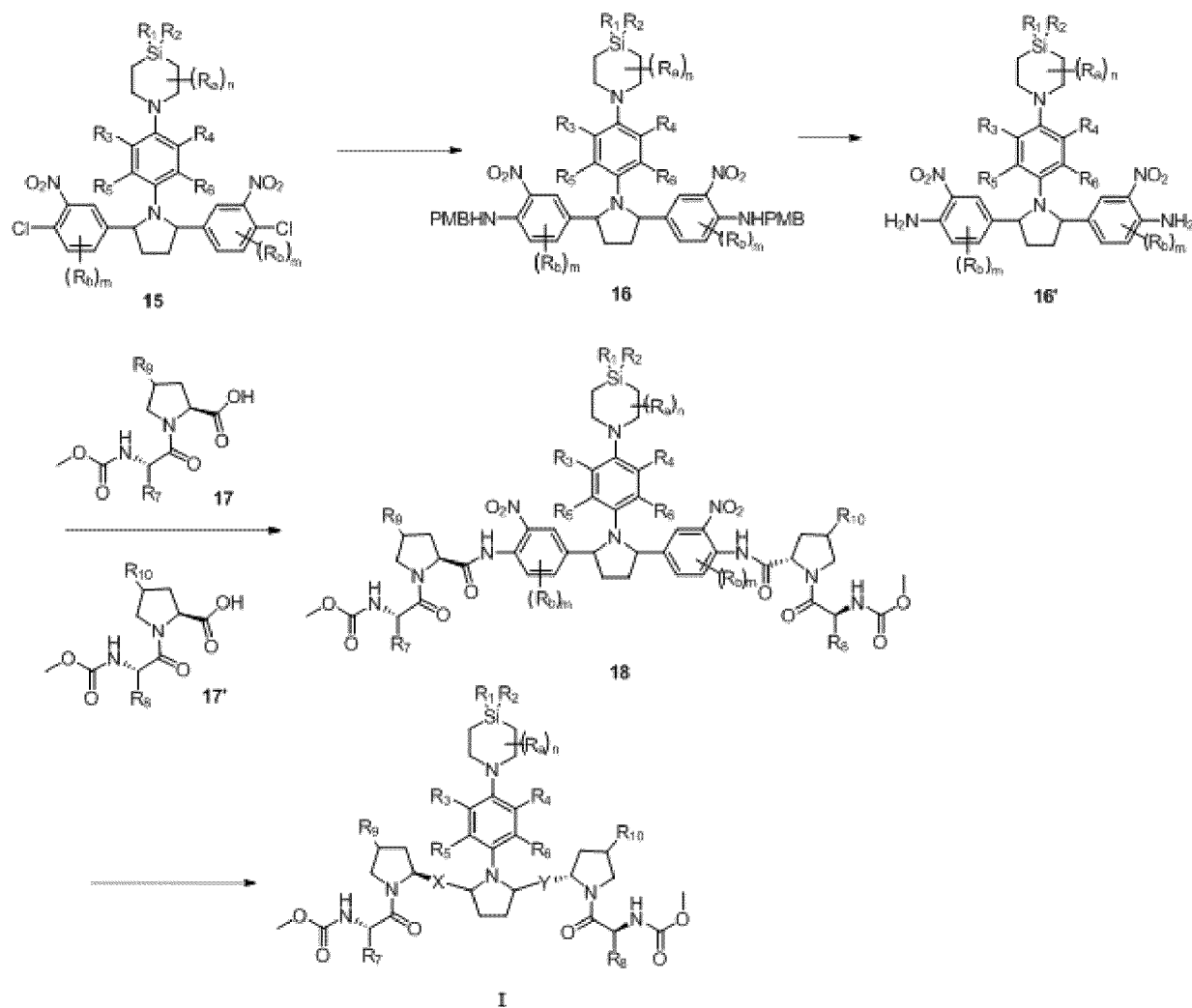


следующей:

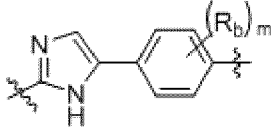
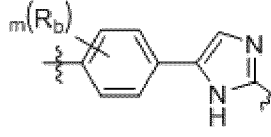


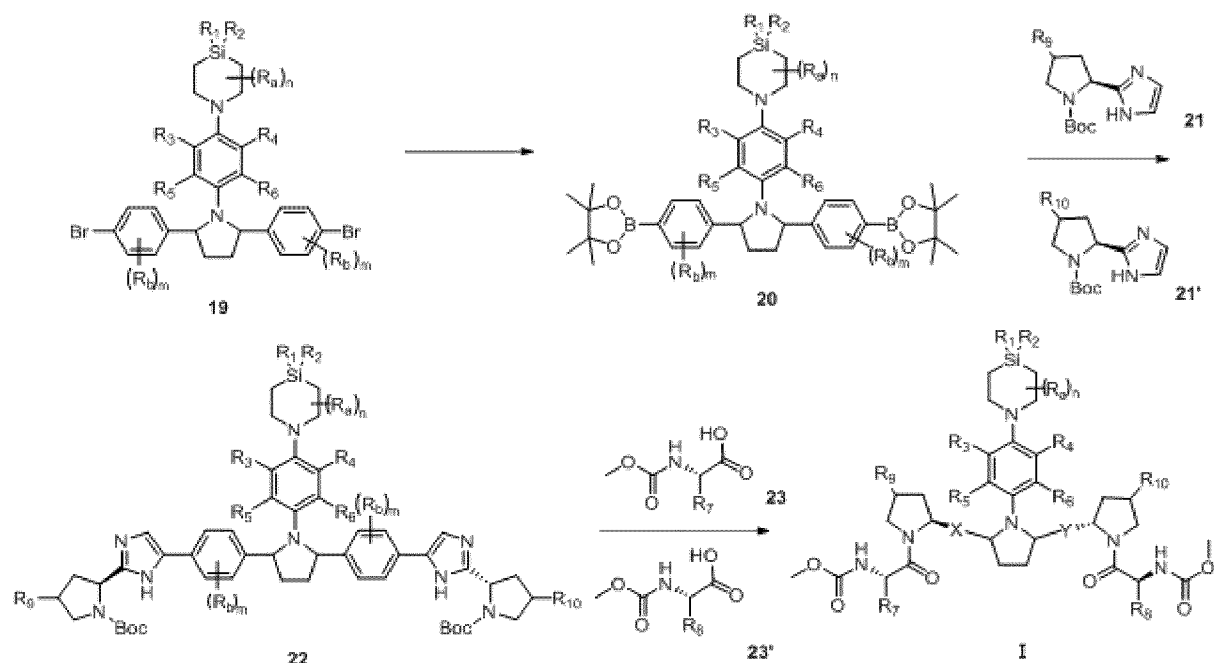
Соединение 7 и соединение 8 циклизовали с получением соединения 9, нитрогруппы которого затем восстанавливали с получением соединения 10. Соединение 10 подвергали реакции амидирования с соединением 11 и/или соединением 11' с получением соединения 12, амино-защитную группу Cbz которого в дальнейшем удаляли с получением соединения 13. Затем соединение 13 дополнительно подвергали реакции амидирования с соединением 14 и/или соединением 14' с получением соединения согласно формуле I.

2. Когда X выбран из , и Y выбран из , схема является следующей:



Соединение 15 подвергали реакции аминзамещения с получением соединения 16, которое затем гидролизovali с получением соединения 16'. Соединение 16' подвергали реакции амидирования с соединением 17 и/или соединением 17' с получением соединения 18, нитрогруппы которого затем восстанавливали до аминогрупп с последующей циклизацией с получением соединения согласно формуле I.

3. Когда X выбран из , и Y выбран из , схема является следующей:

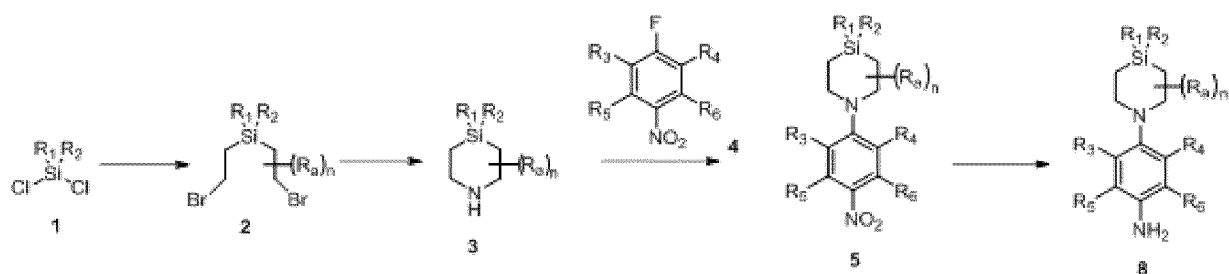


Соединение 19 сначала подвергали взаимодействию с бис(пинаколато)дибором с получением соединения 20, которое затем подвергали реакции сочетания с соединением 21 и/или соединением 21' с получением соединения 22. После удаления защитной группы соединение 22 подвергали реакции амидирования с соединением 23 и/или соединением 23' с получением соединения согласно формуле I.

Когда X и Y выбраны из различных типов фрагментов, сначала можно сконструировать любой из структурных фрагментов, а затем, в свою очередь, можно сконструировать другой отличающийся структурный фрагмент на основании



Соединение 8 можно получить в соответствии со следующим способом:



Соединение 1 подвергали реакции замещения с получением соединения 2, которое затем конденсировали с бензиламином в кольцо в присутствии основания с последующим удалением бензил-защитной группы с получением соединения 3. Затем соединение 3 подвергали реакции N-алкилирования с соединением 4 в присутствии основания с получением соединения 5, нитрогруппу которого дополнительно восстанавливали с получением соединения 8.

Настоящая заявка также относится к способам получения соединений согласно формуле Ia, формуле Ib, формуле Ic и формуле Id.

Соединения согласно формуле Ia, формуле Ib, формуле Ic и формуле Id в различных конфигурациях можно получить путем прямого разделения полученного соединения согласно формуле I с помощью хроматографической колоночной хроматографии.

Соединения согласно формуле Ia, формуле Ib, формуле Ic и формуле Id в различных конфигурациях также можно получить путем соответствующего получения различных хиральных промежуточных фрагментов, таких как соединение 10, соединение 15 и соединение 19 в разных конфигурациях.

Конкретные варианты осуществления

Следующие конкретные примеры представлены, чтобы дать возможность специалистам в настоящей области техники более четко понять и реализовать настоящую заявку. Они не должны рассматриваться как ограничение объема настоящей заявки, а являются просто репрезентативными иллюстрациями и типичными образцами настоящей заявки. Специалистам в настоящей области техники понятно, что для получения соединений согласно настоящей заявке существуют другие пути синтеза, а приведенные ниже пути синтеза представляют собой неограничивающие примеры.

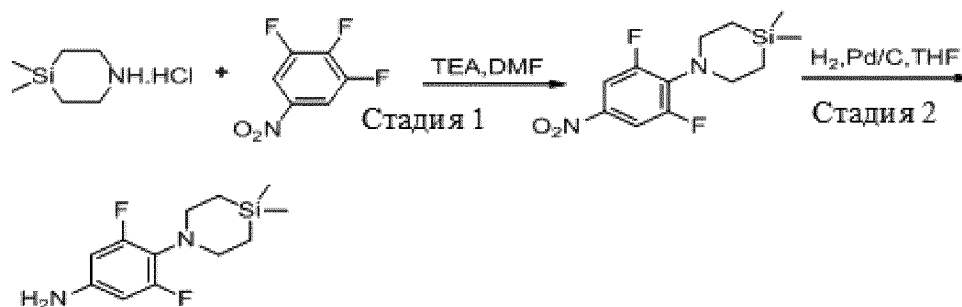
Если не указано иное, исходные материалы, используемые в настоящей заявке, являются коммерчески доступными, и их непосредственно используют без дополнительной очистки.

Все операции с использованием исходных материалов, подверженных окислению или гидролизу, выполняют в защитной атмосфере азота. Колоночную хроматографию проводили с использованием силикагеля (200-300 меш), выпускаемого Qingdao Chemical Co., Ltd. Тонкослойную хроматографию проводили с использованием предварительно изготовленных пластин (силикагель 60 PF254, 0,25 мм), изготовленных E. Merck. Разделение хиральных соединений проводили с использованием колонки: Waters XBridge C18, Ø4,6×150 мм, 5 микрон, и хиральной колонки: CHIRALPAK IA Ø4,6×250 мм, 5 микрон. Спектр ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали с использованием ядерного

магнитно-резонансного спектрометра Varian VNMR-400; и ЖХ/МС (LC/MS) проводили с использованием FINNIGAN Thermo LCQ Advantage MAX, серии Agilent LC 1200 (колонка: Waters Symmetry C18, Ø4,6×50 мм, 5 микрон, 35°C) и использовали ионный режим ESI (+).

Если не указано иное, TEA представляет собой триэтиламин; DMF представляет собой *N,N*-диметилформамид; THF представляет собой тетрагидрофуран; "ч" обозначает час, например, "24 ч" обозначает 24 часа; "комнатная температура" составляет 20-25°C; Вос- представляет собой трет-бутоксикарбонил; PMB- представляет собой *p*-метоксибензил; и Ms- представляет собой метилсульфонил.

Пример 1: 4-(4,4-Диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторанилин



Стадия 1: 1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинан

Гидрохлорид 4,4-диметилазасилинана (20,6 г, 124,4 ммоль) и триэтиламин (51,6 г, 3373,0 ммоль) диспергировали в *N,N*-диметилформамиде (200 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, и затем переносили на ледяную баню и перемешивали. 3,4,5-трифторнитробензол (20,0 г, 113,0 ммоль) добавляли по каплям. После завершения добавления по каплям полученную смесь перемешивали в течение 30 мин в ледяной бане, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь выливали в 1 л воды, перемешивали в течение 10 мин, фильтровали с отсасыванием, промывали водой (10 мл×3) и высушивали с получением 1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинана (31,2 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,93 (dd, *J*=10,0 Гц, 1,0 Гц, 2H), 3,49-3,51 (m, 4H), 0,85-0,88 (m, 4H), 0,12 (s, 6H).

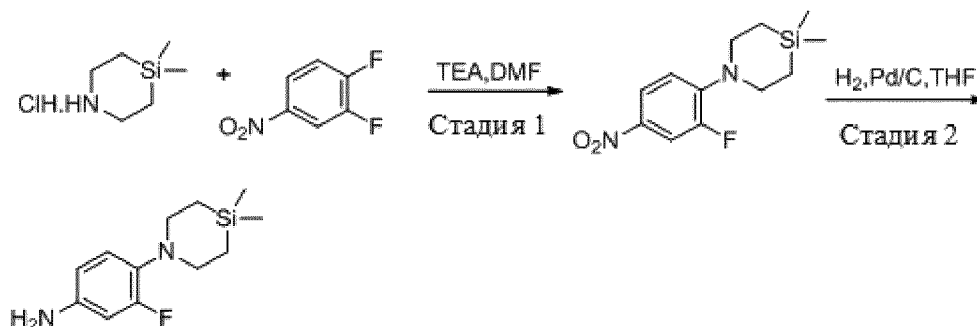
Стадия 2: 4-(4,4-Диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторанилин

1-(2,6-Дифтор-4-нитрофенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинан (31,0 г, 108,3 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (200 мл) и затем добавляли Pd/C (5,0 г, 10%, содержание воды: 56%). Полученная смесь реагировала при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали с отсасыванием и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью петролейного эфира, фильтровали с

отсасыванием и высушивали с получением 4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторанилина (23,4 г).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,10-6,12 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,10-3,13 (m, 4H), 0,77-0,79 (m, 4H), 0,08 (s, 6H).

Пример 2: 4-(4,4-Диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3-фторанилин



Стадия 1: 1-(2-Фтор-4-нитрофенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинан

Гидрохлорид 4,4-диметилазасилинана (19,3 г, 105,8 ммоль) и триэтиламин (48,2 г, 349,1 ммоль) диспергировали в *N,N*-диметилформамиде (200 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем переносили на ледяную баню и перемешивали. 3,4-Дифторнитробензол (16,8 г, 105,8 ммоль) добавляли по каплям. После завершения добавления по каплям полученную смесь перемешивали в течение 30 мин в ледяной бане и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 1 л воды, перемешивали в течение 10 мин, фильтровали с отсасыванием и промывали большим количеством воды. Полученной твердое вещество собирали и высушивали с получением 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинана (28,1 г).

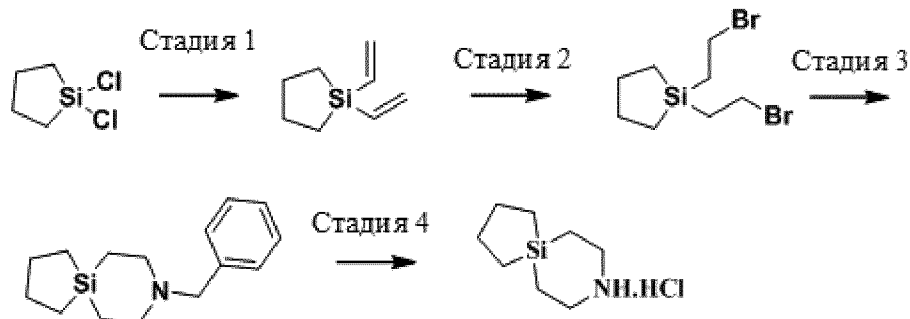
^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,91-7,95 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 3,71-3,73 (m, 4H), 0,85-0,88 (m, 4H), 0,11 (s, 6H).

Стадия 2: 4-(4,4-Диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3-фторанилин

1-(2-Фтор-4-нитрофенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинан (28,0 г, 104,3 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (200 мл) и добавляли затем Pd/C (5,0 г, 10%, содержание воды: 56%). Полученная смесь реагировала при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали с отсасыванием и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью петролейного эфира (200 мл), фильтровали с отсасыванием и высушивали с получением 4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3-фторанилина (1,2 г).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 6,75-6,79 (m, 1H), 6,25-6,31 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,04-3,06 (m, 4H), 0,79-0,81 (m, 4H), 0,08 (s, 6H).

Пример 3: Гидрохлорид 8-аза-5-силаспиро[4.5]декана



Стадия 1: 1,1-Дивинилсилациклопентан

В высушенную трехгорлую колбу объемом 1 л добавляли 1,1-дихлорсилациклопентан (чистота: 90%, 15,53 г, 90 ммоль) и высушенный тетрагидрофуран (100 мл) и температуру охлаждали до 0°C в защитной атмосфере азота. Затем медленно добавляли по каплям 1 М/л винилмагнийбромид (220 ммоль, 220 мл) и внутреннюю температуру смеси регулировали от 0 до 5°C во время добавления по каплям. После завершения добавления по каплям полученная смесь естественным образом нагревалась до комнатной температуры, и ее перемешивали в течение 5 часов, а затем охлаждали до 0°C. Затем в нее медленно выливали воду (200 мл) при перемешивании. Полученную смесь наслаивали и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (60 мл×2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем тетрагидрофуран и диэтиловый эфир отгоняли при атмосферном давлении и остаток перегоняли при пониженном давлении с получением 1,1-дивинилсилациклопентана (4,97 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 6,27-6,20 (m, 2H), 6,07 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,04 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,83 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,79 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 1,66-1,63 (m, 4H), 0,75-0,73 (m, 4H).

Стадия 2: Получение 1,1-бис(2-бромэтил)силациклопентана

1,1-дивинилсилациклопентан (19,64 г, 142,4 ммоль) растворяли в 150 мл н-гептана и затем добавляли бензоилпероксид (0,06 г, 0,23 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 часа. Высушенный газообразный бромистый водород непрерывно подавали в реакционный раствор до завершения реакции. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (100 мл×3). Органический слой промывали насыщенным солевым

раствором (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1 в качестве подвижной фазы) с получением 1,1-бис(2-бромэтил)силасилопентана (21,4 г).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ 3,69 (t, J = 9,0 Гц, 4H), 1,5 (m, 8H), 0,63 (t, J = 3,0 Гц, 4H).

Стадия 3: 8-Бензил-8-аза-5-силаспиро[4.5]декан

Смесь 1,1-бис(2-бромэтил)силасилопентана (21,4 г, 71,83 ммоль), бензиламина (9,24 г, 86,2 ммоль) и триэтиламина (15,99 г, 158,02 ммоль) в хлороформе (100 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 13 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5% водный раствор NaOH (150 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл $\times$ 3) и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Затем растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 15/1 в качестве подвижной фазы) с получением 8-бензил-8-аза-5-силаспиро[4.5]декана (8,0 г).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ 7,30 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,65 (t, J = 6 Гц, 4H), 1,53 (m, 4H), 0,78 (t, J = 12,5 Гц, 4H), 0,57 (t, J = 1,0 Гц, 4H).

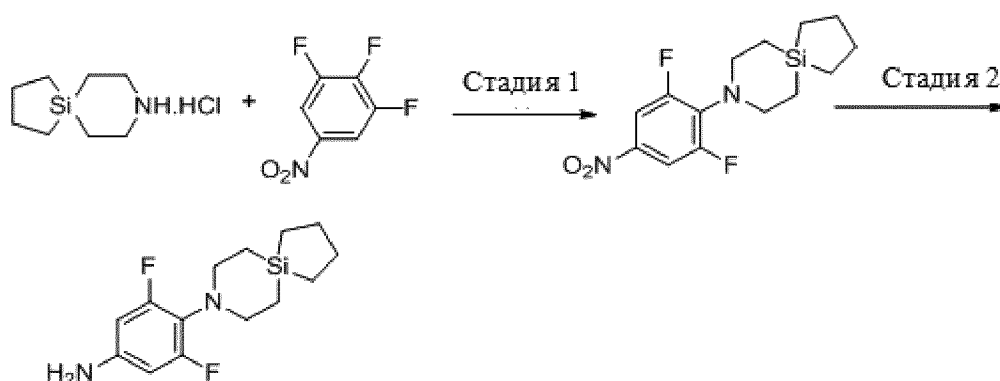
MS (ESI) m/z : 246,2[M+H] $^+$.

Стадия 4: Гидрохлорид 8-аза-5-силаспиро[4.5]декана

8-Бензил-8-аза-5-силаспиро[4.5]декан (8,0 г, 32,63 ммоль) растворяли в 80% безводном метаноле (100 мл) и затем в 0,8 г 10% Pd-C и 36% концентрированную соляную кислоту (9,92 г, 97,9 ммоль) добавляли последовательно и замену атмосферы на газообразный водород проводили три раза. Полученную смесь нагревали до 50°C и реакцию восстановления гидрированием проводили в течение 15 часов. Затем полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с использованием целита в качестве вспомогательного средства для фильтрации. Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением белого твердого вещества, которое затем очищали смесью этилацетат/дихлорметан (1/1) и фильтровали с отсасыванием с получением гидрохлорида 8-аза-5-силаспиро[4.5]декана (5,2 г)

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ 3,21 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 1,56 (m, 4H), 1,06 (t, J = 6,5 Гц, 4H), 0,64 (t, J = 7,0 Гц, 4H).

MS (ESI) m/z : 156,2[M+H] $^+$.

Пример 4: 3,5-Дифтор-4-(8-аза-5-силаспиро[4.5]дец-8-ил)анилин**Стадия 1: 8-(2,6-Дифтор-4-нитрофенил)-8-аза-5-силаспиро[4.5]декан**

Гидрохлорид 8-аза-5-силаспиро[4.5]декана (5,0 г, 26,1 ммоль) и триэтиламин (12,0 г, 86,1 ммоль) диспергировали в *N,N*-диметилформамиде (50 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем переносили на ледяную баню и перемешивали. 3,4,5-Трифторнитробензол (5,1 г, 28,7 ммоль) добавляли по каплям. После завершения добавления по каплям полученную смесь перемешивали в течение 30 мин в ледяной бане и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь выливали в воду (300 мл), перемешивали в течение 10 мин, фильтровали с отсасыванием, промывали водой (10 мл×3) и высушивали с получением 8-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-8-аза-5-силаспиро[4.5]декана (2,9 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,70-7,77 (m, 2H), 3,55 (t, $J=6,5$ Гц, 4H), 1,60-1,63 (m, 4H), 1,00 (t, $J=6,5$ Гц, 4H), 0,66 (t, $J=7,0$ Гц, 4H).

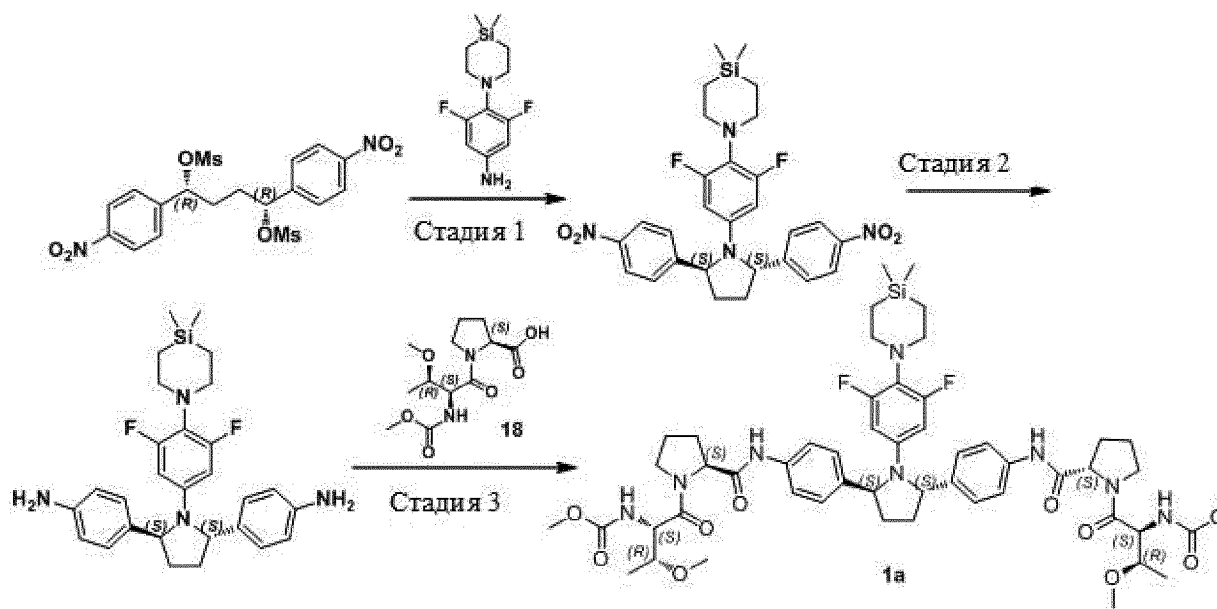
Стадия 2: 3,5-Дифтор-4-(8-аза-5-силаспиро[4.5]дец-8-ил)анилин

8-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-8-аза-5-силаспиро[4.5]декан (2,9 г, 9,3 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и затем добавляли Pd/C (0,5 г, 10%, содержание воды: 56%). Реакцию восстановления гидрированием проводили при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Затем реакционную смесь фильтровали с отсасыванием и фильтрат концентрировали. Остаток очищали петролейным эфиром (30 мл), фильтровали с отсасыванием и высушивали с получением 3,5-дифтор-4-(8-аза-5-силаспиро[4.5]дец-8-ил)анилина (2,45 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 6,14-6,18 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,27-3,29 (t, $J=6,5$ Гц, 4H), 1,59-1,62 (m, 4H), 0,96 (t, $J=6,0$ Гц, 4H), 0,64-0,66 (m, 4H).

MS (ESI) m/z : 283,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5: Метил-((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(4,1-фенилен))бис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (1a)



Стадия 1: 1-(4-((2*S*,5*S*)-2,5-бис(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметилазасилинан

(1*R*,4*R*)-1,4-бис(4-нитрофенил)бутан-1,4-диилдимезилат (1,5 г, 3,0 ммоль) добавляли к 10 мл *N,N*-диметилформамида в трехгорлую колбу объемом 100 мл, а затем к этому добавляли 4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторанилин (7,88 г, 30,71 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°C в защитной атмосфере азота и проводили реакцию полученной смеси в течение 24 часов. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 200 мл 2 М соляной кислоты и затем фильтровали. Собранное твердое вещество повторно растворяли в дихлорметане (50 мл). Полученную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл×3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и затем подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 10 1 в качестве подвижной фазы) с получением 1-(4-((2*S*,5*S*)-2,5-бис(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметилазасилинана (1,2 г).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,24 (d, *J* = 8,5 Гц, 4H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Гц, 4H), 5,78 (d, *J* = 11,5 Гц, 2H), 5,25 (d, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,29 (s, 4H), 2,60 (s, 2H), 2,06 (s, 2H), 0,97 (s, 4H), 0,10 (s, 6H).

MS (ESI) *m/z*: 553,2[M+H]⁺.

Стадия 2: 4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)дифениламин

1-(4-((2*S*,5*S*)-2,5-бис(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметилазасилинан (2,1 г, 3,8 ммоль) растворяли в 30 мл тетрагидрофурана в одnogорлой колбе на 100 мл и затем к этому добавляли диоксид платины (0,43 г, 1,9 ммоль). Замену атмосферы газообразным водородом проводили три раза, а затем полученную смесь подвергали реакции гидрирования при атмосферной температуре и давлении в течение 3 часов. Затем полученную смесь фильтровали с использованием целита в качестве вспомогательного средства для фильтрации и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 5:1 в качестве элюента) с получением 1,25 г сырого продукта, который затем очищали с помощью петролейного эфира (15 мл) с получением 4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)дифениламина (0,72 г).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 6,94 (d, *J* = 8,0 Гц, 4H), 6,65 (d, *J* = 8,5 Гц, 4H), 5,82 (d, *J* = 12,0 Гц, 2H), 4,95 (d, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,49 (s, 2H), 1,73 (d, *J* = 5,5 Гц, 2H), 0,82 (s, 4H), 0,07 (s, 6H).

MS (ESI) *m/z* : 493,1 [M + H]⁺.

Стадия 3: Метил-((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(4,1-фенилен))бис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (1a)

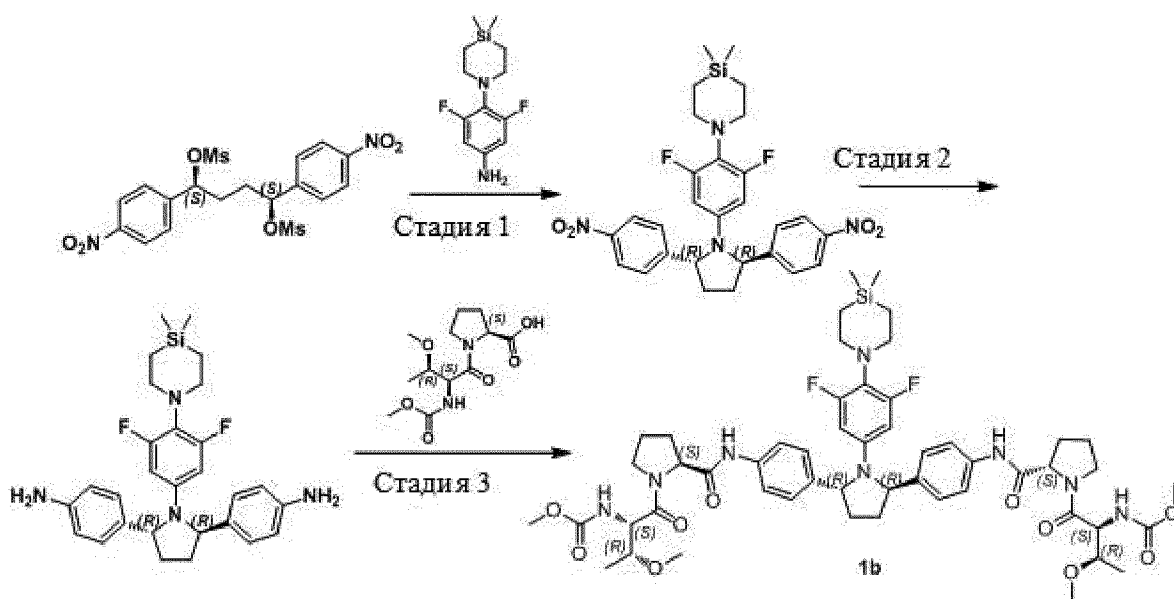
4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)дифениламин (0,5 г, 1,02 ммоль) растворяли в 10 мл *N,N*-диметилформамида в 100 мл одnogорлой колбе и затем последовательно добавляли *N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил-*L*-пролин (0,9 г, 3,05 ммоль), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (0,58 г, 3,05 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (0,42 г, 3,05 ммоль) и *N*-метилморфолин (0,62 г, 6,1 ммоль). Полученную смесь нагревали до 55°C и реакцию проводили в течение 12 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду и фильтровали. Осадок на фильтре повторно растворяли с помощью дихлорметана (50 мл). Полученную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и затем подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 1:2 (объем./объем.)) с получением соединения **1a** (0,6 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,95 (s, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Гц, 4H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Гц, 4H), 5,81 (d, *J* = 12,5 Гц, 2H), 5,15 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,44 (dd, *J* = 4,5 Гц, 8,0 Гц, 2H), 4,28 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,68 (d, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,54 (s, 6H),

3,49 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,23 (s, 6H), 3,04 (t, $J = 5,5$ Гц, 4H), 2,45 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,00 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,62 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 1,15 (d, $J = 6,0$ Гц, 6H), 0,71 (t, $J = 6,0$ Гц, 4H), 0,04 (s, 6H).

MS (ESI) m/z : 1055,3 $[M + Na]^+$.

Пример 6: Метил-((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(4,1-фенилен))бис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил)дикарбамат (**1b**)

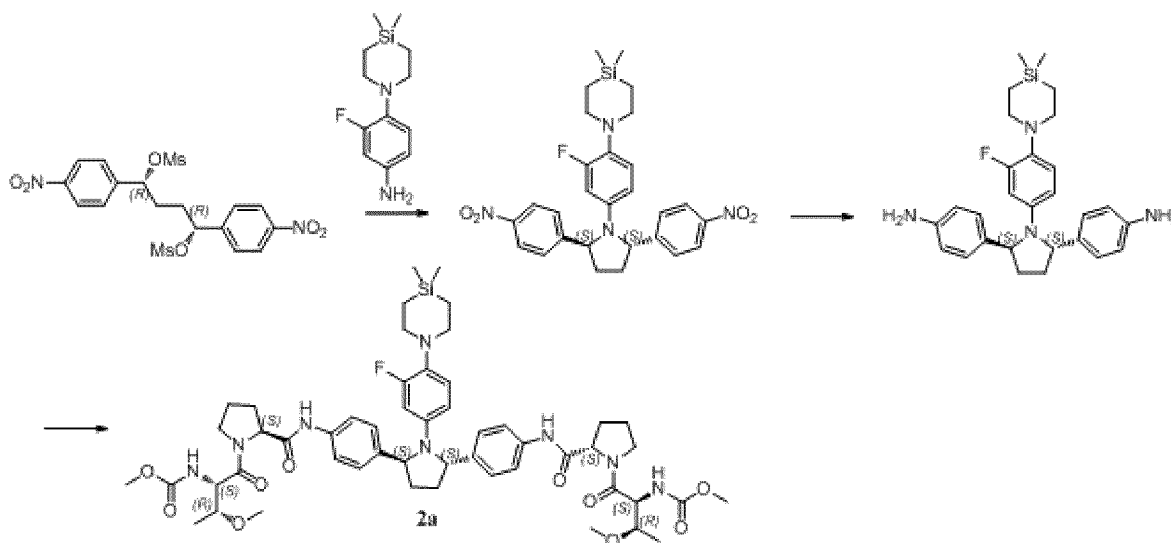


Соединение **1b** (320 мг) получали на основании стадий синтеза 1, 2 и 3 соединения **1a** в примере 5.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,92 (s, 2H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Гц, 4H), 7,06 (d, $J = 8,5$ Гц, 4H), 5,76 (d, $J = 12$ Гц, 2H), 5,70 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 5,01-4,99 (m, 2H), 4,83-4,82 (m, 2H), 4,70-4,68 (m, 2H), 3,80-3,79 (m, 2H), 3,78-3,77 (m, 4H), 3,69 (s, 6H), 3,38 (s, 6H), 3,33-3,20 (m, 3H), 2,48-2,44 (m, 4H), 2,06-2,01 (m, 7H), 1,74-1,73 (m, 4H), 1,23-1,22 (m, 6H), 0,08 (s, 6H).

MS (ESI) m/z : 1055,5 $[M + Na]^+$.

Пример 7: Метил-((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(4,1-фенилен))бис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (2а)



Стадия 1: 1-(4-((2*S*, 5*S*)-2,5-бис(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)-4,4-диметилазасилинан

(1*R*,4*R*)-1,4-бис(4-нитрофенил)бутан-1,4-диилдимезилат (1,5 г, 3,1 ммоль), *N,N*-диметилформамид (15 мл) и 4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3-фторанилин (7,32 г, 31 ммоль) добавляли соответственно в трехгорлую колбу объемом 100 мл. Полученную смесь нагревали до 60°C на масляной бане в защитной атмосфере азота и реакцию проводили в течение 24 часов. Затем реакционную смесь выливали в 2 М соляную кислоту (100 мл) и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали фильтрацией и затем повторно растворяли в дихлорметане (50 мл). Полученную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 10:1 в качестве элюента) с получением 1-(4-((2*S*,5*S*)-2,5-бис(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)-4,4-диметилазасилинана (1,2 г).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,24 (s, 4H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Гц, 4H), 6,71 (s, 1H), 6,00 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,85 (m, 4H), 0,07 (s, 6H).

MS (ESI) *m/z*: 535,1 [*M* + *H*]⁺.

Стадия 2: 4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)дифениламин

1-(4-((2*S*,5*S*)-2,5-бис(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)-4,4-диметилазасилинан (1,67 г, 3,13 ммоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана в одnogорлой

колбе объемом 100 мл и затем к этому добавляли диоксид платины (0,7 г, 3,13 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции гидрирования при атмосферной температуре и давлении в течение 3 часов. Затем полученную смесь фильтровали с использованием целита в качестве вспомогательного средства для фильтрации. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 5:1 в качестве элюента) с получением 4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)дифениламина (1,2 г).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 6,95 (d, *J* = 8,0 Гц, 4H), 6,64 (d, *J* = 8,5 Гц, 4H), 6,06 (m, 3H), 4,98 (d, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,75 (d, *J* = 5,0 Гц, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,88 (m, 4H), 0,12 (s, 6H).

MS (ESI) *m/z*: 475,1 [M + H]⁺.

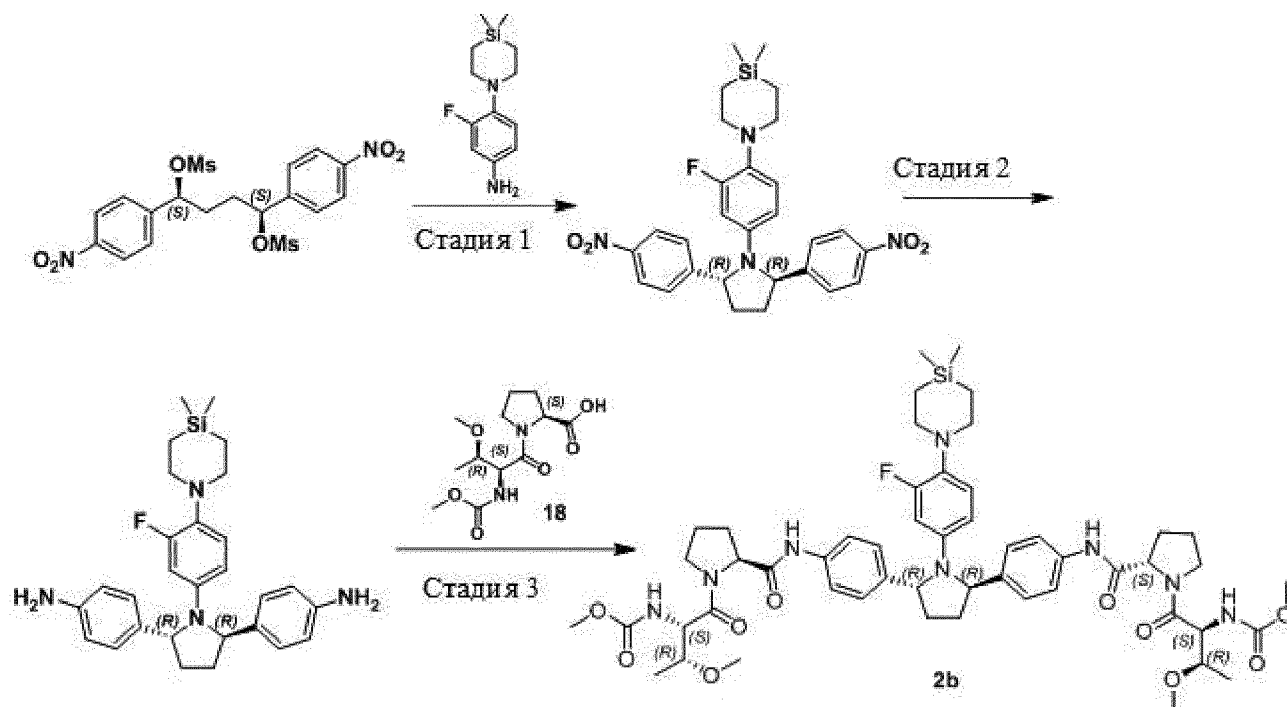
Стадия 3: Метил-((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4- диметилазасилинан-1-ил)-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(4,1-фенилен))бис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (**2a**)

4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)дифениламин (0,53 г, 1,12 ммоль) растворяли в 10 мл *N,N*-диметилформамида в однокорловой колбе объемом 100 мл и затем последовательно добавляли *N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил-*L*-пролин (0,97 г, 3,35 ммоль), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (0,64 г, 3,35 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (0,45 г, 3,35 ммоль) и *N*-метилморфолин (0,68 г, 6,71 ммоль). Полученную смесь нагревали до 55°C и реакцию полученной смеси проводили в течение 12 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду и фильтровали. Осадок на фильтре повторно растворяли с помощью дихлорметана. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат=1:2 (объем./объем.) в качестве подвижной фазы) с получением соединения **2a** (0,5 г).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 9,93 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Гц, 4H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,5 Гц, 4H), 6,71 (m, 1H), 5,96 (m, 2H), 5,13 (d, *J* = 6,0 Гц, 4H), 4,44 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,48 (m, 2H), 3,26 (s, 6H), 2,98 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,62 (d, *J* = 5,5 Гц, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,0 Гц, 6H), 0,73 (t, *J* = 5,5 Гц, 2H), 0,04 (s, 6H).

MS (ESI) *m/z*: 1015,5[M + H]⁺.

Пример 8: Метил-((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(4,1-фенилен))бис(азандиил)бис(карбонил)бис(пирролидин-2,1-диил)бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (**2b**)

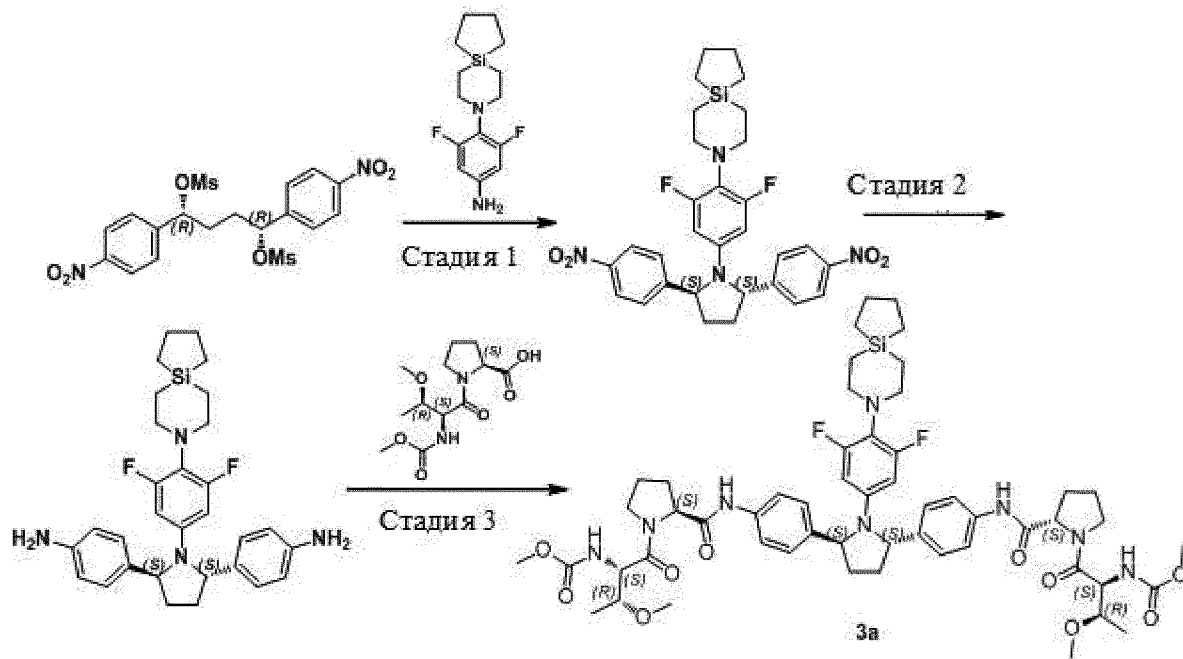


Соединение **2b** (0,55 г) получали на основании стадий синтеза 1, 2 и 3 соединения **2a** в примере 7.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,94 (s, 2H), 7,51 (d, $J = 8,5$ Гц, 4H), 7,29 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Гц, 4H), 6,70 (m, 1H), 5,96 (m, 2H), 5,13 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,44 (dd, $J = 5,0$ Гц, 8,0 Гц, 2H), 4,28 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,49 (s, 6H), 3,47 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,25 (s, 6H), 2,98 (m, 4H), 2,44 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,00 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,62 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 1,13 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H), 0,73 (t, $J = 6,0$ Гц, 4H), 0,04 (s, 6H).

MS (ESI) m/z : 1037,50 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Пример 9: Метил-((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*S*,5*S*)-1-(3,5-дифтор-4-(8-аза-5-силаспиро[4.5]дец-8-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(4,1-фенилен))бис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-2,1-диил)(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (3а)



Стадия 1: 8-(4-((2*S*, 5*S*)-2,5-бис(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-8-аза-5-силаспиро[4.5]декан

В однокорольной колбе объемом 100 мл (1*R*,4*R*)-1,4-бис(4-нитрофенил)бутан-1,4-диилдимезилат (0,39 г, 0,79 ммоль) и 3,5-дифтор-4-(8-аза-5-силаспиро[4.5]дец-8-ил)анилин (0,45 г, 1,59 ммоль) растворяли в ацетонитриле (4 мл) при комнатной температуре и затем к смеси добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,51 г, 3,95 ммоль) и полученную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в 6 н. водный раствор соляной кислоты (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органическую фазу промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), соответственно, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный сырой продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=10:1) для разделения изомеров с получением 8-(4-((2*S*,5*S*)-2,5-бис(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-8-аза-5-силаспиро[4.5]декана (0,25 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,22 (d, *J* = 8,5 Гц, 4H), 7,52 (d, *J* = 8 Гц, 4H), 5,88 (d, *J* = 11,5 Гц, 2H), 5,50-5,49 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 4H), 1,75-1,74 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 4H), 1,25-1,23 (m, 2H), 0,81-0,78 (m, 4H), 0,55-0,52 (m, 4H).

MS (ESI) *m/z*: 579,5 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(3,5-дифтор-4-(8-аза-5-силаспиро[4.5]дец-8-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)дифениламин

8-(4-((2*S*,5*S*)-2,5-бис(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-8-аза-5-силаспиро[4.5]декан (0,25 г, 0,43 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) в одnogорлой колбе объемом 100 мл. Затем к этому раствору добавляли диоксид платины (0,1 г, 0,43 ммоль) и трижды проводили замену атмосферы газообразным водородом. Полученная смесь реагировала в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением 4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(3,5-дифтор-4-(8-аза-5-силаспиро[4.5]дец-8-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)дифениламина (0,19 г).

MS (ESI) m/z : 519,5 $[M+H]^+$.

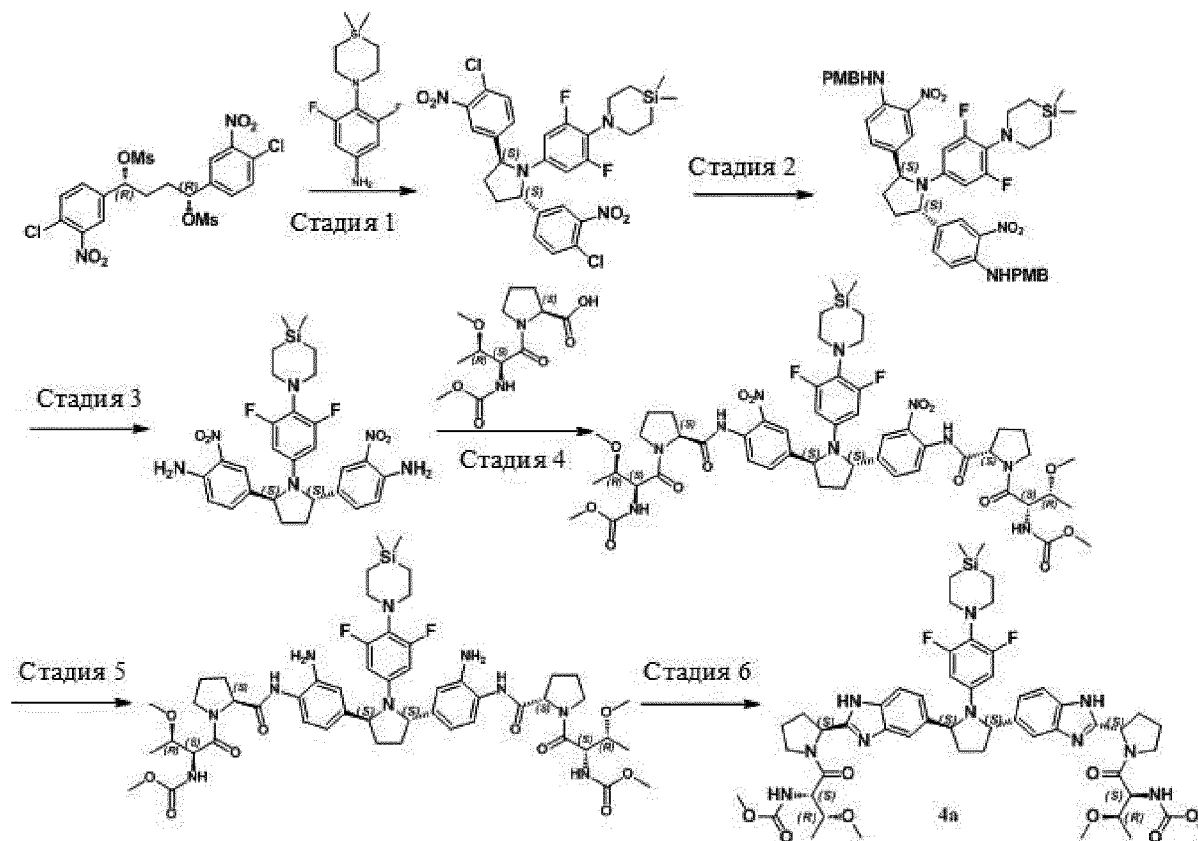
Стадия 3: Метил-((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*S*,5*S*)-1-(3,5-дифтор-4-(8-аза-5-силаспиро[4.5]дец-8-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(4,1-фенилен))бис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-2,1-диил)(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (**3a**)

В одnogорлой колбе объемом 100 мл 4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(3,5-дифтор-4-(8-аза-5-силаспиро[4.5]дец-8-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)дифениламин (0,14 г, 0,27 ммоль) и *N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил-*L*-пролин (0,23 г, 0,81 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) при комнатной температуре и затем последовательно добавляли гидрохлорид 1-этил-(3-диметиламинопропил)карбонилдиимида (0,16 г, 0,81 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (0,11 г, 0,81 ммоль) и *N*-метилморфолин (0,14 г, 1,35 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°C и реакцию проводили в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), соответственно, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с получением соединения **3a** (0,14 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,95 (s, 2H), 7,52(d, J = 10 Гц, 4H), 7,31 (d, J = 10 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 5 Гц, 4H), 5,80 (d, J = 10 Гц, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,45-4,42 (m, 2H), 4,29-4,26 (m, 2H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,25 (s, 6H), 3,08-3,05 (m, 4H), 2,44 (s, 2H), 2,17-2,12 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 4H), 1,62-1,61 (m, 2H), 1,51-1,50 (m, 4H), 1,15-1,13 (m, 6H), 0,81-0,79 (m, 4H), 0,56-0,53 (m, 4H).

MS (ESI) m/z : 1081,3 $[M+Na]^+$.

Пример 10: Метил-(2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-(((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-дiazокан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (4а)



Стадия 1: 1-(4-((2*S*,5*S*)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинан

В одnogорлой колбе объемом 100 мл (1*R*,4*R*)-1,4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диилдимезилат (2,5 г, 4,49 ммоль) и 4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторанилин (9,2 г, 35,88 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) при комнатной температуре и затем полученную смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в 1 н. соляную кислоту (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенную органическую фазу высушивали, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=10:1) с получением 1-(4-((2*S*,5*S*)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинана (2,5 г).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 7,70 (d, *J* = 1 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 6,02-5,99 (m, 1H), 5,98-5,93 (m, 1H), 5,22 (d, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,14-3,13 (m, 4H), 2,60-2,50 (m, 2H), 1,90-1,892 (m, 2H), 0,86-0,85 (m, 4H), 0,08 (s, 6H).

MS (ESI) m/z : 621,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 5,5'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(*N*-(4-метоксибензил)-2-нитроанилин)

В одnogорлой колбе объемом 100 мл 4-метоксибензиламин (3,53 г, 25,74 ммоль) добавляли к 1-(4-((2*S*,5*S*)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинану (2,0 г, 3,22 ммоль). Полученную смесь нагревали до 145°C на масляной бане и проводили реакцию полученной смеси в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (100 мл) и затем последовательно промывали 2 н. соляной кислотой (50 мл×2) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органическую фазу высушивали, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=10:1) с получением 5,5'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(*N*-(4-метоксибензил)-2-нитроанилина) (2,1 г).

MS (ESI) m/z : 845,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 3: 5,5'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-нитроанилин)

В одnogорлой колбе объемом 100 мл, 5,5'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(*N*-(4-метоксибензил)-2-нитроанилин) (2,1 г, 2,55 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления растворителя и остаток разбавляли этилацетатом (20 мл) и затем последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Органическую фазу высушивали, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=3:1) с получением 5,5'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-нитроанилина) (1,5 г).

MS (ESI) m/z : 583,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Метил-((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-нитро-4,1-фенилен)бис(азандиил)бис(карбонил)бис(пирролидин-2,1-диил)бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат

В одnogорлой колбе объемом 100 мл 5,5'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-нитроанилин) (1,4 г, 2,4 ммоль) и *N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил-*L*-пролин (2,08 г, 7,2 ммоль) растворяли в пиридине

(15 мл) и затем оксихлорид фосфора (1,11 г, 7,2 ммоль) добавляли по каплям на ледяной бане и проводили непрерывную реакцию в течение 15 мин. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и затем последовательно промывали 1 н. соляной кислотой (20 мл×2), насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органическую фазу высушивали, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=2:3) с получением метил-(((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-нитро-4,1-фенилен)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамата (1,6 г).

MS (ESI) *m/z*: 1145,5 [M+Na]⁺.

Стадия 5: Метил-(((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-амино-4,1-фенилен)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат

В одногорлой колбе объемом 100 мл метил-(((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-нитро-4,1-фенилен)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (1,6 г, 1,42 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл). Затем к этому добавляли диоксид платины (200 мг, 0,88 ммоль) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч в условиях атмосферы водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением метил-(((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-амино-4,1-фенилен)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамата (1,2 г)

MS (ESI) *m/z*: 1085,4 [M+Na]⁺.

Стадия 6: Метил-(2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (4а)

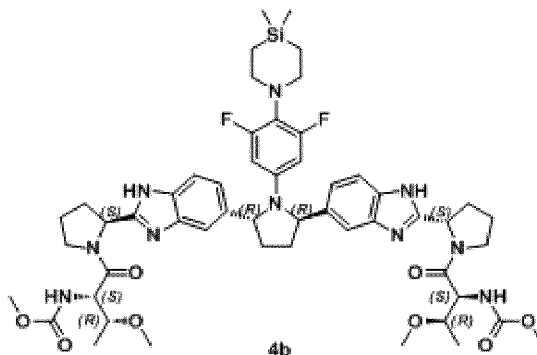
Уксусную кислоту (10 мл) добавляли к метил-(((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-((((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-амино-4,1-фенилен)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамату (1,2 г, 1,13 ммоль) в одногорлой колбе объемом 100 мл. Полученную смесь нагревали до 70°C в масляной бане и проводили

реакцию полученной смеси в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали для удаления растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (30 мл) и затем последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органическую фазу высушивали, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=20:1) и препаративной ВЭЖХ с получением соединения 4а (88 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ = 10,39 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,15-7,15 (m, 3H), 5,80-5,75 (m, 2H), 5,72-5,68 (m, 2H), 5,55-5,51 (m, 2H), 5,22-5,17 (m, 2 H), 4,64 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,80-3,78 (m, 3H), 3,77-3,74 (m, 8H), 3,73-3,72 (m, 1H), 3,31-3,09 (m, 3H), 3,10-3,07 (m, 4H), 2,98-2,90 (m, 4H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 4H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 2H), 1,18-1,14 (m, 5H), 0,77-0,74 (m, 4H), 0,04 (s, 6H).

MS (ESI) m/z : 1049,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 11: Метил-(2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-(((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (4b)

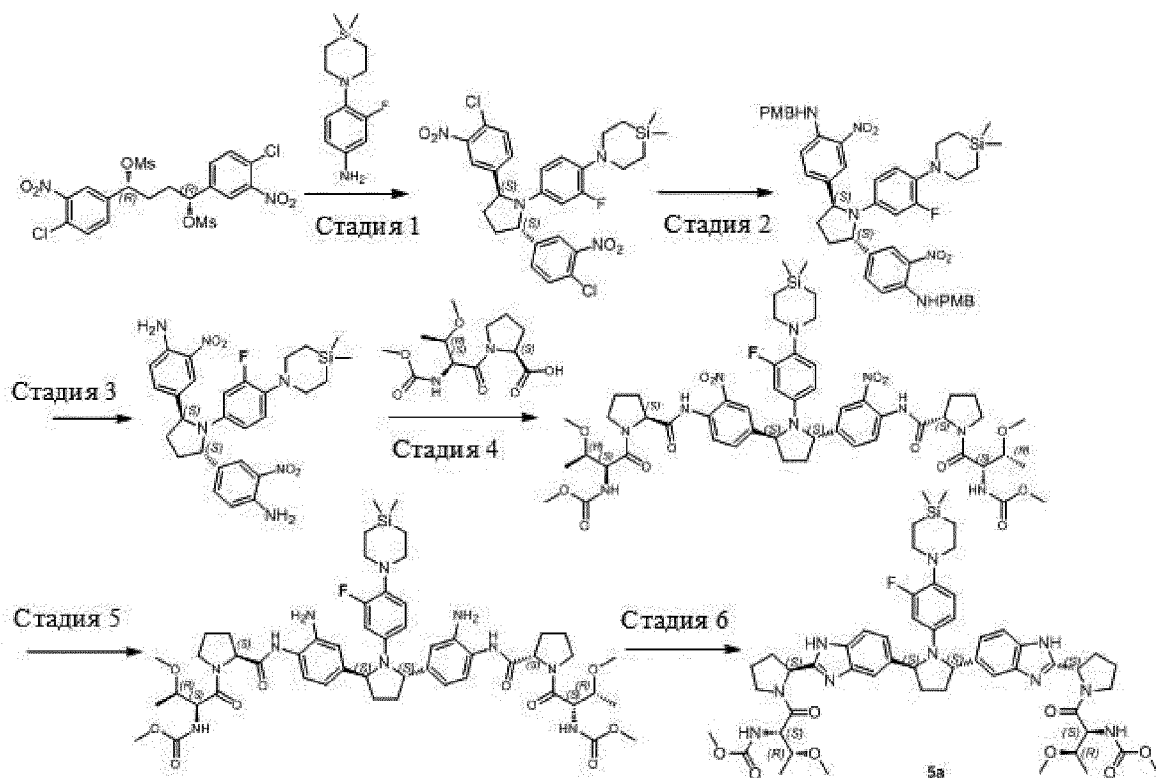


Метил-(2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-(((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (4b) (0,7 г) получали с помощью синтеза на основании способа синтеза соединения 4а в примере 10.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,08 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (m, 4H), 5,87 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 5,35 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 5,16 (t, J = 3,5 Гц, 2H), 4,29 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 3,85 (d, J = 6,0 Гц, 4H), 3,55 (s, 6H), 3,48 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 3,18 (m, 6H), 3,00 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 2,20 (s, 4H), 2,02 (m, 4H), 1,69 (s, 2H), 1,04 (m, 6H), 0,69 (s, 4H), 0,02 (s, 6H).

MS (ESI) m/z : 1027,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 12: Метил-(2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-(((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (5a)

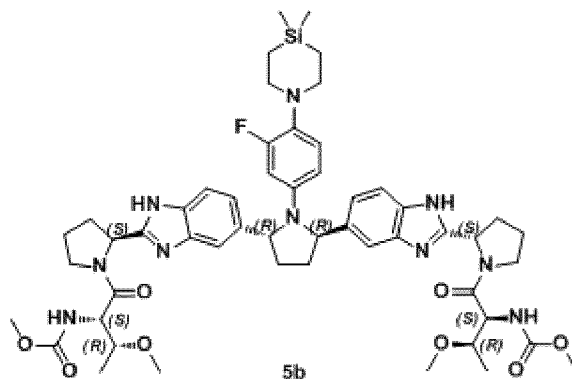


Метил-(2*S*,2'*S*, 3*R*, 3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-(((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат 5a (44 мг) получали с помощью синтеза на основании способа синтеза соединения 4a в примере 10.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ = 10,40 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,72-7,04 (m, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,31-7,30 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 6,08-5,95 (m, 2H), 5,76-5,68 (m, 2H), 5,57-5,50 (m, 2H), 5,28-5,21 (m, 2H), 4,64-4,61 (s, 1H), 4,60-4,57 (s, 1H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,79-3,67 (m, 9H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 3H), 3,08-2,95 (m, 9H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 4H), 2,18-2,13 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 3H), 1,20-1,03 (m, 3H), 0,81-0,79 (m, 4H), 0,04 (s, 6H).

MS (ESI) m/z : 1031,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 13: Метил-(2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-(((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (**5b**)

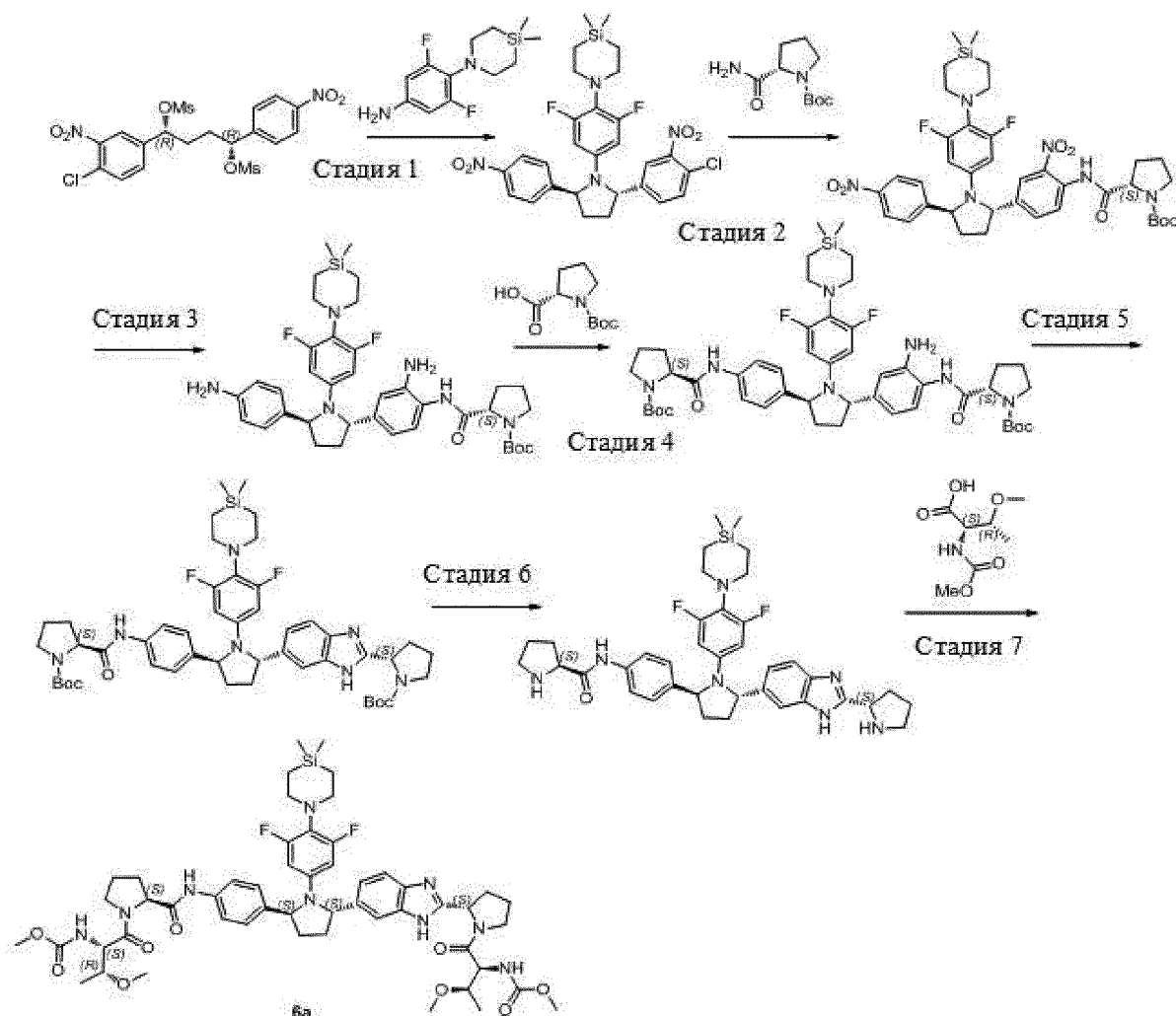


Метил-(2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-(((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил))бис(пирролидин-2,1-диил))бис(3-метокси-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (**5b**) (0,4 г) получали с помощью синтеза на основании способа синтеза соединения **4a** в примере 10.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ 12,04 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,07 (m, 4H), 6,65 (m, 1H), 6,02 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 5,32 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 5,15 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,55 (s, 6H), 3,48 (m, 2H), 3,27 (s, 6H), 2,94 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 2,21 (d, J = 5,5 Гц, 4H), 2,01 (m, 4H), 1,70 (s, 2H), 1,05 (t, J = 6,0 Гц, 6H), 0,71 (t, J = 3,0 Гц, 4H), 0,02 (s, 6H).

MS (ESI) m/z : 1009,5[M + H] $^+$.

Пример 14: Метил-((2*S*,3*R*)-1-((*S*)-2-(6-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(4-((*S*)-1-(*N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил)пирролидин-2-формиламино)фенил)пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамат (6a)



Стадия 1: 1-(4-((2*S*,5*S*)-2-(4-хлор-3-нитрофенил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинан

Смесь (1*R*,4*R*)-1-(4-хлор-3-нитрофенил)-4-(4-нитрофенил)бутан-1,4-диилдимезилата (2,00 г, 4,5 ммоль), 4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторанилина (9,20 г, 36,0 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (5,85 г, 45,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (45 мл) нагревали до 60°C и реакцию проводили в масляной бане при перемешивании в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 2 М соляную кислоту (200 мл), перемешивали в течение 10 мин и затем экстрагировали этилацетатом (60 мл×2). Органическую фазу промывали 2 М соляной кислотой (60 мл) и насыщенным соевым раствором (60 мл), соответственно, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза - петролейный эфир: этилацетат=15:1) с получением 1-(4-

((2*S*,5*S*)-2-(4-хлор-3-нитрофенил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинана (1,31 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,21 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,96 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,75 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 5,92 (d, *J*=12,0 Гц, 2H), 5,43-5,50 (m, 2H), 3,04 (t, *J*=6,0 Гц, 4H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 2H), 0,72 (t, *J*=6,0 Гц, 4H), 0,03 (s, 6H).

MS (ESI) *m/z*: 587,1.

Стадия 2: Трет-бутил (S)-2-((4-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-2-ил)-2-нитрофенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат

1-(4-((2*S*,5*S*)-2-(4-хлор-3-нитрофенил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинан (1,47 г, 2,49 ммоль), трет-бутил-(S)-2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилат (0,81 г, 3,75 ммоль), карбонат цезия (1,23 г, 3,75 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,12 г, 0,12 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,42 г, 0,75 ммоль) диспергировали в 1,4-диоксане (40 мл) и проводили реакцию полученной смеси при 100°C в течение 4 ч в масляной бане в атмосфере N₂ при перемешивании. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с отсасыванием. Фильтрат выливали в 200 мл воды и затем экстрагировали этилацетатом (60 мл×2), промывали водой (60 мл×3), высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (подвижная фаза - петролейный эфир: этилацетат=10:1) с получением трет-бутил-(S)-2-((4-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-2-ил)-2-нитрофенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (1,1 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,52 (s, 1H), 8,21-8,28 (m, 2H), 7,85-7,86 (m, 1H), 7,49-7,66 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,50-7,58 (m, 3H), 5,91 (d, *J*=12,5 Гц, 2H), 5,45 (dd, *J*=8,0 Гц, *J*=34,5 Гц, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 4H), 2,42-2,45 (m, 1H), 2,13-2,28 (m, 1H), 1,72-1,97 (m, 6H), 1,3 (s, 9H), 0,69-0,72 (m, 4H), 0,03 (s, 6H).

MS (ESI) *m/z*: 765,3.

Стадия 3: Трет-бутил-(S)-2-((2-амино-4-((2*S*,5*S*)-5-(4-аминофенил)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-(S)-2-((4-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-2-ил)-2-нитрофенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (1,00 г, 1,30 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл). Затем к этому добавляли оксид платины (0,1 г) и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 6 ч в атмосфере

водорода при перемешивании. Затем реакционную смесь фильтровали с отсасыванием и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью метил-трет-бутилового эфира (15 мл) с получением трет-бутил-(*S*)-2-((2-амино-4-((2*S*,5*S*)-5-(4-аминофенил)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (0,58 г, 63%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,24 (s, 1H), 7,06 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,84-6,85 (m, 2H), 6,50-6,58 (m, 3H), 6,43 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J=12,5$ Гц, 2H), 4,95 (s, 4H), 4,79-4,93 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,03-3,08 (m, 4H), 2,35-2,41 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 1H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,76-1,79 (m, 1H), 1,57-1,61 (m, 2H), 1,32-1,41 (m, 9H), 0,71-0,73 (m, 4H), 0,04 (s, 6H).

MS (ESI) m/z : 705,3.

Стадия 4: Трет-бутил-(*S*)-2-((2-амино-4-((2*S*,5*S*)-5-(4-((*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-формиламино)фенил)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил) пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-(*S*)-2-((2-амино-4-((2*S*,5*S*)-5-(4-аминофенил)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (0,40 г, 0,57 ммоль), *L*-Вос-пролин (0,13 г, 0,60 ммоль), 2-(7-оксобензотриазол)-*N,N,N'*-тетраметилуронийгексафторфосфат (0,33 г, 0,86 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,20 мл, 1,14 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), и полученная смесь реагировала при комнатной температуре при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), перемешивали в течение 10 мин и фильтровали с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали водой (5 мл $\times$ 3) и твердое вещество собирали и высушивали с получением трет-бутил-(*S*)-2-((2-амино-4-((2*S*,5*S*)-5-(4-((*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-формиламино)фенил)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (0,46 г).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,92 (s, 1H), 9,15-9,23 (m, 1H), 7,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,14-7,15 (m, 2H), 7,07 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,57-6,61 (m, 2H), 5,81 (d, $J=12,5$ Гц, 2H), 5,06 (dd, $J=7,5$ Гц, $J=34,0$ Гц, 2H), 4,380-4,93 (m, 2H), 4,19-4,25 (m, 2H), 3,33-3,41 (m, 4H), 3,03-3,05 (m, 4H), 2,43-2,47 (m, 2H), 2,19-2,20 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 6H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,36-1,41 (m, 18H), 0,70-0,72 (m, 4H), 0,03 (s, 6H).

MS (ESI) m/z : 902,6.

Стадия 5: Трет-бутил-(*S*)-2-((4-((2*S*,5*S*)-5-(2-((*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-(*S*)-2-((4-((2*S*,5*S*)-5-(2-((*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (0,45 г, 0,50 ммоль) и уксусную кислоту (2,7 мл) растворяли в толуоле (9 мл), и полученная смесь реагировала при 55°C в масляной бане при перемешивании в течение 5 ч. Затем pH реакционной смеси доводили до щелочного с помощью насыщенного водного раствора карбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (подвижная фаза - петролейный эфир: этилацетат=10:1) с получением трет-бутил-(*S*)-2-((4-((2*S*,5*S*)-5-(2-((*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (0,21 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,95 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,46 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 7,06 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,82-5,86 (m, 2H), 5,25 (dd, *J*=5,5 Гц, *J*=48,5 Гц, 2H), 4,85-4,95 (m, 1H), 4,41-4,42 (m, 2H), 3,39-3,56 (m, 4H), 3,02-3,04 (m, 4H), 2,15-2,20 (m, 2H), 1,80-1,99 (m, 8H), 1,68-1,70 (m, 2H), 1,29-1,40 (m, 18H), 0,68-0,71 (m, 4H), 0,02 (s, 6H).

MS (ESI) *m/z*: 884,4.

Стадия 6: (*S*)-*N*-(4-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)пирролидин-2-ил)фенил)пирролидин-2-карбоксамида

Трет-бутил (*S*)-2-((4-((2*S*,5*S*)-5-(2-((*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (0,17 г, 0,23 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (8 мл) и концентрированной соляной кислоте (2 мл, 24 мл), и полученная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли водой (10 мл) и промывали этилацетатом. pH водной фазы доводили до щелочного с помощью насыщенного водного раствора карбоната натрия и затем экстрагировали с помощью смеси дихлорметана и метанола в соотношении 10:1. Органическую фазу промывали водой, высушивали и концентрировали с получением (*S*)-*N*-(4-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-

дифторфенил)-5-(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)пирролидин-2-ил)фенил)пирролидин-2-карбоксамида (0,15 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,92 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,46 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,03 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,85 (d, *J*=12,5 Гц, 2H), 5,29 (dd, *J*=5,5, 45,0 Гц, 2H), 4,31-4,32 (m, 1H), 3,66-3,69 (m, 2H), 3,02 (t, *J*=6,0 Гц, 4H), 2,87-2,94 (m, 4H), 1,95-2,01 (m, 4H), 1,73-1,78 (m, 3H), 1,63-1,67 (m, 4H), 1,23-1,25 (m, 3H), 0,68 (t, *J*=6,0 Гц, 4H), 0,02 (s, 6H).

MS (ESI) *m/z*: 684,2.

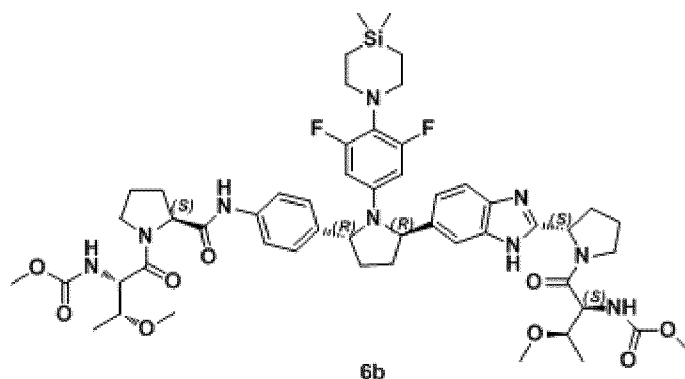
Стадия 7: Метил-((2*S*,3*R*)-1-((*S*)-2-(6-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(4-((*S*)-1-(*N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил)пирролидин-2-формиламино)фенил)пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамат (**6a**)

Проводили реакцию (*S*)-*N*-(4-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)пирролидин-2-ил)фенил)пирролидин-2-карбоксамида (0,14 г, 0,21 ммоль), (2*S*,3*R*)-3-метокси-2-((метоксикарбонил)амино)масляной кислоты (0,09 г, 0,47 ммоль), 2-(7-оксобензотриазол)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-тетраметилуронийгексафторфосфата (0,16 г, 0,41 ммоль), *N*,*N*-диизопропилэтиламина (0,21 г, 1,64 ммоль) и *N*,*N*-диметилформамида (5 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (30 мл), перемешивали в течение 10 мин, фильтровали с отсасыванием и промывали водой (10 мл×3). Собранный сырой продукт затем очищали с получением метил-((2*S*,3*R*)-1-((*S*)-2-(6-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(4-((*S*)-1-(*N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил)пирролидин-2-формиламино)фенил)пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамата (**6a**) (0,065 г).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,97-12,29 (m, 1H), 9,95-10,00 (m, 1H), 7,53 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,43 (dd, *J*=8,5 Гц, *J*=34,5 Гц, 1H), 7,30 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,16-7,27 (m, 4H), 7,04 (dd, *J*=8,0 Гц, *J*=25,5 Гц, 1H), 5,84 (dd, *J*=3,5 Гц, *J*=12,5 Гц, 2H), 5,14-5,34 (m, 3H), 4,43-4,46 (m, 1H), 4,27-4,30 (m, 2H), 3,83-3,84 (m, 2H), 3,66-3,68 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 7H), 3,16-3,28 (m, 6H), 3,02 (t, *J*=6,0 Гц, 4H), 2,49-2,51 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 3H), 1,97-2,07 (m, 4H), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 2H), 1,23-1,25 (m, 2H), 1,06-1,15 (m, 6H), 0,70 (t, *J*=5,0 Гц, 4H), 0,03 (s, 6H).

MS (ESI) *m/z*: 1030,4.

Пример 15: Метил-((2*S*,3*R*)-1-((*S*)-2-(6-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-5-(4-((*S*)-1-(*N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил)пирролидин-2-формиламино)фенил)пирролидин-2-ил)-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамат (**6b**)

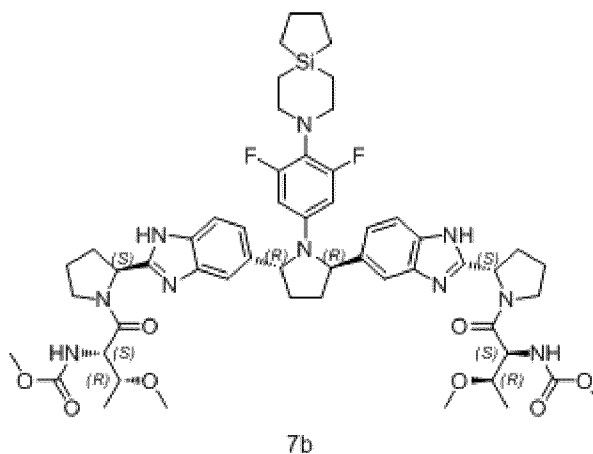


Соединение **6b** (0,06 г) получали с помощью синтеза на основании способа получения соединения **6a**.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,98-12,28 (m, 1H), 9,96-10,00 (m, 1H), 7,53 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, *J*=8,0 Гц, *J*=39,0 Гц, 1H), 7,29 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,12-7,24 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 5,84 (dd, *J*=6,0 Гц, *J*=12,0 Гц, 2H), 5,12-5,34 (m, 3H), 4,43-4,46 (m, 1H), 4,26-4,34 (m, 2H), 3,83-3,84 (m, 2H), 3,66-3,68 (m, 1H), 3,463,54 (m, 7H), 3,10-3,25 (m, 6H), 3,02 (t, *J*=6,0 Гц, 4H), 2,47-2,49 (m, 1H), 2,15-2,20 (m, 3H), 1,87-1,92 (m, 6H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,23-1,25 (m, 2H), 0,99-1,14 (m, 6H), 0,69 (t, *J*=6,0 Гц, 4H), 0,02 (s, 6H).

MS (ESI) *m/z*: 1030,4.

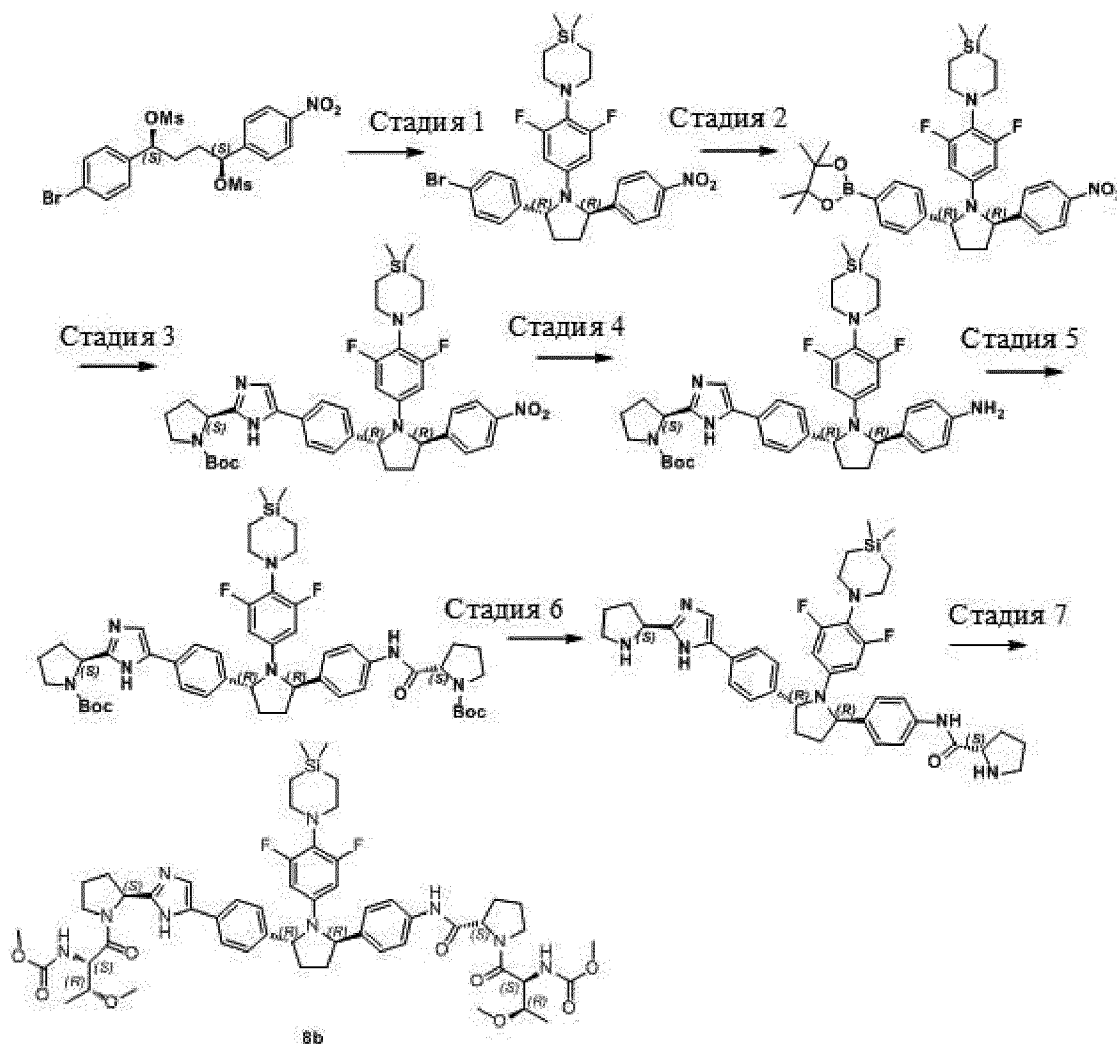
Пример 16: Метил-((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-(((2*R*,5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-(8-аза-5-силаспиро[4.5]дец-8-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил))бис(пирролидин-2,1-диил)бис-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (**7b**)



Метил-((2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-((2*S*,2'*S*)-(((2*R*,5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-(8-аза-5-силаспиро[4.5]дец-8-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-

диил))бис(пирролидин-2,1-диил)бис-1-оксобутан-1,2-диил))дикарбамат (**7b**) получали на основании способа получения соединения **4a** в примере 10.

Пример 17: Метил-((2*S*,3*R*)-1-((*S*)-2-((4-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметилазасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил-5-(4-(2-((*S*)-1-(*N*-метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамат (8b**)**



Стадия 1: 1-(4-((2*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметилазасилинан

В одnogорлой колбе объемом 250 мл смесь (1*S*,4*S*)-1-(4-бромфенил)-4-(4-нитрофенил)бутан-1,4-диилдимезилата (12 г, 23,03 ммоль), 4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторанилина (47,2 г, 184,2 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (23,8 г, 184,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (100 мл) нагревали до 60°C и перемешивали в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 2 н. разбавленный раствор соляной кислоты (300 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органическую

фазу промывали 6 н. разбавленным раствором соляной кислоты (100 мл), водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), соответственно, и затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=25:1) с получением 1-(4-((2*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметилазасилинана (4,7 г).

MS (ESI) *m/z*: 586,0.

Стадия 2: 1-(2,6-Дифтор-4-((2*R*, 5*R*)-2-(4-нитрофенил)-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)фенил)пирролидин-1-ил)фенил)-4,4-диметилазасилинан

1-(4-((2*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметилазасилинан (3 г, 5,13 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,56 г, 6,16 ммоль), ацетат калия (1,51 г, 15,39 ммоль) и [1-1'-(дифенилфосфино)ферроцен]палладийдихлорид (0,19 г, 0,26 ммоль) последовательно добавляли в реакционную колбу и затем к этому добавляли *N,N*-диметилформамид (75 мл) в защитной атмосфере азота. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 9 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду (200 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), соответственно, и затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=12:1) с получением 1-(2,6-дифтор-4-((2*R*,5*R*)-2-(4-нитрофенил)-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)фенил)пирролидин-1-ил)фенил)-4,4-диметилазасилинана (1,54 г).

MS (ESI) *m/z*: 634,2.

Стадия 3: Трет-бутил-(*S*)-2-(5-(4-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил))-5-(4-нитрофенил)пирролидин-2-ил)фенил)-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

1-(2,6-дифтор-4-((2*R*,5*R*)-2-(4-нитрофенил)-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)фенил)пирролидин-1-ил)фенил)-4,4-диметилазасилинан (1,3 г, 2,05 ммоль), трет-бутил-(*S*)-2-(5-бром-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (0,71 г, 2,26 ммоль), карбонат калия (0,85 г, 6,15 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,12 г, 0,103 ммоль) последовательно добавляли в реакционную колбу и затем в колбу добавляли диоксан (65 мл) и воду (13 мл) в защитной атмосфере азота. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 4 ч. После завершения

реакции реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), соответственно, и затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=2:1) с получением трет-бутил-(*S*)-2-(5-(4-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил))-5-(4-нитрофенил)пирролидин-2-ил)фенил)-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,8 г).

MS (ESI) *m/z*: 743,2.

Стадия 4: Трет-бутил-(*S*)-2-(5-(4-((2*R*,5*R*)-5-(4-аминофенил)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)пирролидин-2-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-(*S*)-2-(5-(4-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил))-5-(4-нитрофенил)пирролидин-2-ил)фенил)-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (0,8 г, 1,08 ммоль), тетрагидрофуран (20 мл) и диоксид платины (0,08 г) последовательно добавляли в реакционную колбу. Полученную смесь подвергали реакции восстановления гидрированием при комнатной температуре и атмосферном давлении при перемешивании в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали с использованием целита и фильтрат концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=2:1) с получением трет-бутил-(*S*)-2-(5-(4-((2*R*,5*R*)-5-(4-аминофенил)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)пирролидин-2-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,46 г).

¹H ЯМР (500M, DMSO-*d*₆): δ 11,78 (s, 1H), 7,65 (d, *J*= 5 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,15 (d, *J*= 5 Гц, 2H), 6,86 (d, *J*= 10 Гц, 2H), 6,52 (d, *J*= 10 Гц, 2H), 5,82 (d, *J*= 10 Гц, 2H), 5,12 (d, *J*= 5 Гц, 1H), 5,02 (d, *J*= 10 Гц, 1H), 4,94 (brs, 2H), 4,83-4,76 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,03 (t, *J*= 5 Гц, 4H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,23 (s, 1H), 1,16 (s, 5H), 0,72-0,69 (m, 4H), 0,02 (s, 6H).

MS (ESI) *m/z*: 713,3.

Стадия 5: Трет-бутил-(*S*)-2-((4-((2*R*,5*R*)-5-(4-(2-((*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-ил)фенил)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)-1-карбоксилат

Трет-бутил-(*S*)-2-(5-(4-((2*R*,5*R*)-5-(4-аминофенил)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)пиридин-2-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (0,36 г, 0,51 ммоль), (трет-бутоксикарбонил)-*L*-пролин (0,13 г, 0,61 ммоль), 2-(7-оксобензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурионгексафторфосфат (0,29 г, 0,765 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,13 г, 1,02 ммоль) и *N,N*-диметил формамид (20 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), соответственно, и затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=2:1) с получением трет-бутил-(*S*)-2-((4-((2*R*,5*R*)-5-(4-(2-((*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-ил)фенил)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)-1-карбоксилата (0,27 г).

¹H ЯМР (500M, DMSO-*d*₆): δ 11,85 (s, 1H), 9,94 (d, *J*= 5 Гц, 1H), 7,66 (d, *J*= 10 Гц, 2H), 7,55 (d, *J*= 5 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (d, *J*= 5 Гц, 4H), 5,83 (d, *J*= 15 Гц, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,42-3,41 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,03 (t, *J*= 5 Гц, 4H), 2,47-2,43 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 4H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,16 (s, 5H), 0,70 (t, *J*= 5 Гц, 4H), 0,02 (s, 6H).

LC-MS (ESI) *m/z*: 732,7.

Стадия 6: (*S*)-*N*-(4-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенил)пирролидин-2-ил)фенил)пирролидин-2-формамид

(*S*)-2-((4-((2*R*,5*R*)-5-(4-(2-((*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-ил)фенил)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)-карбоновую кислоту (0,2 г, 0,22 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), и затем к полученному по каплям добавляли концентрированную соляную кислоту (2,5 мл). После завершения добавления по каплям полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции растворитель отгоняли при пониженном давлении и рН полученного концентрированного

раствора доводили до щелочного с помощью насыщенного раствора карбоната натрия. Полученную смесь затем экстрагировали раствором дихлорметана/метанола (200 мл, дихлорметан: метанол=10:1) и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г).

MS (ESI) m/z : 710,3.

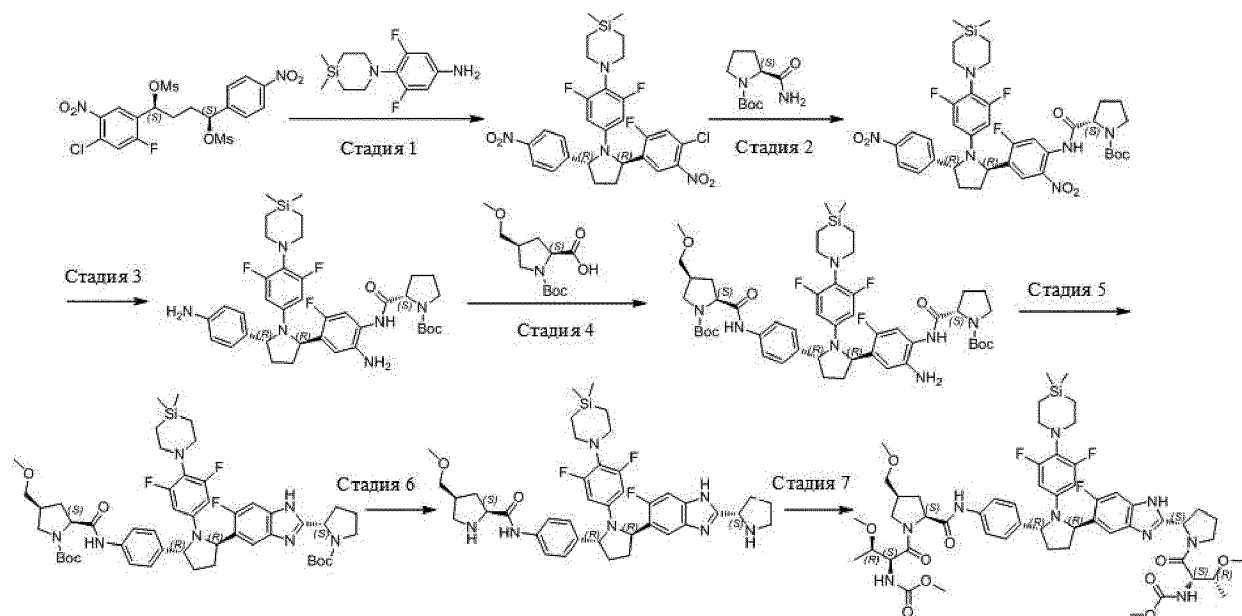
Стадия 7: Метил-((2*S*,3*R*)-1-((*S*)-2-((4-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил-5-(4-(2-((*S*)-1-(*N*-метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамат (**8b**)

(*S*)-*N*-(4-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенил)пирролидин-2-ил)фенил)пирролидин-2-формамид (0,13 г, 0,183 ммоль), *N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонин (0,081 г, 0,421 ммоль), 2-(7-оксобензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилуронийгексафторфосфат (0,16 г, 0,421 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,189 г, 1,464 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (6 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), соответственно, и затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,06 г).

¹H ЯМР (500M, DMSO-*d*₆): δ 11,69 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 7,65 (d, $J=5$ Гц, 2H), 7,53 (d, $J=10$ Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, $J=5$ Гц, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,15-7,14 (m, 4H), 5,82 (d, $J=10$ Гц, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,29-4,26 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,54 (s, 5H), 3,49-3,40 (m, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 3,04-3,01 (m, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,18-2,13 (m, 3H), 2,01-1,95 (m, 3H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 3H), 1,09-1,05 (m, 3H), 0,71-0,69 (m, 4H), 0,02 (s, 6H).

LC-MS (ESI) m/z : 1056,4 [$M+H$]⁺.

Пример 18: Метил-((2*S*,3*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(6-фтор-2-((*S*)-1-(*N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)пирролидин-2-ил)фенил)формамидо)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамат (17b)



Стадия 1: 1-(4-((2*R*,5*R*)-2-(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинан

(1*S*,4*S*)-1-(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)-4-(4-нитрофенил)бутан-1,4-диилдимезилат (15 г, 27,7 ммоль), 4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторанилин (14,3 г, 55,46 ммоль), ацетонитрил (60 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (18 г, 138,5 ммоль) добавляли в одnogорлую колбу и полученную смесь нагревали до 75°C и проводили реакцию полученной смеси в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в 6 н. водный раствор соляной кислоты (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Органическую фазу промывали водой (200 мл) и насыщенным солевым раствором (200 мл), соответственно, и затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный сырой продукт разделяли с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г).

LC-MS (ESI) *m/z*: 605,8 [*M*+*H*]⁺.

Стадия 2: Трет-бутил-(*S*)-2-((4-((2*R*, 5*R*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-2-ил)-5-фтор-2-нитрофенил)карбамоил)пирролидин-1-формиат

1-(4-((2*R*, 5*R*)-2-(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4,4-диметил-1,4-азасилинан (1 г, 1,66 ммоль), трет-бутил-(*S*)-2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилат (0,53 г, 2,48 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,23 г, 0,248 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,287 г, 0,496 ммоль), карбонат цезия (0,81 г, 2,48 ммоль) и диоксан (12,5 мл) добавляли в одnogорлую колбу, и полученная смесь реагировала при 100°C в защитной атмосфере азота в течение 12 ч. Полученную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,54 г).

LC-MS (ESI) *m/z*: 783,8 [M+H]⁺.

Стадия 3: Трет-бутил-(*S*)-2-((2-амино-4-((2*R*, 5*R*)-5-(4-аминофенил)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)-5-фторфенил)карбамоил)пирролидин-1-формиат

Трет-бутил-(*S*)-2-((4-((2*R*, 5*R*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-2-ил)-5-фтор-2-нитрофенил)карбамоил)пирролидин-1-формиат (0,54 г, 0,69 ммоль), тетрагидрофуран (10 мл) и диоксид платины (0,054 г) добавляли в одnogорлую колбу, и полученная смесь реагировала при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г)

LC-MS (ESI) *m/z*: 723,5 [M+H]⁺.

Стадия 4: Трет-бутил (2*S*, 4*S*)-2-((4-((2*R*, 5*R*)-5-(5-амино-4-((*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-формамидо)-2-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-формиат

Трет-бутил-(*S*)-2-((2-амино-4-((2*R*, 5*R*)-5-(4-аминофенил)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)-5-фторфенил)карбамоил)пирролидин-1-формиат (0,22 г, 0,297 ммоль), (2*S*, 4*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (0,085 г, 0,327 ммоль), 2-(7-оксобензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилуронийгексафторфосфат (0,17 г, 0,446 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,077 г, 0,594 ммоль) и *N,N*-диметилформамид

(6 мл) добавляли в одногорлую колбу, и полученная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (0,32 г).

LC-MS (ESI) m/z : 986,8 $[M+Na]^+$.

Стадия 5: Трет-бутил-(2*S*,4*S*)-2-((4-((2*R*,5*R*)-5-(2-((*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-формиа

Трет-бутил-(2*S*,4*S*)-2-((4-((2*R*,5*R*)-5-(5-амино-4-((*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-формамидо)-2-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-формиа (0,31 г, 0,203 ммоль) и уксусную кислоту (2 мл) добавляли в одногорлую колбу и полученную смесь нагревали до 72°C и проводили реакцию в течение 30 мин. Затем pH реакционной смеси доводили до щелочного с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия и затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, соответственно, и затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г).

LC-MS (ESI) m/z : 946,9 $[M+H]^+$.

Стадия 6: (2*S*,4*S*)-*N*-(4-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(6-фтор-2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)пирролидин-2-ил)фенил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-формамид

Трет-бутил (2*S*,4*S*)-2-((4-((2*R*,5*R*)-5-(2-((*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил) пирролидин-2-ил)-6-фтор-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-ил)фенил)карбамоил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-формиа (0,25 г, 0,26 ммоль), концентрированную соляную кислоту (3 мл) и тетрагидрофуран (3 мл) добавляли в одногорлую колбу и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем pH реакционной смеси доводили до щелочного с помощью насыщенного раствора карбоната натрия, экстрагировали смешанным раствором дихлорметана и метанола (дихлорметан: метанол=10:1), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,18 г).

LC-MS (ESI) m/z : 746,6 $[M+H]^+$.

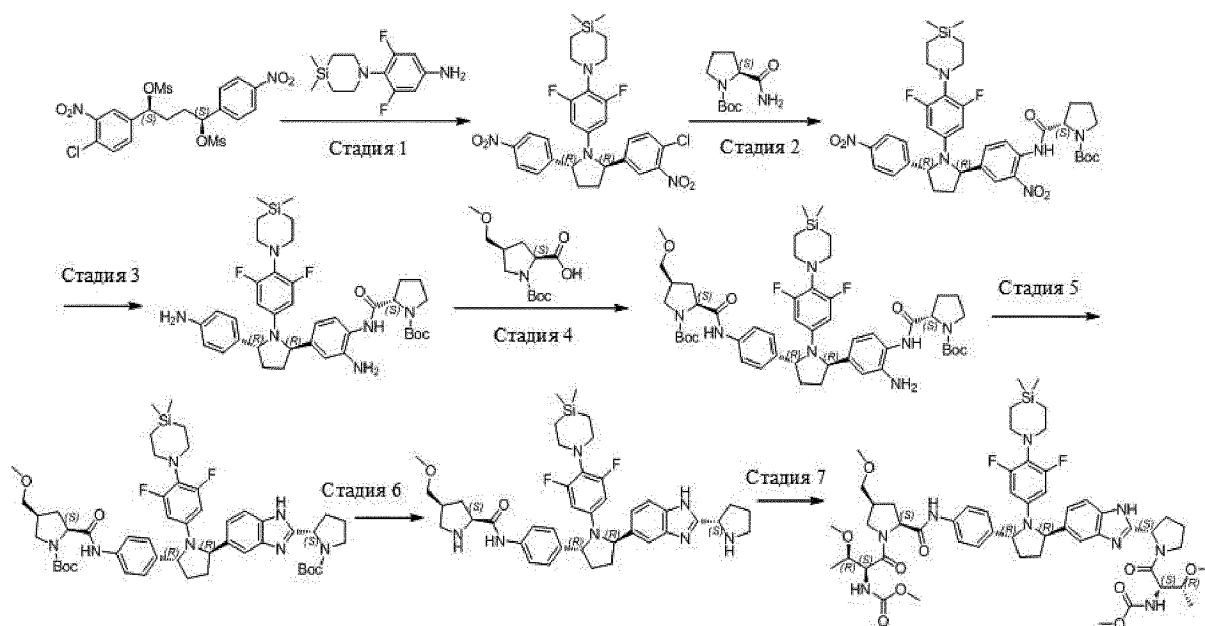
Стадия 7: (2*S*,4*S*)-*N*-(4-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(6-фтор-2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)пирролидин-

2-ил)фенил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-формамид (0,18 г, 0,24 ммоль), N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонин (0,11 г, 0,55 ммоль), 2-(7-оксобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат (0,18 г, 0,48 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,25 г, 1,92 ммоль) и N,N-диметилформамид (6 мл) добавляли в одnogорлую колбу и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), соответственно, и затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,083 г).

^1H ЯМР (500M, DMSO- d_6): δ 12,23 (brs, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,83-5,81 (m, 2H), 5,47-5,45 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,26-4,24 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,45-3,39 (m, 6H), 3,26-3,24 (m, 6H), 3,08-3,03 (m, 6H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,19 (s, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,74 (s, 1H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,25-1,23 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,70 (s, 4H), 0,02 (s, 6H).

LC-MS (ESI) m/z: 1092,9 [M+H] $^+$.

Пример 19: Метил-((2S,3R)-1-((2S,4S)-2-((4-((2R,5R)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(2-((S)-1-(N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил)пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пирролидин-2-ил)фенил)формамидо)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамат (18b)



Стадии 1-6: (2*S*,4*S*)-*N*-(4-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)пирролидин-2-ил)фенил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-формамид

Указанное в заголовке соединение получали на основании стадий 1-6 в примере 18, за исключением того, что исходный материал (1*S*,4*S*)-1-(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)-4-(4-нитрофенил)бутан-1,4-диилдимезилат заменяли (1*S*,4*S*)-1-(4-хлор-3-нитрофенил)-4-(4-нитрофенил)бутан-1,4-диилдимезилатом.

Стадия 7: (2*S*,4*S*)-*N*-(4-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметил-1,4-азасилинан-1-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)пирролидин-2-ил)фенил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-формамид (0,30 г, 0,41 ммоль), *N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонин (0,18 г, 0,95 ммоль), 2-(7-оксобензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилуронийгексафторфосфат (0,31 г, 0,82 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,56 мл, 3,28 ммоль), *N,N*-диметилформамид (5 мл) добавляли в реакционную колбу и проводили реакцию смеси при комнатной температуре при перемешивании в течение 45 мин. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (50 мл), перемешивали в течение 5 мин и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органическую фазу промывали водой, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с получением соединения 18b (0,26 г).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ = 10,33-10,41 (brs, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,44-7,46 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 3H), 5,70-5,78 (m, 4H), 5,46-5,50 (m, 1H), 5,14-5,17 (m, 1H), 5,03-5,04 (m, 1H), 4,78-4,81 (m, 1H), 4,70-4,72 (m, 1H), 4,61-4,63 (m, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,76-3,77 (m, 3H), 3,70-3,71 (m, 6H), 3,42-3,51 (m, 2H), 3,6 (s, 6H), 3,26-3,27 (m, 3H), 3,12 (t, *J*=6,0 Гц, 4H), 2,48-2,61 (m, 3H), 2,09-2,37 (m, 5H), 1,71-1,79 (m, 5H), 1,15-1,23 (m, 6H), 0,76-0,79 (m, 4H), 0,05 (s, 6H).

LC-MS (ESI) *m/z*: 1074,8[M+H]⁺.

Пример анализа 1. Определение активности конкретных соединений в отношении химерных репликонов NS5A GT1b/3a и GT1b/6a вируса гепатита С и репликонов дикого типа GT1b и GT1a

1. Экспериментальные материалы

Клетки: клеточная линия Huh 7 и химерные репликоны NS1A GT1b/3a и GT1b/6a HCV и РНК репликона дикого типа GT1b и GT1a.

Соединения: 10 mM маточные растворы составляли с использованием 100% DMSO и временно хранили в азотной камере.

Основные реагенты приведены в таблице 1:

Таблица 1 Перечень реагентов

Название реагента	Поставщик
Культура клеток DMEM	Invitrogen
Фетальная бычья сыворотка (FBS)	Corning
Глутамин (L-Glu)	Invitrogen
Пенициллин-стрептомицин	Hyclone
Заменимая аминокислота (NEAA)	Invitrogen
Диметилсульфоксид (DMSO)	Sigma
Реагент для анализа CellTiter-Fluor	Promega
Реагент для анализа Britelite plus	Perkin Elmer

2. Способ анализа

Обработка соединения: в соответствии с конечными концентрациями соединений для анализа, приведенными в таблице 2, маточные растворы соединений в DMSO разбавляли и затем добавляли в 96-луночный планшет для анализа. Конечная концентрация DMSO составляла 0,5%. Конечные концентрации соединений для анализа приведены в таблице 2.

Таблица 2

Репликон	Конечная концентрация для анализа (нМ)								
GT1a	0,1	0,025	0,0063	0,0016	0,00039	0,00010	0,000024	0,0000061	0,0000015
GT1b	0,1	0,025	0,0063	0,0016	0,00039	0,00010	0,000024	0,0000061	0,0000015
GT1b/3a	1	0,25	0,063	0,016	0,0039	0,00098	0,00024	0,000061	0,000015
GT1b/6a	100	25	6,25	1,563	0,391	0,098	0,024	0,0061	0,0015

Получение клеток: после того как плазмидную ДНК репликаона линейаризовали с помощью соответствующего фермента рестрикции, ДНК транскрибировали в РНК с использованием полимеразы Т7РНК. РНК репликаона, полученную транскрипцией *in vitro*, трансфицировали в клетки Huh-7 путем электропорации. Трансфицированные клетки высевали с плотностью 10000 клеток на лунку в 96-луночный планшет для анализа, содержащий разбавленные соединения, и затем планшет помещали в инкубатор при 37°C с 5% CO₂ и культивировали в течение 3 дней.

Анализ жизнеспособности клеток: реагент для обнаружения флуоресцентного титрования роста клеток CellTiter-Fluor добавляли в 96-луночный планшет репликаона GT1b дикого типа. После того как клетки культивировали в течение 1 часа в инкубаторе с 37°C с 5% CO₂, значение сигнала флуоресценции (относительные единицы флуоресценции, RFU)

обнаруживали с помощью Envision и исходные данные (RFU) использовали для расчета цитотоксичности соединений.

Анализ лекарственной активности: значение сигнала люминесценции (относительные единицы люминесценции, RLU) обнаруживали с помощью Envision в течение 15 минут с использованием реагента для анализа люциферазы Britelite plus и исходные данные (RLU) использовали для расчета активности соединений.

Обработка данных:

Цитотоксичность соединений рассчитывали с использованием приведенного ниже уравнения:

$$\text{Жизнеспособность клеток, \%} = (\text{CPD} - \text{HPE}) / (\text{ZPE} - \text{HPE}) \times 100\% *$$

Активность соединений рассчитывали с использованием приведенного ниже уравнения:

$$\text{Ингибирование, \%} = (\text{ZPE} - \text{CPD}) / (\text{ZPE} - \text{HPE}) \times 100\% *$$

* СРО: значение сигнала лунки с соединением;

HPE (стоппроцентный эффект): значение сигнала контрольной лунки со 100% эффективным действием (в лунке только раствор для культивирования DMEM);

ZPE (эффект, составляющий 0 процентов): значение сигнала контрольной лунки с неэффективным действием (соединение заменяли на 0,5% DMSO).

Процентные отношения жизнеспособности клеток (жизнеспособность, %) и процентные отношения ингибирования (ингибирование, %) импортировали в программное обеспечение GraphPad Prism, соответственно, и кривые аппроксимировали с использованием метода нелинейной регрессии для получения соответствующих кривых соединений и их цитотоксичности (CC₅₀) и их значений ингибирующей активности (EC₅₀) в отношении репликона HCV.

3. Результаты анализа приведены в таблице 3.

Таблица 3. Значения активности EC₅₀ и значения цитотоксичности CC₅₀ соединений в отношении химерных репликонов NS5A GT1b/3a и GT1b/6a HCV и репликонов дикого типа GT1b и GT1a

Соединения	Значение CC ₅₀ (нМ)	Значение EC ₅₀ (нМ)			
	репликон дикого типа GT1 b	репликон дикого типа GT1 b	репликон дикого типа GT1a	химерный репликон NS5A GT1b/3a	химерный репликон NS5A GT1b/6a
1a	>0,1	0,00091	0,0077	0,003	0,017

2a	>0,1	0,0029	0,012	0,006	0,242
2b	>0,1	0,016	0,065	0,014	0,454
5b	>0,1	0,017	0,013	0,0063	0,016
4b	>0,1	0,0059	0,0041	0,0015	0,0050
6a	>0,1	0,0057	0,014	0,0052	0,230
1b	>0,1	0,0017	0,012	0,0048	0,114
6b	>0,1	0,0067	0,0062	0,0024	0,0054
5a	>0,1	0,019	0,017	0,013	0,174
4a	>0,1	0,011	0,0054	0,0039	0,026

Пример анализа 2: Определение активности конкретных соединений в отношении репликонов дикого типа GT1a и GT1b вируса гепатита С и химерных репликонов NS5A GT1b/3a, GT1b/4a, GT1b/5a и GT1b/6a

1. Экспериментальные материалы

Клетки: клетки Huh-7 представляют собой линии клеток рака печени (от AppTес, США), репликоны дикого типа (wt) GT1a и GT1b HCV, химерные репликоны NS5A GT1b/3a, GT1b/4a, GT1b/5a и GT1b/6a.

Соединения: 10 мМ маточные растворы составляли с использованием 100% DMSO и хранили в морозильной камере при -40°C.

Основные реагенты приведены в таблице 4:

Таблица 4. Основные реагенты

Название реагента	Поставщик
Культура клеток DMEM	Invitrogen
Фетальная бычья сыворотка (FBS)	Corning
Пенициллин-стрептомицин	Hyclone
Заменимая аминокислота (NEAA)	Invitrogen
Глутамин (L-Glu)	Invitrogen
Диметилсульфоксид (DMSO)	Sigma
Реагент для анализа CellTiter-Fluor	Promega
Реагент для анализа Britelite plus	Perkin Elmer
Реагент для анализа люцифераза Renilla	Promega
Реагент для анализа alamarBlue	Invitrogen

2. Способ анализа - транзиентная трансфекция

Обработка соединения: в соответствии с конечными концентрациями соединений для анализа, указанными в таблице 5, маточные растворы соединений в DMSO разбавляли и затем добавляли в 96-луночный планшет для анализа. Конечная концентрация DMSO составляла 0,5%. Конечные концентрации соединений для анализа приведены в таблице 5.

Таблица 5

Репликон	Соединение	Конечная концентрация для анализа (пМ)								
GT1a-wt	8b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	8a	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	3a	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	7b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	15b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	11a	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
GT1b-wt	8b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	8a	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	3a	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	7b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	15b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	11a	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
GT1b/3a-NS5A-wt	8b	2000	666,67	222,22	74,074	24,691	8,230	2,743	0,914	0,305
	8a	2000	666,67	222,22	74,074	24,691	8,230	2,743	0,914	0,305
	3a	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	7b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	15b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	11a	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
GT1b/6a-NS5A-wt	8b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	8a	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	3a	2000	666,67	222,22	74,074	24,691	8,230	2,743	0,914	0,305
	7b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	15b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	11a	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
GT1a-wt	18b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	9b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	14b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	17b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030

GT1b-wt	18b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	9b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	14b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	17b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
GT1b/3a- NS5A-wt	18b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	9b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	14b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	17b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
GT1b/4a- NS5A-wt	6b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	1a	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	18b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	9b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	14b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	17b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
GT1b/5a- NS5A-wt	6b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	1a	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	18b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	9b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	14b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	17b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
GT1b/6a- NS5A-wt	18b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	9b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	14b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030
	17b	200	66,67	22,22	7,407	2,469	0,823	0,274	0,091	0,030

Получение клеток: после того как плазмидную ДНК репликаона линейаризовали с помощью соответствующего фермента рестрикции, ДНК транскрибировали в РНК с использованием полимеразы Т7РНК. РНК репликаона, полученную транскрипцией *in vitro*, трансфицировали в клетки Huh-7 путем электропорации. Трансфицированные клетки высевали с плотностью 10000 клеток на лунку в 96-луночный планшет для анализа, содержащий разбавленные соединения, и затем планшет помещали в инкубатор при 37°C с 5% CO₂ и культивировали в течение 3 дней.

Анализ жизнеспособности клеток: реагент для обнаружения флуоресцентного титрования роста клеток CellTiter-Fluor добавляли в 96-луночный планшет репликаона GT1b дикого типа. После того как клетки культивировали в течение 1 часа в инкубаторе с 37°C с

5% CO₂, значение сигнала флуоресценции (RFU) обнаруживали с помощью Envision и исходные данные (RFU) использовали для расчета цитотоксичности соединений.

Анализ лекарственной активности: значение сигнала люминесценции (RLU) обнаруживали с помощью Envision в течение 15 минут с использованием реагента для анализа люциферазы Britelite plus и исходные данные (RLU) использовали для расчета активности соединений.

Обработка данных:

Цитотоксичность соединений рассчитывали с использованием приведенного ниже уравнения:

$$\text{Жизнеспособность клеток, \%} = (\text{CPD} - \text{HPE}) / (\text{ZPE} - \text{HPE}) \times 100\% *$$

Активность соединений рассчитывали с использованием приведенного ниже уравнения:

$$\text{Ингибирование, \%} = (\text{ZPE} - \text{CPD}) / (\text{ZPE} - \text{HPE}) \times 100\% *$$

* СРО: значение сигнала лунки с соединением;

HPE (стопроцентный эффект): среднее значение сигнала контрольной лунки со 100% эффективным действием (в лунке только раствор для культивирования DMEM);

ZPE (эффект, составляющий 0 процентов): значение сигнала контрольной лунки с неэффективным действием (соединение заменяли на 0,5% DMSO).

Процентные отношения жизнеспособности клеток (жизнеспособность, %) и процентные отношения ингибирования (ингибирование, %) импортировали в программное обеспечение GraphPad Prism, соответственно, и кривые аппроксимировали с использованием метода нелинейной регрессии для получения соответствующих кривых соединений и их цитотоксичности (CC₅₀) и их значений ингибирующей активности (EC₅₀) в отношении репликона HCV.

Пример анализа 3: Определение активности конкретных соединений в отношении вируса инфекционного гепатита С HCVcc (GT2a, JFH-1)

1. Экспериментальные материалы

Клетки: клетки Huh7.5.1 и система инфицирования вирусом гепатита С HCVcc (GT2a, JFH-1).

Соединения: 10 мМ маточные растворы составляли с использованием 100% DMSO и временно хранили в азотной камере.

Основные реагенты приведены выше в таблице 4.

2. Способ анализа

Обработка соединения: в соответствии с конечными концентрациями соединений для анализа, указанными в таблице 6, маточные растворы соединений в DMSO разбавляли и затем добавляли в 96-луночный планшет для анализа. Конечная концентрация DMSO составляла 0,5%. Конечные концентрации соединений для анализа приведены в таблице 6.

Таблица 6 Конечный концентрации соединений для анализа

Репликон	Соединение	Конечная концентрация для анализа (пМ)							
HCVcc(GT2a, JFH-1)	6b	100,0	33,33	11,11	3,704	1,235	0,412	0,137	0,046
	1a	100,0	33,33	11,11	3,704	1,235	0,412	0,137	0,046
	18b	100,0	33,33	11,11	3,704	1,235	0,412	0,137	0,046
	9b	100,0	33,33	11,11	3,704	1,235	0,412	0,137	0,046
	14b	100,0	33,33	11,11	3,704	1,235	0,412	0,137	0,046
	17b	100,0	33,33	11,11	3,704	1,235	0,412	0,137	0,046

Вирусная инфекция: клетки Huh7.5.1 высевали в 96-луночный планшет для культивирования клеток, и клетки культивировали в течение ночи при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂ для последующего использования. Соединение и раствор вируса HCVcc (MOI = 0,1) одновременно добавляли к клеткам и вирусную инфекцию культивировали в течение 3 дней. Параллельный анализ цитотоксичности являлся идентичным способу ингибирования вируса, но без вирусной инфекции.

Анализ лекарственной активности: активность hRLuc обнаруживали путем добавления реагента для анализа люциферазы Renilla. Исходные данные (RLU) использовали для расчета активности соединений.

Анализ жизнеспособности клеток: жизнеспособность клеток обнаруживали путем добавления реагента для анализа alamarBlue. Исходные данные (RFU) использовали для расчета цитотоксичности соединений.

Обработка данных:

Цитотоксичность соединений рассчитывали с использованием приведенного ниже уравнения:

$$\text{Жизнеспособность клеток, \%} = \text{CPD/CC} \times 100\% *$$

Активность соединений рассчитывали с использованием приведенного ниже уравнения:

$$\text{Ингибирование, \%} = (\text{CPD-VC})/(\text{CC-VC}) \times 100\% *$$

* CPD: значение сигнала лунки с соединением.

VC: вирусный контроль. Средний сигнал контрольных лунок с DMSO, содержащих клетки и вирусы.

CC: клеточный контроль. Контрольные лунки клеток, содержащие только клетки и не содержащие вирусы.

Процентные отношения жизнеспособности клеток (жизнеспособность, %) и процентные отношения активности соединений (ингибирование, %) импортировали в программное обеспечение GraphPad Prism, соответственно, и кривые аппроксимировали с использованием метода нелинейной регрессии для получения соответствующих кривых соединений и их цитотоксичности (CC₅₀) и их значений ингибирующей активности (EC₅₀) в отношении репликона HCV.

3. Результаты анализов примеров анализа 2 и 3 показаны в таблице 7.

Таблица 7

Соединение	Значение EC ₅₀ (нМ)							Значение CC ₅₀ (нМ)	
	GT1a-wt	GT2a HCVcc	GT1b/3 a-NS5A-wt	GT1b/4 a-NS5A-wt	GT1b/5 a-NS5A-wt	GT1b/6 a-NS5A-wt	GT1b-wt	GT1b-wt	HCVcc
8b	0,434	H.O.	67,94	H.O.	H.O.	6,734	1,593	>200	H.O.
8a	0,913	H.O.	79,73	H.O.	H.O.	9,048	2,079	>200	H.O.
3a	0,543	H.O.	6,348	H.O.	H.O.	4,5	1,332	>200	H.O.
7b	1,438	H.O.	10,31	H.O.	H.O.	0,280	3,304	>200	H.O.
15b	0,757	H.O.	7,284	H.O.	H.O.	0,488	2,954	>200	H.O.
11a	0,824	H.O.	8,796	H.O.	H.O.	1,688	1,345	>200	H.O.
6b	H.O.	1,369	H.O.	0,985	4,324	H.O.	H.O.	H.O.	>100
1a	H.O.	0,381	H.O.	0,331	1,62	H.O.	H.O.	H.O.	>100
18b	0,893	1,148	7,137	0,999	4,495	1,752	2,591	>200	>100
9b	1,014	0,912	3,799	2,488	6,085	1,129	5,284	>200	>100
14b	1,067	0,998	6,111	1,594	5,365	1,117	2,916	>200	>100
17b	0,965	2,68	5,705	1,661	4,663	1,095	3,058	>200	>100

H.O.: не обнаружено

Пример анализа 4: Оценка распределения конкретных соединений в ткани печени крыс

Восемнадцать самцов крыс случайным образом разделили на две группы по 9 крыс в каждой, они голодали (свободный доступ к воде) в течение ночи, а затем внутрижелудочно вводили им 10 мг/кг соединения 1a и соединения 6b соответственно. Исследуемых животных умерщвляли кровопусканием через 0,5 часа, 3 часа и 8 часов после введения. Забирали приблизительно 1 мл крови и проводили антикоагуляцию с помощью EDTA-K2. Образцы крови немедленно помещали на лед, а затем переносили в течение 30 минут в центрифугу и отделяли плазму при 4°C и 4000 об/мин в течение 10 минут. В это время полностью извлекали печень в различные моменты времени, промывали ледяным физиологическим раствором, высушивали фильтровальной бумагой, взвешивали и из этого получали гомогенат с физиологическим раствором (масс./объем. = 1:5). Все гомогенаты плазмы и печени собирали и затем немедленно помещали на хранение при -20°C для испытания.

Крыс можно кормить через 4 ч после введения.

После полного оттаивания все образцы встряхивали для равномерного перемешивания. 50 мкл образцов отбирали пипеткой в пробирку для центрифугирования на 1,5 мл соответственно, а затем к каждому образцу добавляли 300 мкл раствора IS-D (20 нг/мл диазепама в ацетонитриле) (200 мкл ацетонитрила добавляли к холостому образцу). Образцы перемешивали вихревым способом в течение 10 минут и затем центрифугировали при 12000 об/мин и 4°C в течение 10 минут. После добавления 80 мкл чистой воды в 96-луночный планшет 80 мкл супернатантов отбирали с помощью пипетки соответственно из пробирок для центрифугирования в 96-луночный планшет, перемешивали вихревым способом в течение 3 минут и затем хранили при 4°C до анализа введенной пробы с помощью ЖХ-МС/МС. Концентрации лекарственного средства в плазме и печени приведены в таблице 8.

Таблица 8. Данные о концентрации соединений в плазме и печени крыс

Время (ч)	Соединение 1a			Соединение 6b		
	Плазма	Печень	Отношение (L (печень)/P (плазма))	Плазма	Печень	Отношение (L/P)
0,5	54,7±7,82	384±121	7,01	19,8±8,31	212±57,2	10,7
3	70,1±20,6	1711±485	24,4	34,8±14,7	495±171	14,2
8	59±33,7	1087±822	18,4	5,82±0,99	77,5±20,6	13,3

Пример анализа 5: Оценка распределения конкретных соединений в ткани печени мышей

Восемнадцать самцов мышей случайным образом разделили на две группы, они голодали (свободный доступ к воде) в течение ночи, а затем внутрижелудочно вводили им 10 мг/кг соединения 1a и соединения 6b соответственно. Исследуемых животных умерщвляли кровопусканием через 0,5 часа, 3 часа и 8 часов после введения. Забирали приблизительно 1 мл крови и проводили антикоагуляцию с помощью EDTA-K2. Образцы крови немедленно помещали на лед, а затем переносили в течение 30 минут в центрифугу и отделяли плазму при 4°C и 4000 об/мин в течение 10 минут. В это время полностью извлекали печень в различные моменты времени, промывали ледяным физиологическим раствором, высушивали фильтровальной бумагой, взвешивали и из этого получали гомогенат с физиологическим раствором (масс./объем. = 1:5). Все гомогенаты плазмы и печени собирали и затем немедленно помещали на хранение при -20°C для испытания.

Мышей можно кормить через 4 ч после введения.

После полного оттаивания все образцы встряхивали для равномерного перемешивания. 50 мкл образцов отбирали пипеткой в пробирку для центрифугирования на 1,5 мл соответственно, а затем к каждому образцу добавляли 200 мкл раствора IS-D (20 нг/мл диазепама в ацетонитриле) (200 мкл ацетонитрила добавляли к холостому образцу). Образцы перемешивали вихревым способом в течение 10 минут и затем центрифугировали при 12000 об/мин и 4°C в течение 10 минут. После добавления 80 мкл чистой воды в 96-луночный планшет 80 мкл супернатантов отбирали с помощью пипетки соответственно из пробирок для центрифугирования в 96-луночный планшет, перемешивали вихревым способом в течение 3 минут и затем хранили при 4°C до анализа введенной пробы с помощью ЖХ-МС/МС. Концентрации лекарственного средства в плазме и печени приведены в таблице 9.

Таблица 9. Данные о концентрации соединений в плазме и печени мышей

Время (ч)	Соединение 1a			Соединение 6b		
	Плазма	Печень	Отношение (L/P)	Плазма	Печень	Отношение (L/P)
0,5	139±16,9	337±33,1	2,43	226±66	401±116	1,78
3	384±81	2644±147,3	6,89	464±363,3	960±530	2,07
8	59±7,8	334±73,9	5,67	10±5,8	18±1	1,76

Пример анализа 6: Оценка лекарственной устойчивости конкретных соединений - определение активности *in vitro* конкретных соединений в отношении репликона дикого типа GT1a HCV и мутантных репликонов GT1a-NS5A-Y93H и GT1a-NS5A-L31V

1. Экспериментальные материалы

Клетки: клетки Huh-7 представляют собой линии клеток рака печени (от AppTес, США), репликон дикого типа HCVGT1a, мутантные репликоны GT1a-NS5A-Y93H и GT1a-NS5A-L31V.

Соединения: 10 мМ маточные растворы составляли с использованием 100% DMSO и хранили в азотной камере.

Основные реагенты приведены в таблице 10.

Таблица 10. Основные реагенты

Название реагента	Поставщик
Культура клеток DMEM	Invitrogen
Фетальная бычья сыворотка (FBS)	Corning
Пенициллин-стрептомицин	Hyclone
Заменяемая аминокислота (NEAA)	Invitrogen
Глутамин (L-Glu)	Invitrogen
Диметилсульфоксид (DMSO)	Sigma
Реагент для анализа Bright-Glo	Promega

2. Способ анализа – транзientная трансфекция

Обработка соединения: в соответствии с конечными концентрациями соединений для анализа, указанными в таблице 11, маточные растворы соединений в DMSO разбавляли и затем добавляли в 96-луночный планшет для анализа. Конечная концентрация DMSO составляла 0,5%. Конечные концентрации соединений для анализа приведены в таблице 11.

Таблица 11 Конечные концентрации соединений для анализа

Репликон	Конечная концентрация для анализа (нМ)								
GT1a-wt	0,100	0,033	0,011	0,0037	0,0012	0,00041	0,00014	0,000046	0,000015
GT1a-NS5A-L31V	0,300	0,100	0,033	0,011	0,0037	0,0012	0,00041	0,00014	0,000046
GT1a-NS5A-Y93H	1,000	0,333	0,111	0,037	0,012	0,0041	0,0014	0,00046	0,00015

Получение клеток: после того как плазмидную ДНК репликона линейаризовали с помощью соответствующего фермента рестрикции, ДНК транскрибировали в РНК с

использованием полимеразы T7PHK. РНК реплика, полученную транскрипцией *in vitro*, трансфицировали в клетки Huh-7 путем электропорации. Трансфицированные клетки высевали с плотностью 10000 клеток на лунку в 96-луночный планшет для анализа, содержащий разбавленные соединения, и затем планшет помещали в инкубатор при 37°C с 5% CO₂ и культивировали в течение 3 дней

Анализ активности соединений: значение сигнала люминесценции (RLU) определяли с помощью Envision в течение 5 минут с использованием реагента для анализа люциферазы Britelite plus и исходные данные (RLU) использовали для расчета активности соединений.

Обработка данных:

Активность соединений рассчитывали с использованием приведенного ниже уравнения:

$$\text{Ингибирование, \%} = (\text{CPD-ZPE}) / (\text{HPE-ZPE}) \times 100\% *$$

* CPD: значение сигнала лунки с соединением;

HPE (стопперный эффект): среднее значение сигнала контрольной лунки со 100% эффективным действием (в лунке только раствор для культивирования DMEM);

ZPE (эффект, составляющий 0 процентов): среднее значение сигнала контрольной лунки с неэффективным действием (соединение заменяли на 0,5% DMSO).

Процентные отношения активности соединений (ингибирование, %) импортировали в программное обеспечение GraphPad Prism и кривые подбирали с использованием метода нелинейной регрессии для получения соответствующих кривых соединений и их значений ингибирующей активности (EC₅₀) в отношении реплика HCV.

3. Результаты анализа показаны в таблице 12.

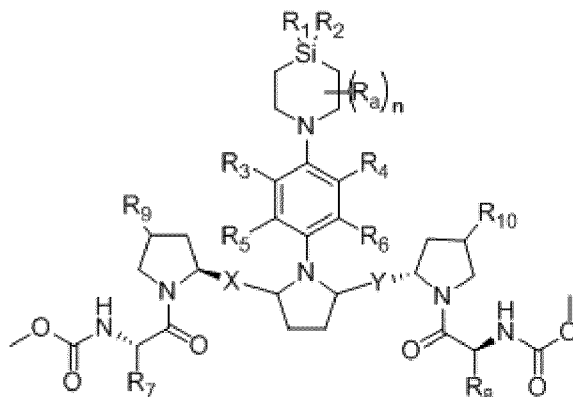
Таблица 12

Соединение	GT1a-wt	GT1a-NS5A-L31V		GT1a-NS5A-Y93H	
	Значение EC ₅₀ (нМ)	Значение EC ₅₀ (нМ)	Кратность изменения	Значение EC ₅₀ (нМ)	Кратность изменения
6b	0,0022	0,022	10,0	Н.О.	Н.О.
1a	0,00066	0,027	40,9	Н.О.	Н.О.
9b	0,002	0,0017	0,9	0,04	20,0
14b	0,0029	0,032	11,0	Н.О.	Н.О.
7b	0,0018	0,0061	3,4	0,903	502

Н.О.: не обнаружено.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение согласно формуле I, его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или дейтерид, или их смесь:



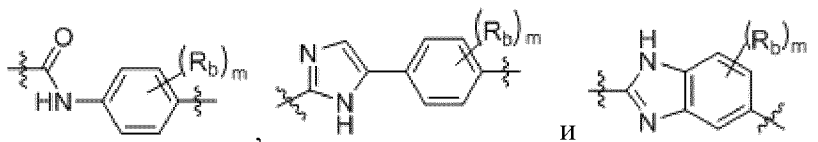
Формула I

где:

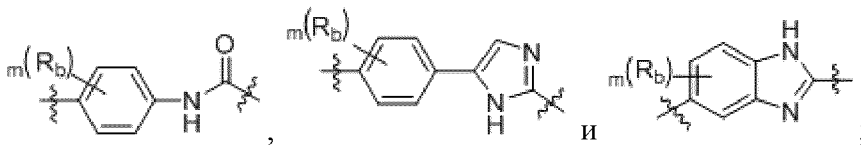
каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, алкила, алкокси и арила, или R_1 и R_2 объединены с образованием кремнийсодержащего насыщенного алифатического кольца, содержащего 1, 2 или 3 атома кремния;

каждый из R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

X выбран из группы, состоящей из следующих групп:



Y выбран из группы, состоящей из следующих групп:



каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из следующего: -CH(алкил)(алкокси), -CH(алкил)₂, -CH(алкокси)₂, -C(алкил)₂(алкокси), -C(алкил)(алкокси)₂, -C(алкил)₃ и -C(алкокси)₃;

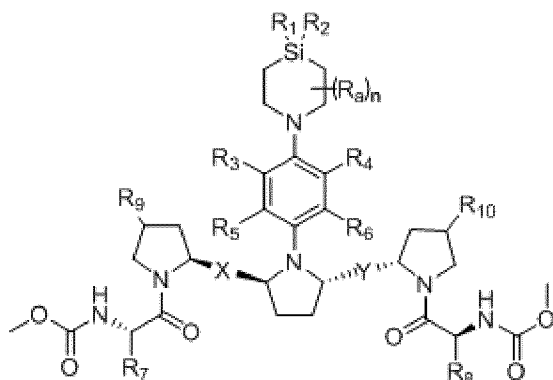
каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, алкокси и алкоксиалкила;

каждый из R_a и R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и алкила;

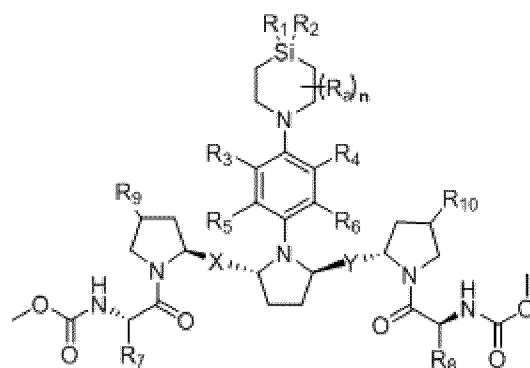
каждый m независимо выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4; и

n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8.

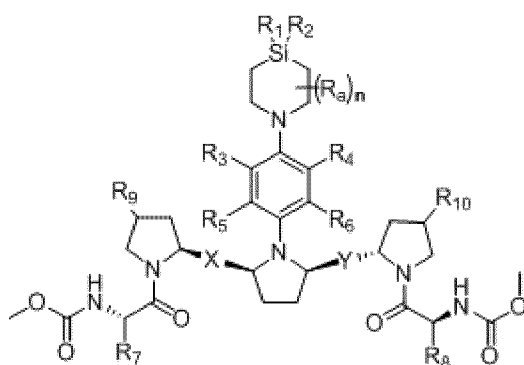
2. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение согласно формуле Ia, соединение согласно формуле Ib, соединение согласно формуле Ic или соединение согласно формуле Id:



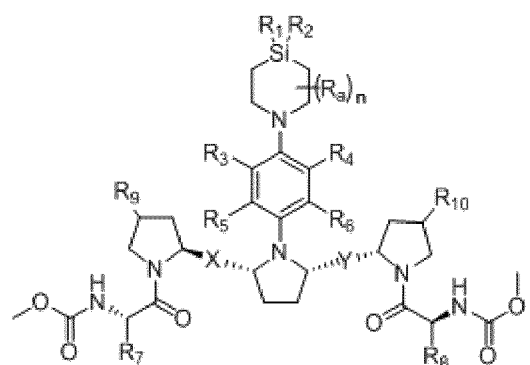
Формула Ia



Формула Ib



Формула Ic



Формула Id

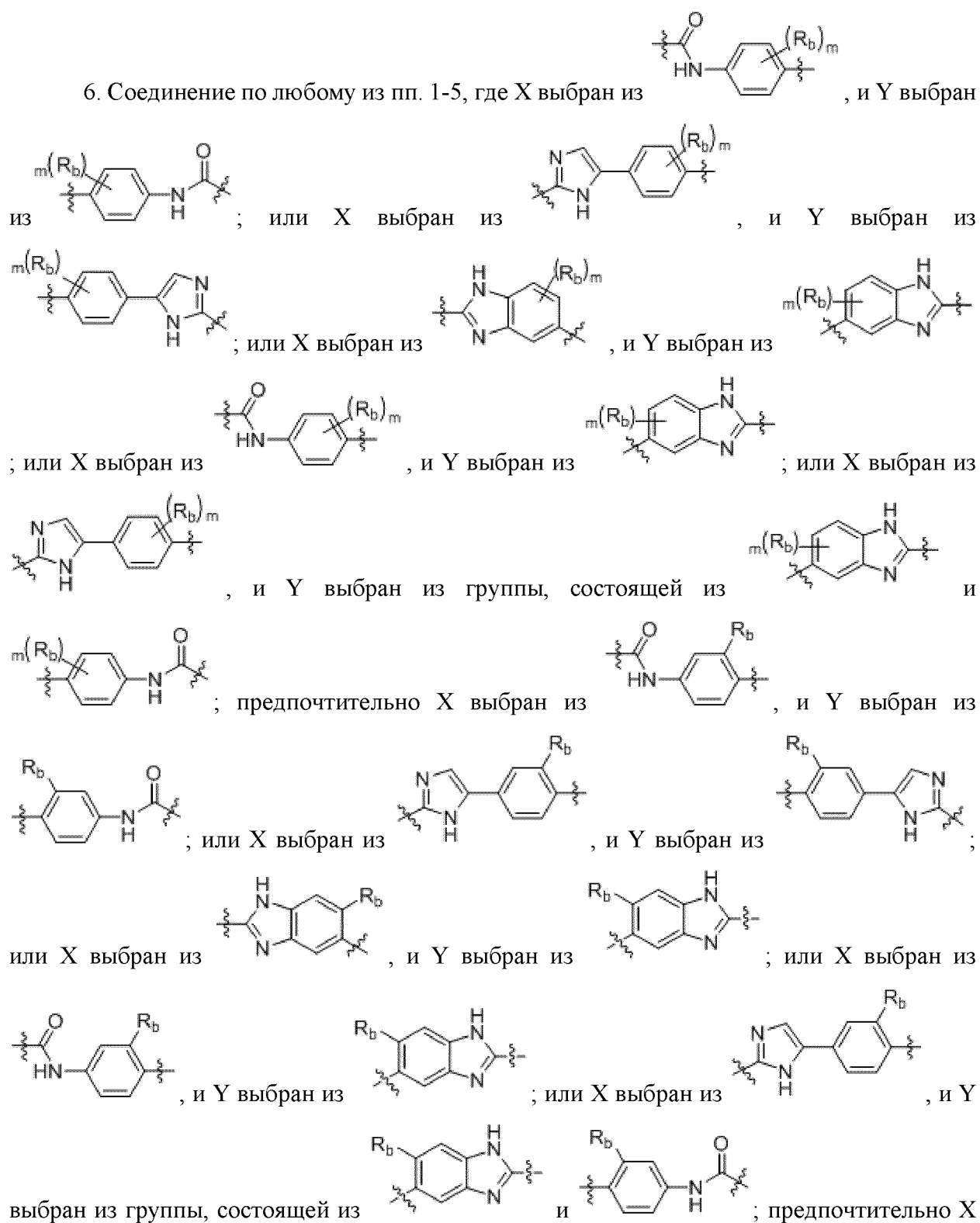
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_a , R_b , X , Y , m и n являются такими, как определено в п. 1.

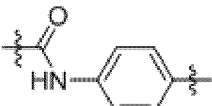
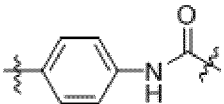
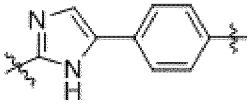
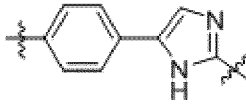
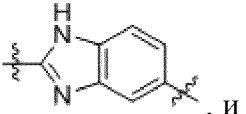
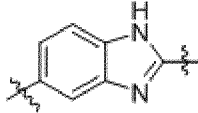
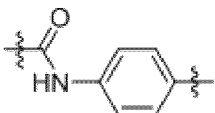
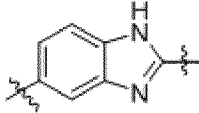
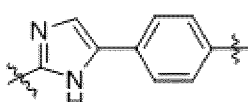
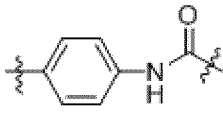
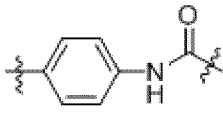
3. Соединение по п. 1 или 2, где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, или R_1 и R_2 объединены с образованием 3-8-членного кремнийсодержащего насыщенного алифатического кольца, содержащего 1 атом кремния.

4. Соединение по п. 1 или 2, где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, т-бутила, н-бутила, изобутила и фенила, или R_1 и R_2 объединены с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного кремнийсодержащего насыщенного алифатического кольца, причем кремнийсодержащее насыщенное алифатическое кольцо содержит один атом кремния.

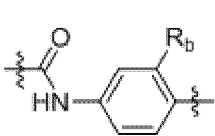
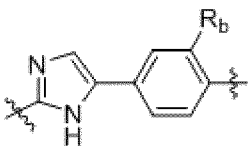
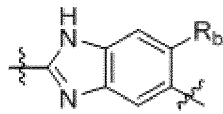
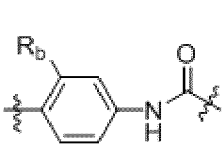
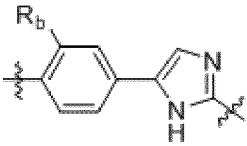
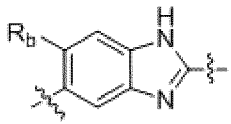
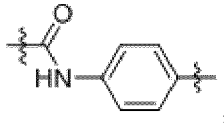
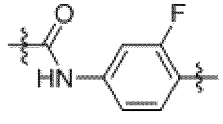
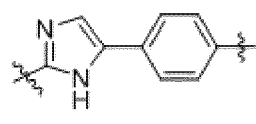
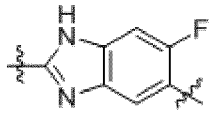
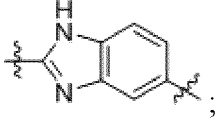
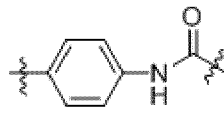
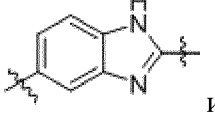
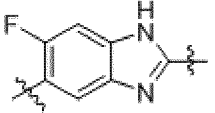
5. Соединение по любому из пп. 1-4, где каждый из R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и хлора; предпочтительно каждый из R_3 и R_4

независимо выбран из группы, состоящей из водорода и фтора, и R_5 и R_6 выбраны из водорода; предпочтительно один из R_3 и R_4 представляет собой фтор, а другой представляет собой водород, и R_5 и R_6 выбраны из водорода; и предпочтительно R_3 и R_4 выбраны из фтора, и R_5 и R_6 выбраны из водорода.



выбран из , и Y выбран из ; или X выбран из , и Y выбран из ; или X выбран из , и Y выбран из ; или X выбран из , и Y выбран из ; или X выбран из , и Y выбран из группы, состоящей из  и .

7. Соединение по любому из пп. 1-5, где X выбран из группы, состоящей из

,  и , и Y выбран из группы, состоящей из ,  и ; или X выбран из группы, состоящей из , , ,  и ; и Y выбран из группы, состоящей из ,  и .

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где каждый из R₇ и R₈ независимо выбран из группы, состоящей из -CH(CH₃)(OCH₃), -CH(CH₃)₂, -CH(OCH₃)₂, -C(CH₃)₂(OCH₃), -C(CH₃)(OCH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(OCH₃)₃, -CH(CH₂CH₃)(OCH₂CH₃), -CH(CH₃)(OCH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)(OCH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(OCH₂CH₃)₂, -

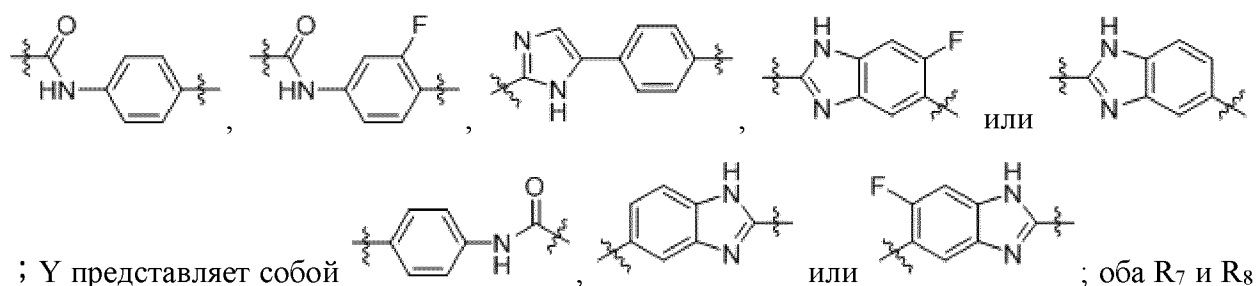
$\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ и $-\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, метила, этила, н-пропила, изопропила, т-бутила, н-бутила, изобутила, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, трет-бутокси, н-бутокси, изобутокси, метоксиметила, метоксиэтила, этоксиметила и этоксиэтила.

10. Соединение по любому из пп. 1-7, где каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ и $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; и каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метоксиметила.

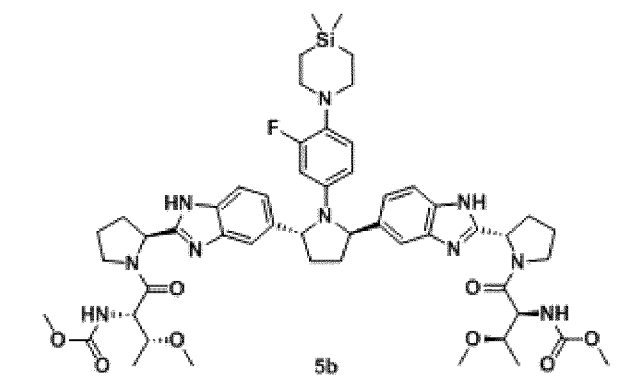
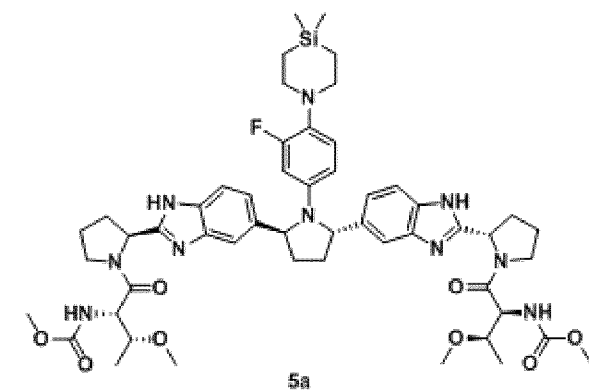
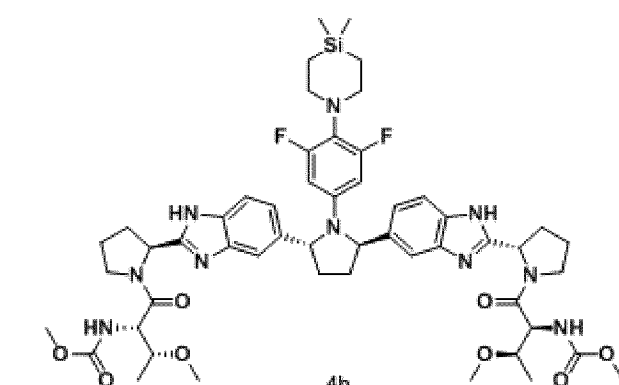
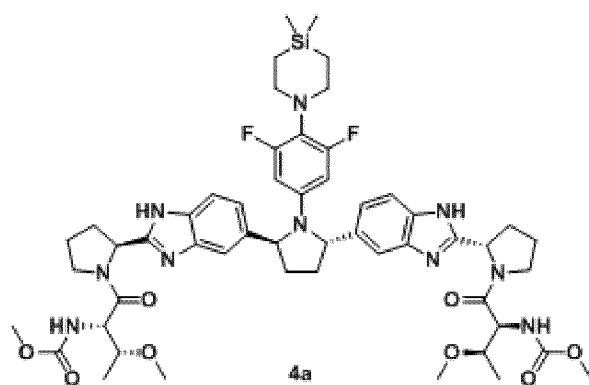
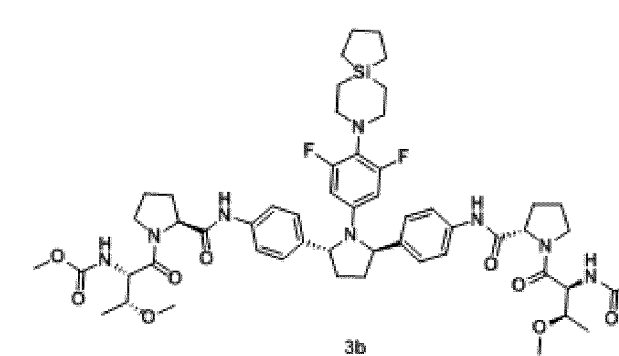
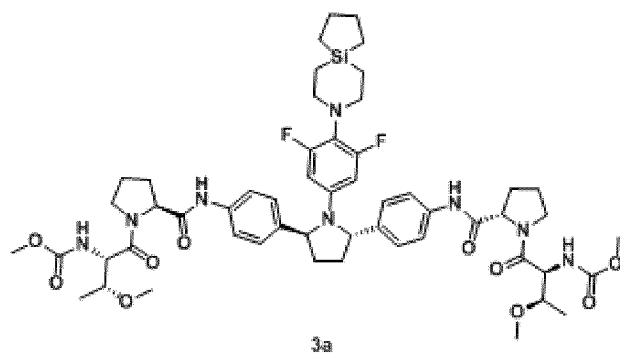
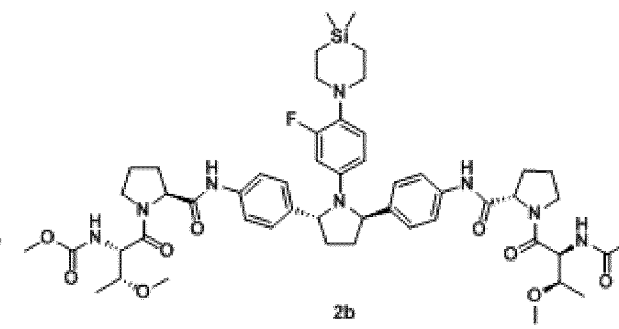
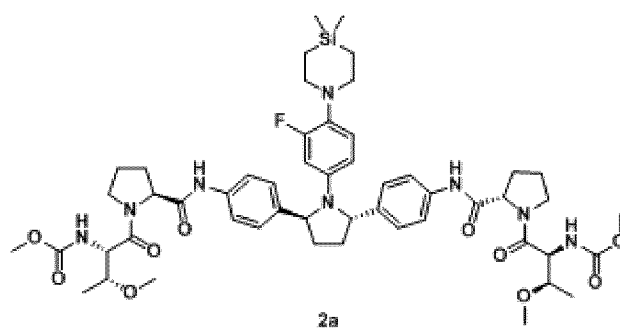
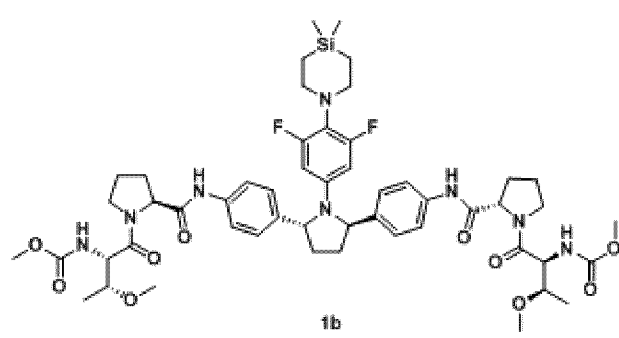
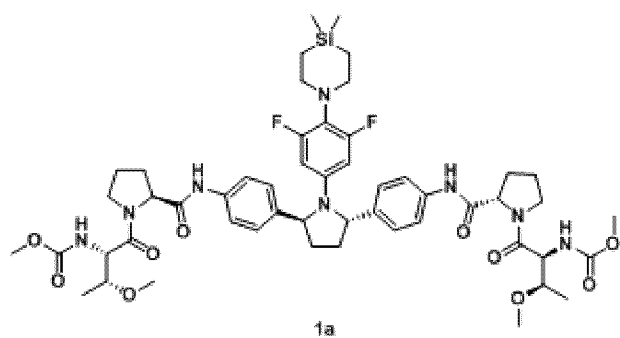
11. Соединение по любому из пп. 1-10, где каждый из R_a и R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, метила, этила, н-пропила, изопропила, т-бутила, н-бутила и изобутила.

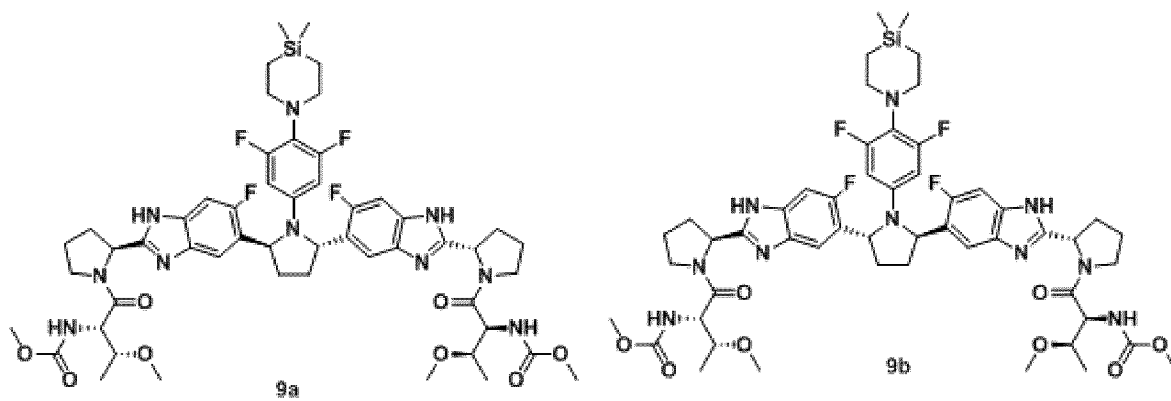
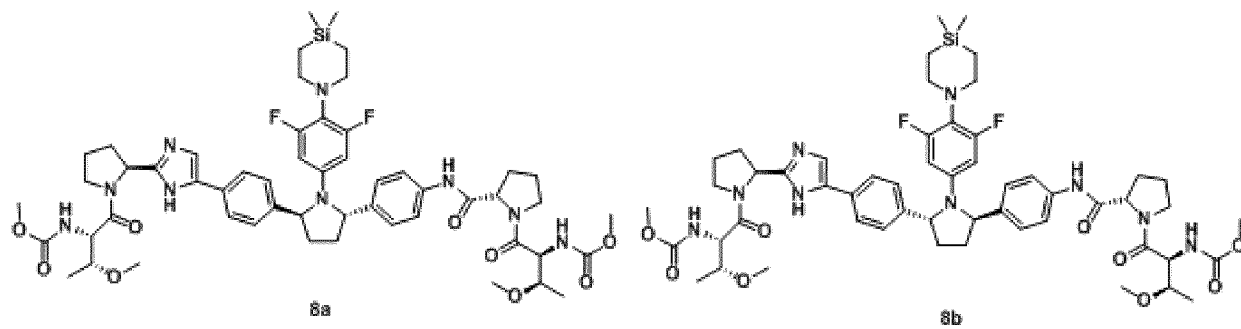
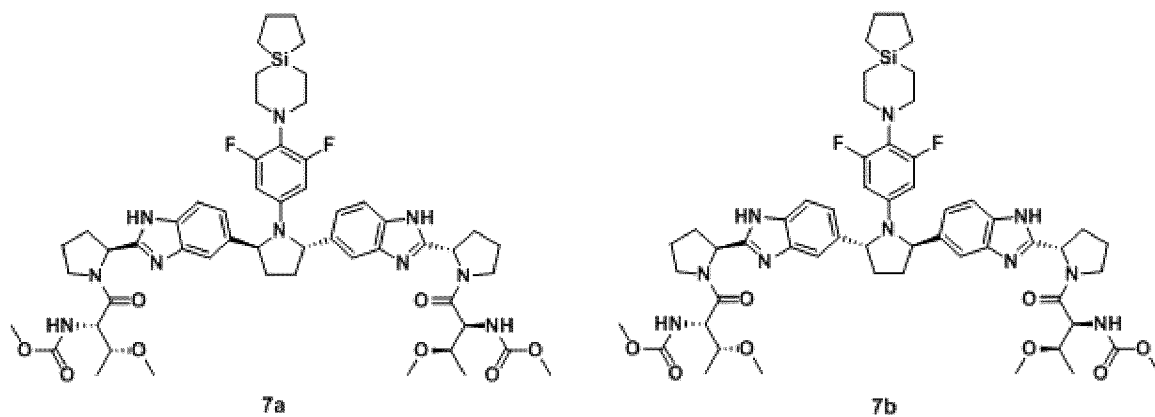
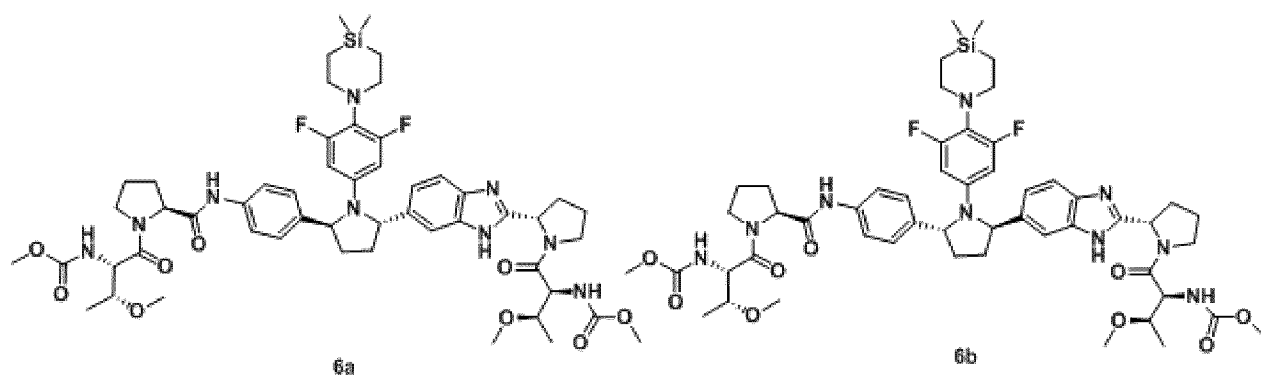
12. Соединение по любому из пп. 1-11, где R_1 и R_2 представляют собой метил, или R_1 и R_2 объединены с образованием 4-, 5- или 6-членного кремнийсодержащего насыщенного алифатического кольца, содержащего 1 атом кремния; один из R_3 и R_4 представляет собой фтор, а другой представляет собой водород, или оба R_3 и R_4 представляют собой фтор; R_5 и R_6 представляют собой водород; X представляет собой

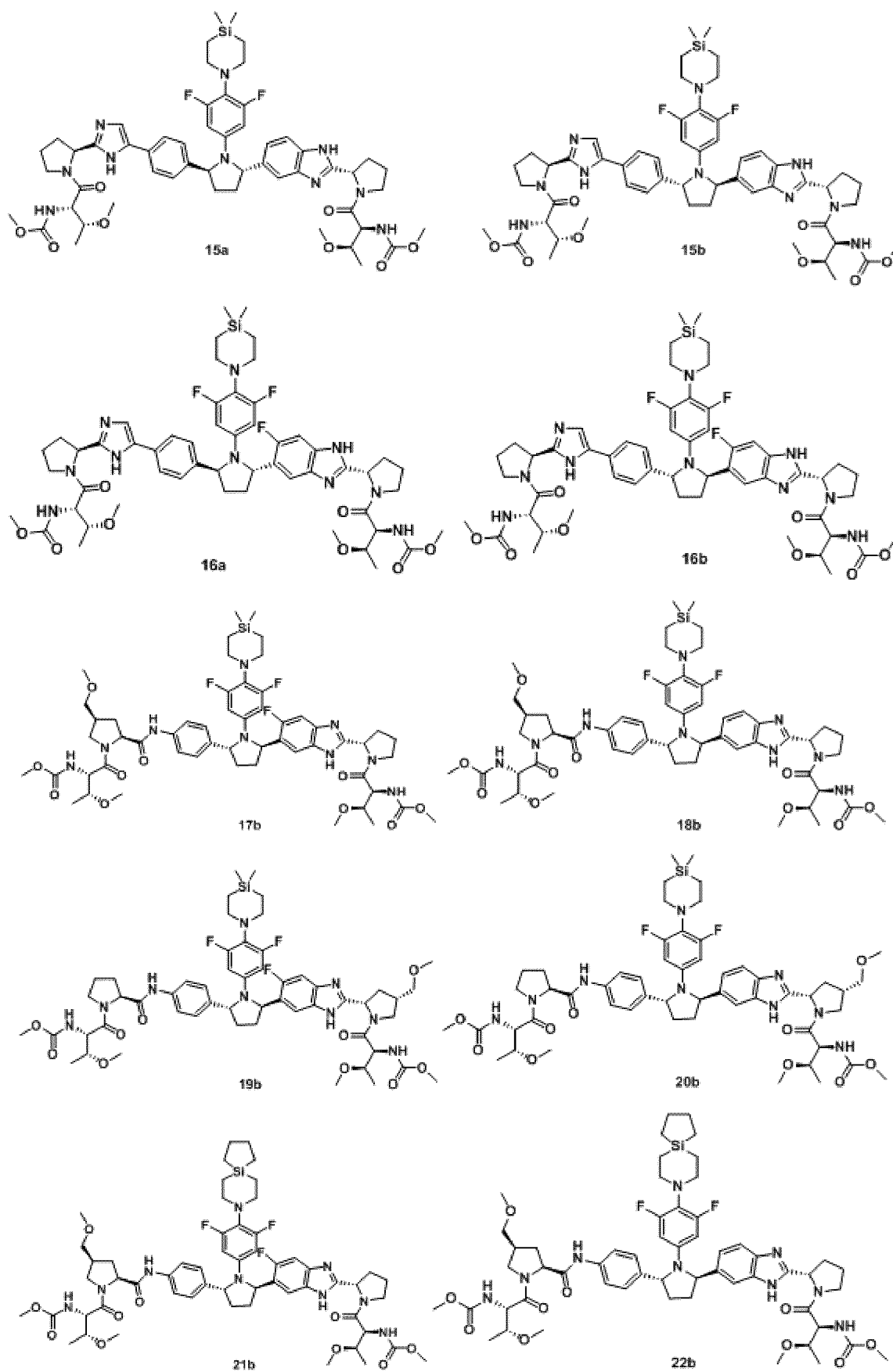


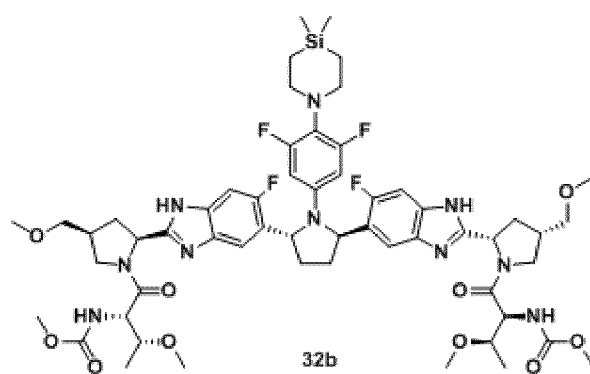
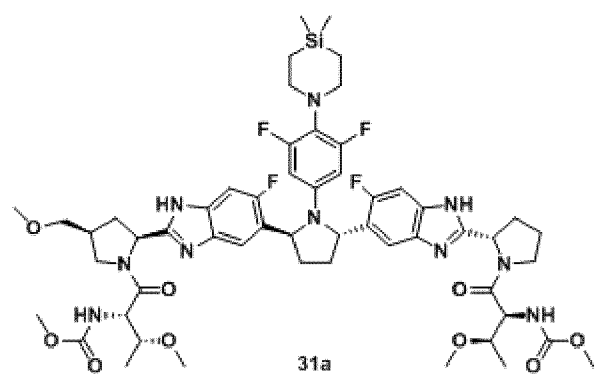
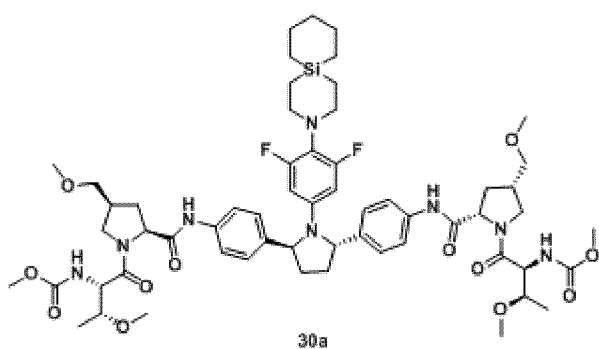
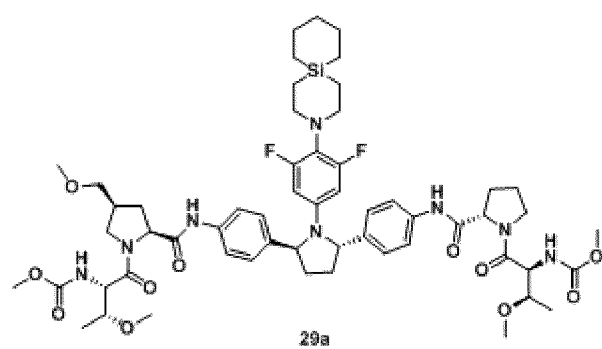
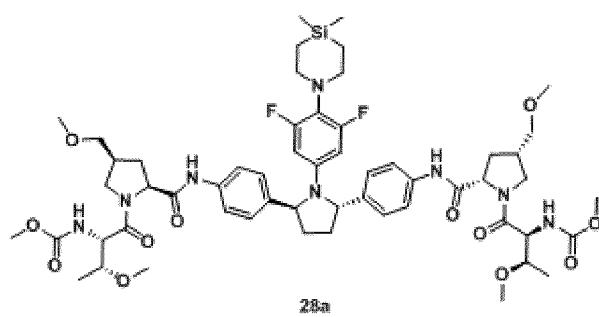
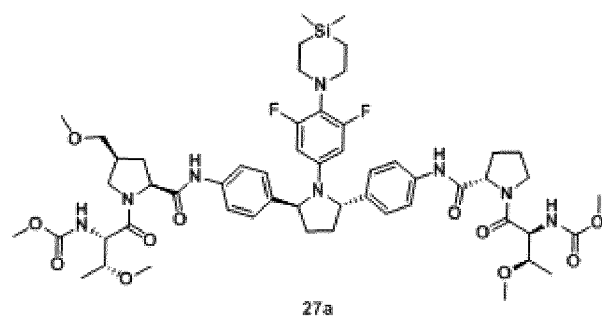
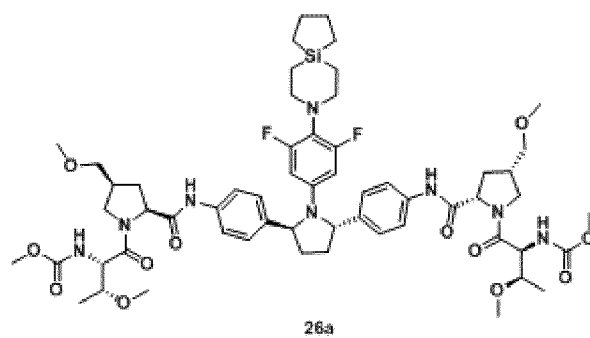
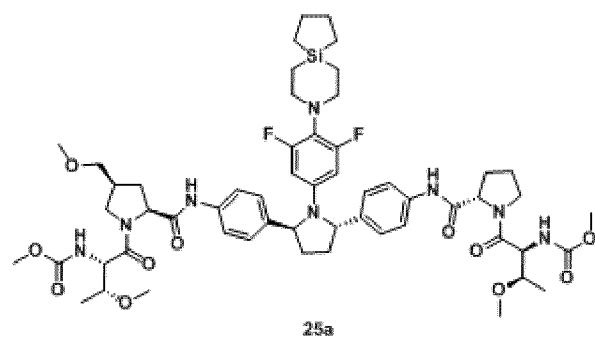
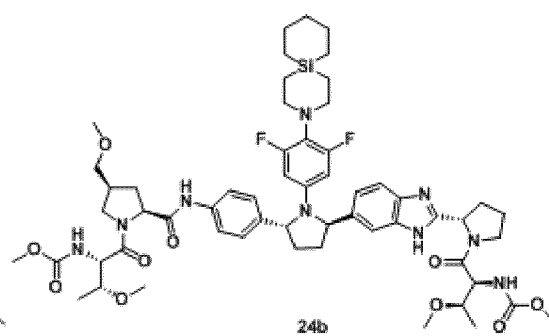
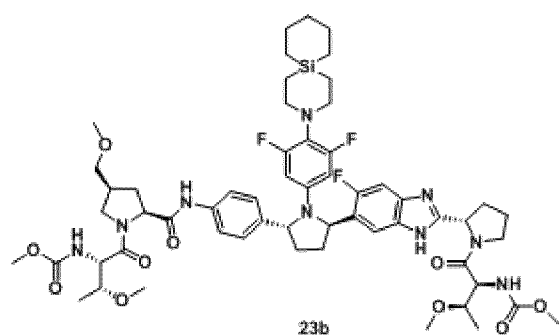
представляют собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$; оба R_9 и R_{10} представляют собой водород или метоксиметил; и n равно 0.

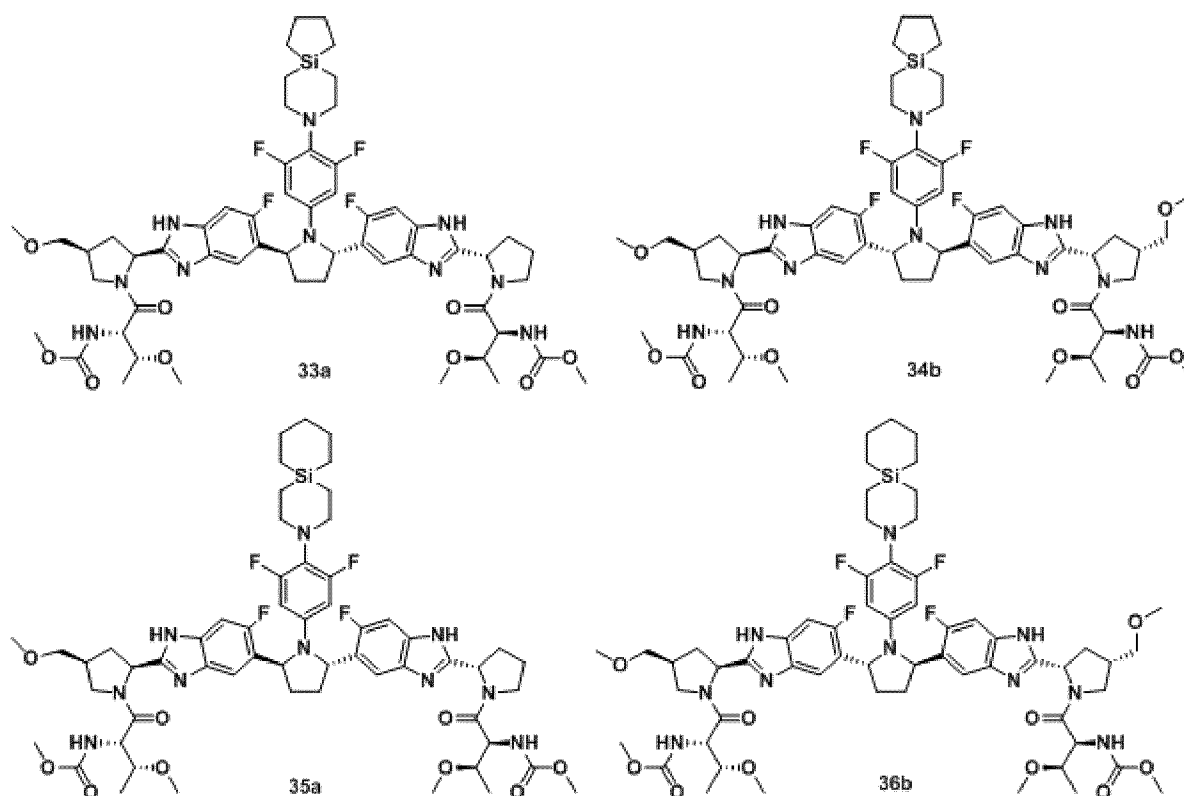
13. Соединение по п. 1 или 2, которое выбрано из следующих соединений:











14. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-13, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

15. Применение соединения по любому из пп. 1-13, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси, или фармацевтической композиции по п. 14 в получении лекарственного средства для лечения инфекции вирусом гепатита С.

16. Способ лечения инфекции вирусом гепатита С, предусматривающий введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси, или фармацевтической композиции по п. 14.

17. Соединение по любому из пп. 1-13, его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или дейтерид, или их смесь, или фармацевтическая композиция по п. 14 для применения при лечении инфекции вирусом гепатита С.

18. Применение соединения по любому из пп. 1-13, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или дейтерида, или их смеси, или фармацевтической композиции по п. 14 при лечении инфекции вирусом гепатита С.