

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037883**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.31

(21) Номер заявки
201890333

(22) Дата подачи заявки
2012.11.16

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

(54) **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

(31) **61/560,654**

(32) **2011.11.16**

(33) **US**

(43) **2018.10.31**

(62) **201591244; 2012.11.16**

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

(72) Изобретатель:
**Бэйкон Элизабет М., Коттелл
Джероми Дж., Катана Эшли Энн,
Като Дэрил, Крыговский Эван С.,
Линк Джон О., Тэйлор Джеймс, Трен
Чинх Вьет, Трехо Мартин Тереса
Александра, Ян Чжэн-Юй, Зипфел
Шейла (US)**

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

(56) **WO-A1-2011066241
WO-A1-2011087740
WO-A2-2012068234**

(57) Изобретение относится к противовирусным соединениям, композициям, содержащим указанные соединения, и терапевтическим способам, которые включают введение указанных соединений, а также к способам и промежуточным соединениям, подходящим для получения указанных соединений.

B1

037883

037883

B1

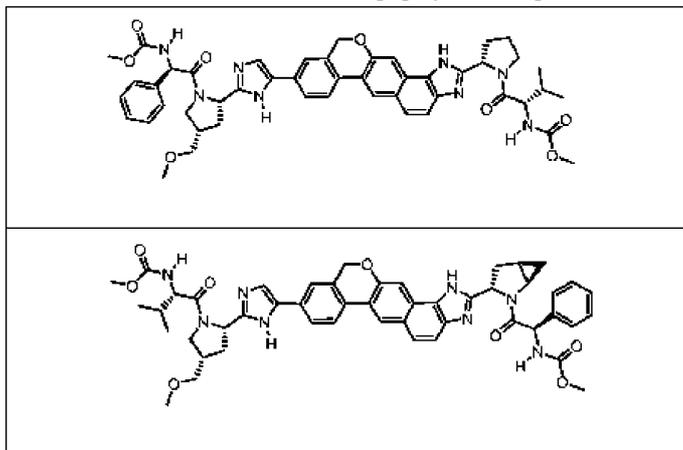
Уровень техники

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

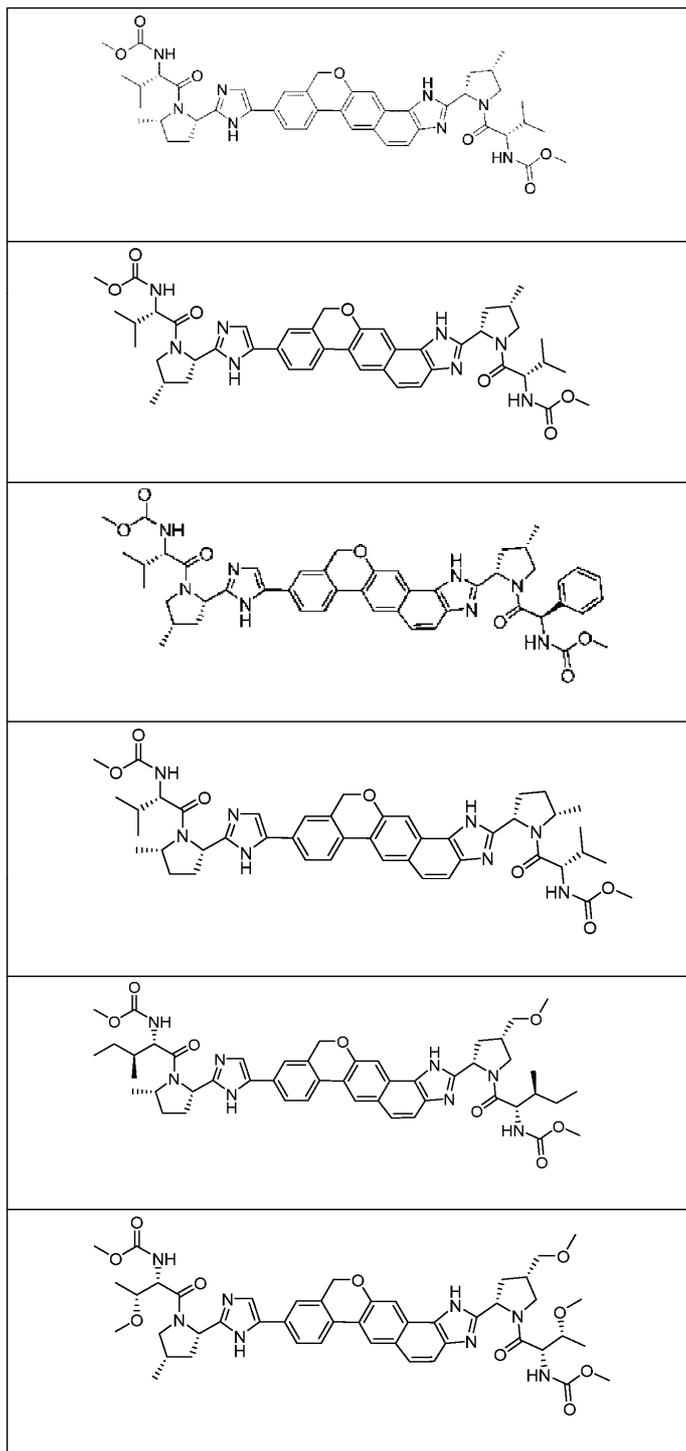
Существует потребность в новых терапевтических агентах против ВГС. В частности, существует потребность в терапевтических агентах против ВГС, обладающих широким спектром активности против генотипов ВГС (например, генотипов 1a, 1b, 2a, 3a, 4a). Также существует особая потребность в агентах, менее подверженных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

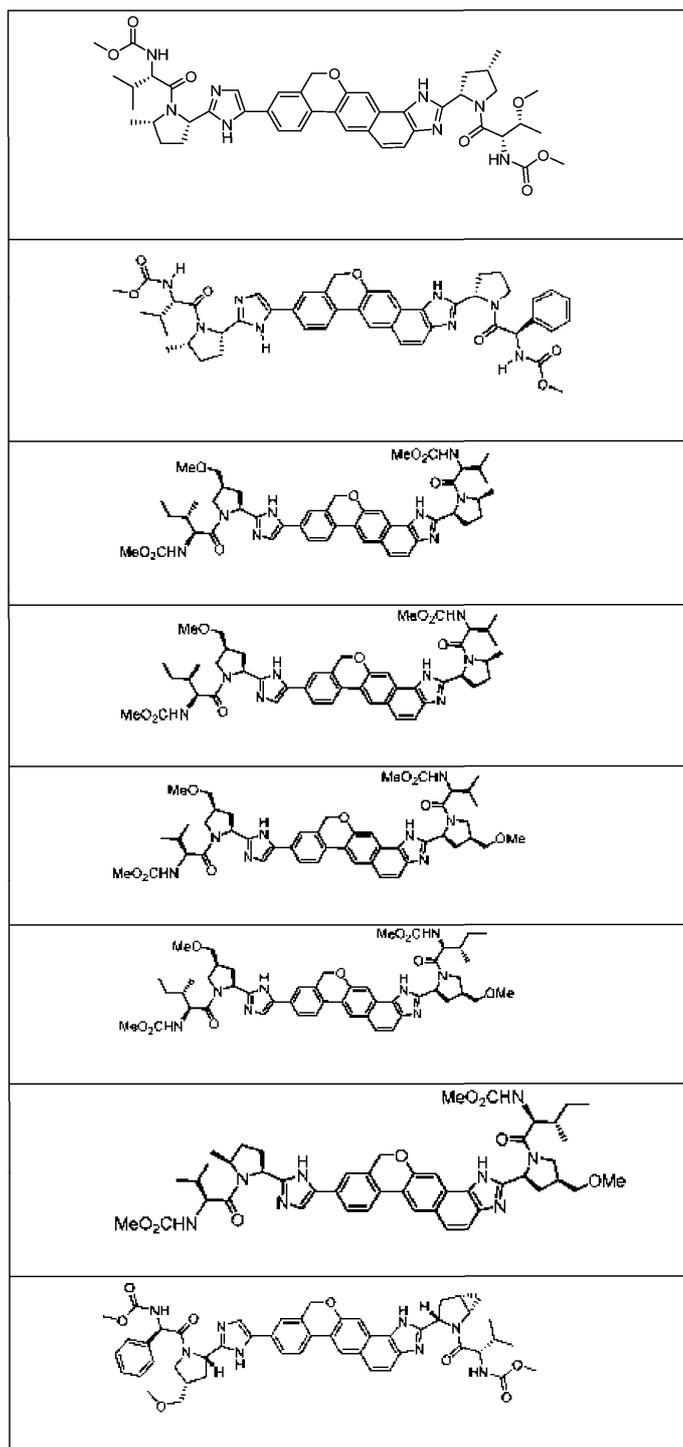
Краткое описание изобретения

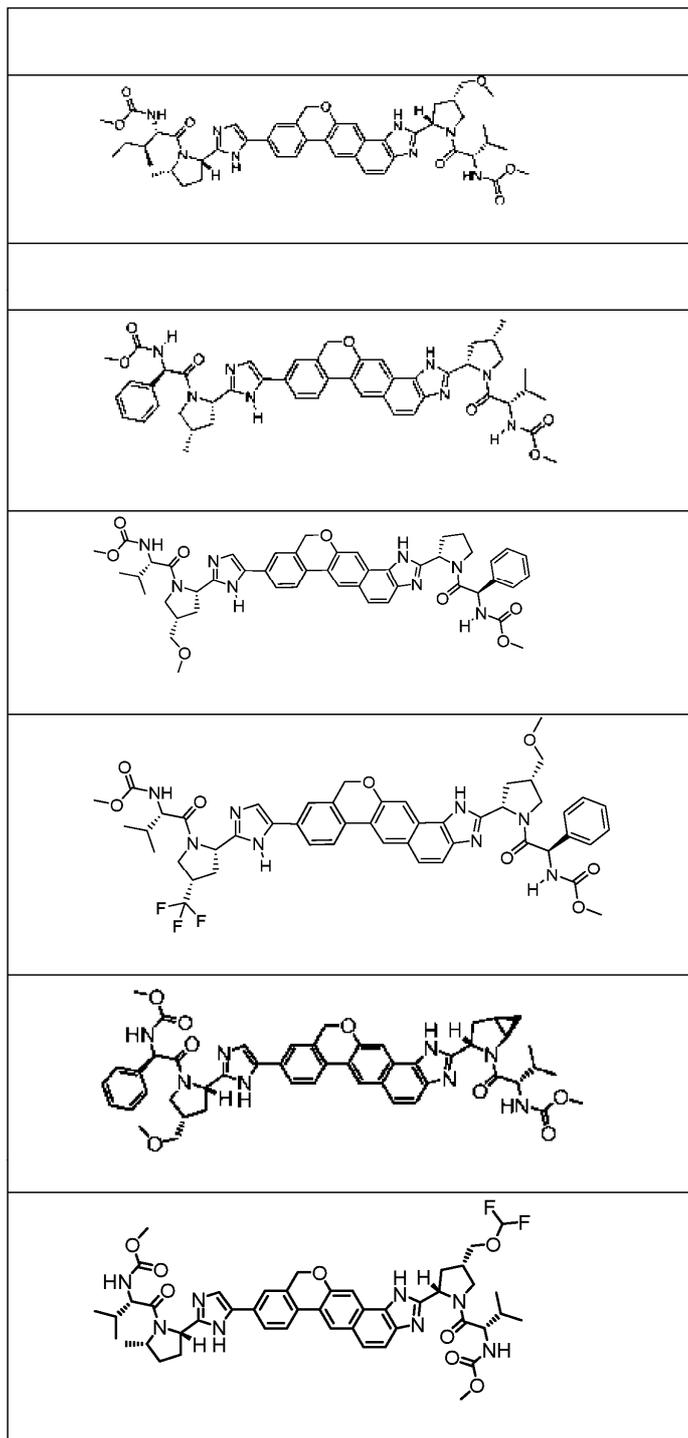
Настоящее изобретение относится к соединению формулы, выбранной из

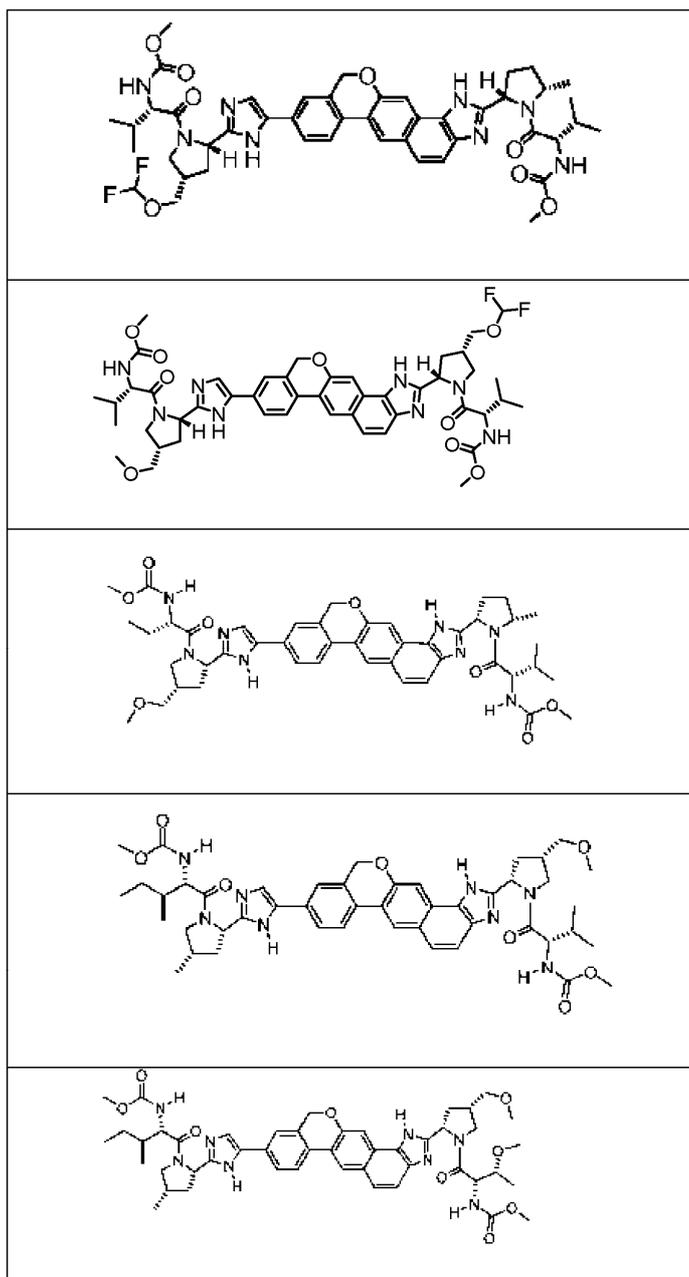


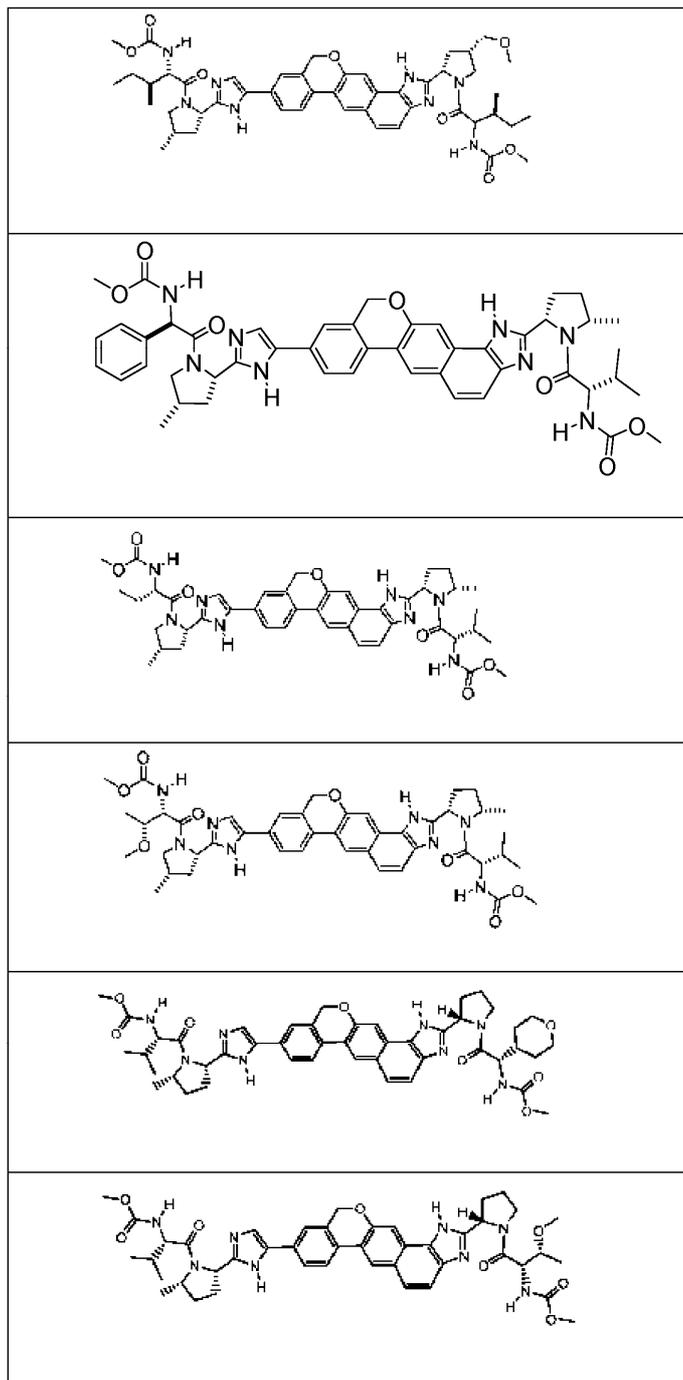
037883

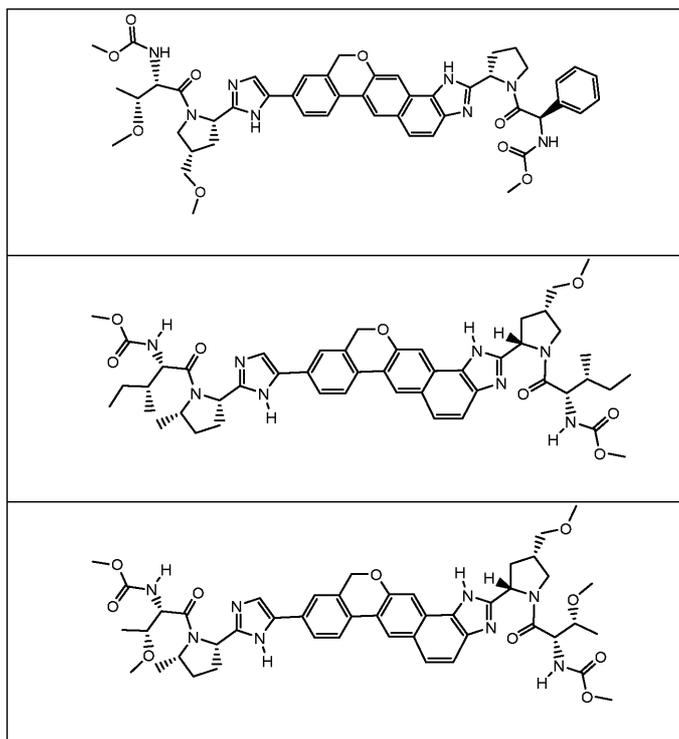












или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей указанное выше соединение или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В предпочтительном варианте фармацевтическая композиция дополнительно содержит ингибитор HCV NS5B полимеразы.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к применению указанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения гепатита С.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к применению указанной выше фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для лечения гепатита С.

В настоящем описании термины "лечение" или "излечение" в тех случаях, когда они относятся к заболеванию или состоянию, включают предотвращение возникновения заболевания или состояния, ингибирование заболевания или состояния, устранение заболевания или состояния и/или облегчение одного или более симптомов заболевания или состояния.

В настоящем описании для стереохимических определений и обозначений, как правило, руководствовались S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Многие органические соединения существуют в оптически активной форме, т.е. они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активной молекулы в хирально(ых) центре(ах). Префиксы d и l или (+) и (-) применяют для обозначения знака вращения плоскости плоскополяризованного света соединением, причем (-) или l означают, что соединение является левовращающим. Соединение с префиксом (+) или d является правовращающим. Для данной химической структуры указанные стереоизомеры являются идентичными, за исключением того, что они являются зеркальными отражениями друг друга. Конкретный стереоизомер также может являться энантиомером, а смесь таких изомеров обычно называют энантиомерной смесью. 50:50 смесь энантиомеров называют рацемической смесью или рацематом, который может быть получен в случае отсутствия стереоселективности или стереоспецифичности в химической реакции или процессе. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквимольной смеси двух энантиомеров, не проявляющей оптической активности. Описание включает все стереоизомеры соединений согласно настоящему описанию.

Защитные группы.

В настоящем описании термин "защитная группа" относится к фрагменту соединения, который блокирует или изменяет свойства функциональной группы или свойства соединения в целом. Химические защитные группы и способы их применения для введения/снятия защиты хорошо известны специалистам в данной области техники. См., например, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Защитные группы часто применяют для блокирования реакционной способности определенных функциональных групп, для содействия эффективности целе-

вых химических реакций, например образования и разрыва химических связей по предназначенному и запланированному способу. Защита функциональных групп соединения помимо реакционной способности защищенной функциональной группы изменяет другие физические свойства, такие как полярность, липофильность (гидрофобность) и другие свойства, которые можно измерить при помощи обычных способов анализа. Сами по себе химически защищенные промежуточные соединения могут являться биологически активными или неактивными.

Защищенные соединения также способны проявлять измененные, а в некоторых случаях оптимизированные свойства *in vitro* и *in vivo*, такие как проходимость через клеточные мембраны и резистентность к ферментному расщеплению или секвестрации. В этом смысле защищенные соединения с предназначенным терапевтическим действием можно относить к пролекарствам. Другой функцией защитной группы является превращение исходного лекарственного средства в пролекарство, при условии, что исходное лекарственное средство высвобождается в результате превращения пролекарства *in vivo*. Поскольку активные пролекарства способны поглощаться более эффективно, чем исходное лекарственное средство, пролекарства могут обладать более высокой активностью *in vivo* по сравнению с исходным лекарственным средством. Защитные группы удаляют либо *in vitro*, в случае химических промежуточных веществ, либо *in vivo*, в случае пролекарств. В случае химических промежуточных веществ не имеет существенного значения, являются ли получаемые после снятия защиты продукты, например спирты, физиологически приемлемыми, хотя, в целом, желательно, чтобы продукты являлись фармакологически безопасными.

Защитные группы доступны, широко известны и применяются, и возможно применяются для предотвращения побочных реакций с защищенной группой в процессе синтеза, т.е. путей и способов получения соединений согласно настоящему описанию. По большей части решение о том, какие группы применять для защиты и когда, а также о природе химической защитной группы "ЗГ", зависит от химизма реакции, требующей защиты (например, кислотные, основные, окислительные, восстановительные или другие условия) и предполагаемого направления синтеза. ЗГ не должны и, в целом, не являются одинаковыми, если соединение замещено несколькими ЗГ. В целом, ЗГ применяют для защиты функциональных групп, таких как карбоксил, гидроксил, тио или аминогруппы, и, тем самым, для предотвращения побочных реакций или, с другой стороны, облегчения эффективности синтеза. Порядок снятия защиты с получением свободных незащищенных групп зависит от предполагаемого направления синтеза и условий реакции, которые могут возникнуть, и может осуществляться в любом порядке, определенном специалистом.

Можно защищать различные функциональные группы соединений согласно настоящему описанию. Например, защитные группы для -ОН групп (будь-то гидроксил, карбоновая кислота, фосфоновая кислота или другие функциональные группы) включают "группы, образующие простые и сложные эфиры". Группы, образующие простые и сложные эфиры, способны функционировать в качестве химических защитных групп в схемах синтеза, приведенных в настоящем описании. Однако, как понятно специалистам в данной области техники, некоторые гидроксильные и тиозащитные группы являются группами, не образующими ни простые, ни сложные эфиры, и включены в амиды, обсуждаемые ниже.

Очень большое количество гидроксильных защитных групп и групп, образующих амиды, и соответствующих реакций химического расщепления описано в *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). См. также Kocienski, Philip J.; *Protecting Groups* (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки. В частности, гл. 1, *Protecting Groups: An Overview*, стр. 1-20, гл. 2, *Hydroxyl Protecting Groups*, стр. 21-94, гл. 3, *Diol Protecting Groups*, стр. 95-117, гл. 4, *Carboxyl Protecting Groups*, стр. 118-154, гл. 5, *Carbonyl Protecting Groups*, стр. 155-184. Защитные группы для карбоновой кислоты, фосфоновой кислоты, фосфоната, сульфокислоты и другие защитные группы для кислоты см. в Greene, как приведено ниже.

В качестве примера, но не ограничения, переменные, приведенные в настоящем описании, могут представлять собой рекурсивные заместители в некоторых вариантах реализации. Как правило, каждый из них может независимо встречаться 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 раз в данном варианте реализации. Более типично каждый из них может независимо встречаться 12 или меньше раз в данном варианте реализации. Всякий раз, когда соединение, приведенное в настоящем описании, является замещенным более чем одной одинаково обозначенной группой, например, "R¹" или "R³", следует понимать, что группы могут являться одинаковыми или различными, т.е. каждая группа выбрана независимо. Волнистые линии указывают на место присоединения к соседним группам, фрагментам или атомам посредством ковалентной связи.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения соединение находится в выделенной и очищенной форме. Как правило, термин "выделенный и очищенный" означает, что соединение, по существу, очищено от биологических материалов (например, крови, ткани, клеток и т.п.). В одном конкретном варианте реализации настоящего изобретения термин означает, что по меньшей мере около 50 мас.% соединения или конъюгата согласно настоящему изобретению очищены от биологических материалов; в другом конкретном варианте реализации настоящего изобретения термин означает, что по меньшей мере

около 75 мас.% соединения или конъюгата согласно настоящему изобретению очищены от биологических материалов; в другом конкретном варианте реализации настоящего изобретения термин означает, что по меньшей мере около 90 мас.% соединения или конъюгата согласно настоящему изобретению очищены от биологических материалов; в другом конкретном варианте реализации настоящего изобретения термин означает, что по меньшей мере около 98 мас.% соединения или конъюгата согласно настоящему изобретению очищены от биологических материалов; и в другом конкретном варианте реализации настоящего изобретения термин означает, что по меньшей мере около 99 мас.% соединения или конъюгата согласно настоящему изобретению очищены от биологических материалов. В другом конкретном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение или конъюгат согласно настоящему изобретению, который получали синтетическим путем (например, *ex vivo*).

Стереоизомеры.

Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь хиральные центры, например хиральные атомы углерода или фосфора. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению включают рацемические смеси всех стереоизомеров, в том числе энантиомеров, диастереомеров и атропизомеров. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению включают смеси с преимущественным содержанием одного оптического изомера или разделенные оптические изомеры при любых или всех асимметричных, хиральных атомах. Другими словами, соединения, содержащие очевидные из приведенных изображений хиральные центры, представлены в качестве хиральных изомеров или рацемических смесей. И рацемические, и диастереомерные смеси, а также отдельные оптические изомеры, выделенные или синтезированные так, что они являются, по существу, очищенными от своих энантиомеров или диастереомеров, включены в объем настоящего изобретения. Рацемические смеси разделяют на индивидуальные, по существу, оптически чистые изомеры при помощи хорошо известных способов, таких как, например, разделение диастереомерных солей, образованных оптически активными добавками, например кислотами или основаниями с последующим превращением обратно в оптически активные вещества. В большинстве случаев целевой оптический изомер синтезируют при помощи стереоспецифических реакций, применяя в качестве исходного подходящий стереоизомер целевого соединения.

Соединения согласно настоящему изобретению в некоторых случаях также могут существовать в виде таутомерных изомеров. Хотя может быть изображен только один таутомер, все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Например, *en*-амин таутомеры могут существовать для систем пурина, пиримидина, имидазола, гуанидина, амидина и тетразола, и все их возможные таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения.

Соли.

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

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

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

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

Также в объем настоящего изобретения включены соли исходных соединений с одной или более аминокислотами. Любые природные или искусственные аминокислоты являются пригодными, в особенности встречающиеся в природе аминокислоты, которые являются компонентами белков, хотя аминокислота обычно представляет собой соединение, в боковой цепи которого содержится основная или ки-

слотная группа, например лизин, аргинин или глутаминовая кислота, или нейтральная группа, такая как глицин, серин, треонин, аланин, изолейцин или лейцин.

Фармацевтические составы.

Соединения согласно настоящему описанию входят в состав с традиционными носителями и вспомогательными веществами, которые выбирают в соответствии с традиционной практикой. Таблетки содержат вспомогательные вещества, глиданты, наполнители, связующие вещества и т.п. Водные составы получают в стерильной форме, а в случае, если предназначены для доставки при помощи способа, отличного от перорального введения, они обычно являются изотоническими. Все составы возможно могут содержать вспомогательные вещества, такие как, приведенные в Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Вспомогательные вещества включают аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводы, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлоза, гидрокилалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота и т.п. рН составов находится в диапазоне от примерно 3 до примерно 11, но обычно примерно от 7 до 10. Как правило, соединение вводят в дозе от 0,01 мг до 2 г. В одном из вариантов реализации доза составляет от примерно 10 до 450 мг. В другом варианте реализации доза составляет от примерно 25 до примерно 250 мг. В другом варианте реализации доза составляет примерно 50 или 100 мг. В одном из вариантов реализации доза составляет примерно 100 мг. Предполагается, что соединение можно вводить один, два или три раза в день.

Хотя для активных ингредиентов возможно индивидуальное введение, предпочтительным является их представление в виде фармацевтических составов. Составы согласно настоящему описанию как для ветеринарии, так и для применения человеком, содержат по меньшей мере один активный ингредиент, определенный выше, совместно с одним или более приемлемыми носителями для указанного ингредиента и, возможно, с другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(и) должен являться "приемлемым" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава и физиологической безопасности для реципиента указанного состава.

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

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

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

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

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

Масляная фаза эмульсий согласно настоящему изобретению может быть составлена из известных

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

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

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

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

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

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

Масляные суспензии можно получать путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в

минеральном масле, таком как жидкий парафин. Пероральные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения привлекательных пероральных препаратов можно добавлять подсластители, например, представленные выше, и вкусоароматические добавки. Указанные композиции можно консервировать при помощи добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

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

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

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

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

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

Составы, подходящие для топического введения в рот, включают таблетки, содержащие активный ингредиент в основе со вкусоароматической добавкой, обычно сахарозу и аравийскую камедь или трагакантовую камедь; пастилы, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахарозу и аравийская камедь; и растворы для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

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

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

ВГС.

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

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

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

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

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

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

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

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

Способы введения.

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

Комбинированная терапия ВГС.

В другом варианте реализации не ограничивающие примеры подходящих комбинаций включают комбинации одного или более соединений настоящего изобретения нуклеотидными ингибиторами NS5B полимеразы ВГС и ненуклеозидными ингибиторами NS5B полимеразы ВГС.

Более конкретно, одно или более соединений, представленных в настоящем описании, можно объединять с одним или более соединениями, выбранными из группы, состоящей из

нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов NS5B полимеразы ВГС, например R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, валопицитабина (NM-283), МК-0608, софосбувира (GS-7977 (ранее PSI-7977)) и INX-189 (сейчас BMS986094); и

ненуклеозидных ингибиторов NS5B полимеразы ВГС, например PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, МК-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (несбувир), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, ABT-072, ABT-333, GS-9669, PSI-7792 и GS-9190.

Более конкретно, одно или более соединений, представленных в настоящем описании, можно объе-

динять с одним или более соединениями, выбранными из группы, состоящей из нуклеозидных ингибиторов NS5B полимеразы ВГС (АВТ-072 и АВТ-333).

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, в комбинации с одним дополнительным терапевтическим агентом, представляющим собой ингибитор NS5B полимеразы ВГС.

Комбинации соединений формулы I и дополнительных активных терапевтических агентов можно выбирать для лечения пациентов, инфицированных ВГС.

Предполагается, что второй терапевтический агент вводят способом, известным в данной области техники, и дозу определяет специалист в данной области техники. Например, второй агент можно вводить в дозе от примерно 0,01 мг до примерно 2 г в день.

Примеры способов получения соединений.

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

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

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

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

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

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

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

меняют при выборе условий и устройств для "обработки" в данном способе. В частности, специалист в области органического синтеза выбирает условия и устройства, предполагая успешное проведение химических реакций, описанных способов на основе сведений в данной области техники.

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

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

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

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

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

Согласно способу (1) диастереомерные соли можно получать при помощи взаимодействия энантиомерно чистых хиральных оснований, таких как бруцин, хинин, эфедрин, стрихнин, α -метил- β -фенилэтиламин (амфетамин) и т.п., с асимметричными соединениями, содержащими кислотные функциональные группы, такими как карбоновые кислоты и сульфоновые кислоты. Диастереомерные соли можно разделять при помощи фракционной кристаллизации или ионной хроматографии. При разделении оптических изомеров аминокислот добавление хиральных карбоксильных или сульфоновых кислот, таких как камфорсульфоновая кислота, винная кислота, миндальная кислота или молочная кислота, может приводить к образованию диастереомерных солей.

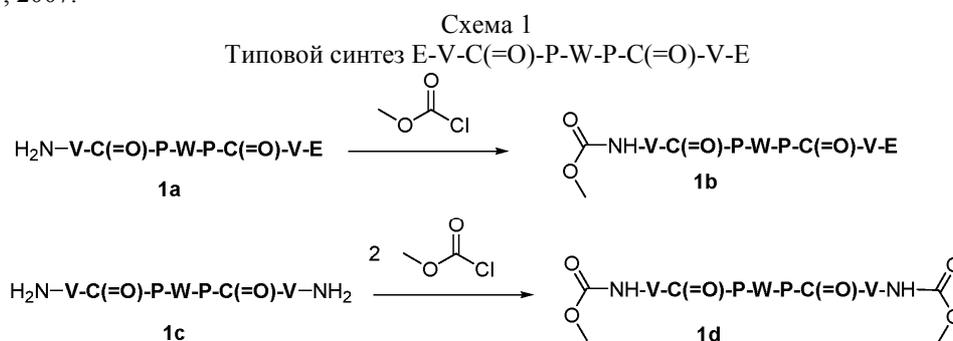
Альтернативно, согласно способу (2) субстрат, который требуется разделить, взаимодействует с одним энантиомером хирального соединения с образованием диастереомерной пары (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Диастереомерные соединения можно получать при помощи взаимодействия асимметричных соединений с энантиомерно чистыми хиральными дериватизирующими реагентами, такими как производные ментола, с последующим разделением диастереомеров и гидролизом с получением чистых субстратов с преимущественным содержанием одного оптического изомера. Способ определения оптической чистоты включает получение хиральных сложных эфиров, таких как сложный ментоловый эфир, например (-)-сложный ментоловый эфир хлормуравьиной кислоты, в присутствии основания, или рацемической смеси эфира Мошера, α -метокси- α -(трифторметил)фенилацетата (Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165), и анализ спектра ЯМР на наличие двух атропизомерных диастереомеров. Стабильные диастереомеры атропизомерных соединений можно разделять и выделять при помощи нормально- и обращенно-фазовой хроматографии в соответствии со способами разделения атропизомерных нафтилизохинолинов (Hoyle, T., WO 96/15111). Согласно способу (3), рацемическую смесь двух энантиомеров можно разделять при помощи хроматографии с

применением хиральной неподвижной фазы (Chiral Liquid Chromatography (1989) W.J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378). Энантимеры с преимущественным содержанием одного оптического изомера или очищенные энантимеры можно различать при помощи способов, применяемых для других хиральных молекул с асимметричными атомами углерода, таких как оптическое вращение и круговой дихроизм.

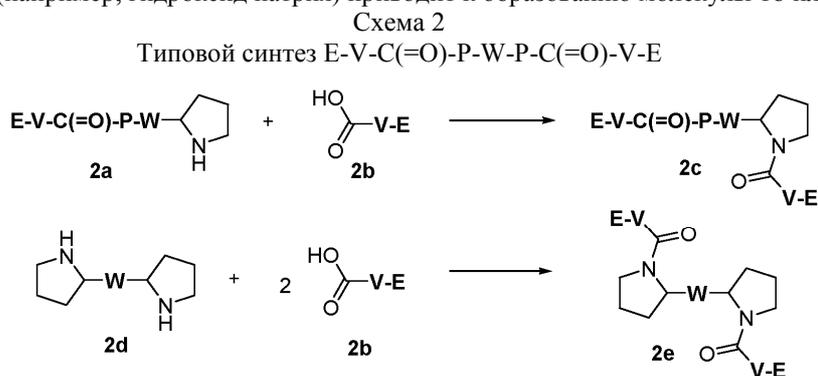
Схемы и примеры.

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

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

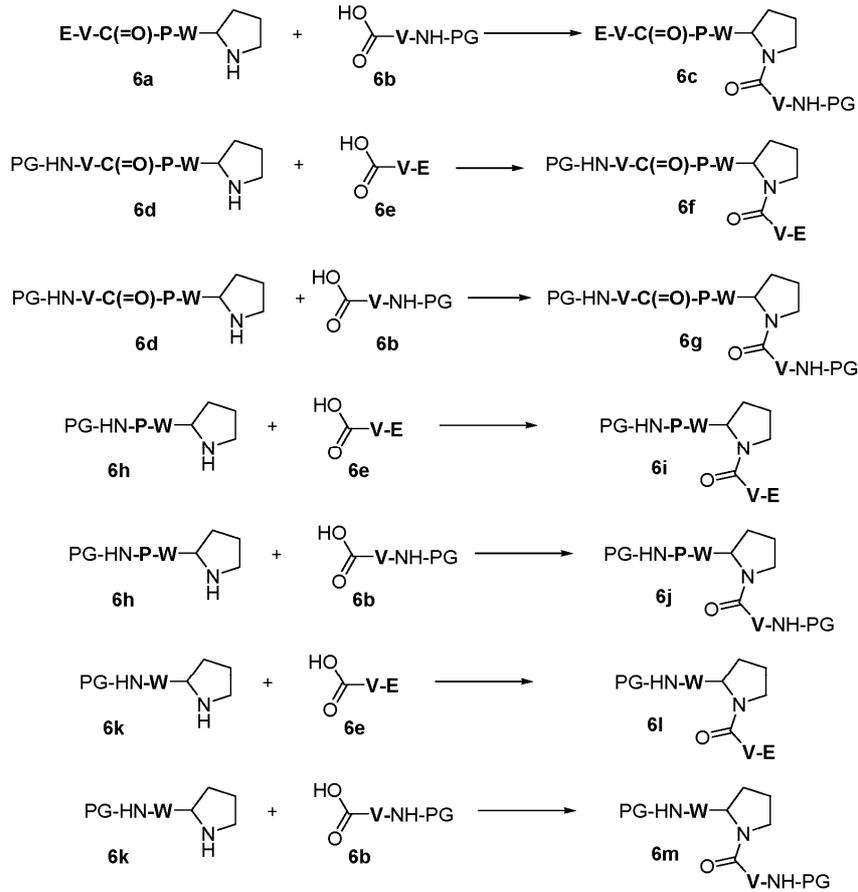


На схеме 1 приведен общий синтез молекулы E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E согласно настоящему описанию, где в иллюстративных целях E представляет собой метоксикарбониламино. Обработка 1a или 1c одним или двумя эквивалентами метилового эфира хлормуравьиной кислоты, соответственно, в щелочных условиях (например,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



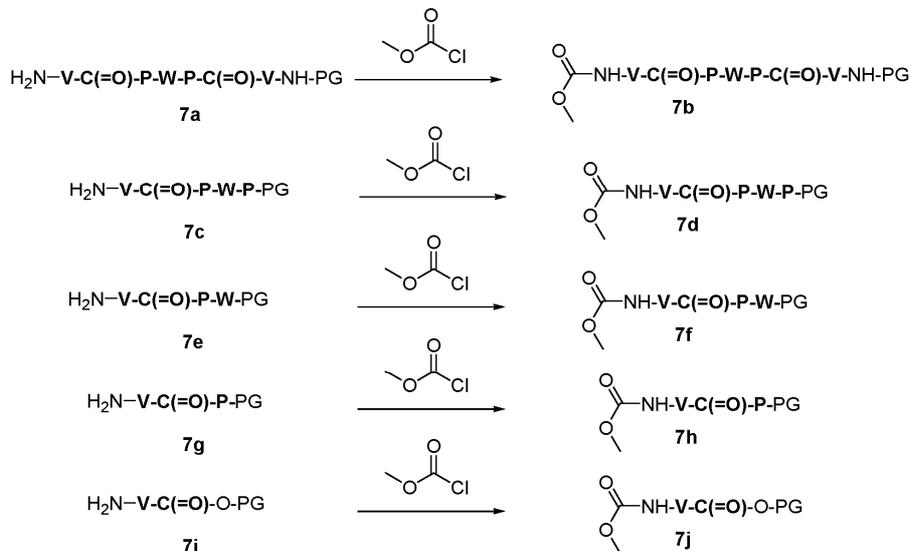
На схеме 2 приведен общий синтез молекулы E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E согласно настоящему описанию, где в иллюстративных целях P представляет собой пирролидин. Связывание амина 2a с кислотой 2b с применением пептидного связующего реагента (например, HATU) приводит к образованию 2c. Альтернативно, связывание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

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



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

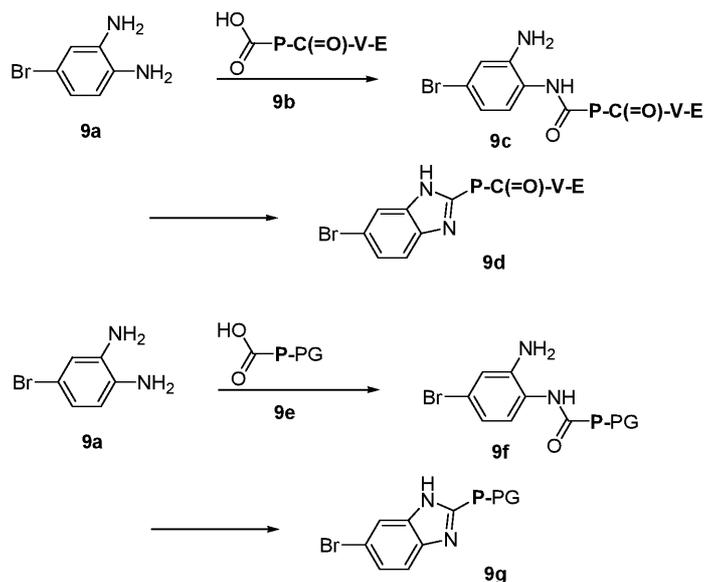
Схема 7
Типовой синтез $E-V-C(=O)-R^1$



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

ксид натрия) приводит к образованию молекулы 7b (или 7d, 7f, 7h, 7j).

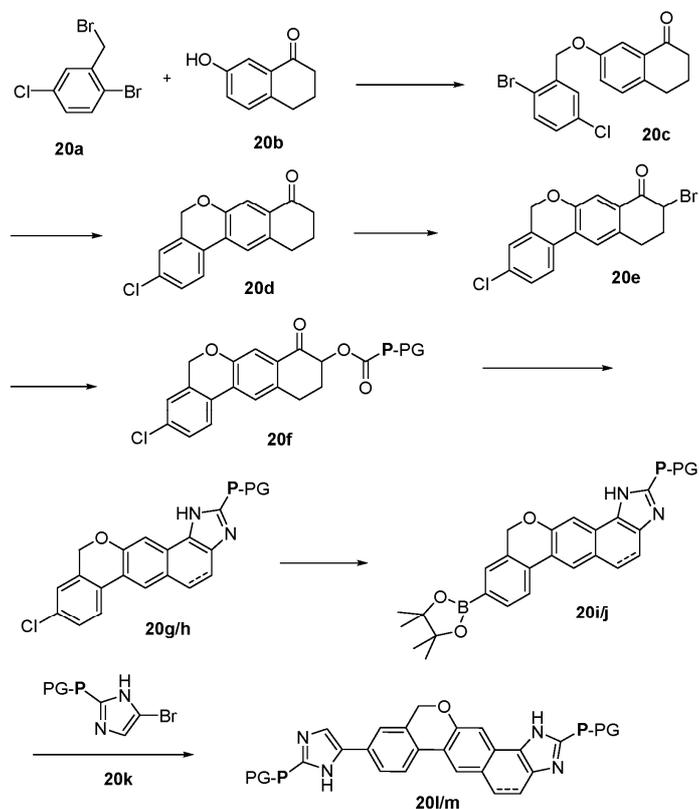
Схема 9

Типовой синтез R¹-P-R²

На схеме 9 приведен общий синтез промежуточного соединения R¹-P-R², где в иллюстративных целях R¹ представляет собой -C(=O)-V-E или защитную группу, а R² представляет собой замещенный бензимидазол. Получение бензимидазола путем связывания кислоты 9b или 9e с ариламином 9a с применением пептидного связывающего реагента, такого как HATU, приводит к получению 9c или 9d. Циклизация амида в присутствии кислоты (такой как уксусная кислота) приводит к получению молекул, содержащих бензимидазол, 9d или 9g.

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

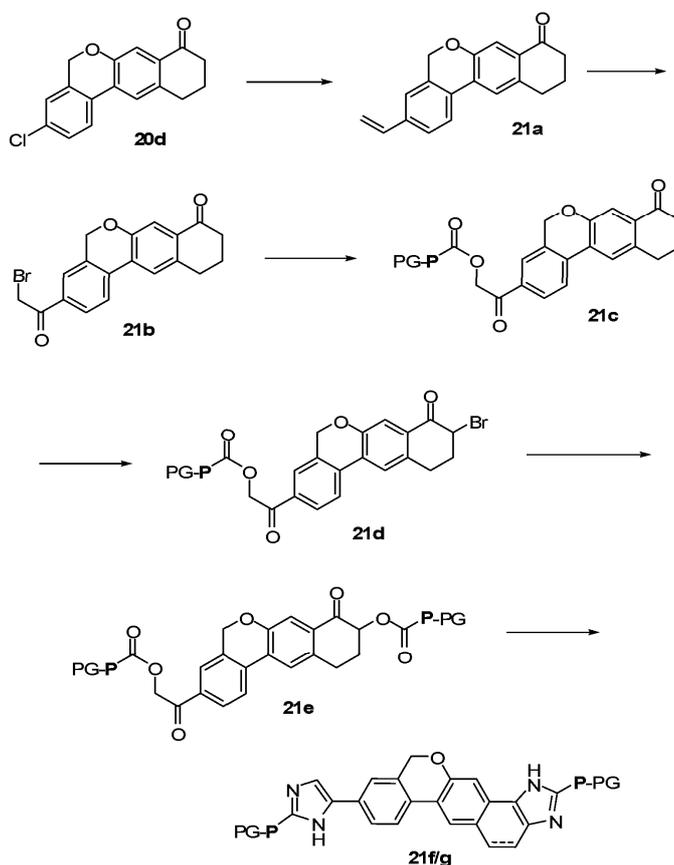
Схема 20

Типовой синтез R¹-P-W-P-R²

На схеме 20 приведен общий синтез промежуточного соединения согласно настоящему описанию R¹-P-W-P-R², где в иллюстративных целях R¹ и R² независимо представляют собой защитные группы, а

W представляет собой фрагмент из двух ароматических колец, образованный путем циклизации, опосредованной переходным металлом. Алкилирование фенола 20b алкилбромидом, таким как 20a, приводит к образованию эфира 20c. Циклизация ароматических колец в присутствии палладиевого катализатора приводит к образованию соединения 20d. Обработка 20d при помощи CuBr_2 приводит к образованию α -галогенкетона 20e, из которого в результате добавления кислоты в щелочных условиях (например, Et_3N) образуется 20f. Взаимодействие 20f с амином или солью амина (например, ацетатом аммония) приводит к образованию молекулы, содержащей имидазол, 20g. Окисление 20g, 20i или 20l можно осуществлять путем нагревания в присутствии MnO_2 с образованием 20h, 20j или 20m соответственно. Превращение 20g или 20h в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd_2dba_3 и X-Phos, и источника бора, такого как бис(пинаколато)дифторборан, приводит к получению боронового сложного эфира 20i или 20j. Бороновый сложный эфир связывается с соответствующим связывающим партнером (например, 20k) в присутствии палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ или $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, с образованием 20l или 20m. Для каждой реакции кросс-сочетания, опосредованной переходным металлом, роли нуклеофила и электрофила можно менять местами с получением аналогичного продукта связывания. Другие реакции кросс-сочетания, опосредованные переходным металлом, приводящие к образованию W, но с применением альтернативных связывающих партнеров и реагентов, включают, но не ограничиваются ими, сочтения Негиши, Кумада, Стилле и Ульмана. Для получения альтернативных групп, состоящих из двух ароматических колец и содержащих W, можно применять данную типовую схему путем соответствующего подбора исходных реагентов.

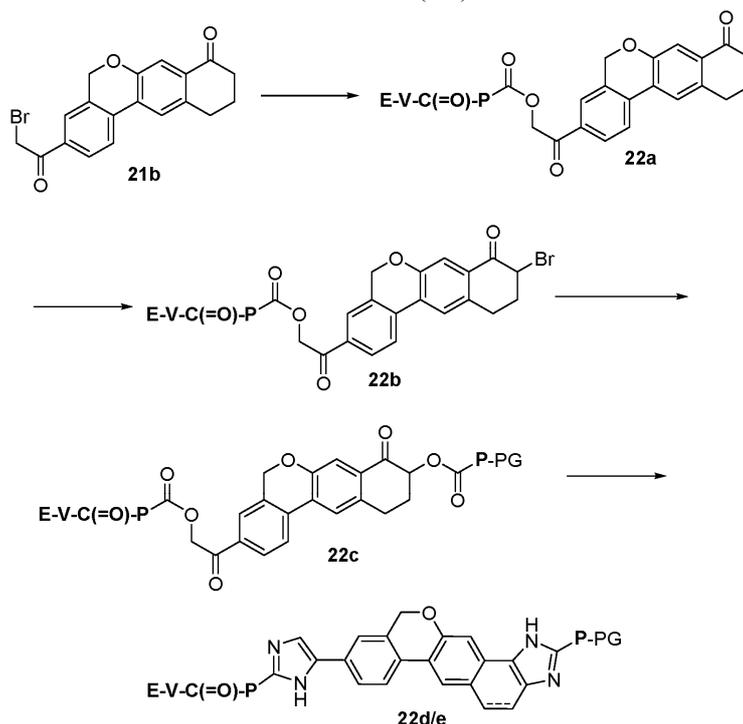
Схема 21
Типовой синтез $\text{R}^1\text{-P-W-P-R}^2$



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

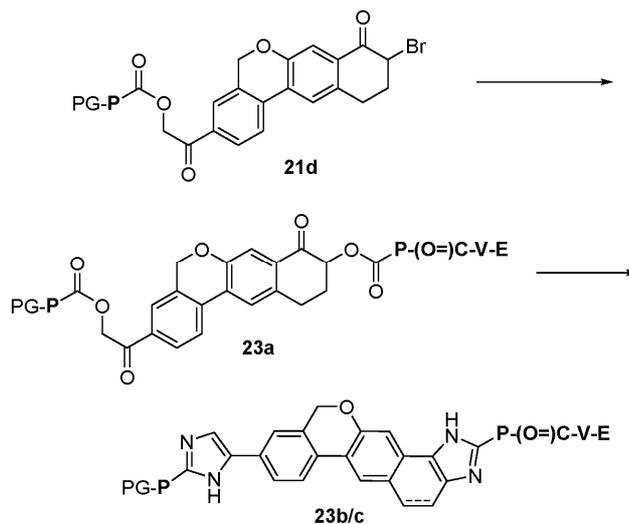
нием 21g.

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



На схеме 22 приведен общий синтез промежуточного соединения согласно настоящему описанию E-V-C(=O)-P-W-P-R, где в иллюстративных целях R представляет собой защитную группу, а W представляет собой фрагмент из двух ароматических колец. Замещение α -галогенкетона 21b осуществляют путем добавления кислоты в щелочных условиях (например, Et_3N). Бромирование 22b осуществляют путем обработки трибромидом пиридиния с последующим добавлением второй кислоты в щелочных условиях с получением сложного диэфира 22с. Взаимодействие 22с с амином или солью амина (например, ацетатом аммония) приводит к образованию молекулы, содержащей имидазол, 22d. Окисление 22d можно осуществлять в присутствии MnO_2 с образованием 22e.

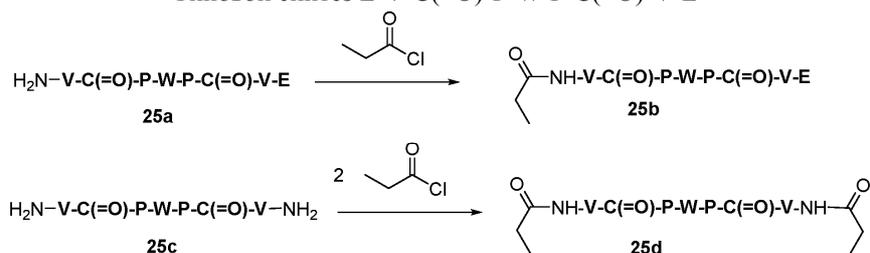
Схема 23
Типовой синтез R-P-W-P-C(=O)-V-E



На схеме 23 приведен общий синтез промежуточного соединения согласно настоящему описанию E-V-C(=O)-P-W-P-R, где в иллюстративных целях R представляет собой защитную группу, а W представляет собой фрагмент из двух ароматических колец. Замещение α -галогенкетона 21d осуществляют путем добавления кислоты в щелочных условиях (например, Et_3N). Взаимодействие 23a с амином или солью амина (например, ацетатом аммония) приводит к образованию молекулы, содержащей имидазол, 23b. Окисление 23b можно осуществлять в присутствии MnO_2 с образованием 23с.

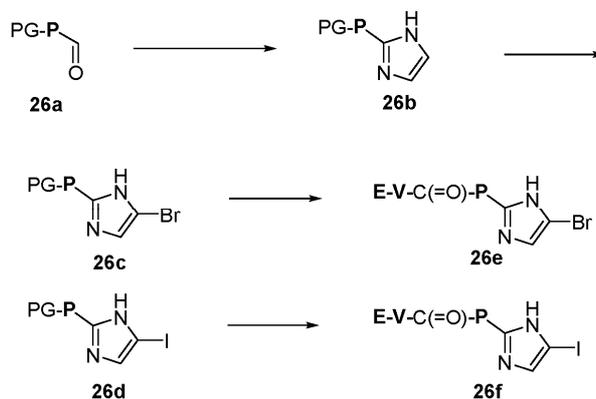
Схема 25

Типовой синтез E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



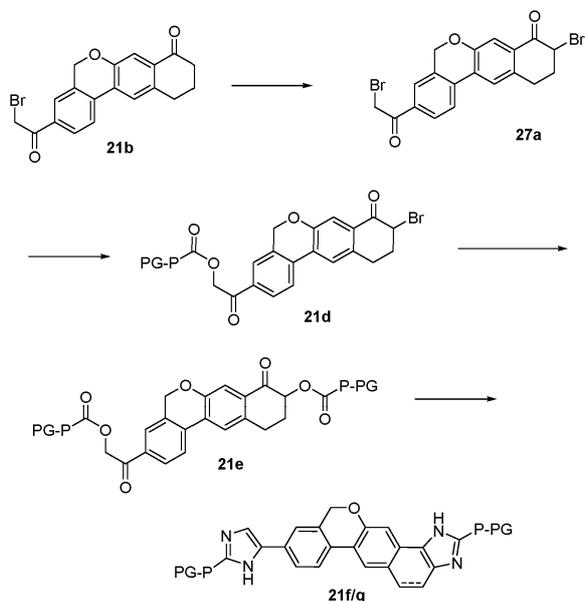
На схеме 25 приведен общий синтез молекулы согласно настоящему описанию E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E, где в иллюстративных целях E представляет собой этилкарбониламино. Обработка 25a или 25c одним или двумя эквивалентами пропионилхлорида, соответственно, в щелочных условиях (например, гидроксид натрия)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

Схема 26

Типовые синтезы E-V-C(=O)-P-R и R¹-P-R

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

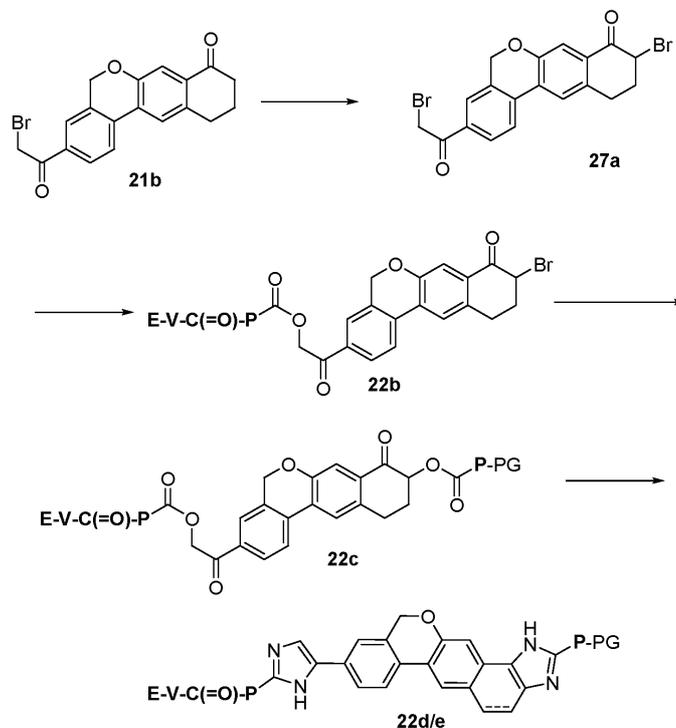
Схема 27

Типовой синтез R¹-P-W-P-R²

На схеме 27 приведен альтернативный общий синтез промежуточного соединения согласно на-

стоящему изобретению R^1 -P-W-P- R^2 , где в иллюстративных целях R^1 и R^2 независимо представляют собой защитные группы, а W представляет собой фрагмент из двух ароматических колец, образованный путем циклизации, опосредованной переходным металлом. Бромирование 21b осуществляют путем обработки бромлирующим агентом (т.е. трибромидом пиридиния) с получением дибромида 27a. Затем осуществляют замещение первичного бромида путем добавления кислоты в щелочных условиях (например, K_2CO_3) с получением 21d. Превращение в 21f или 21g можно осуществлять способами, представленными на схеме 21.

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



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

Конкретные варианты реализации

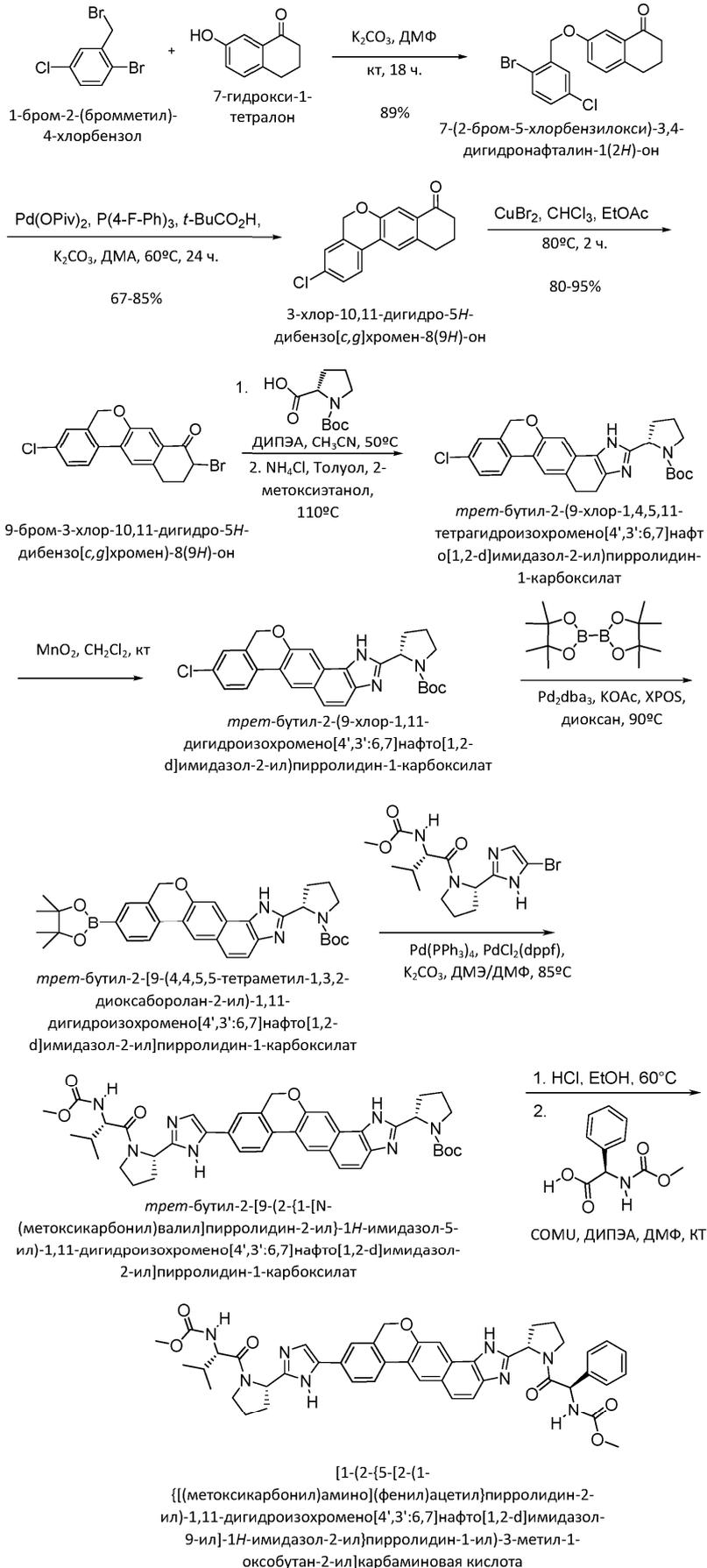
Описание проиллюстрировано нижеприведенными неограничивающими примерами. В настоящем описании, в том числе в примерах, применяют следующие аббревиатуры.

(вод)	Водный
(г)	Газ
(тв)	Твердое вещество
°С	Градусы Цельсия
Ac	Ацетат
ACN	Ацетонитрил
прибл	Приблизительно
Bis-pinB/(Bpin) ₂ /(pinB) ₂	Бис(пинаколато)диборон
BOC/Voc	<i>трет</i> -Бутоксикарбонил
вычисл	Вычислено
CC ₅₀	Концентрация 50% цитотоксичности
COMU	1-[(1-(Циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолино)]урония гексафторфосфат
d	Дуплет
dba	дибензальацетон
ДХМ	Дихлорметан
dd	Дуплет дуплетов
ddd	Дуплет дуплетов дуплетов
ДИПЭА/ДИЭА	N,N-Диизопропилэтиламин
ДМА	N,N-Диметилацетамид
ДМАП	4-Диметиламинопиридин
ДМЭ	Диметоксиэтан
ДМЕМ	Минимальная питательная среда Игла
ДМФ	Диметилформамид
ДМСО/дмсо	Диметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен
dt	Дуплет триплетов
ЕС ₅₀	Полумаксимальная эффективная концентрация
ЭСИ	Ионизация электроспреем
Et	Этил
внеш	Внешний
ФБС	Фетальная бычья сыворотка
г	Грамм
НАТУ	2-(1H-7-Азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфата метанаминий
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ч	Час
Гц	Герц
J	Постоянная взаимодействия
ЖХМС	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
М	Молярный
m	Мультиплет
m/z	Отношение массы к заряду
M+	Максимум масс-спектра
Me	Метил
мг	Миллиграм
МГц	Мегагерц
мин	Минута
мл	Миллилитр

mmol	Миллимоль
Moc	Метоксикарбонил
MS	Масс-спектрометрия
MTBE	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
n	Нормальность
НАДФ	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
BCI	N-Бромсукцинимид
HMM	N-Метилморфолин
ЯМР	Ядерно-магнитный резонанс
ночь	В течение ночи
Papp	Эффективная проницаемость
ФБС	Фосфатная буферная система
Pd/C	Палладиевый катализатор на углеродном носителе
Ph	Фенил
Phg/PhGly	Фенилглицин
Piv	Пивалат
Pro	Пролин
pyr	Пиридин
q	Квартет
qd	Квартет дуплетов
колич	Количественный
quint	Квинтет
кт/КТ	Комнатная температура
s	Синглет
SPhos	2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
t	Триплет
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -Бутил
ТЕМПО	(2,2,6,6-Тетраметил-пиперидин-1-ил)оксил
Tf	Трифторметансульфонат
ТФК	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тetraгидрофуран
Thr	Треонин
ТСХ	Тонкослойная хроматография
тол	Толуол
УФ	Ультрафиолет
Val	Валин
масс./об.	Отношение массы к объему
масс./масс.	Отношение массы к массе
X-Phos/XPOS/Xphos	2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
δ	Химический сдвиг
мкг	Микрограмм
мкл	Микролитр

Примеры

Пример LQ.



7-(2-Бром-5-хлорбеюилокси)-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он.

К раствору 7-гидрокси-1-тетралона (13,9 г, 85,7 ммоль) и 1-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензола (25,6 г, 90,0 ммоль) в диметилформамиде (850 мл) при перемешивании добавляли карбонат калия (24 г, 172 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 18 ч, а затем разбавляли этилацетатом (1 л). Органический слой три раза промывали водой и один раз солевым раствором. Затем органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. К полученному маслу добавляли метанол (500 мл) и суспензию перемешивали в течение 30 мин. 7-(2-Бром-5-хлорбензилокси)-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он (27,8 г, 89% выход) выделяли путем фильтрования.

3-Хлор-10,11-дигидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-8(9H)-он.

В 1 л колбу, содержащую пивалат палладия(II) (1,18 г, 3,8 ммоль), три(4-фторфенил)фосфин (1,20 г, 3,8 ммоль), пивалевую кислоту (2,33 г, 22,8 ммоль) и карбонат калия (31,8 г, 228 ммоль), добавляли раствор 7-(2-бром-5-хлорбензилокси)-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (27,8 г, 76,2 ммоль) в диметилацетамиде (380 мл). Колбу вакуумировали и заполняли аргоном 5 раз, а затем перемешивали в атмосфере аргона при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли МТБЭ и водой. Полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 3 ч и фильтровали через целит, промывая МТБЭ. Органический слой фильтрата отделяли, а затем дважды промывали водой и один раз солевым раствором. Затем органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (гексан/ДХМ) с получением 3-хлор-10,11-дигидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-8(9H)-она (14,4 г, 67% выход) в виде беловатого твердого вещества.

9-Бром-3-хлор-10,11-дигидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-8(9H)-он.

К смеси 3-хлор-10,11-дигидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-8(9H)-она (14,8 г, 52 ммоль) в хлороформе (50 мл) и этилацетата (50 мл) добавляли бромид меди(II) (24,3 г, 104 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли дихлорметаном, дважды промывали 5:1 раствором насыщенного водного хлорида аммония и водного гидроксида аммония (~38%) и один раз промывали водой. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 9-бром-3-хлор-10,11-дигидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-8(9H)-она (18,5 г, >95% выход) с чистотой >95%.

Примечание: реакция не всегда проходит с образованием настолько чистого продукта. Иногда происходит избыточное бромирование, или сохраняется значительное количество исходного вещества. Указанные примеси можно удалить при помощи колоночной флэш-хроматографии.

трет-Бутил-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (1R)-2-(трет-бутоксикарбонил)циклопентанкарбоновой кислоты (10,17 г, 47,25 ммоль) и 9-бром-3-хлор-10,11-дигидро-6H-нафто[2,3-c]хромен-8(9H)-она (5,7 мг, 15,7 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли диизопропилэтиламин (11,11 мл, 64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч, а затем разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-нафто[c,g]хромен-9-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (4,52 г, 58%). К раствору (2S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-6H-нафто[2,3-c]хромен-9-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (3,27 мг, 6,56 ммоль) в смеси толуола (11 мл) и 2-метоксиэтанола (0,7 мл) добавляли ацетат аммония (5,06 г, 65,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,95 г, 61%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₂₇H₂₈ClN₃O₃: 477,98; наблюдали [M+1]⁺: 478,47.

трет-Бутил-2-(9-хлор-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,9 г, 3,96 ммоль) в дихлорметане (35 мл) добавляли оксид марганца(IV) (17 г, 198 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-(9-хлор-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,52 г, 81%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₂₇H₂₆ClN₃O₃: 475,9; наблюдали [M+1]⁺: 476,45.

трет-Бутил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено [4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат.

Дегазированную смесь трет-бутил-2-(9-хлор-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,52 г, 3,17 ммоль), бис(пинаколато)диборона (1,21 г, 4,75

ммоль), ацетата калия (934 мг, 9,52 ммоль), трис(дибензилиденацетон)палладия (116 мг, 0,13 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (121 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) нагревали до 90°C в течение 1,5 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (1,7 г, 94%).

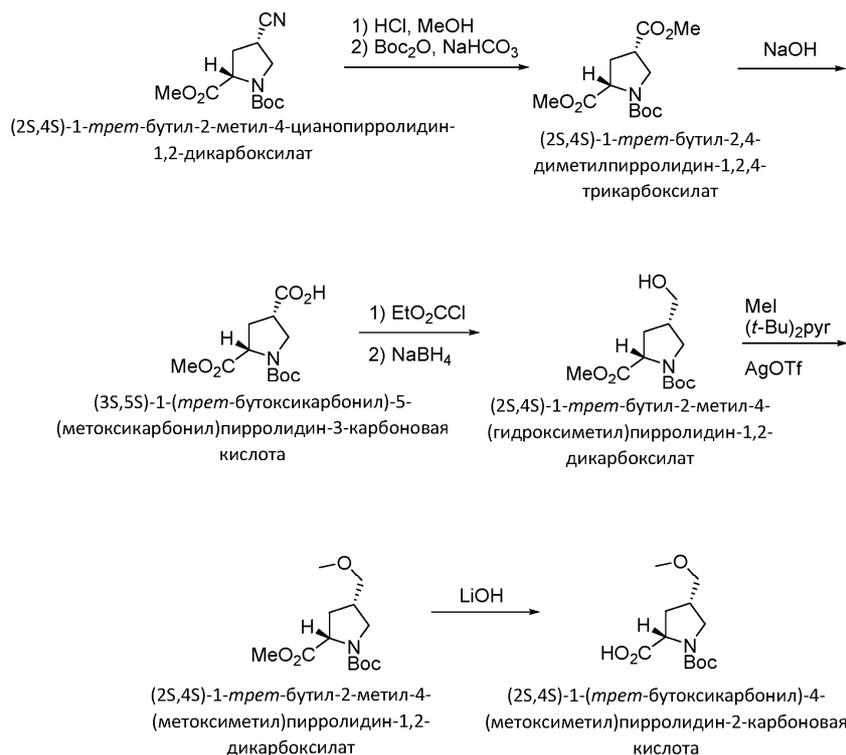
трет-Бутил-2-[9-(2-{1-[N-(метоксикарбонил)валил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору метил-(S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (1,48 г, 3,97 ммоль), трет-бутил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (1,88 г, 1,48 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (191 мг, 0,16 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (242 мг, 0,33 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтана (37,0 мл) и диметилформамида (6 мл) добавляли раствор карбоната калия (2M в воде, 5 мл, 9,93 ммоль). Полученную смесь дегазировали, а затем нагревали до 85°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-[9-(2-{1-[N-(метоксикарбонил)валил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (1,45 мг, 59%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₁H₄₇N₇O₆ 733,86; наблюдали [M+1]⁺: 734,87.

[1-(2-{5-[2-(1-((Метоксикарбонил)амино)(фенил)ацетил]пирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил}пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбаминовая кислота.

Раствор трет-бутил-2-[9-(2-{1-[N-(метоксикарбонил)валил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (462 мг, 0,63 ммоль), этанола (6 мл) и концентрированной HCl (2 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (6 мл). Раствор концентрировали и к продукту добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (172 мг, 0,82 ммоль) и COMU (311 мг, 0,73 ммоль) в ДМФ (6 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (330 мкл, 1,89 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 45% ACN/H₂O + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением [1-(2-{5-[2-(1-((метоксикарбонил)амино)(фенил)ацетил]пирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил}пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбаминовой кислоты (231 мг, 45%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; наблюдали [M+1]⁺: 826,00.

Пример LR.



(2S,4S)-1-трет-Бутил-2,4-диметилпирролидин-1,2,4-трикарбоксилат.

К раствору (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-цианопирролидин-1,2-дикарбоксилата (9,0 г, 35,4 ммоль) в MeOH (196 мл) добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане, 100 мл, 403 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенное промежуточное соединение растворяли в EtOAc (180 мл) и подщелачивали водным раствором бикарбоната (нас). Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (8,5 г, 38,9 ммоль) и двухфазный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное масло очищали при помощи хроматографии на силикагеле (градиент 15%, 40%, 100% EtOAc/гексан) с получением (2S,4S)-1-трет-бутил-2,4-диметилпирролидин-1,2,4-трикарбоксилата (9,56 г, 94%).

(3S,5S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновая кислота.

К раствору (2S,4S)-1-трет-бутил-2,4-диметилпирролидин-1,2,4-трикарбоксилата (9,56 г, 33,3 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0°C (внешняя температура, ледяная баня) добавляли NaOH (1N водный, 33 мл, 33,3 ммоль) по каплям в течение 15 мин. Раствор перемешивали при 0°C в течение 5 ч перед подкислением HCl (1N). Раствор экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное масло очищали при помощи хроматографии на силикагеле (градиент 2%, 5%, 10% MeOH/CH₂Cl₂) с получением (3S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (6,38 г, 70%).

(2S,4S)-1-трет-Бутил-2-метил-4-(гидроксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат.

К раствору (3S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (6,38 г, 23,3 ммоль) в ТГФ (116 мл) при 0°C (внешняя температура, ледяная баня) добавляли Et₃N (4,9 мл, 35,0 ммоль) и этилхлорформиат (2,7 мл, 28,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 45 мин, за это время образовывался белый осадок. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали.

Неочищенное промежуточное соединение растворяли в ТГФ (59 мл) и охлаждали до 0°C (внешняя температура, ледяная баня). Медленно добавляли NaBH₄ (4,41 г, 116,7 ммоль) в H₂O (59 мл) и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли EtOAc и промывали H₂O. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное масло очищали при помощи хроматографии на силикагеле (градиент 42%, 69%, 100% EtOAc/гексан) с получением (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(гидроксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (3,63 г, 60%).

(2S,4S)-1-трет-Бутил-2-метил-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат.

К раствору (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(гидроксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,57 г, 9,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) добавляли AgOTf (4,07 г, 15,8 ммоль) и 2,6-ди-трет-бутилпиридин (4,4 мл,

19,8 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C (внешняя температура, ледяная баня) и медленно добавляли MeI (0,98 мл, 15,8 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Суспензию разбавляли CH₂Cl₂ и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали досуха, растворяли в Et₂O и промывали HCl (1N) и соевым раствором. Водные слои повторно экстрагировали Et₂O и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное масло очищали при помощи хроматографии на силикагеле (градиент 10%, 75%, 100% EtOAc/гексан) с получением (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,11 г, 78%).

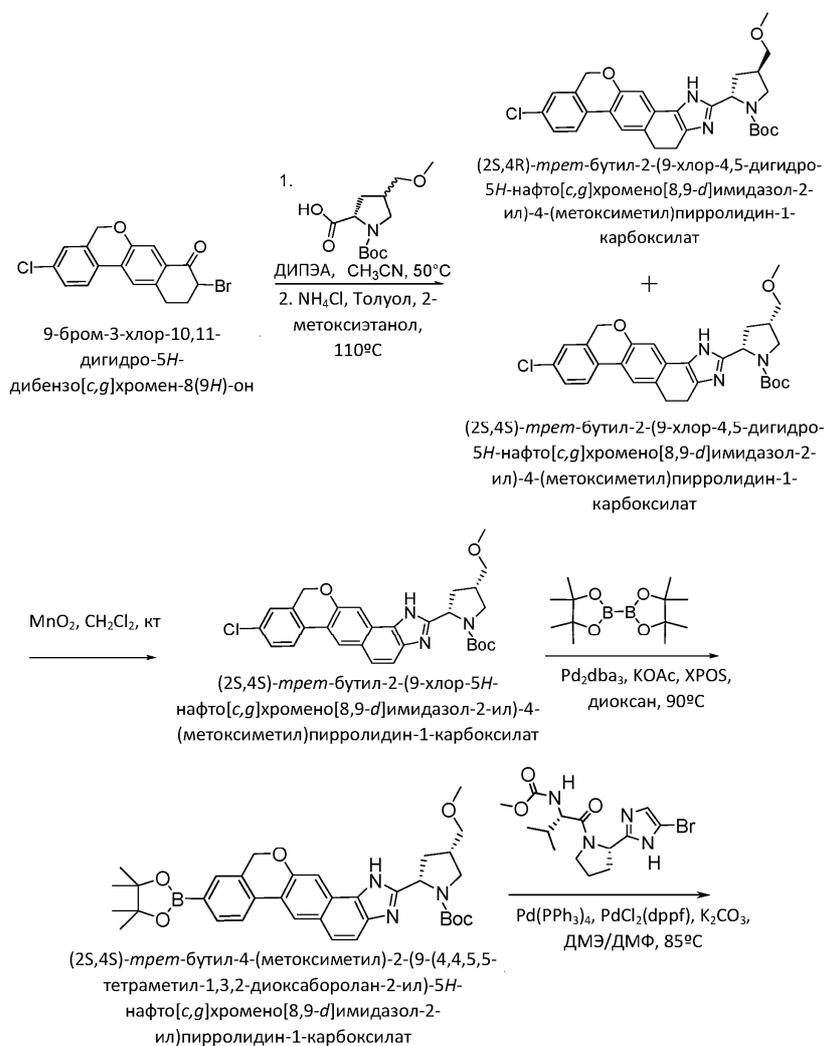
¹H-ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: (смесь ротамеров, данные основного ротамера) 4,20 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (t, 1H), 2,43 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

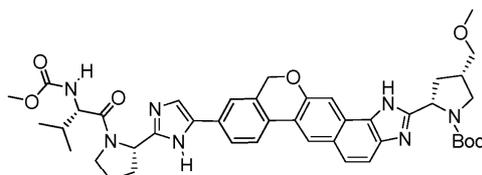
(2S,4S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновая кислота.

К раствору (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,11 г, 7,7 ммоль) в смеси ТГФ (38 мл) и MeOH (15 мл) добавляли LiOH (2,5M водный, 15 мл, 38,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и подкисляли водным HCl (1N). Желаемый продукт экстрагировали CH₂Cl₂ (4×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (2,0 г, 99%).

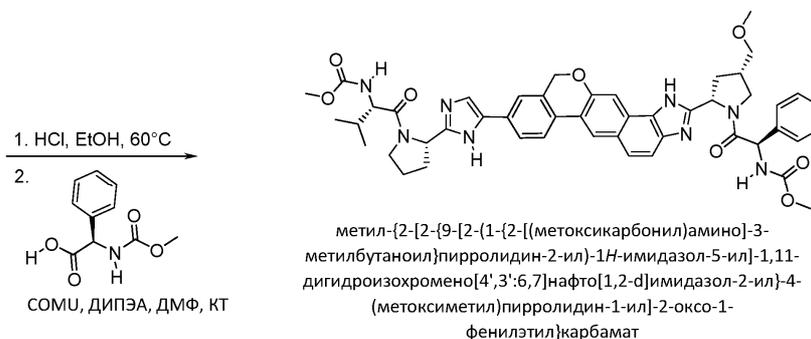
¹H-ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: (смесь ротамеров, данные основного ротамера) 4,33 (t, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,16 (t, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Пример LR-1.





(2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат



(2S,4S)-трет-Бутил-2-(9-хлор-4,5-дигидро-5H-нафто[2,3-с]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору ((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (5,9 г, 23,1 ммоль) и 9-бром-3-хлор-10,11-дигидро-5H-нафто[с,г]хромен-8(9H)-она (5,6 мг, 15,4 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) добавляли диизопропилэтиламин (5,35 мл, 30,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч, а затем разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-6H-нафто[2,3-с]хромен-9-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,12 г, 61%). К раствору (2S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-6H-нафто[2,3-с]хромен-9-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,11 мг, 9,42 ммоль) в смеси толуола (94 мл) и 2-метоксиэтанола (0,1 мл) добавляли ацетат аммония (23,5 г, 304 ммоль).

Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2S,4R)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигидро-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,05 г, 21%) и (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигидро-6H-нафто[2,3-с]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, 41%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₂₉H₃₂ClN₃O₄: 522,0; наблюдали [M+1]⁺: 522,2.

(2S,4S)-трет-Бутил-2-(9-хлор-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигидро-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,99 г, 3,82 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли оксид марганца(IV) (10 г, 115 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-6H-нафто[2,3-с]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,05 г, 21%) и (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигидро-6H-нафто[2,3-с]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,64 г, 82%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₂₉H₃₀ClN₃O₄: 520,02; наблюдали [M+1]⁺: 520,97.

(2S,4S)-трет-Бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

Дегазированную смесь (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (649 мг, 1,25 ммоль), бис(пинаколато)дифлоробора (635 мг, 2,5 ммоль), ацетата калия (368 мг, 3,7 ммоль), трис(дибензилиденацетон)палладия (46 мг, 0,05 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (60 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) нагревали до 90°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имида-

зол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (467 мг, 61%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₃₅H₄₂BN₃O₆: 611,54; наблюдали [M+1]⁺: 612,96.

(2S,4S)-трет-Бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

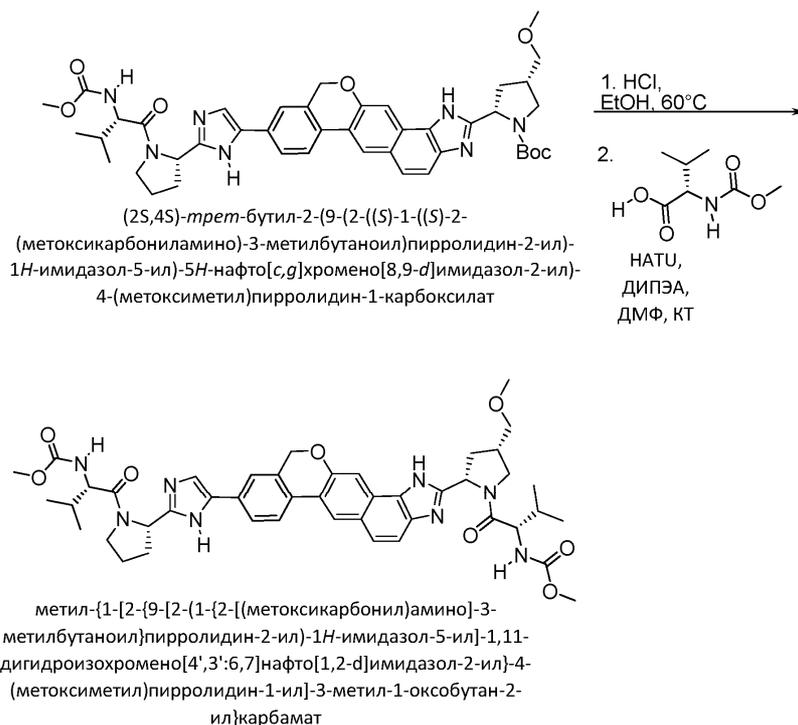
К раствору (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (467 мг, 0,76 ммоль), метил-(S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (342 мг, 0,92 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (44 мг, 0,04 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (56 мг, 0,07 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтана (11,0 мл) и диметилформамида (1,9 мл) добавляли раствор карбоната калия (2M в воде, 1,15 мл, 2,29 ммоль). Полученную смесь дегазировали, а затем нагревали до 85°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (180 мг, 67%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₃H₅₁N₇O₇: 777,91; наблюдали [M+1]⁺: 778,84.

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

К раствору (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (196 мг, 0,25 ммоль), этанола (3 мл) и концентрированной HCl (1 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч.

Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (6 мл). Раствор концентрировали и к продукту добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (69 мг, 0,33 ммоль) и COMU (124 мг, 0,29 ммоль) в ДМФ (4 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (130 мкл, 0,76 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 45% ACN/H₂O + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением метил-{2-[2-{9-[2-(1-{2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил}-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамата (84 мг, 39%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₈H₅₂N₈O₈: 868,98; наблюдали [M+1]⁺: 870,11.

Пример LS.

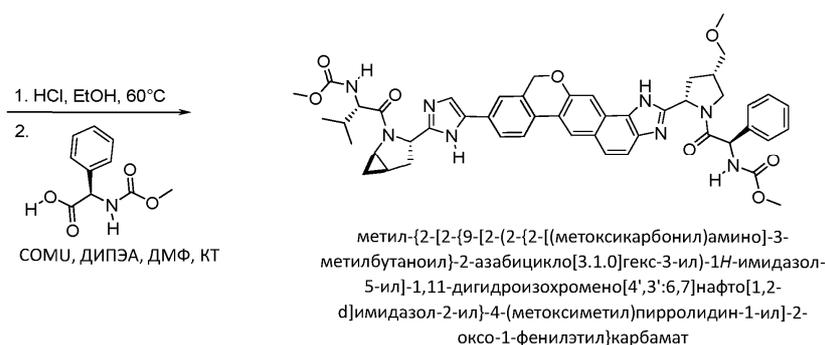
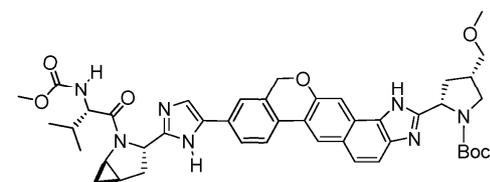
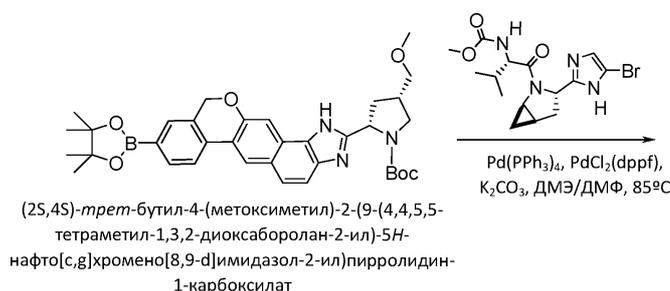


Метил-{1-[2-{9-[2-(1-{2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил)-1H-

имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил}-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

Раствор (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (116 мг, 0,15 ммоль), этанола (5 мл) и концентрированной HCl (1 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (10 мл). Раствор концентрировали и к продукту добавляли раствор 2-метоксикарбониламино-3-метилбутановой кислоты (38 мг, 0,22 ммоль) и HATU (79 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (1,4 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (270 мкл, 1,5 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 45% ACN/H₂O + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением метил-{1-[2-{9-[2-(1-{2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамата (58 мг, 13%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,96; наблюдали [M+1]⁺: 835,70.

Пример LT.



(2S,4S)-трет-Бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)азабцикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

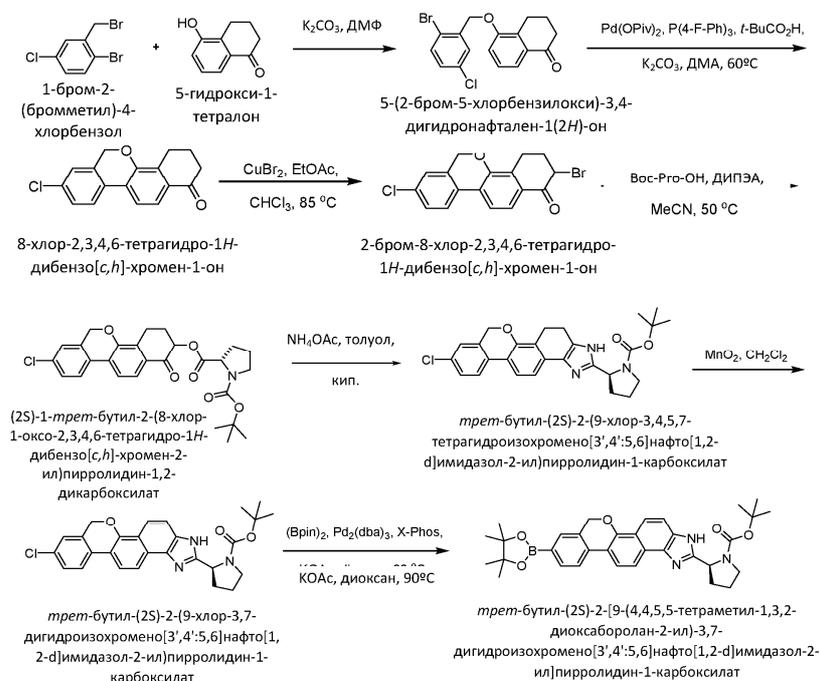
К раствору (2S,4S)-трет-бутил-2-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (557 мг, 0,91 ммоль), метил-(S)-1-((S,3S,5S)-3-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)-2-азабцикло[3.1.0]гексан-2-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (350 мг, 0,91 ммоль), тетраакс(трифенилфосфин)палладия(0) (53 мг, 0,04 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (67 мг, 0,07 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтана (11,0 мл) и диметилформамида (1,9 мл) добавляли раствор карбоната калия (2M в воде, 1,37 мл, 2,7 ммоль). Полученную смесь дегазировали, а затем нагревали до 85°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный

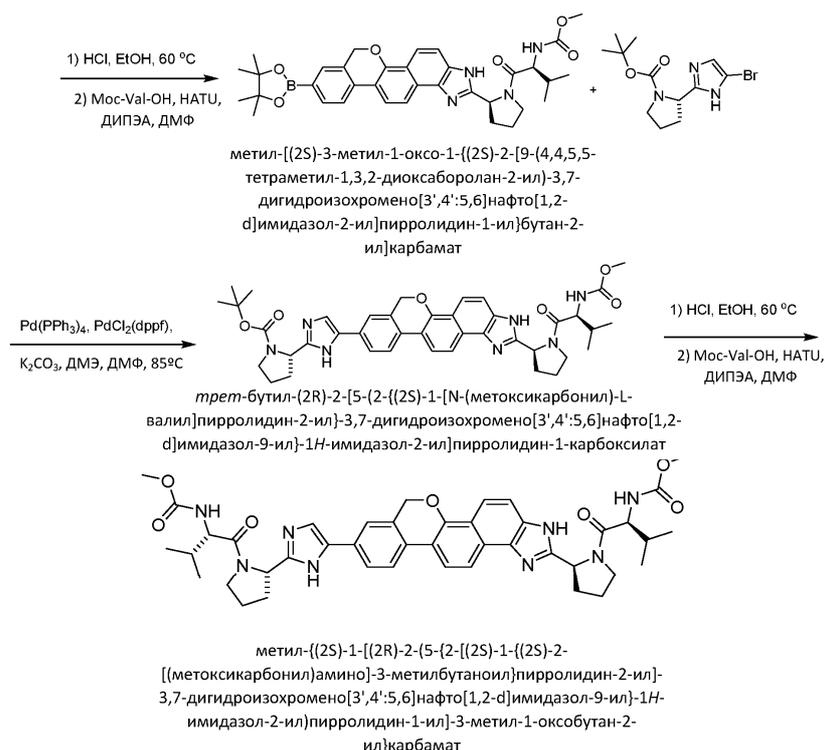
остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)-5H-нафто[с,g]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (271 мг, 38%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₄H₅₁N₇O₇: 789,92; наблюдали [M+]⁺: 790,76.

Метил-{2-[2-{9-[2-(2-{[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-5-ил]-1,1-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил}-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамат.

Раствор (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)-5H-нафто[с,g]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (196 мг, 0,25 ммоль), этанола (3 мл) и концентрированной HCl (1 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (6 мл). Раствор концентрировали и к продукту добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (69 мг, 0,33 ммоль) и COMU (124 мг, 0,29 ммоль) в ДМФ (4 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (130 мкл, 0,76 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакцию смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 45% ACN/H₂O + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением метил-{2-[2-{9-[2-(2-{[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-5-ил]-1,1-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил}-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамата (84 мг, 39%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₉H₅₂N₈O₈: 880,99; наблюдали [M+]⁺: 882,09.

Пример LZ.





5-(2-Бром-5-хлорбензилокси)-3,4-дигидронафтален-1(2H)-он.

К раствору 5-гидрокси-1-тетралона (2,0 г, 12,3 ммоль) и 1-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензола (3,6 г, 12,7 ммоль) в диметилформамиде (125 мл) при перемешивании добавляли карбонат калия (3,5 г, 25,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 1 ч, а затем разбавляли этилацетатом (1 л). Органический слой три раза промывали водой и один раз солевым раствором. Затем органический слой сушили с сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. К полученному маслу добавляли метанол (100 мл) и суспензию перемешивали в течение 30 мин. 5-(2-Бром-5-хлорбензилокси)-3,4-дигидронафтален-1(2H)-он (4,25 г, 94% выход) выделяли путем фильтрования.

8-Хлор-2,3,4,6-тетрагидро-1H-дibenзо[с,h]хромен-1-он.

В колбу, содержащую пивалат палладия(II) (68 мг, 0,22 ммоль), три(4-фторфенил)фосфин (70 мг, 0,22 ммоль), пивалевую кислоту (135 мг, 1,3 ммоль) и карбонат калия (1,83 г, 13,1 ммоль), добавляли раствор 5-(2-бром-5-хлорбензилокси)-3,4-дигидронафтален-1(2H)-она (1,61 г, 4,4 ммоль) в диметилацетамиде (23 мл). Колбу вакуумировали и заполняли аргоном 5 раз, а затем перемешивали в атмосфере аргона при 60 °C в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали непосредственно в колонку с силикагелем и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (гексан/ДХМ) с получением 8-хлор-2,3,4,6-тетрагидро-1H-дibenзо[с,h]хромен-1-она (1,22 г, 97% выход) в виде беловатого твердого вещества.

2-Бром-8-хлор-2,3,4,6-тетрагидро-1H-дibenзо[с,h]хромен-1-он.

К смеси 8-хлор-2,3,4,6-тетрагидро-1H-дibenзо[с,h]хромен-1-она (2,58 г, 9,1 ммоль) в хлороформе (9,1 мл) и этилацетата (9,1 мл) добавляли бромид меди(II) (4,65 г, 19,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 5 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли дихлорметаном, дважды промывали 5:1 раствором насыщенного водного хлорида аммония и водного гидроксида аммония (~28%) и один раз промывали водой. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (гексан/ДХМ) с получением 2-бром-8-хлор-2,3,4,6-тетрагидро-1H-дibenзо[с,h]хромен-1-она (2,45 г, 75% выход).

(2S)-1-трет-Бутил-2-(8-хлор-1-оксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-дibenзо[с,h]хромен-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат.

К раствору 2-бром-8-хлор-2,3,4,6-тетрагидро-7H-дibenзо[с,h]хромен-1-она (1,05 г, 2,9 ммоль) и Вос-Pro-OH (1,75 г, 8,1 ммоль) в ацетонитриле (9,0 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,5 мл, 8,7 ммоль). Раствор перемешивали в атмосфере аргона при 50 °C в течение 2 ч. Дополнительно добавляли Вос-Pro-OH (620 мг, 2,9 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,5 мл, 2,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили с сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии и продукт (2S)-1-трет-бутил-2-(8-хлор-1-оксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-дibenзо[с,h]хромен-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат выделяли в виде смеси диастереомеров (0,99 г, 69% выход).

трет-Бутил-(2S)-2-(9-хлор-3,4,5,7-тетрагидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирро-

лидин-1-карбоксилат.

К раствору (2S)-1-трет-бутил-2-(8-хлор-1-оксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-дibenzo[с,h]-хромен-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,2 г, 4,4 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли ацетат аммония (7 г, 91 ммоль). Реакционную смесь энергично нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили с сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-(2S)-2-(9-хлор-3,4,5,7-тетрагидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,13 г, 54% выход), а также восстановленного (2S)-1-трет-бутил-2-(8-хлор-1-оксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-дibenzo[с,h]-хромен-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (0,8 г, 36%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₂₇H₂₈N₃O₃: 477,98; наблюдали [M+1]⁺: 478,54.

трет-Бутил-(2S)-2-(9-хлор-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения трет-бутил-(2S)-2-(9-хлор-3,4,5,7-тетрагидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,43 г, 3,0 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли оксид марганца(IV) (15 г, 198 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, а затем фильтровали через целит. MnO₂ тщательно промывали дихлорметаном и объединенный фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-(2S)-2-(9-хлор-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,37 г, 96% выход). Данный продукт применяли без дополнительной очистки.

трет-Бутил-(2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-(2S)-2-(9-хлор-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,4 г, 2,9 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли бис(пинаколато)дифторборон (1,5 г, 5,9 ммоль), трис(добензилиденацетон)палладий(0) (110 мг, 0,12 ммоль), X-Phos (145 мг, 0,30 ммоль) и ацетат калия (870 мг, 8,9 ммоль). Смесь дегазировали потоком аргона в течение 10 мин. Дегазированную реакционную смесь нагревали в атмосфере аргона до 90°C в течение 2,5 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили с сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (ДХМ/ЕtОAc) с получением трет-бутил-(2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, 90% выход).

Метил-[(2S)-3-метил-1-оксо-1-{(2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил}бутан-2-ил]карбамат.

Раствор трет-бутил-(2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (0,98 г, 1,7 ммоль), концентрированной HCl (2 мл) и этанола (20 мл) нагревали до 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в минимальном количестве метанола. Добавляли равный объем дихлорметана и раствор снова концентрировали. К полученному остатку добавляли дихлорметан и концентрировали еще два раза. Полученный неочищенный продукт растворяли в диметилформамиде (17 мл). К данному раствору добавляли (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (455 мг, 2,6 ммоль), NATU (955 мг, 2,5 ммоль) и диизопропилэтиламин (3 мл, 17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой (×2) и соевым раствором, сушили с сульфатом магния и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения метил-[(2S)-3-метил-1-оксо-1-{(2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил}бутан-2-ил]карбамата (780 мг, 72% выход после 2 стадий).

трет-Бутил-(2R)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил}-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат.

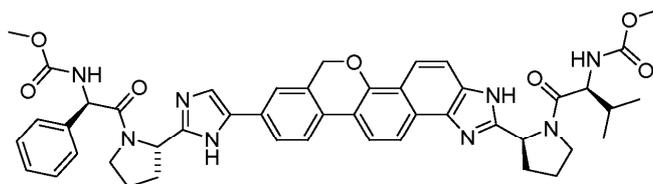
Смесь пентациклического промежуточного соединения метил-[(2S)-3-метил-1-оксо-1-{(2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил}бутан-2-ил]карбамата (780 мг, 1,3 ммоль), (S)-трет-бутил-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (450 мг, 1,4 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (30 мг, 0,03 ммоль), PdCl₂(dppf) (60 мг, 0,08 ммоль), 2 M водного раствора карбоната калия (1,9 мл, 3,9 ммоль), диметоксиэтана (10 мл) и диметилформамида (2 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой и соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/MeOH) с получением промежуточного соединения трет-бутил-(2R)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил}-3,7-

дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (390 мг, 43% выход).

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

Смесь промежуточного соединения трет-бутил-(2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил]-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (390 мг, 0,53 ммоль), концентрированной HCl (2 мл) и этанола (10 мл) нагревали до 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в минимальном количестве метанола. Добавляли равный объем дихлорметана и раствор снова концентрировали. К полученному остатку добавляли дихлорметан и концентрировали еще два раза. Одну половину неочищенного продукта (~0,27 ммоль) растворяли в диметилформамиде (2,5 мл). К данному раствору добавляли (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (66 мг, 0,38 ммоль), NATU (140 мг, 0,37 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,48 мл, 2,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем разбавляли ацетонитрилом (2 мл) и метанолом (2 мл). К данному раствору добавляли десять капель 5M водного раствора NaOH и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и органический слой промывали водой и соевым раствором. Объединенные водные промывочные растворы три раза экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 45% ACN/H₂O + 0,1% ТФК) с получением метил-{(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (140 мг, 67% выход после 2 стадий). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₃H₅₀N₈O₇: 790,91; наблюдали [M+1]⁺: 791,71.

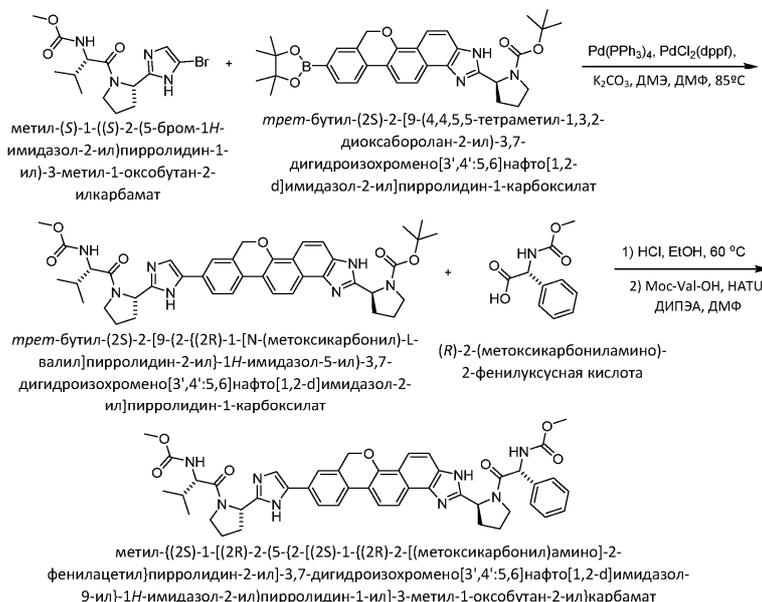
Пример МА.



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

Указанное соединение получали аналогично способу для метил-{(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата, заменяя (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислотой (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту и применяя COMU вместо NATU на конечной стадии связывания амида. ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; наблюдали [M+1]⁺: 825,72.

Пример МВ.



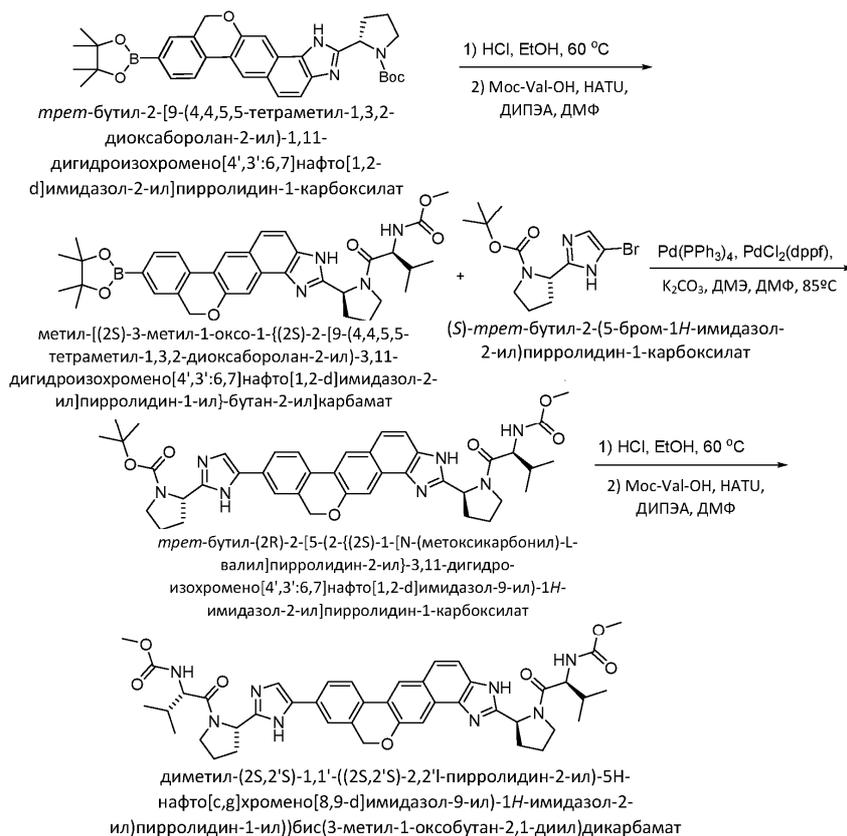
трет-Бутил-(2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-(2S)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (450 мг, 0,79 ммоль), метил-(S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (325 мг, 0,87 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (30 мг, 0,02 ммоль), PdCl₂(dppf) (35 мг, 0,05 ммоль), 2M водного раствора карбоната калия (1,2 мл, 2,4 ммоль), диметоксиэтана (6,8 мл) и диметилформамида (1,2 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/MeOH) с получением трет-бутил-(2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (270 мг, 46% выход).

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

Смесь трет-бутил-(2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (270 мг, 0,37 ммоль), концентрированной HCl (1,5 мл) и этанола (8 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в минимальном количестве метанола. Добавляли равный объем дихлорметана и раствор снова концентрировали. К полученному остатку добавляли дихлорметан и концентрировали еще два раза. Неочищенный продукт растворяли в 5:1 смеси дихлорметан/диметилформамид (3,8 мл). К данному раствору добавляли (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусную кислоту (96 мг, 0,46 ммоль), COMU (190 мг, 0,44 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,20 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом (2 мл) и метанолом (2 мл). К данному раствору добавляли десять капель 5M водного раствора NaOH и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и органический слой промывали водой и солевым раствором. Объединенные водные промывочные растворы три раза экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 45% ACN/H₂O + 0,1% ТФК) с получением метил-((2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил}пирролидин-2-ил)-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (155 мг, 51% выход после 2 стадий). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; наблюдали [M+1]⁺: 825,67.

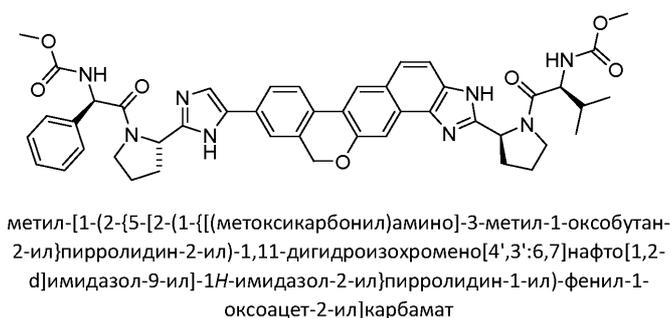
Пример МС.



Диметил-(2S,2'S)-1,1'-[(2S,2'S)-2,2'И-пирролидин-2-ил]-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил))бис(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат

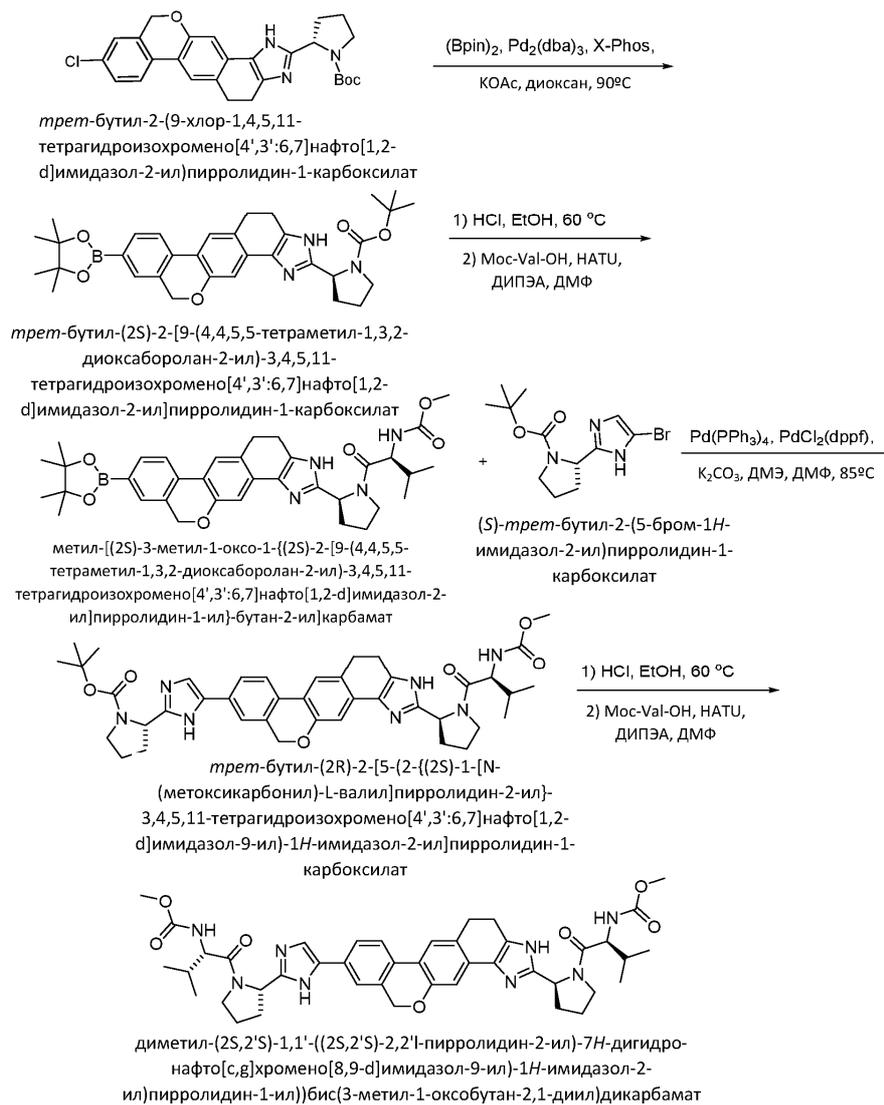
Указанное соединение получали аналогично способу для метил-[(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[1-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамата, заменяя 7-гидрокси-1-тетралон 5-гидрокси-1-тетралон на первой стадии способа. Все реакции в синтезе привели к получению аналогичных выходов продуктов, как и для синтеза метил-[(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[1-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамата. ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₃H₅₀N₈O₇: 790,91; наблюдали [M+1]⁺: 791,6.

Пример MD.



Указанное соединение получали аналогично способу для диметил-(2S,2'S)-1,1'-[(2S,2'S)-2,2'И-пирролидин-2-ил]-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил))бис(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамата, заменяя (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислотой (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту и применяя COMU вместо HATU на конечной стадии связывания амида. ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; наблюдали [M+1]⁺: 825,67.

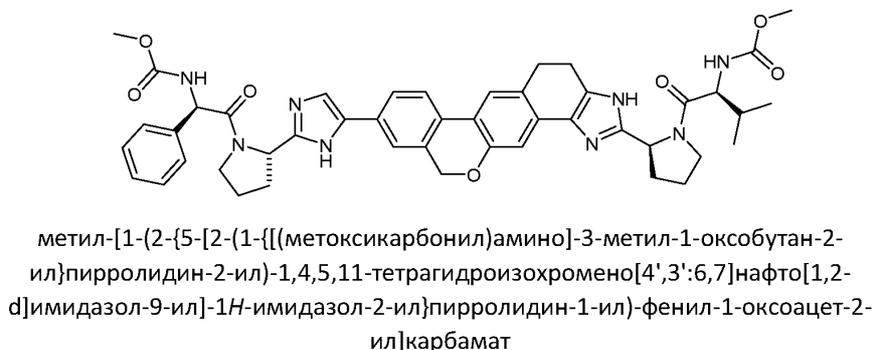
Пример МЕ.



Диметил-(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'1-пирролидин-2-ил)-7H-дигидронафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)бис(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат.

Указанное соединение получали аналогично способу для диметил-(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'1-пирролидин-2-ил)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)бис(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамата, минуя окисление трет-бутил-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата при помощи MnO_2 . ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_7$: 792,40; наблюдали $[\text{M}+1]^+$: 793,69.

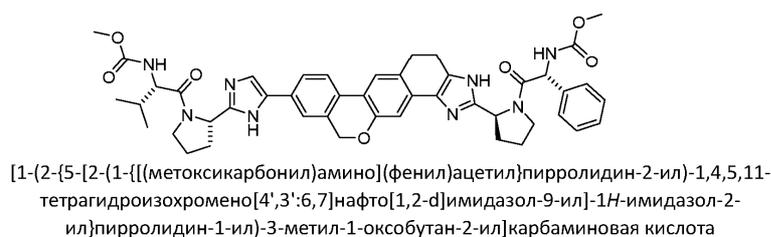
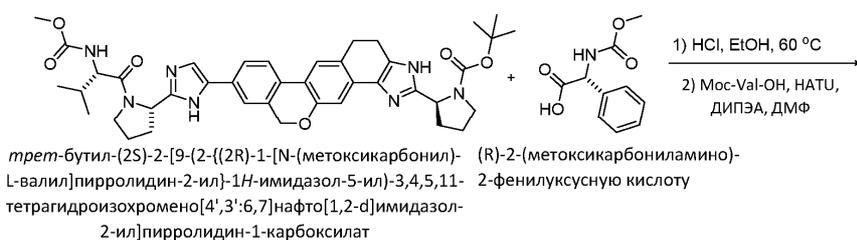
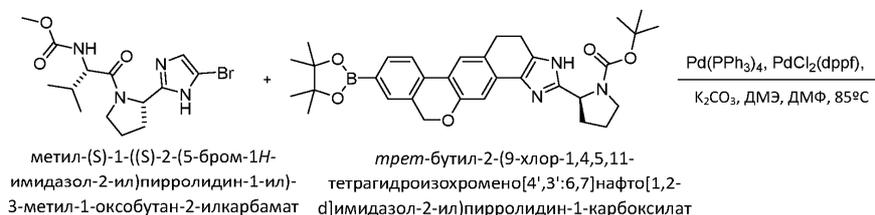
Пример MF.



Метил-[1-(2-{5-[2-(1-{{(метоксикарбонил)амино}-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пирролидин-2-ил]-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил}пирролидин-1-ил)фенил-1-оксоацет-2-ил]карбамат.

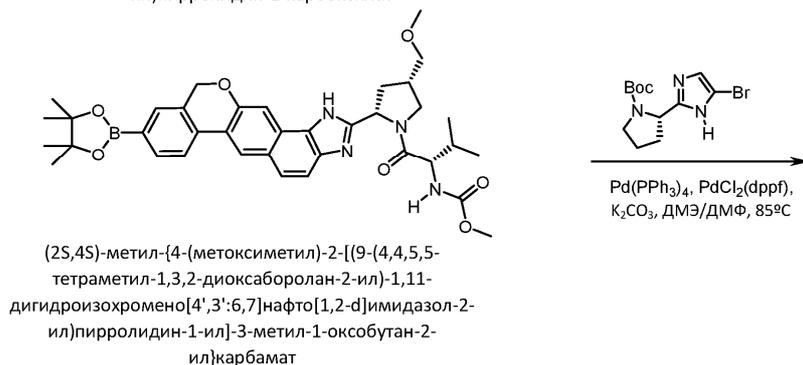
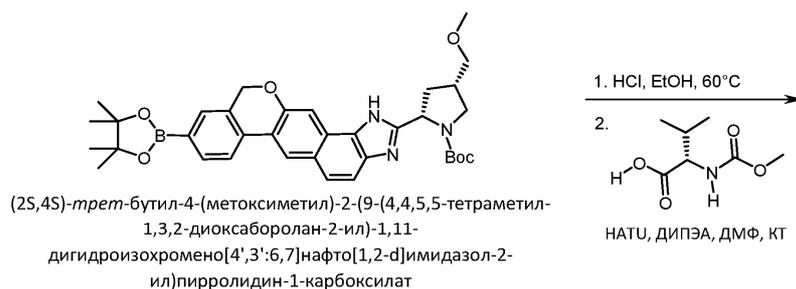
Указанное соединение получали аналогично способу для диметил-(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-пирролидин-2-ил)-7Н-дигидронафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-9-ил)-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)бис(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамата, заменяя (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислотой (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту и применяя COMU вместо HATU на конечной стадии связывания амида. ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₆H₅₀N₈O₇: 826,94; наблюдали [M+1]⁺: 827,71.

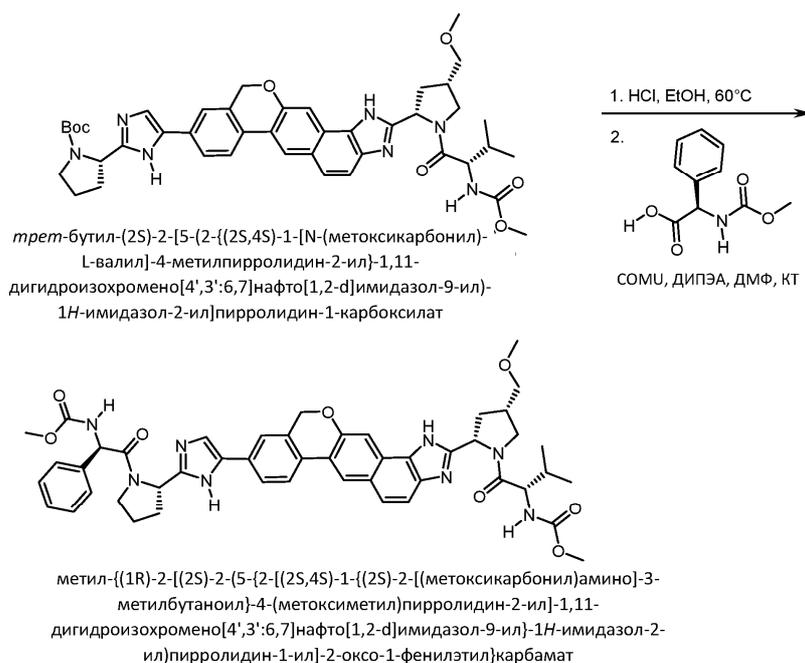
Пример MG.



Указанное соединение получали аналогично способу для метил-{(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил]пирролидин-2-ил]-3,7-дигидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата, заменяя *tert*-бутил-(2S)-2-[9-(2-{(2R)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)-3,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилатом *tert*-бутил-(2S)-2-[9-(2-{(2R)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил}-1H-имидазол-5-ил)-3,4,5,11-тетрагидроизохромено[3',4':5,6]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат. ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₆H₅₀N₈O₇: 826,94; наблюдали [M+1]⁺: 827,64.

Пример MM.





(2S,4S)-Метил-4-(метоксиметил)-2-[(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

Раствор (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (424 мг, 0,69 ммоль), этанола (6 мл) и концентрированной HCl (2 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (10 мл). Раствор концентрировали и к указанному продукту добавляли раствор 2-метоксикарбониламино-3-метилбутановой кислоты (152 мг, 0,86 ммоль) и HATU (303 мг, 0,79 ммоль) в ДМФ (6 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (360 мкл, 2,08 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакцию смесь разбавляли этилацетатом, промывали 5% раствором NaHCO₃, водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и сушили в вакууме с получением (2S,4S)-метил-4-(метоксиметил)-2-[(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамата.

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

К раствору (2S,4S)-метил-4-(метоксиметил)-2-[(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамата (0,69 ммоль), (S)-трет-бутил-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (220 мг, 0,69 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (24 мг, 0,02 ммоль) и дихлор-[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (31 мг, 0,04 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтана (6,0 мл) и диметилформаида (1,0 мл) добавляли раствор карбоната калия (2M в воде, 1,04 мл, 2,0 ммоль). Полученную смесь дегазировали, а затем нагревали до 85°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (145 мг, 27%).

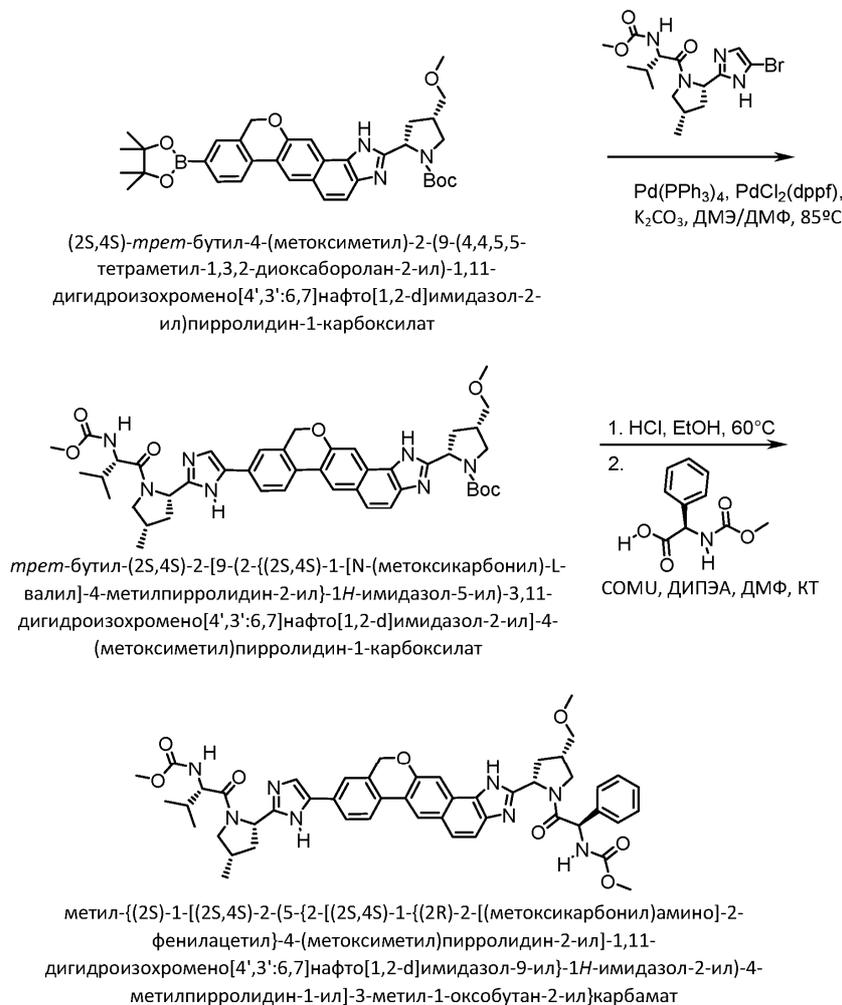
Метил-((1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил)карбамат.

Раствор трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (145 мг, 0,18 ммоль), этанола (3 мл) и концентрированной HCl (1 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (6 мл). Раствор концентрировали и к продукту добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (51 мг, 0,24 ммоль) и COMU (92 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (3 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (100 мкл, 0,56 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакцию смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи препаративной обращено-

фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 43% АСН/Н₂O + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением метил-{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата (68 мг, 39%). МС (ЭСИ) m/z 870 [M+H]⁺.

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

Пример MN.



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

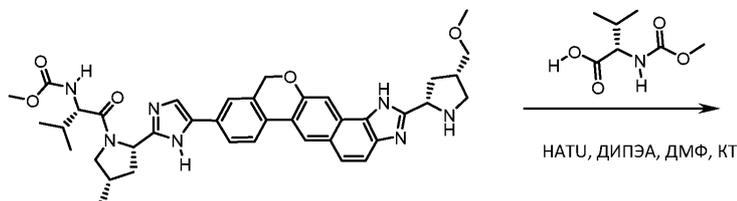
К раствору (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (438 мг, 0,72 ммоль), метил-(S)-1-((2S,4S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (276 мг, 0,72 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (41 мг, 0,04 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (52 мг, 0,07 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтана (8,6 мл) и диметилформамида (1,5 мл) добавляли раствор карбоната калия (2M в воде, 1,07 мл, 2,15 ммоль). Полученную смесь дегазировали, а затем нагревали до 85°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-3,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (182 мг, 32%).

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

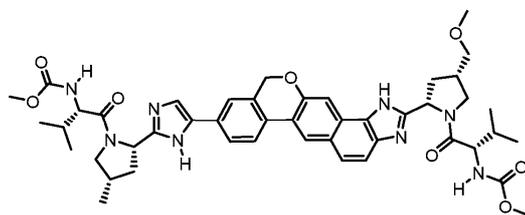
Раствор трет-бутил-(2*S*,4*S*)-2-[9-(2-((2*S*,4*S*)-1-[*N*-(метоксикарбонил)-*L*-валил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (182 мг, 0,18 ммоль), этанола (3 мл) и концентрированной HCl (1 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (6 мл). Раствор концентрировали и к продукту добавляли раствор (*R*)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (47 мг, 0,23 ммоль) и COMU (85 мг, 0,2 ммоль) в ДМФ (3 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (90 мкл, 0,52 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 49% ACN/H₂O + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением метил-{(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*R*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-9-ил}-1*H*-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (32 мг, 39%). МС (ЭСИ) *m/z* 884 [M + H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,70 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 8 Гц), 8,08 (s, 1H), 7,90 - 7,64 (m, 6H), 7,34 - 7,31 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 5,47 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 5,28 - 5,25 (m, 3H), 5,05 - 5,01 (m, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 3H), 3,67 - 3,15 (m, 15H), 2,51 - 2,46 (m, 4H), 1,95 - 1,92 (m, 2H), 1,82 - 1,76 (m, 1H), 1,10 (d, 3H, J = 6 Гц), 0,75 (dd, 6H, J = 6,8 Гц, J = 14 Гц).

Пример МО.



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



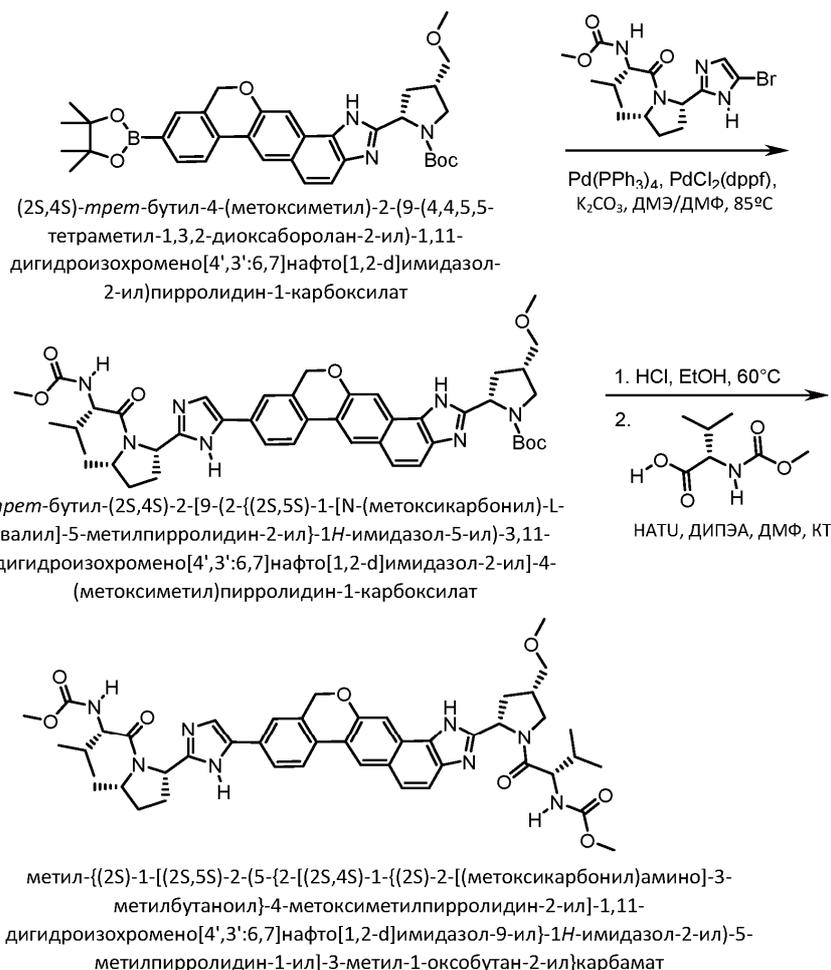
метил-{(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-4-метоксиметилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-9-ил}-1*H*-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

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

К раствору метил-{(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,4*S*)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-9-ил}-1*H*-имидазол-2-ил)-4-(метил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (57 мг, 0,08 ммоль), 2-метоксикарбониламино-3-метилбутановой кислоты (19 мг, 0,1 ммоль), HATU (303 мг, 0,79 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли диизопропилэтиламин (43 мкл, 0,24 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали 5% раствором NaHCO₃, водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 43% ACN/H₂O + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением метил-{(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-4-метоксиметилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-9-ил}-1*H*-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (13 мг, 19%). МС (ЭСИ) *m/z* 850 [M + H]⁺.

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

Пример МР.



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

К раствору (2*S*,4*S*)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (217 мг, 0,35 ммоль), метил-(*S*)-1-((2*S*,5*S*)-2-(5-бром-1*H*-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (170 мг, 0,39 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (21 мг, 0,02 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (26 мг, 0,04 ммоль) в смеси 1,2-диметоксэтана (4,3 мл) и диметилформамида (0,75 мл) добавляли раствор карбоната калия (2*M* в воде, 0,53 мл, 1,06 ммоль). Полученную смесь дегазировали, а затем нагревали до 85°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением трет-бутил-(2*S*,4*S*)-2-[9-(2-((2*S*,5*S*)-1-[*N*-(метоксикарбонил)-*L*-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (110 мг, 39%).

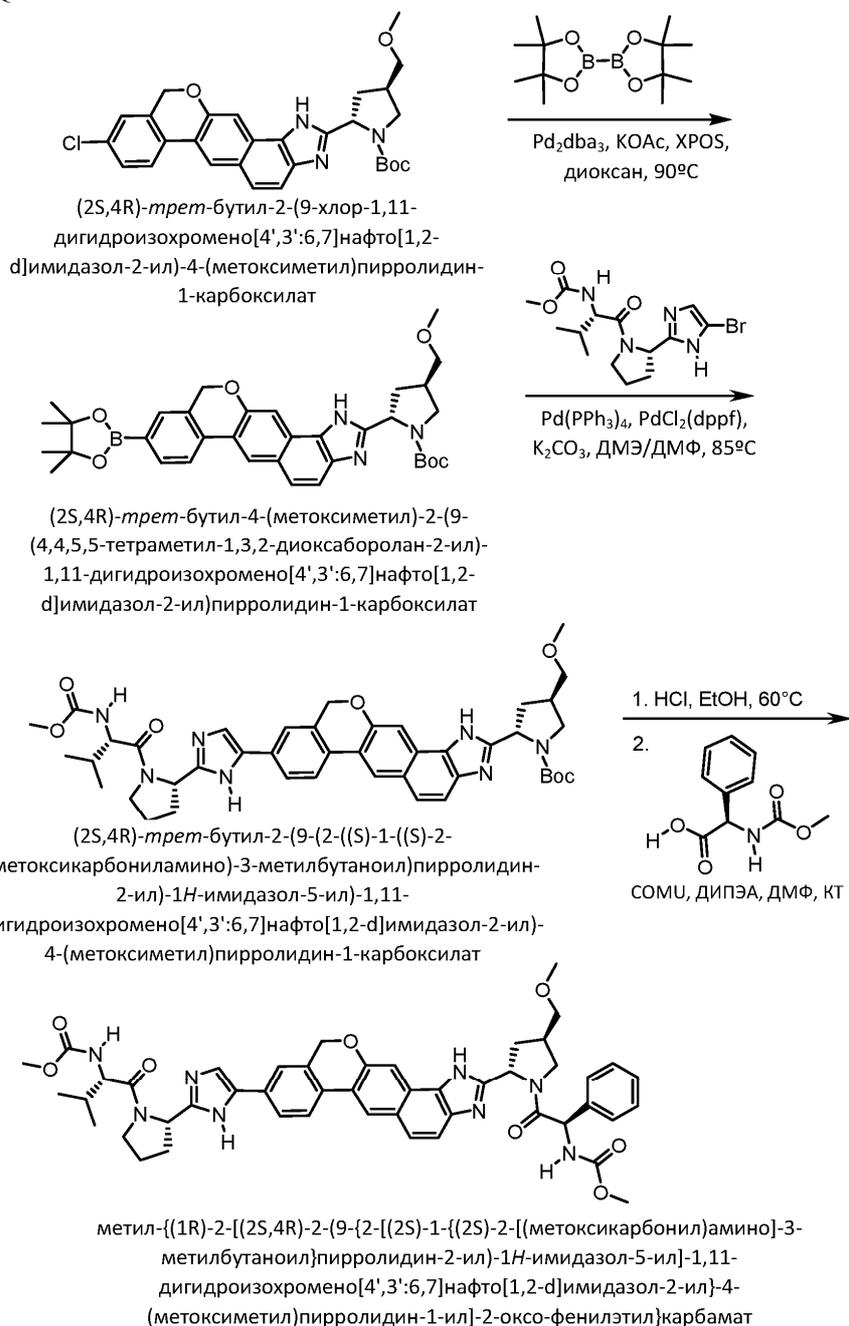
Метил-((2*S*)-1-((2*S*,5*S*)-2-(5-{2-((2*S*,4*S*)-1-((2*S*)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-4-метоксиметилпирролидин-2-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-9-ил)-1*H*-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат.

Раствор трет-бутил-(2*S*,4*S*)-2-[9-(2-((2*S*,5*S*)-1-[*N*-(метоксикарбонил)-*L*-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (108 мг, 0,14 ммоль), этанола (2 мл) и концентрированной HCl (0,7 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (10 мл). Раствор концентрировали и к продукту добавляли раствор 2-метоксикарбониламино-3-метилбутановой кислоты (31 мг, 0,18 ммоль) и НАТУ (60 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (2 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (70 мкл, 0,41 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали 5% раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали при помощи препа-

ративной обращено-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 43% ACN/H₂O + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-4-метоксиметилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамата (52 мг, 45%). МС (ЭСИ) m/z 850 [M + H]⁺.

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

Пример MQ.



(2S,4R)-*tert*-Бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

Дегазированную смесь (2S,4R)-*tert*-бутил-2-(9-хлор-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (335 мг, 0,64 ммоль), бис(пинаколато)диборона (246 мг, 0,96 ммоль), ацетата калия (190 мг, 1,9 ммоль), трис(дибензилиденэацетон)палладия (24 мг, 0,02 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (31 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (3,3 мл) нагревали до 90°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой

и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2S,4R)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (379 мг, 96%).

(2S,4R)-трет-Бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

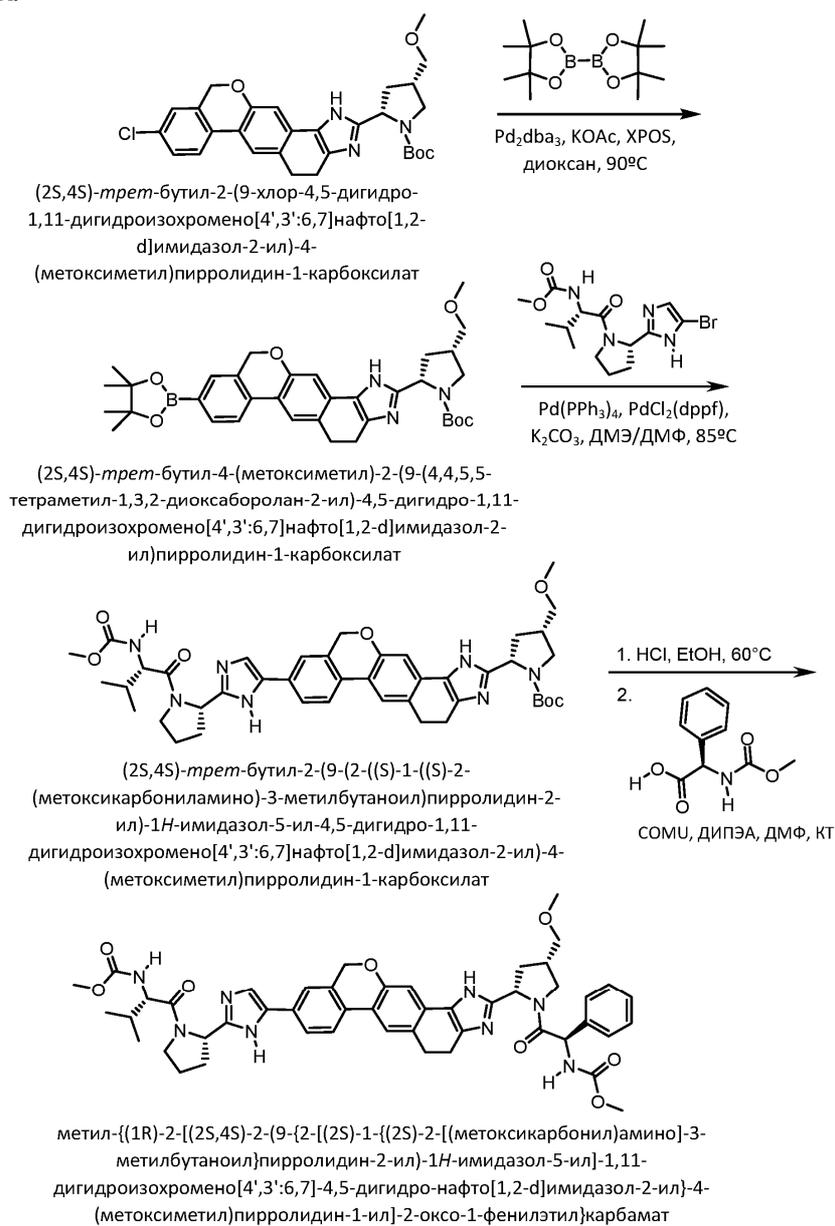
К раствору (2S,4R)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (299 мг, 0,49 ммоль), метил-(S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (217 мг, 0,58 ммоль), тетраакс(трифенилфосфин)палладия(0) (28 мг, 0,02 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (35 мг, 0,04 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтана (4,3 мл) и диметилформамида (0,75 мл) добавляли раствор карбоната калия (2M в воде, 0,73 мл, 1,46 ммоль). Полученную смесь дегазировали, а затем нагревали до 85°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2S,4R)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (170 мг, 45%).

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

Раствор (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (170 мг, 0,22 ммоль), этанола (3 мл) и концентрированной HCl (1 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (6 мл). Раствор концентрировали и к продукту добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (59 мг, 0,28 ммоль) и COMU (108 мг, 0,25 ммоль) в ДМФ (3 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (110 мкл, 0,66 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 44% ACN/ H_2O + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением метил-{(1R)-2-[(2S,4R)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил}-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксофенилэтил} карбамата (67 мг, 35%). МС (ЭСИ) m/z 870 [M + H]⁺.

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

Пример MR.



(2S,4S)-трет-Бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

Дегазированную смесь (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигидро-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (322 мг, 0,61 ммоль), бис(пинаколато)диборона (235 мг, 0,92 ммоль), ацетата калия (182 мг, 1,9 ммоль), трис(добензилиденацетон)палладия (23 мг, 0,02 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (29 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (3,3 мл) нагревали до 90°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (267 мг, 70%).

(2S,4S)-трет-Бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-4,5-дигидро-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5-дигидро-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (267 мг, 0,52 ммоль), метил-(S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (195 мг, 0,52 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (25 мг, 0,02 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (32 мг, 0,04 ммоль) в смеси 1,2-

диметоксиэтана (4,3 мл) и диметилформаида (0,75 мл) добавляли раствор карбоната калия (2М в воде, 0,65 мл, 1,3 ммоль). Полученную смесь дегазировали, а затем нагревали до 85°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1Н-имидазол-5-ил-4,5-дигидро-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (75 мг, 22%).

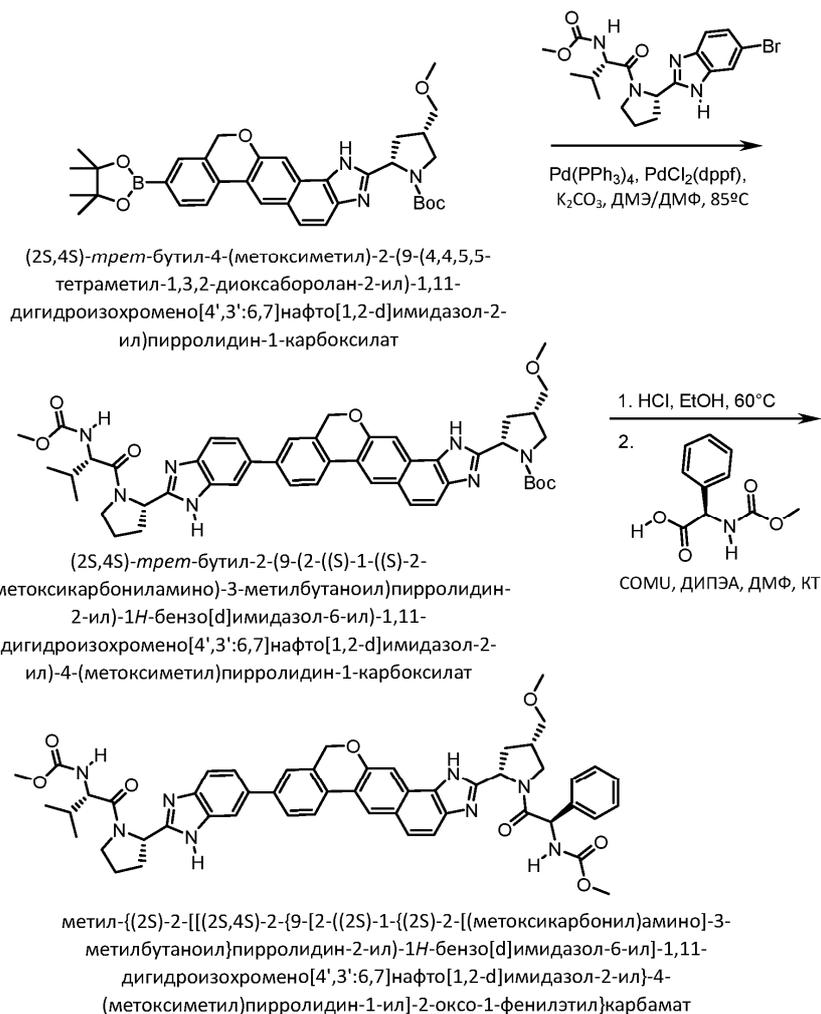
Метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил)-1Н-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]-4,5-дигидронафто[1,2-d]имидазол-2-ил}-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамат.

Раствор (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1Н-имидазол-5-ил-4,5-дигидро-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (75 мг, 0,09 ммоль), этанола (2 мл) и концентрированной HCl (0,6 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (6 мл). Раствор концентрировали и к продукту добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (26 мг, 0,13 ммоль) и СОМУ (47 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (2 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (50 мкл, 0,29 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 44% ACN/H₂O + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил)-1Н-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]-4,5-дигидронафто[1,2-d]имидазол-2-ил}-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамата (15 мг, 18%).

МС (ЭСИ) m/z 872 [M + H]⁺.

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

Пример MS.



(2S,4S)-трет-Бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (2S,4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (400 мг, 0,85 ммоль), метил-(S)-1-((S)-2-(6-бром-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (360 мг, 0,85 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (38 мг, 0,03 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (48 мг, 0,07 ммоль) в смеси 1,2-диметоксизтана (8,0 мл) и диметилформамида (1,4 мл) добавляли раствор карбоната калия (2M в воде, 0,98 мл, 1,96 ммоль). Полученную смесь дегазировали, а затем нагревали до 85°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (156 мг, 29%).

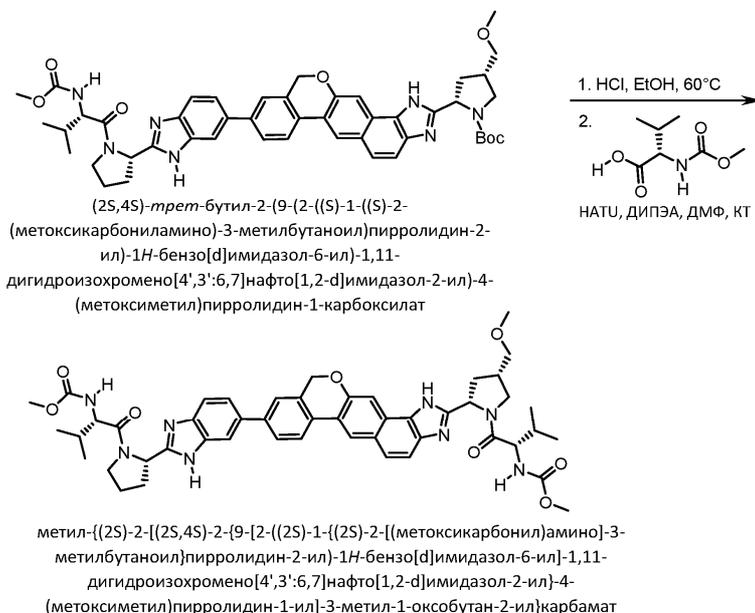
Метил-{(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил]-1,11-дигидроизохромено [4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил]карбамат.

Раствор (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (156 мг, 0,18 ммоль), этанола (3 мл) и концентрированной HCl (1 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (6 мл). Раствор концентрировали и к продукту (90 мг, 0,12 ммоль) добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (34 мг, 0,16 ммоль) и СОМУ (61 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (2 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (60 мкл, 0,37

ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 49% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением метил-{(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамата (62 мг, 56%). МС (ЭСИ) m/z 920 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

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

Пример МТ.

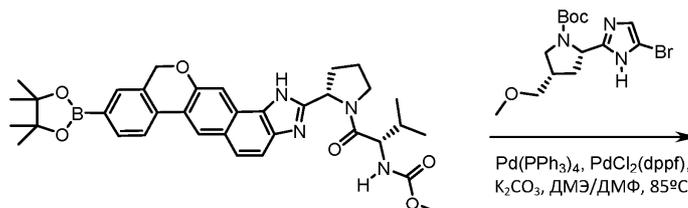


Метил-{(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамата (62 мг, 56%). МС (ЭСИ) m/z 920 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

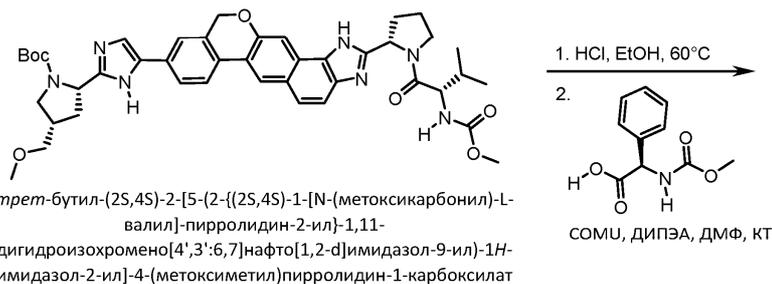
Раствор (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-[2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (156 мг, 0,18 ммоль), этанола (3 мл) и концентрированной HCl (1 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (6 мл). Раствор концентрировали и к продукту (68 мг, 0,09 ммоль) добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (21 мг, 0,12 ммоль) и COMU (41 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (1 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (50 мкл, 0,28 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 44% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением метил-{(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамата (32 мг, 40%). МС (ЭСИ) m/z 886 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

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

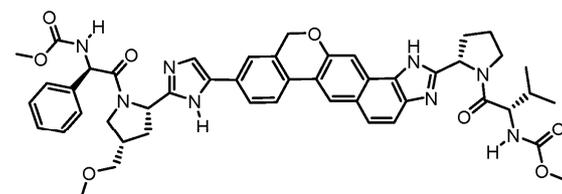
Пример МУ.



(2S)-метил-2-[(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат



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



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

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

К раствору (2S)-метил-2-[(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (460 мг, 0,74 ммоль), (2S,4S)-трет-бутил-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,61 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (35 мг, 0,03 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (45 мг, 0,06 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтана (9,0 мл) и диметилформамида (1,5 мл) добавляли раствор карбоната калия (2M в воде, 0,92 мл, 1,84 ммоль). Полученную смесь дегазировали, а затем нагревали до 85°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (123 мг).

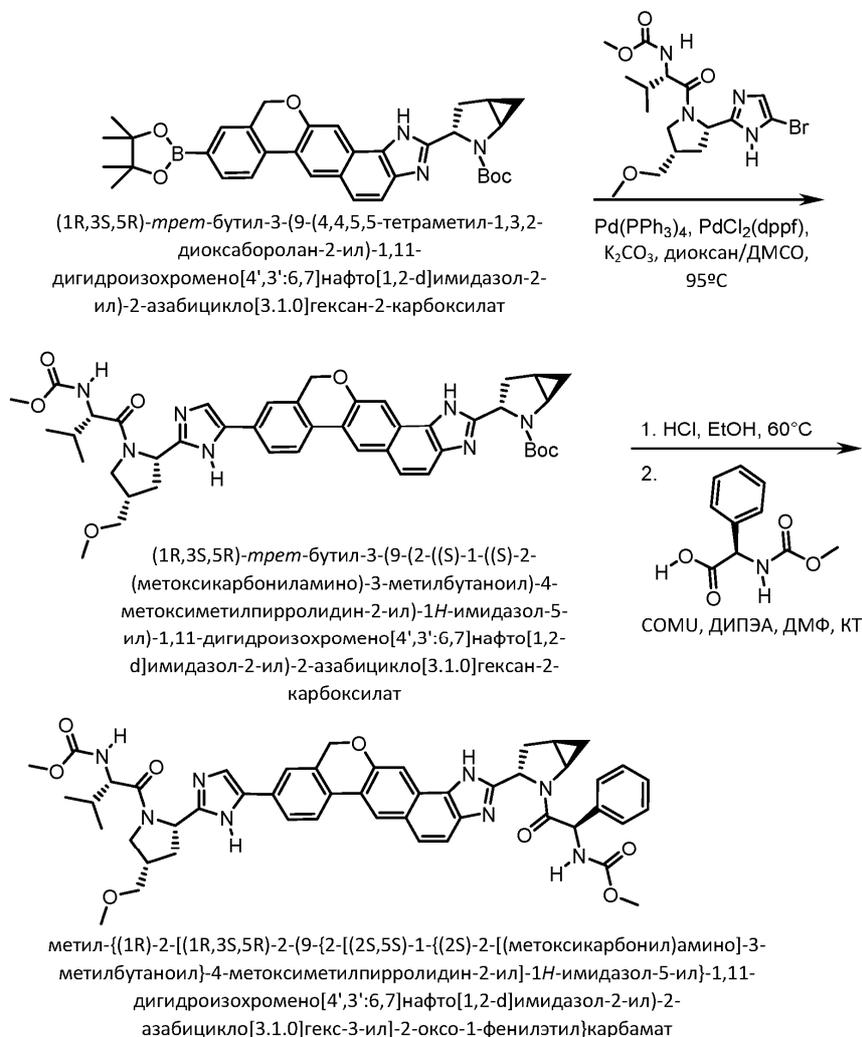
Метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-(2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил)-пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил)карбамат.

Раствор трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (122 мг, 0,16 ммоль), этанола (3 мл) и концентрированной HCl (1 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (3 мл). Раствор концентрировали и к продукту добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (43 мг, 0,2 ммоль) и COMU (77 мг, 0,18 ммоль) в ДМФ (3 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (80 мкл, 0,37 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 44% ACN/H₂O + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали.

рвали с получением метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата (60 мг, 44%). МС (ЭСИ) m/z 870 $[M+H]^+$.

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

Пример MV.



(1R,3S,5R)-трет-Бутил-3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-4-метоксиметилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат.

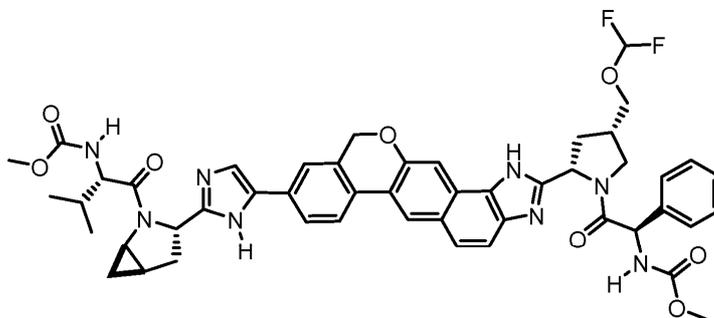
К раствору (1R,3S,5R)-трет-бутил-3-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (213 мг, 0,37 ммоль), метил-(S)-1-((2S,4S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (142 мг, 0,31 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (35 мг, 0,03 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (22 мг, 0,03 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (3,0 мл) и диметилсульфоксида (3,0 мл) добавляли раствор карбоната калия (2M в воде, 0,46 мл, 0,9 ммоль). Полученную смесь дегазировали, а затем нагревали до 95°C в атмосфере аргона в течение 7 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (1R,3S,5R)-трет-бутил-3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-4-метоксиметилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (101 мг, 42%).

Метил-{(1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-3-метилбутаноил)-4-метоксиметилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат.

Раствор (1R,3S,5R)-трет-бутил-3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-4-метоксиметилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (101 мг, 0,16 ммоль), этанола (3 мл) и концентрированной HCl (1 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (3 мл). Раствор концентрировали и к продукту добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (35 мг, 0,17 ммоль) и COMU (63 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (3 мл). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (70 мкл, 0,38 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, градиент 15%, 44% ACN/H₂O + 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением метил-{(1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-4-метоксиметилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата (71 мг, 63%). МС (ЭСИ) m/z 882 [M+H]⁺.

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

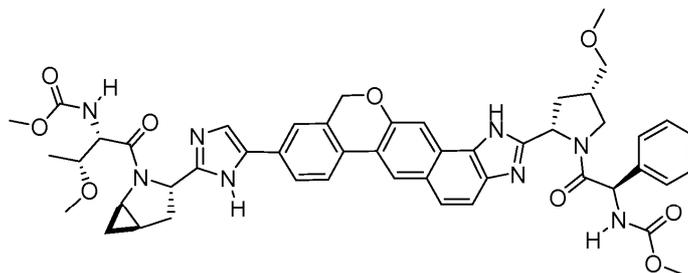
Пример MW.



метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(1R,3S,5R)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(диформетокси)метилпирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат

Указанное соединение синтезировали с применением условий, описанных в примере ОО, заменяя соответствующими (1R,3S,5R)-2-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислотой и (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((диформетокси)метил)пирролидин-2-карбоновой кислотой в зависимости от конкретного случая. МС (ЭСИ) m/z 918 [M + H]⁺.

Пример MX.

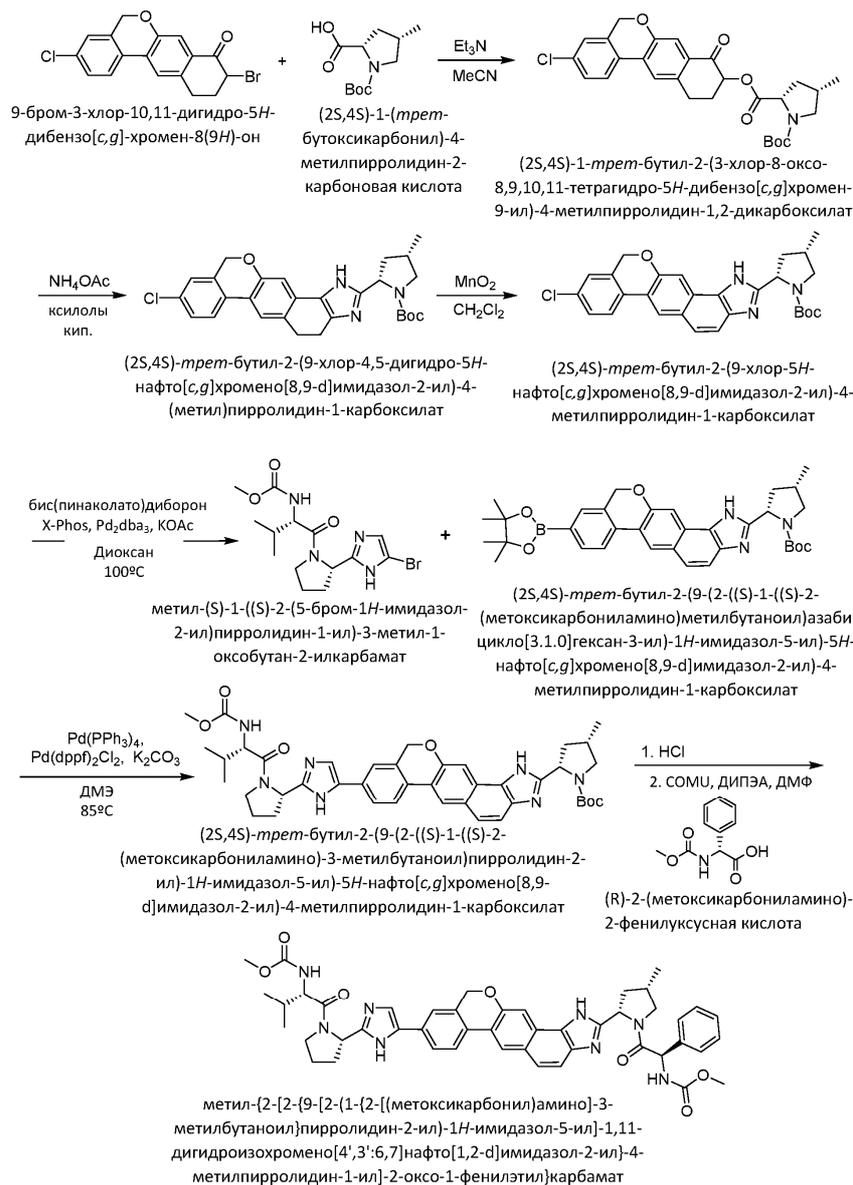


метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(1R,3S,5R)-1-{(2S,3S)-3-метокси-2-[(метоксикарбонил)амино]бутаноил}-5-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(диформетокси)метилпирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат

Указанное соединение синтезировали с применением условий, описанных в примере ОО, заменяя соответствующими (1R,3S,5R)-2-((2S,3S)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислотой и (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой в зависимости от конкретного случая.

МС (ЭСИ) m/z 898 [M+H]⁺.

Пример МУ.



(2S,4S)-1-трет-Бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,г]-хромен-9-ил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

К раствору 9-бром-3-хлор-10,11-дигидро-5H-дibenзо[с,г]-хромен-8(9H)-она (1,32 г, 3,63 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,36 ммоль) и ДИПЭА (0,7 мл, 3,99 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч раствор разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 10%, 40% EtOAc/гексан) с получением (2S,4S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,г]-хромен-9-ил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,31 г, 70%).

(2S,4S)-трет-Бутил-2-(9-хлор-4,5-дигидро-5H-нафто[с,г]-хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат.

(2S,4S)-1-трет-Бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,г]-хромен-9-ил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (1,31 г, 2,56 ммоль) добавляли ксилолы (25 мл) и ацетат аммония (3,95 г, 51,2 ммоль) и раствор нагревали до 136°C и перемешивали в течение ночи. На следующее утро раствор охлаждали до кт и разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 60%, 100% EtOAc/гексан) с получением (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигидро-5H-нафто[с,г]-хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (711 мг, 56%).

(2S,4S)-трет-Бутил-2-(9-хлор-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигидро-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метил)пирролидин-1-карбоксилата (935 мг, 1,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли MnO_2 (8,25 г, 95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, а затем фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали большим количеством CH_2Cl_2 и MeOH и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0%, 10% MeOH/EtOAc) с получением (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-хлор-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (692 мг, 74%).

(2S,4S)-трет-Бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)метилбутаноил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат.

(2S,4S)-трет-Бутил-2-(9-хлор-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (692 мг, 1,41 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли бис(пинаколато)дифторид (1,07 г, 4,23 ммоль), KOAc (415 мг, 4,23 ммоль), X-Phos (52 мг, 0,11 ммоль) и Pd_2dba_3 (26 мг, 0,03 ммоль). Раствор дегазировали N_2 в течение 10 мин, а затем нагревали до 100°C в течение 16 ч. Раствор охлаждали до кт, разбавляли EtOAc , промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , соевым раствором, сушили с MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (градиент 0%, 30% MeOH/EtOAc) с получением (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)метилбутаноил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (821 мг, колич.).

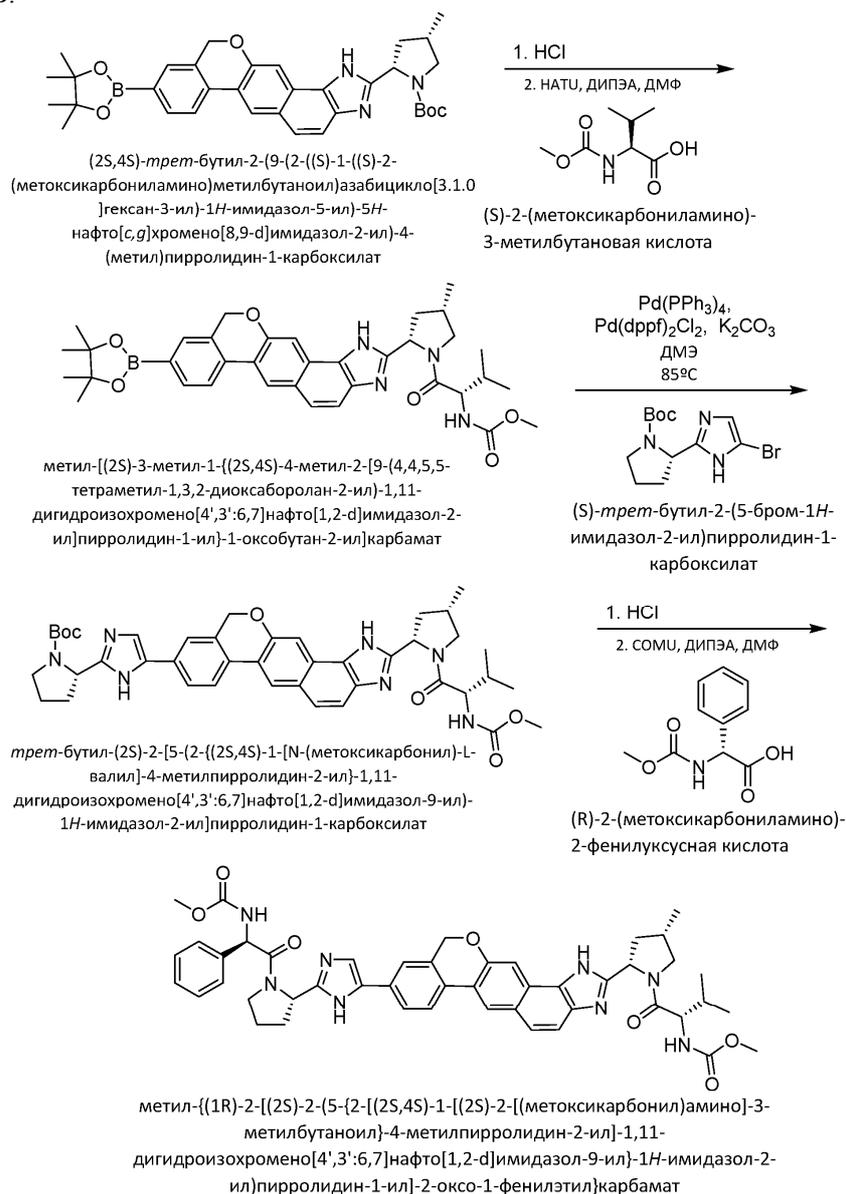
(2S,4S)-трет-Бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-(метил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)метилбутаноил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (821 мг, 1,41 ммоль), метил-(S)-1-((S)-2-(5-бром-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (1,05 г, 2,82 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (162 мг, 0,14 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (102 мг, 0,14 ммоль) в ДМЭ (15 мл) добавляли раствор карбоната калия (2М в воде, 2,32 мл, 4,65 ммоль). Полученную смесь дегазировали, а затем нагревали до 85°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (386 мг, 37%).

Метил-{2-[2-{9-[2-(1-{2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил)-1Н-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил}-4-(метил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамат.

Раствор (2S,4S)-трет-бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-5Н-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (386 мг, 0,52 ммоль), CH_2Cl_2 (8 мл), MeOH (2 мл) и HCl (4М в диоксане, 2 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДМФ (8 мл). Раствор концентрировали и к продукту добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (108 мг, 0,52 ммоль) и COMU (248 мг, 0,52 ммоль). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (0,45 мл, 2,6 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли 10% MeOH/EtOAc , промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-{2-[2-{9-[2-(1-{2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил)-1Н-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил}-4-(метил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамата (27 мг, 6%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для $\text{C}_{47}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_7$: 838,38; наблюдали $[\text{M}+1]^+$: 840,12.

Пример NB.



Метил-[(2*S*)-3-метил-1-[(2*S*,4*S*)-4-метил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат.

(2*S*,4*S*)-трет-Бутил-2-(9-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(метоксикарбониламино)метилбутаноил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)-5*H*-нафто[*c,g*]хромено[8,9-*d*]имидазол-2-ил)-4-(метил)пирролидин-1-карбоксилат (950 мг, 1,63 ммоль) растворяли в ДХМ (12 мл), добавляли MeOH (3 мл) и HCl (4M в диоксане, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой (285 мг, 1,63 ммоль), NATU (620 мг, 1,63 ммоль) и ДМФ (15 мл), а затем по каплям добавляли ДИПЭА (1,42 мл, 8,15 ммоль). Через 1 ч смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0%, 30% MeOH/EtOAc) с получением метил-[(2*S*)-3-метил-1-[(2*S*,4*S*)-4-метил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамата (596 мг, 57%).

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

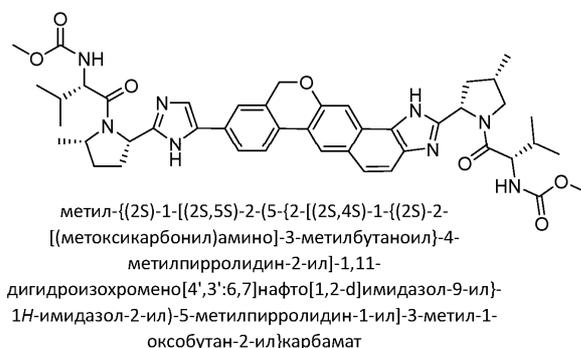
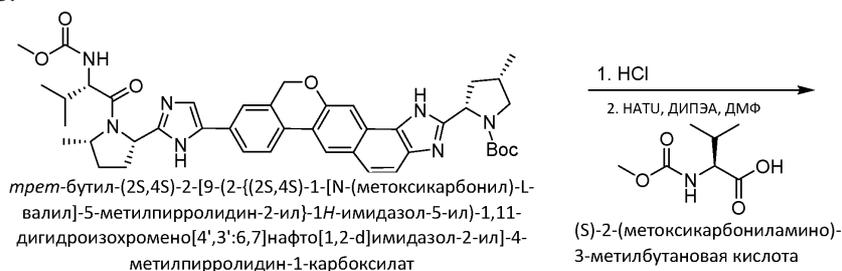
Метил-[(2*S*)-3-метил-1-[(2*S*,4*S*)-4-метил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат (298 мг, 0,47 ммоль), (S)-трет-бутил-2-(5-бром-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (443 мг, 1,4 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (54 мг, 0,05 ммоль), PdCl₂(dppf)₂ (36 мг, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (2M в H₂O, 0,78 мл, 1,55 ммоль) объединяли в ДМЭ (5 мл). Смесь дегазировали путем продувания N₂ в течение 10 мин и нагрева-

ли до 85°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0%, 30% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1,1-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (84 мг, 24%).

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

трет-Бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1,1-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (84 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ДХМ (2,5 мл), добавляли MeOH (0,5 мл) и HCl (4M в диоксане, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислотой (23 мг, 0,11 ммоль), COMU (53 мг, 0,11 ммоль) и ДМФ (3 мл), а затем по каплям добавляли ДИПЭА (0,10 мл, 0,56 ммоль). Через 30 мин смесь разбавляли 10% MeOH/EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-4-метилпирролидин-2-ил]-1,1-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата (41 мг, 45%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₇H₅₀N₈O₇: 838,38; наблюдали [M+1]⁺: 839,39.

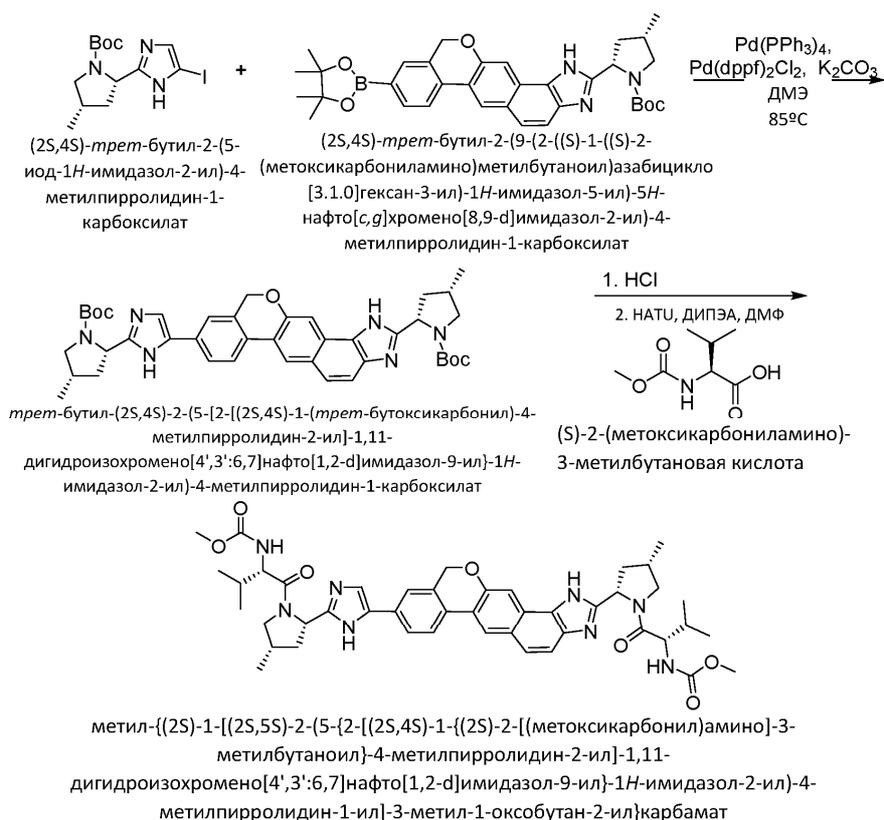
Пример NC.



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

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (164 мг, 0,23 ммоль) растворяли в ДХМ (2,57 мл), добавляли MeOH (0,7 мл) и HCl (4M в диоксане, 0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой (30 мг, 0,17 ммоль), HATU (65 мг, 0,17 ммоль) и ДМФ (3 мл), а затем по каплям добавляли ДИПЭА (0,15 мл, 0,85 ммоль). Через 45 мин смесь разбавляли 10% MeOH/EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-4-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (23 мг, 16%).

ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; наблюдали [M+1]⁺: 820,70.
Пример ND.



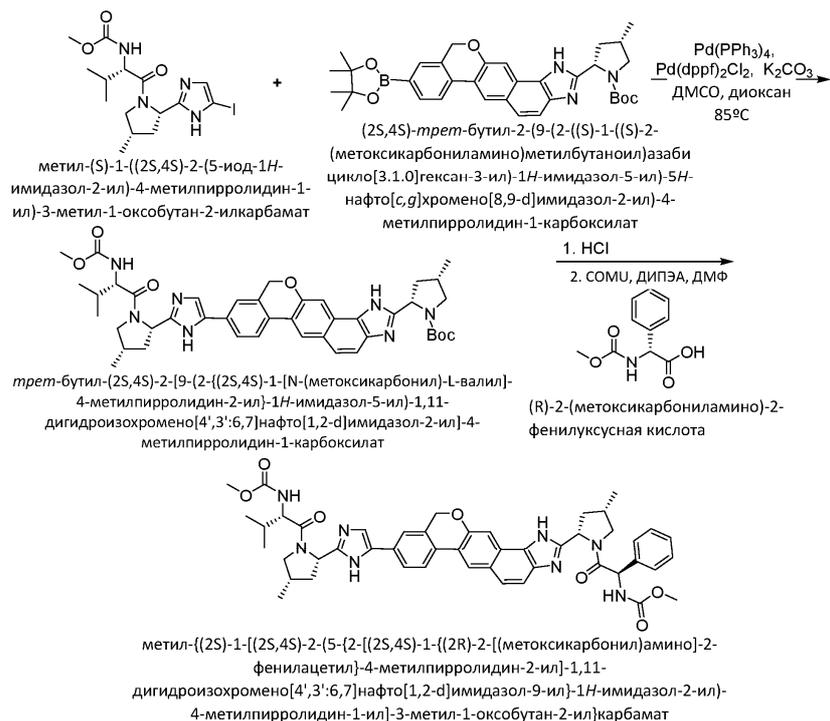
трет-Бутил-(2S,4S)-2-(5-[2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат.

(2S,4S)-трет-Бутил-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)метилбутаноил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (293 мг, 0,78 ммоль), (2S,4S)-трет-бутил-2-(5-иод-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,52 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (60 мг, 0,052 ммоль), PdCl₂(dppf)₂ (38 мг, 0,052 ммоль) и K₂CO₃ (2M в H₂O, 0,86 мл, 1,72 ммоль) объединяли в ДМЭ (6 мл). Смесь дегазировали путем продувания N₂ в течение 10 мин и нагревали до 85°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (100% EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-[2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (183 мг, 50%).

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

трет-Бутил-(2S,4S)-2-(5-[2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (183 мг, 0,26 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл), добавляли MeOH (1 мл) и HCl (4M в диоксане, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой (91 мг, 0,52 ммоль), NATU (198 мг, 0,52 ммоль) и ДМФ (5 мл), а затем по каплям добавляли ДИПЭА (0,45 мл, 2,6 ммоль). Через 1 ч смесь разбавляли 10% MeOH/EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-((2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-[2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-4-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (6 мг, 3%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; наблюдали [M+1]⁺: 819,41.

Пример NF.



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

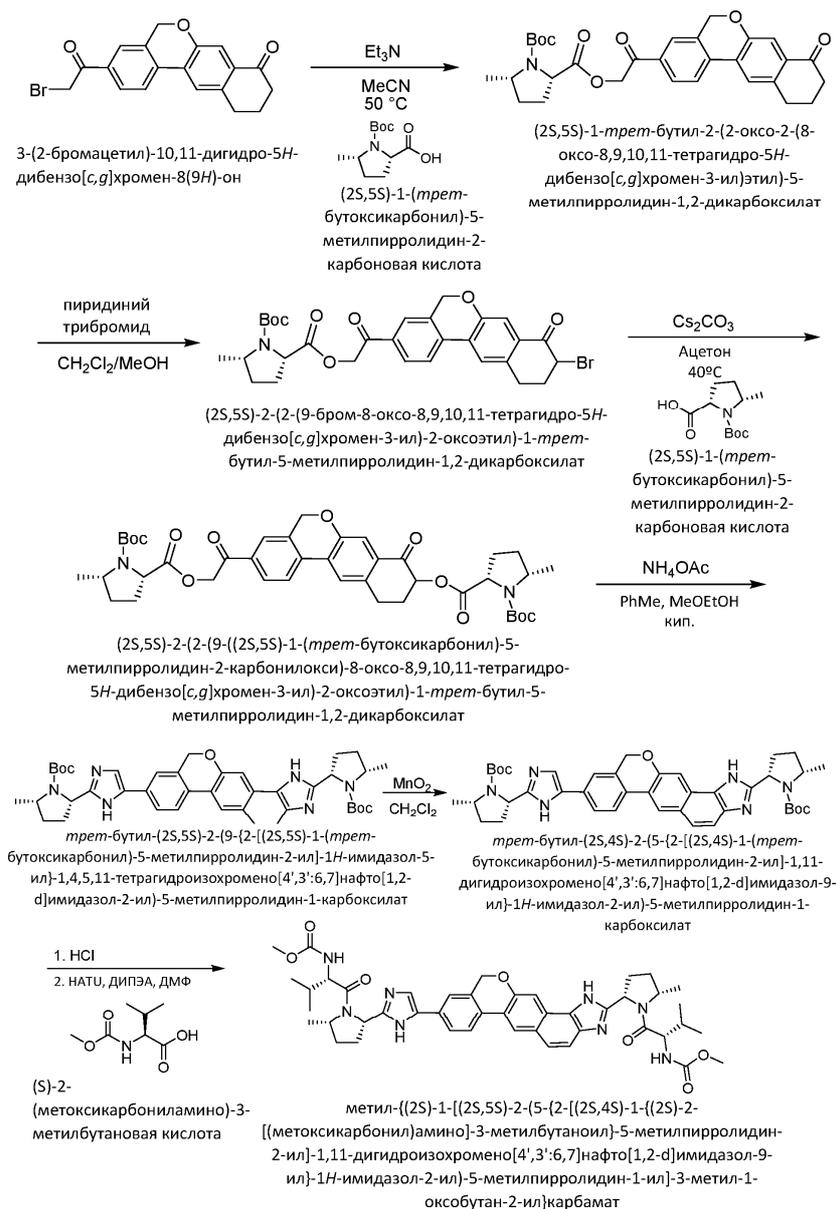
(2S,4S)-Трет-Бутил-2-[9-(2-((S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)метилбутаноил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)-5H-напто[с,g]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (558 мг, 0,96 ммоль), метил-(S)-1-((2S,4S)-2-(5-иод-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (501 мг, 1,15 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (111 мг, 0,096 ммоль), PdCl₂(dppf)₂ (70 мг, 0,096 ммоль) и K₂CO₃ (2М в H₂O, 1,6 мл, 3,17 ммоль) объединяли в ДМСО (6 мл) и диоксане (6 мл). Смесь дегазировали путем продувания N₂ в течение 10 мин и нагревали до 95°C в течение 14 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-30% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (257 мг, 35%).

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

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (257 мг, 0,34 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл), добавляли MeOH (1 мл) и HCl (4М в диоксане, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислотой (71 мг, 0,34 ммоль), СОМУ (161 мг, 0,34 ммоль) и ДМФ (6 мл), а затем по каплям добавляли ДИПЭА (0,3 мл, 1,67 ммоль). Через 15 ч смесь разбавляли 10% MeOH/EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-((2S)-1-((2S,4S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-((метоксикарбонил)амино)-2-фенилацетил)-4-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (152 мг, 53%). ЖХМС-ЭСИ+: вычислено для C₄₈H₅₂N₈O₇: 852,40; наблюдали [M+1]⁺: 854,26.

¹H-ЯМР (CD₃OD): 8,677 (s, 1H), 8,232-7,837 (m, 5H), 7,695-7,673 (m, 2H), 7,496-7,426 (m, 5H), 5,499 (s, 1H), 5,445-5,401 (m, 1H), 5,337 (s, 1H), 5,253-5,208 (q, 1H, J = 7,2 Гц), 4,870 (m, 1H), 4,230 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 3,781 (m, 1H), 3,671 (s, 3H), 3,607 (s, 3H), 3,425 (m, 3H), 2,750-2,689 (m, 2H), 2,683 (m, 2H), 2,384 (m, 1H), 1,894 (quint, 2H, J=12 Гц), 1,249-1,151 (m, 6H), 0,974-0,890 (m, 6H).

Пример NG.



(2S,5S)-1-трет-Бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-3-ил)этил)-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле.

К раствору 3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-8(9H)-она в MeCN (30 мл) добавляли (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (1,2 г, 3,23 ммоль) и триэтиламин (0,48 мл, 3,55 ммоль) и раствор нагревали до 50°C. После перемешивания в течение 15 ч раствор охлаждали до кт, разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 20%, 50% EtOAc/гексан) с получением (2S,5S)-1-трет-бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-3-ил)этил)-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,09 г, 65%).

(2S,5S)-2-(2-(9-Бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

(2S,5S)-1-трет-Бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-3-ил)этил)-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (1,29 г, 2,48 ммоль) растворяли в растворе ДХМ (17,5 мл) и MeOH (7 мл), а затем обрабатывали трибромидом пиридиния (873 мг, 2,73 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ и 10% HCl и экстрагировали ДХМ. Органическую

фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки.

(2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

(2S,5S)-2-(2-(9-Бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (700 мг, 1,17 ммоль) обрабатывали раствором (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (375 мг, 1,64 ммоль) в ацетоне (6 мл) и Cs_2CO_3 (267 мг, 0,82 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 40°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до КТ, разбавляли CH_2Cl_2 и трижды экстрагировали. Органическую фазу промывали солевым раствором, а затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 40%, 100% EtOAc/гексан) с получением (2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (464 мг, 53%).

трет-Бутил-(2S,5S)-2-(9-{{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат.

(2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,g]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (464 мг, 0,62 ммоль) и NH_4OAc (8,48 г, 110,0 ммоль) суспендировали в растворе 10:1 PhMe/2-метоксиэтанол (22 мл). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 110°C в течение 20 ч, а затем охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, а затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0%, 30% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,5S)-2-(9-{{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (393 мг, 90%).

трет-Бутил-(2S,4S)-2-(5-{{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат.

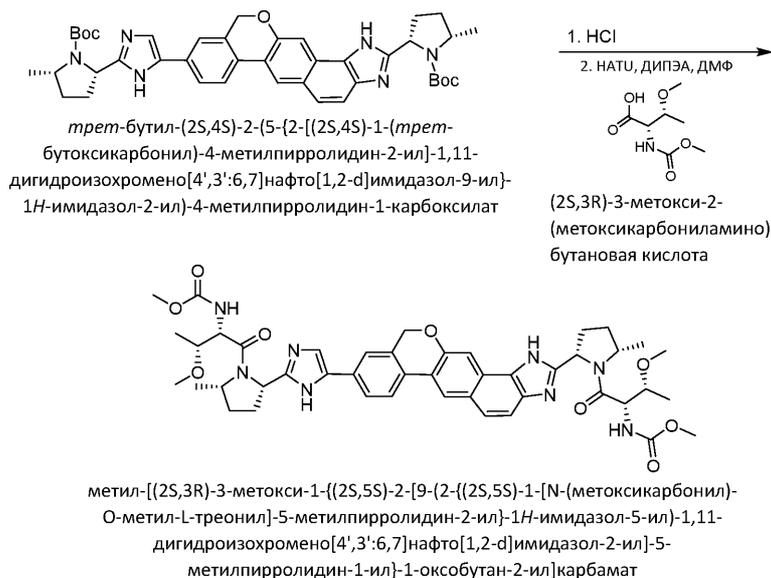
трет-Бутил-(2S,5S)-2-(9-{{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (393 мг, 0,55 ммоль) суспендировали в ДХМ (7 мл) и одной порцией добавляли активный MnO_2 (1,45 г, 16,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C. После перемешивания в течение 2,5 ч реакцию смесь охлаждали до КТ и суспензию фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали большим количеством CH_2Cl_2 и MeOH и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (328 г, 85%).

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

трет-Бутил-(2S,4S)-2-(5-{{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (164 мг, 0,23 ммоль) растворяли в ДХМ (7 мл), добавляли MeOH (1,5 мл) и HCl (4M в диоксане, 1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой (81 мг, 0,46 ммоль), NATU (175 мг, 0,46 ммоль) и ДМФ (5 мл), а затем по каплям добавляли ДИПЭА (0,4 мл, 2,34 ммоль). Через 35 мин смесь разбавляли 10% MeOH/EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-{{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{{2-[(2S,4S)-1-{{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил}-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамата (132 мг, 69%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для $C_{45}H_{54}N_8O_7$: 818,41; наблюдали $[M+1]^+$: 820,19.

¹H-ЯМР (CD_3OD): 8,492 (m, 1H), 8,179-7,538 (m, 7H), 5,267-5,201 (m, 3H), 5,125-5,082 (m, 1H), 4,070 (m, 1H), 3,383-3,592 (m, 4H), 3,225 (s, 3H), 2,466-2,249 (m, 5H), 1,992-1,892 (m, 3H), 1,568 (d, 3H, J=6,4 Гц), 1,490 (d, 3H, J=6,8 Гц), 1,266 (m, 2H), 1,020-0,806 (m, 14H).

Пример N1.



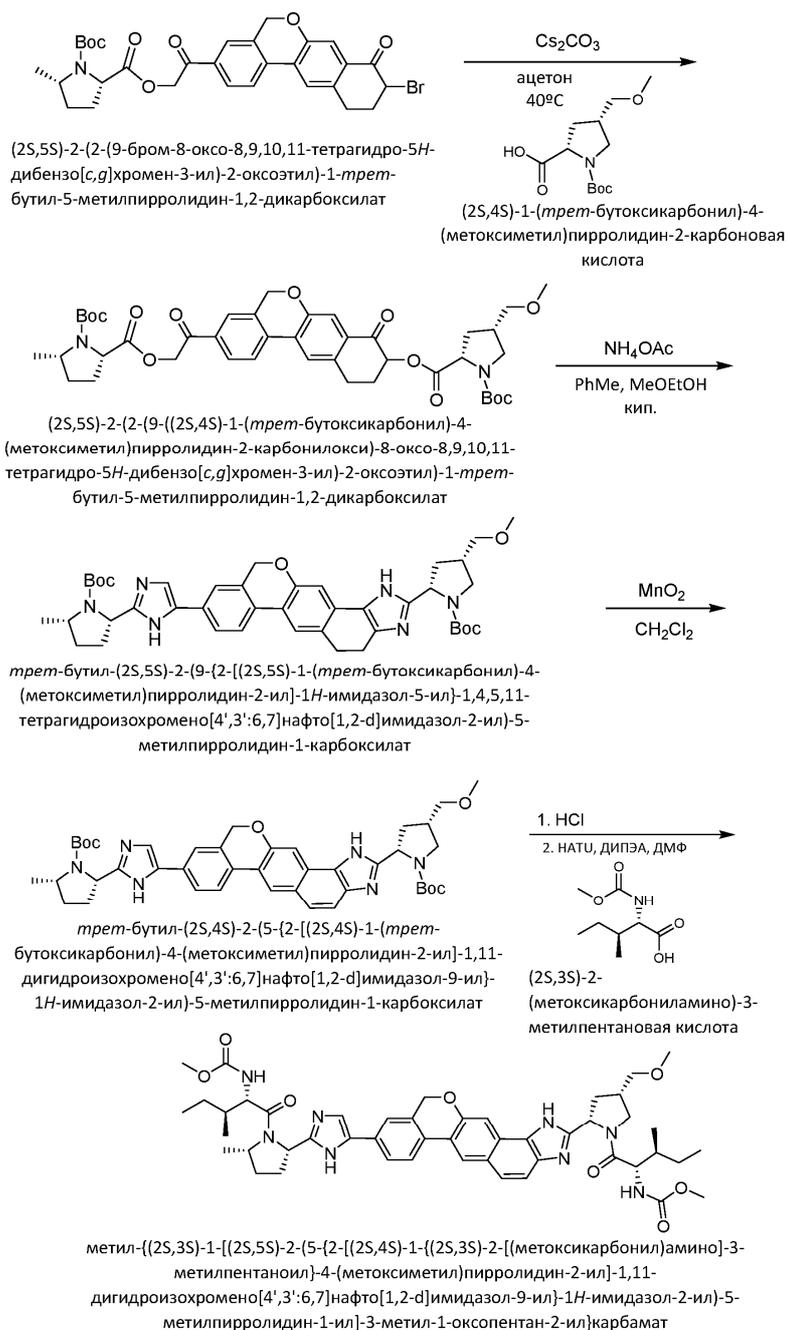
Метил-[(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил] карбамат.

трет-Бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (164 мг, 0,23 ммоль) растворяли в ДХМ (7 мл), добавляли MeOH (1,5 мл) и HCl (4M в диоксане, 1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный остаток обрабатывали (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой (90 мг, 0,46 ммоль), НАТУ (175 мг, 0,46 ммоль) и ДМФ (6 мл), а затем по каплям добавляли ДИПЭА (0,4 мл, 2,34 ммоль). Через 30 мин смесь разбавляли 10% MeOH/EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-[(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамата (97 мг, 50%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₅H₅₄N₈O₉: 850,40; наблюдали [M+1]⁺: 851,58.

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

Пример NJ.



(2S,5S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenzo[c,g]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

(2S,5S)-2-(2-(9-Бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenzo[c,g]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (800 мг, 1,34 ммоль) обрабатывали раствором (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (485 мг, 1,87 ммоль) в ацетоне (6 мл) и Cs_2CO_3 (306 мг, 0,94 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 40°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до КТ, разбавляли CH_2Cl_2 и трижды экстрагировали. Органическую фазу промывали солевым раствором, а затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 40%, 100% EtOAc /гексан) с получением (2S,5S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenzo[c,g]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (680 мг, 65%).

трет-Бутил-(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат.

(2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-

8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (680 мг, 0,87 ммоль) и NH₄OAc (10,0 г, 130,0 ммоль) суспендировали в растворе 10:1 PhMe/2-метоксиэтанол (22 мл). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 110°C в течение 24 ч, а затем охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0%, 30% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1Н-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (461 мг, 72%).

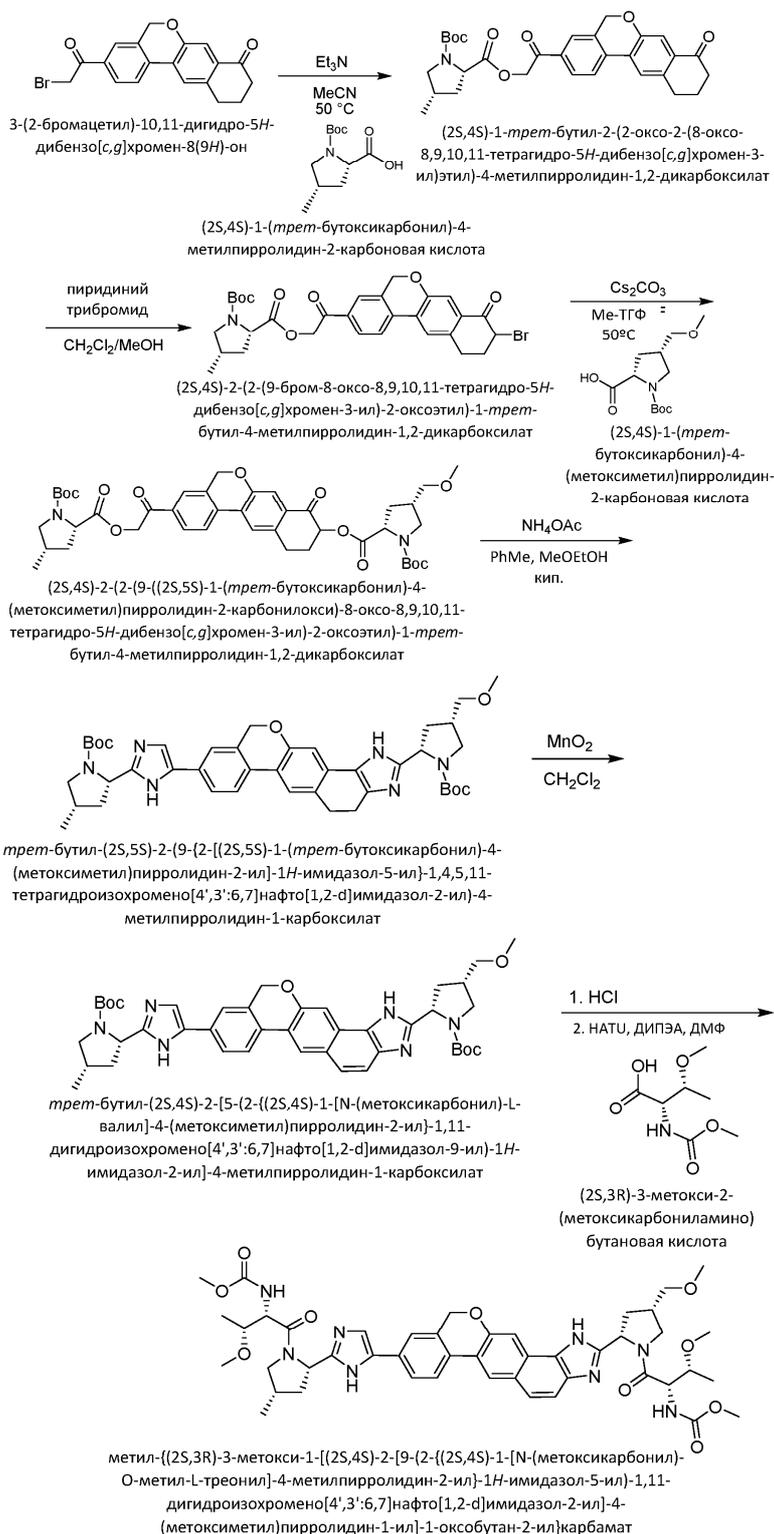
трет-Бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат.

трет-Бутил-(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1Н-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (461 мг, 0,62 ммоль) суспендировали в ДХМ (7 мл) и одной порцией добавляли активный MnO₂ (1,6 г, 18,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C. После перемешивания в течение 5,5 ч реакционную смесь охлаждали до кт и суспензию фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали большим количеством CH₂Cl₂ и MeOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (414 г, 90%).

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

трет-Бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (207 мг, 0,23 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл), добавляли MeOH (1 мл) и HCl (4М в диоксане, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентановой кислотой (106 мг, 0,56 ммоль), NATU (214 мг, 0,56 ммоль) и ДМФ (5 мл), а затем по каплям добавляли ДИПЭА (0,49 мл, 2,8 ммоль). Через 30 мин смесь разбавляли 10% MeOH/EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-{(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилпентаноил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил} карбамата (132 мг, 69%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₅H₅₄N₈O₇: 876,45; наблюдали [M+1]⁺: 879,02.

Пример НК.



(2S,4S)-1-трет-Бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-3-ил)этил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

К раствору 3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-8(9H)-она (647 мг, 1,74 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (559 мг, 2,44 ммоль) и ДИПЭА (0,36 мл, 2,09 ммоль) и раствор нагревали до 60°C. После перемешивания в течение 3 ч раствор охлаждали до кт, разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 20%, 50% EtOAc/гексан) с получением (2S,4S)-1-трет-бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-3-ил)этил)-4-метилпирролидин-1,2-

дикарбоксилата (621 мг, 69%).

(2S,4S)-2-(2-(9-Бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

(2S,4S)-1-трет-Бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)этил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (621 мг, 1,19 ммоль) растворяли в растворе ДХМ (10 мл) и MeOH (4 мл), а затем обрабатывали трибромидом пиридиния (421 мг, 1,3 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1,5 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ и 10% HCl и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки.

(2S,4S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

(2S,4S)-2-(2-(9-Бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (709 мг, 1,18 ммоль) обрабатывали раствором (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (614 мг, 2,36 ммоль) в Me-TГФ (12 мл) и Cs₂CO₃ (384 мг, 1,18 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 50°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до КТ, разбавляли CH₂Cl₂ и трижды экстрагировали. Органическую фазу промывали соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 40%, 100% EtOAc/гексан) с получением (2S,4S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (651 мг, 71%).

трет-Бутил-(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1Н-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат.

(2S,4S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (651 мг, 0,84 ммоль) и NH₄OAc (10,0 г, 129,7 ммоль) суспендировали в растворе 10:1 PhMe/2-метоксиэтанол (22 мл). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 110°C в течение 20 ч, а затем охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0%, 30% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1Н-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (382 мг, 62%).

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

трет-Бутил-(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1Н-имидазол-5-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (382 мг, 0,52 ммоль) суспендировали в ДХМ (8 мл) и одной порцией добавляли активный MnO₂ (1,35 г, 15,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 35°C. После перемешивания в течение 15 ч реакционную смесь охлаждали до кт и суспензию фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали большим количеством CH₂Cl₂ и MeOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (347 г, 91%).

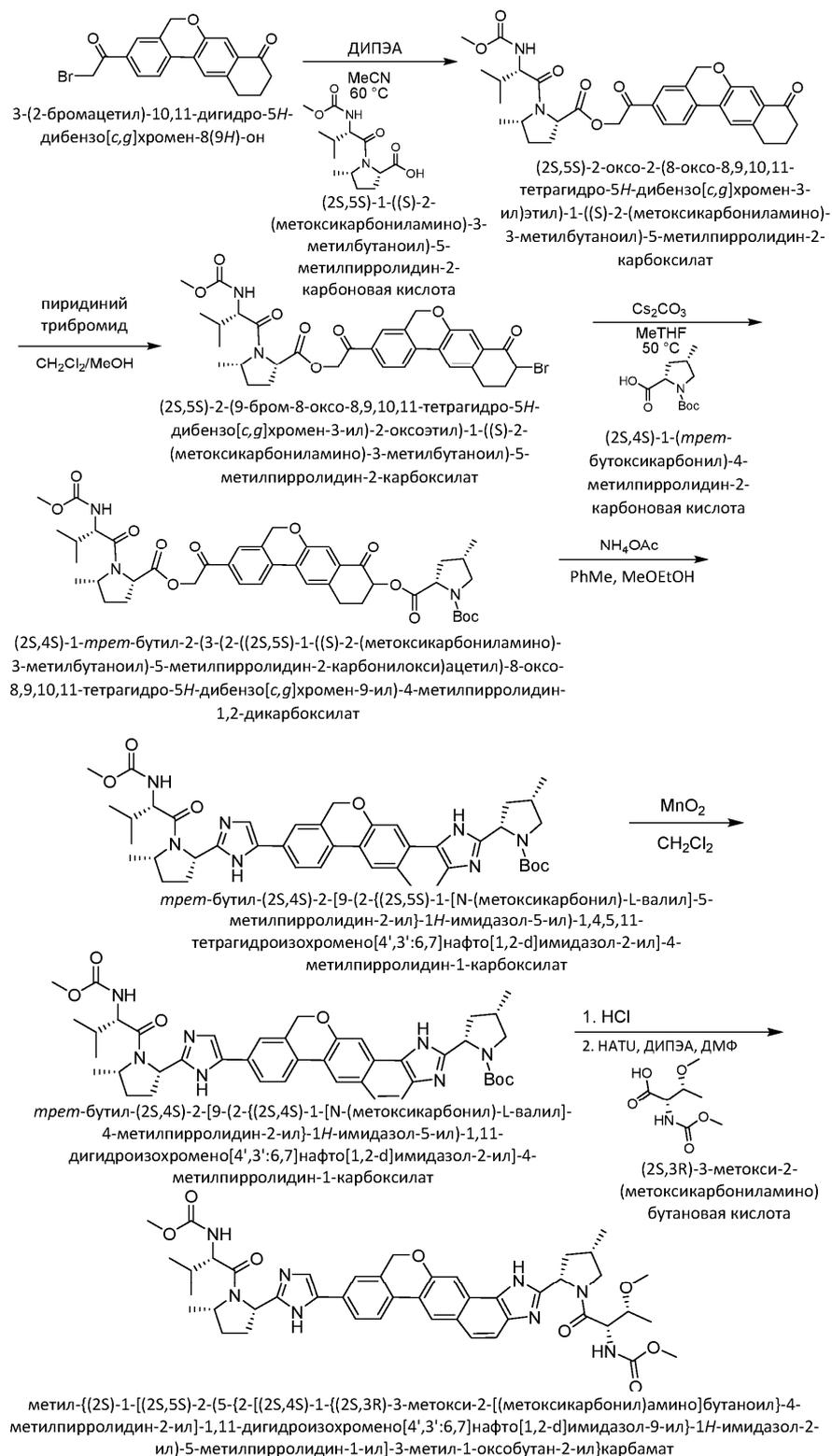
Метил-{(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-4-метилпирролидин-2-ил}-1Н-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (174 мг, 0,24 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл), добавляли MeOH (1 мл) и HCl (4М в диоксане, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой (92 мг, 0,48 ммоль), НАТУ (182 мг, 0,48 ммоль) и ДМФ (5 мл), а затем по каплям добавляли ДИПЭА (0,31 мл, 2,4 ммоль). Через 35 мин смесь разбавляли 10% MeOH/EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым рас-

твором. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-{(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-C]-метил-L-треонил)-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил}карбамата (72 мг, 34%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для $C_{46}H_{56}N_8O_{10}$: 880,41; наблюдали $[M+1]^+$: 882,39.

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

Пример NL.



(2S,5S)-2-Оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-3-ил)этил-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоксилат.

К раствору 3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-8(9Н)-она (750 мг, 2,02 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (600 мг, 2,09 ммоль) и ДИПЭА (0,35 мл, 2,02 ммоль) и раствор нагревали до 60°C. После перемешивания в течение 4 ч раствор охлаждали до кт, разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 40%, 80% EtOAc/гексан) с получением (2S,5S)-2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-3-ил)этил-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоксилата (1,16 г, колич.).

(2S,5S)-2-(9-Бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоксилат.

(2S,5S)-2-Оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-3-ил)этил-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоксилат (400 мг, 1,28 ммоль) растворяли в растворе ДХМ (15 мл) и MeOH (6 мл), а затем обрабатывали трибромидом пиридиния (409 мг, 1,28 ммоль). Через 2 ч добавляли дополнительную порцию трибромид пиридиния (40 мг). После перемешивания при КТ в течение дополнительных 20 мин реакционную смесь разбавляли ДХМ и 10% HCl и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки.

(2S,4S)-1-трет-Бутил-2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбонилокси)ацетил)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-9-ил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

(2S,5S)-2-(9-Бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоксилат обрабатывали раствором (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (280 мг, 1,22 ммоль) в Me-TГФ (6 мл) и Cs₂CO₃ (199 мг, 0,61 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 50°C в течение 2,5 ч, а затем охлаждали до КТ, разбавляли CH₂Cl₂ и трижды экстрагировали. Органическую фазу промывали соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 50%, 100% EtOAc/гексан) с получением (2S,4S)-1-трет-бутил-2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбонилокси)ацетил)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-9-ил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (441 мг, 90%).

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат.

(2S,4S)-1-трет-Бутил-2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбонилокси)ацетил)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-дibenзо[с,г]хромен-9-ил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (441 мг, 0,55 ммоль) и NH₄OAc (5 г, 65,0 ммоль) суспендировали в растворе 10:1 PhMe/2-метоксиэтанол (11 мл). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 110°C в течение 7 ч, а затем охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0%, 30% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (266 мг, 63%).

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

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (266 мг, 0,35 ммоль) суспендировали в ДХМ (7 мл) и одной порцией добавляли активный MnO₂ (908 мг, 10,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После перемешивания в течение 15 ч одной порцией дополнительно добавляли активный MnO₂ (500 мг, 5,75 ммоль).

После перемешивания в течение 2 ч при 35°C реакционную смесь охлаждали до кт и суспензию фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали большим количеством CH₂Cl₂ и MeOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей ста-

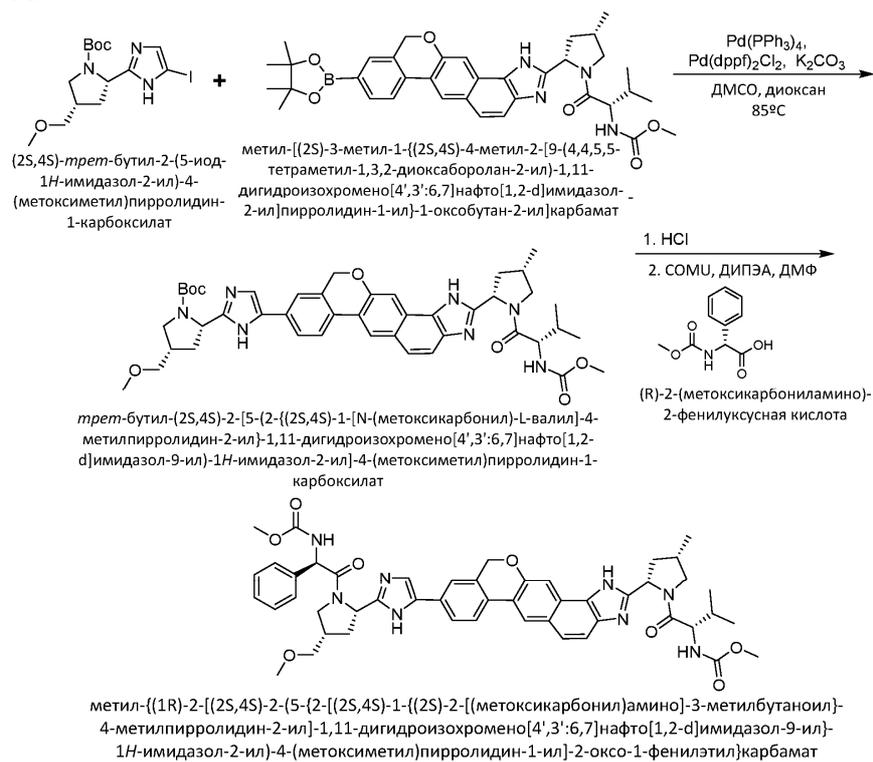
дии без дополнительной очистки с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (266 г, колич.).

Метил-(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-3-метокси-2-[(метоксикарбонил)амино]бутаноил]-4-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат.

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (266 мг, 0,23 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл), добавляли MeOH (1 мл) и HCl (4M в диоксане, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой (44 мг, 0,23 ммоль), NATU (87 мг, 0,23 ммоль) и ДМФ (5 мл), а затем по каплям добавляли ДИПЭА (0,3 мл, 1,75 ммоль). Через 30 мин смесь разбавляли 10% MeOH/EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (59 мг, 31%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,41; наблюдали [M+1]⁺: 836,89.

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

Пример NM.



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

Метил-[(2S)-3-метил-1-[(2S,4S)-4-метил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат (312 мг, 0,49 ммоль), метил (S)-1-[(2S,4S)-2-(5-йодо-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (219 мг, 0,54 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (58 мг, 0,05 ммоль), PdCl₂(dppf)₂ (36 мг, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (2M в H₂O, 0,8 мл, 1,6 ммоль) объединяли в ДМЭ (5 мл) и диоксане (5 мл). Смесь дегазировали путем продувания N₂ в течение 10 мин и нагревали до 95°C в течение 5 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматогра-

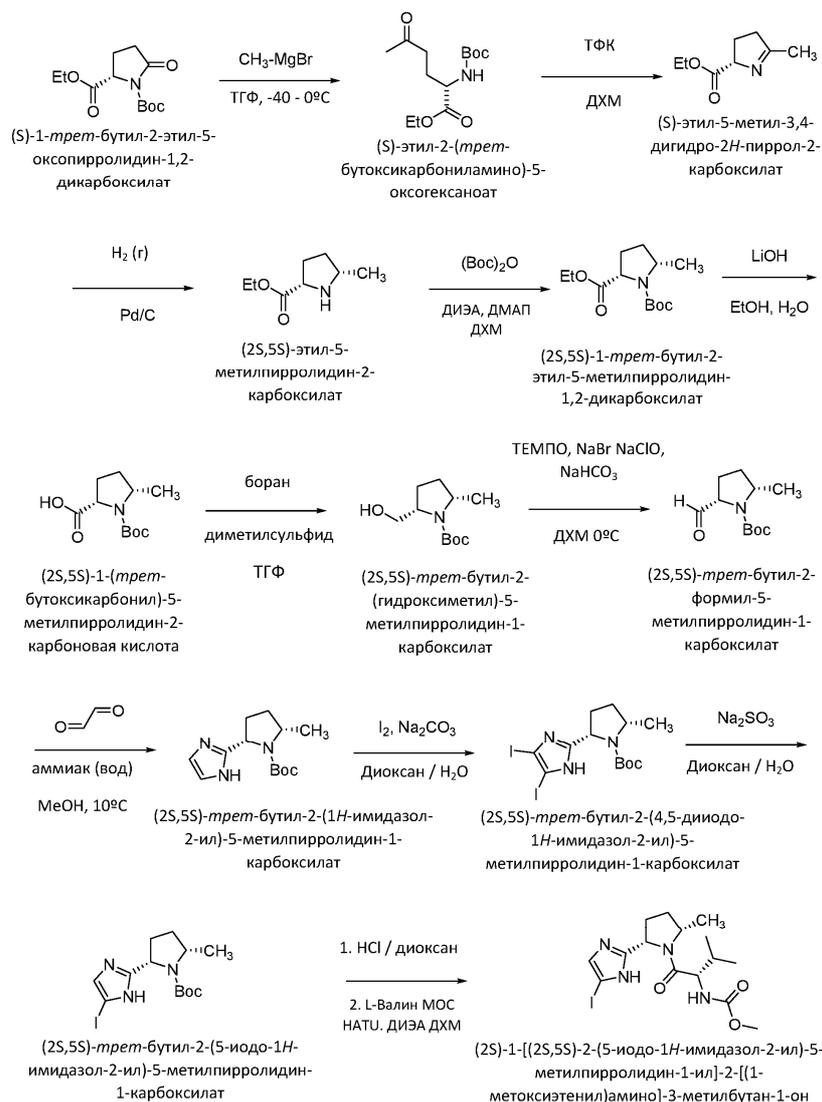
фии на силикагеле (градиент 0%, 30% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (166 мг, 43%).

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

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (166 мг, 0,21 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл), добавляли MeOH (1 мл) и HCl (4M в диоксане, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислотой (44 мг, 0,21 ммоль), СОМУ (100 мг, 0,21 ммоль) и ДМФ (5 мл), а затем по каплям добавляли ДИПЭА (0,18 мл, 1,05 ммоль). Через 1 ч смесь разбавляли 10% MeOH/EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамата (71 мг, 38%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₉H₅₄N₈O₈: 882,41; наблюдали [M+1]⁺: 884,34.

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

Пример NO.



(S)-Этил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-оксогексаноат.

Раствор этил-N-Вос-(S)-пироглутамата (20,0 г, 77,7 ммоль) в безводном ТГФ (150 мл) в двугорлой круглодонной колбе в атмосфере аргона охлаждали до -40°C. К реакционной смеси по каплям в течение 30 мин добавляли раствор бромметилмагния (3,0M в эфире, 28,5 мл, 85,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при -40°C, а затем в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором хлорида аммония и подкисляли 1н. HCl. Водный слой дополнительно два раза экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (градиент 20-40% EtOAc/гексан) с получением (S)-этил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-оксогексаноата в виде вязкого масла и применяли непосредственно на следующей стадии.

(S)-Этил-5-метил-3,4-дигидро-2Н-пиррол-2-карбоксилат.

(S)-Этил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-оксогексаноат в 1 л колбе обрабатывали раствором трифторуксусная кислота/дихлорметан (смесь 1:1, 100 мл). Наблюдала интенсивное газовыделение и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли в вакууме с получением (S)-этил-5-метил-3,4-дигидро-2Н-пиррол-2-карбоксилата в виде масла, который применяли непосредственно на следующей стадии.

(2S,5S)-Этил-5-метилпирролидин-2-карбоксилат.

Неочищенный имин 3 в 1 л колбе, растворенный в этаноле (400 мл), вакуумировали и заполняли аргоном три раза (3×). Добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (прибл. 750 мг, 10% мас./мас., сухой), реакционную смесь вакуумировали и заполняли газообразным водородом (3×). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через колонку с целитом и фильтрат концентрировали в вакууме. К маслу добавляли диэтиловый эфир с образованием осадка. Смесь фильтровали с получением (2S,5S)-этил-5-метилпирролидин-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества (10,6 г, 67,4 ммоль, 86,7% по итогам трех стадий).

¹H-ЯМР (400 МГц, cdcl₃) δ 4,48 (dd, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 2,52 - 2,36 (m, 1H), 2,32 - 2,13 (m, 2H), 1,75 - 1,60 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,30 (t, 3H).

(2S,5S)-1-трет-Бутил-2-этил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

К раствору (2S,5S)-этил-5-метилпирролидин-2-карбоксилата (7,0 г, 44,5 ммоль) в дихлорметане (250 мл) последовательно добавляли ди-трет-бутиловый ангидрид (10,7 г, 49,0 ммоль), диизопропилэтиламин (17,1 мл, 98,0 ммоль) по каплям в течение 10 мин и диметиламинопиридин (0,27 г, 2,23 ммоль). Наблюдала интенсивное газовыделение и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали HCl (250 мл, 1н.). Затем органический слой сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (градиент 5-25% EtOAc/гексан) с получением (2S,5S)-1-трет-бутил-2-этил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата в виде масла (6,46 г, 25,1 ммоль, 56%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₁₃H₂₃NO₄: 257,16 (M⁺); наблюдали: 258,70 (M+H⁺).

(2S,5S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновая кислота.

К раствору (2S,5S)-1-трет-бутил-2-этил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (6,46 г, 25,1 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (2,11 г, 50,2 ммоль) и деионизированную (12 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, а затем распределяли между этилацетатом и смесью 1:1 насыщенного солевого раствора и 1н. HCl. Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель в вакууме с получением (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (колич.), которую применяли непосредственно на следующей стадии.

(2S,5S)-трет-Бутил-2-(гидроксиметил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (5,91 г, 25,8 ммоль) в тетрагидрофуране при 0°C по каплям добавляли боран в диметилсульфиде (1,0M, 3,4 мл, 34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 0°C, а затем 18 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метанол (70 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и удаляли растворители в вакууме. Остаток помещали в дихлорметан (200 мл) и экстрагировали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили с сульфатом натрия и удаляли растворитель в вакууме с получением (2S,5S)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата в виде прозрачного масла (5,15 г, 23,9 ммоль, 93%), которое применяли непосредственно на следующей стадии.

(2S,5S)-трет-Бутил-2-формил-5-метилпирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (2S,5S)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (5,15 г, 23,9 ммоль) в дихлорметане добавляли ТЕМПО (0,075 г, 0,48 ммоль), бромид натрия (0,246 г, 2,39 ммоль) и бикарбонат натрия (0,442 г, 5,26 ммоль). Добавляли 6% раствор гипохлорита натрия (2,67 г, 35,9 ммоль) и двухфазную смесь энергично перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь два раза экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия, сушили с сульфатом натрия и удаляли растворитель в ва-

кууме с получением (2S,5S)-трет-бутил-2-формил-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (3,9 г, 18,29 ммоль, 77%) в виде слабо окрашенного масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии.

(2S,5S)-трет-Бутил-2-(1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (2S,5S)-трет-бутил-2-формил-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (3,9 г, 18,30 ммоль) в MeOH (15 мл) и гидроксиде аммония (15 мл, 99,9%) по каплям добавляли глиоксаль (11,7 мл, 40% мас./об. в воде, 102,40 ммоль). Двухфазная смесь окрашивалась в оранжевый цвет и становилась мутной. Реакционную смесь энергично перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт повторно растворяли в этилацетате и промывали водой. Водный слой дополнительно промывали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали соевым раствором и сушили с сульфатом натрия и удаляли растворитель в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (градиент 85%, 100% этилацетат в гексане) с получением (2S,5S)-трет-бутил-2-(1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (3,47 г, 13,8 ммоль, 75%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₁₃H₂₁N₃O₂: 251,16 (M⁺); наблюдали: 252,20 (M+H⁺).

(2S,5S)-трет-Бутил-2-(4,5-диiodo-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат.

В 500 мл круглодонную колбу загружали (2S,5S)-трет-бутил-2-(1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (3,47 г, 13,8 ммоль), иод (7,7 г, 30,4 ммоль) и карбонат натрия (4,54 г, 42,8 ммоль). К смеси добавляли диоксан (70 мл) и воду (45 мл) и реакционную смесь энергично перемешивали в течение ночи в темноте. Затем реакционную смесь распределяли между этилацетатом и 10% водным раствором тиосульфата натрия и экстрагировали. Водный слой дополнительно промывали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили с сульфатом натрия и удаляли растворитель в вакууме. Неочищенный продукт фильтровали через колонку с силикагелем с 25% этилацетата в гексане с получением (2S,5S)-трет-бутил-2-(4,5-диiodo-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (4,28 г, 8,50 ммоль, 62%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₁₃H₁₉I₂N₃O₂: 502,96 (M⁺); наблюдали: 503,94 (M+H⁺).

(2S,5S)-трет-Бутил-2-(5-iodo-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат.

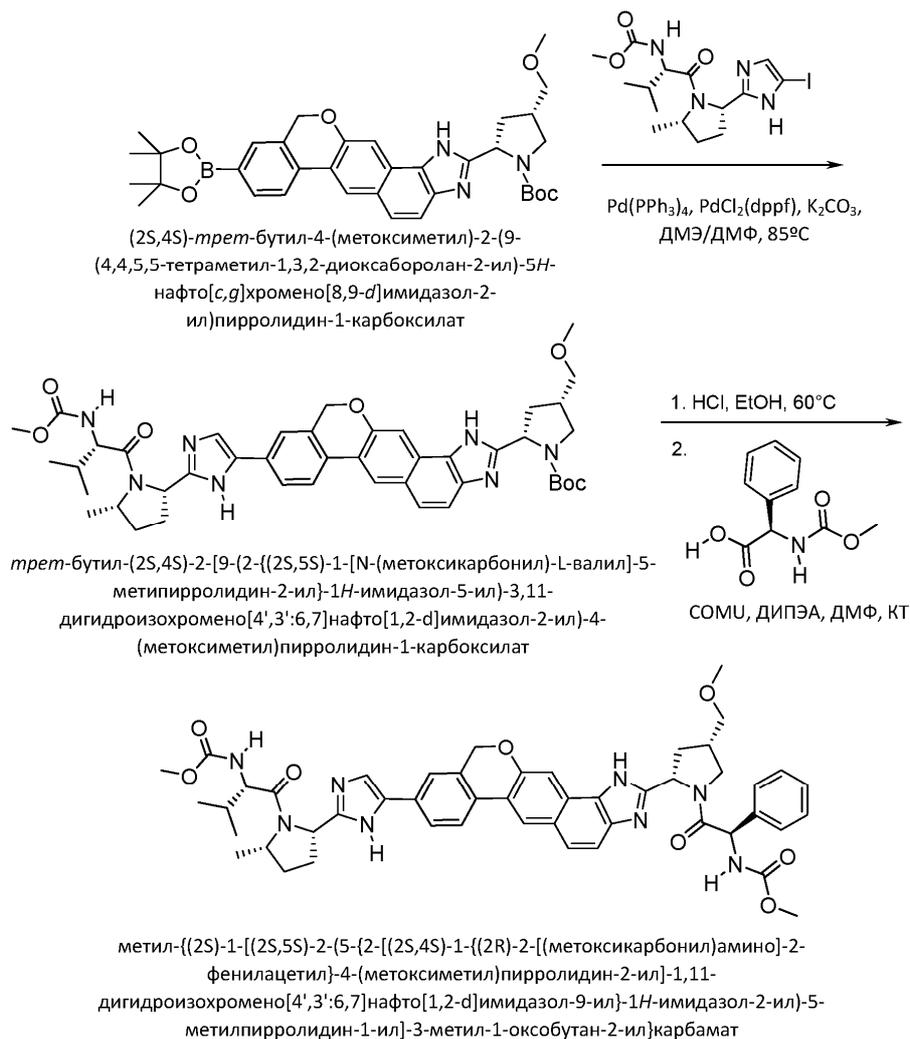
К раствору (2S,5S)-трет-бутил-2-(4,5-диiodo-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (4,28 г, 8,50 ммоль) в этаноле (75 мл) и воде (75 мл) добавляли тиосульфат натрия (10,72 г, 85,1 ммоль) и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 1 ч при 100°C, 16 ч при 90°C и 5 ч при 100°C. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой дополнительно промывали этилацетатом и объединяли органические слои. Органический слой сушили с сульфатом натрия, концентрировали и неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с получением (2S,5S)-трет-бутил-2-(5-iodo-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (2,34 г, 6,20 ммоль, 73%).

¹H-ЯМР (400 МГц, cdCl₃) δ 7,04 (s, 1H), 4,89 (dd, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,13 (d, 3H).

(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-iodo-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-2-[(1-метоксиэтинил)амино]-3-метилбутан-1-он.

В круглодонную колбу загружали (2S,5S)-трет-бутил-2-(5-iodo-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (1,5 г, 3,98 ммоль) и обрабатывали избытком соляной кислоты (100 мл, 4,0M в диоксане). Смесь энергично перемешивали в течение 3 ч, в течение которых образовывался осадок, и удаляли растворитель в вакууме. Затем к смеси неочищенного промежуточного соединения, (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (0,836 г, 4,77 ммоль), NATU (1,81 г, 4,77 ммоль) в дихлорметане (25 мл) по каплям добавляли диизопропилэтиламин (3,46 мл, 19,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили с сульфатом натрия и удаляли растворитель в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с получением (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-iodo-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-2-[(1-метоксиэтинил)амино]-3-метилбутан-1-она в виде белого твердого вещества (1,63 г, 3,75 ммоль, 94%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₁₅H₂₃IN₄O₃: 434,08 (M⁺); наблюдали: 435,51 (M+H⁺).

Пример NP.

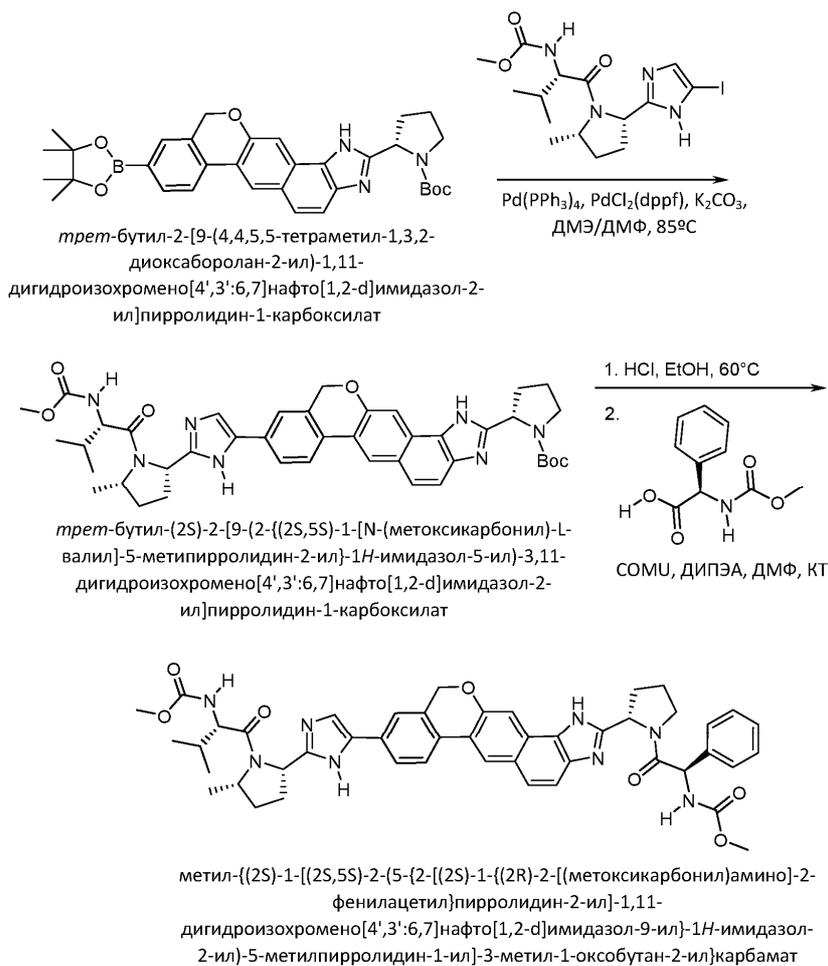


Метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

Указанное соединение получали аналогично способу из примера LR-1 с нижеуказанными изменениями. В сочетании Сузуки (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-иодо-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-2-[(1-метоксиэтинил)амино]-3-метилбутан-1-он применяли вместо (2S)-1-[(2S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-2-[(1-метоксиэтинил)амино]-3-метилбутан-1-она. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата в виде белого твердого вещества (17 мг, 0,019 ммоль, 17%).

^1H -ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ 8,63 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 6H), 5,50 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,66 (s, 6H), 3,43 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,72-1,99 (m, 9H), 1,56 (d, 3H), 1,29 (m, 1H), 0,99 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

Пример NQ.

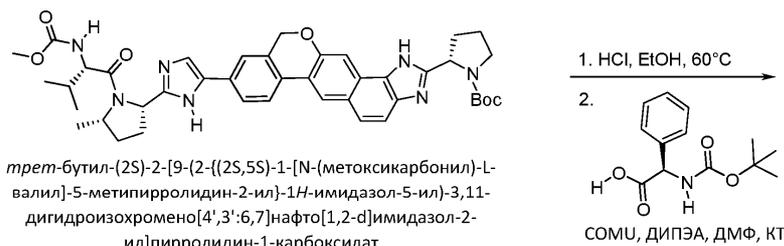


Метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил}пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

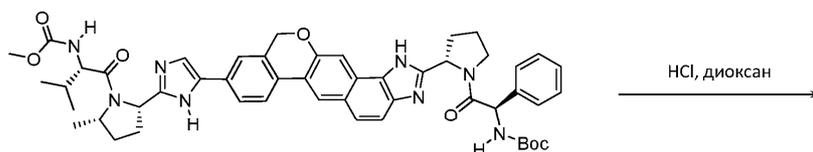
Указанное соединение получали аналогично способу из примера LQ с нижеуказанными изменениями. В сочетании Сузуки (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-иодо-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-2-[(1-метоксиэтил)амино]-3-метилбутан-1-он применяли вместо (2S)-1-[(2S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-2-[(1-метоксиэтил)амино]-3-метилбутан-1-она. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил}пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата в виде белого твердого вещества (110 мг, 0,131 ммоль, 57%).

^1H -ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ 8,65 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,46 (m, 6H), 5,59 (s, 1H), 5,50 (dd, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,22 - 5,09 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,65 (m, 6H), 3,52 - 3,37 (m, 2H), 2,60 - 1,89 (m, 11H), 1,56 (d, 3H), 1,29 (d, 1H), 0,99 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

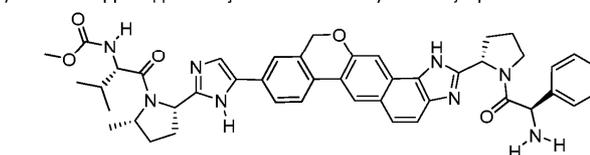
Пример NR.



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



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



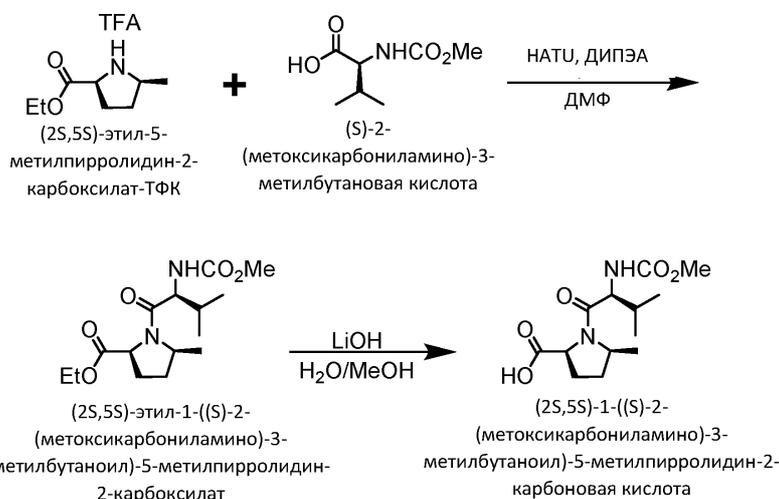
метил-((2S)-1-((2S,5S)-2-[5-(2-((2S)-1-((2R)-2-амино-2-фенилацетил]пирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат

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

Указанное соединение получали аналогично способу из примера NQ с нижеуказанными изменениями. В амидном сочетании (R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фенилуксусную кислоту применяли вместо (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты. Затем смесь обрабатывали избытком соляной кислоты (15 мл, 4,0М в диоксане) в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением метил-[(2S)-1-((2S,5S)-2-[5-(2-((2S)-1-((2R)-2-амино-2-фенилацетил]пирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамата в виде белого твердого вещества (153 мг, 0,196 ммоль, 74%).

¹H-ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,63 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 5H), 5,52 (dd, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,21 - 5,10 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,12 (dd, 1H), 2,72 - 2,13 (m, 7H), 2,00 (m, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,30 (d, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

Пример OE.



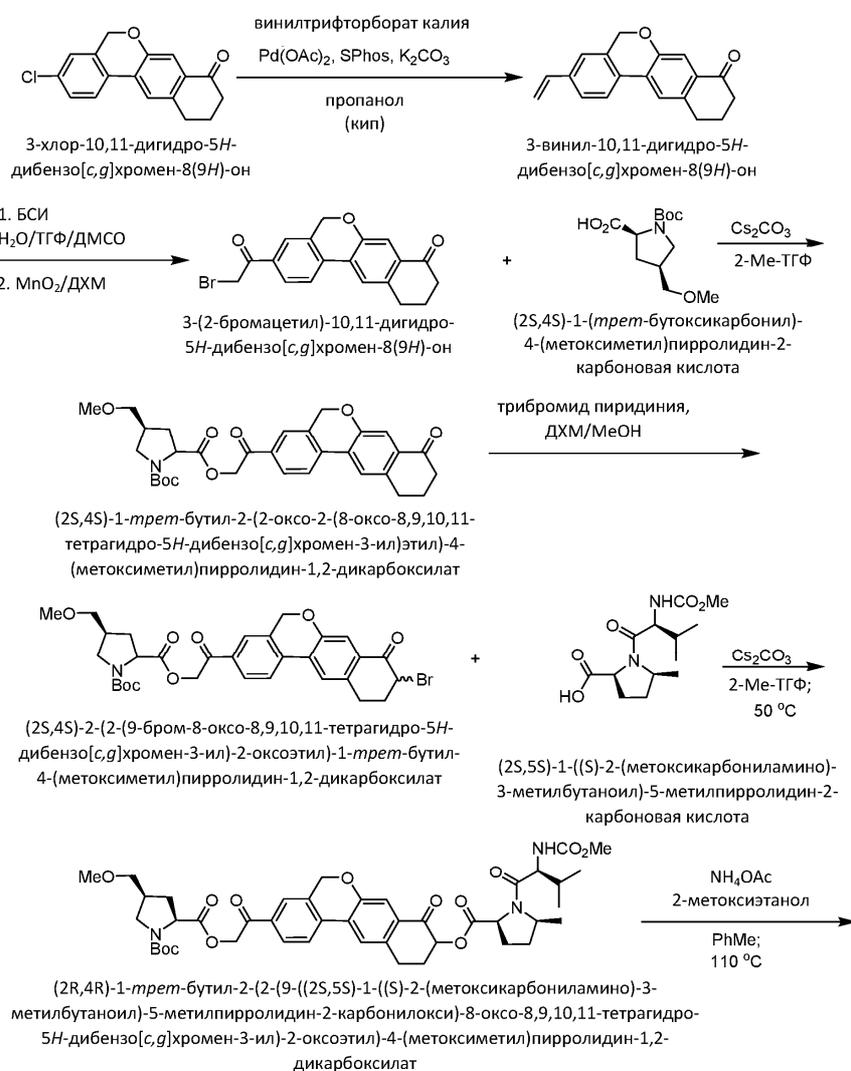
(2S,5S)-Этил-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоксилат.

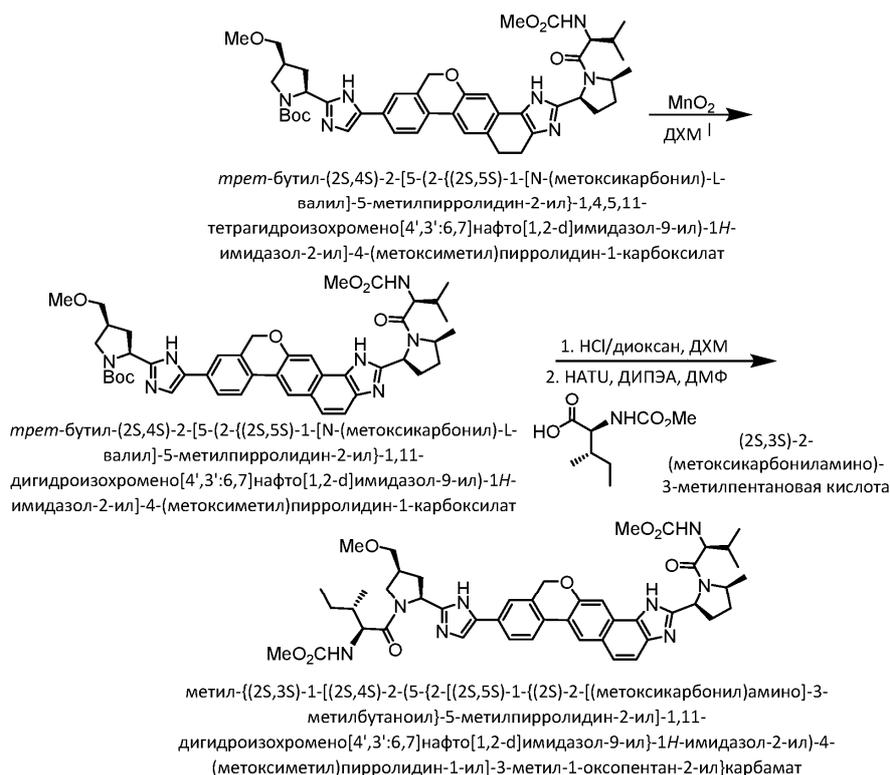
(2S,5S)-Этил-5-метилпирролидин-2-карбоксилат-ТФК (10,0 г, 39,3 ммоль), (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (6,88 г, 39,3 ммоль) и НАТУ (14,9 г, 39,3 ммоль) объединяли в ДМФ (100 мл) и добавляли ДИПЭА (15,0 мл, 86,5 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при КТ реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органическую фазу последовательно промывали 10% HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S,5S)-этил-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоксилата. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки.

(2S,5S)-1-((S)-2-(Метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновая кислота.

(2S,5S)-Этил-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоксилат (39,3 ммоль, при условии полной конверсии на предыдущей стадии превращения) суспендировали в MeOH (200 мл) и добавляли водный LiOH (1,0M, 100 мл, 100 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части MeOH. Водный раствор 2× промывали ДХМ, а затем подкисляли до pH ~1-2 при помощи 10% HCl. Затем кислотную водную фазу 5× экстрагировали EtOAc. Объединенные EtOAc экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (6,89 г, 56% по итогам 2 стадий).

Пример OF.





3-Винил-10,11-дигидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-8(9H)-он.

3-Горлую высушенную в сушильном шкафу 500 мл круглодонную колбу охлаждали в атмосфере Ar, а затем заполняли 3-хлор-10,11-дигидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-8(9H)-оном (12,0 г, 42,1 ммоль), винилтрифторборатом калия (8,47 г, 6,32 ммоль), Pd(OAc)₂ (473 мг, 2,11 ммоль), SPhos (1,74 г, 4,25 ммоль), K₂CO₃ (17,5 г, 126 ммоль) и безводным пропанолом (120 мл). Реакционную смесь продували Ar в течение 16 мин, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 5,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток суспендировали в ДХМ, а затем промывали H₂O и соевым раствором. Органический раствор сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток дополнительно очищали при помощи колонки с силикагелем, элюируя ДХМ, с получением 3-винил-10,11-дигидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-8(9H)-она (10,2 г, 87%).

3-(2-Бромацетил)-10,11-дигидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-8(9H)-он.

3-Винил-10,11-дигидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-8(9H)-он (9,98 г, 36,1 ммоль) при перемешивании растворяли в растворе ТГФ (70 мл), ДМСО (70 мл) и H₂O (35 мл). Одной порцией добавляли БСИ (6,75 г, 37,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 33 мин. После завершения реакции реакционную среду разбавляли EtOAc и промывали два раза H₂O и один раз соевым раствором. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный бромгидрин суспендировали в ДХМ (200 мл) и обрабатывали активным MnO₂ (62,7 г, 722 ммоль). После перемешивания в течение 15 ч при КТ реакционную смесь фильтровали через целит и остаток на фильтре несколько раз промывали ДХМ. Объединенный фильтрат (~400 мл) обрабатывали MeOH (~100 мл) и смесь постепенно концентрировали при пониженном давлении, в результате чего твердый продукт выпадал в осадок из раствора. Когда объем жидкости достигал ~200 мл, твердое вещество отфильтровывали и промывали MeOH. Дополнительно дважды проводили последовательность концентрирование/осаждение/фильтрование/промывка и собирали 3 партии порошкового 3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-8(9H)-она (7,49 г, 56% по итогам 2 стадий).

(4S)-1-трет-Бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-ил)этил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат.

3-(2-Бромацетил)-10,11-дигидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-8(9H)-он (7,47 г, 20,1 ммоль) и (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (5,22 г, 20,1 ммоль) суспендировали в 2-Ме-ТГФ (75 мл) и обрабатывали Cs₂CO₃ (3,27 г, 10,1 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч при КТ реакционную смесь разбавляли ДХМ. Органический слой промывали H₂O. Затем водный слой повторно 2× экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 10%, 50% EtOAc/ДХМ) с получением (4S)-1-трет-бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[c,g]хромен-3-ил)этил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (7,73 г, 70%).

(2S,4S)-2-(2-(9-Бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат.

(4S)-1-трет-Бутил-2-(2-оксо-2-(8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)этил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (7,66 г, 13,9 ммоль) растворяли в растворе ДХМ (100 мл) и MeOH (40 мл), а затем обрабатывали трибромидом пиридиния (4,90 г, 15,3 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1,75 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ и последовательно промывали 10% HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки.

(2R,4R)-1-трет-Бутил-2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат.

(2S,4S)-2-(2-(9-Бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (8,76 г, 13,94 ммоль) обрабатывали раствором (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (6,85 г, 23,92 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (70 мл) и Cs₂CO₃ (3,63 г, 11,15 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 50°C в течение 20 ч, а затем охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали H₂O и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0%, 30% EtOAc/EtOAc) с получением (2R,4R)-1-трет-бутил-2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (10,47 г, 90%).

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

(2R,4R)-1-трет-Бутил-2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбонилокси)-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5Н-добензо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (10,47 г, 12,56 ммоль) и NH₄OAc (50,9 г, 660 ммоль) суспендировали в 10:1 растворе PhMe/2-метоксиэтанол (132 мл). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 110°C в течение 4,5 ч, а затем охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc. Органическую фазу 3× промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0%, 30% EtOAc/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (8,33 г, 84%).

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

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (8,33 г, 1,049 ммоль) суспендировали в ДХМ и одной порцией добавляли активный MnO₂ (55,0 г, 630 ммоль). Через 13 ч добавляли MeOH (200 мл) и суспензию фильтровали через целит. Остаток на фильтре промывали MeOH (600 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0%, 45% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (4,85 г, 58%).

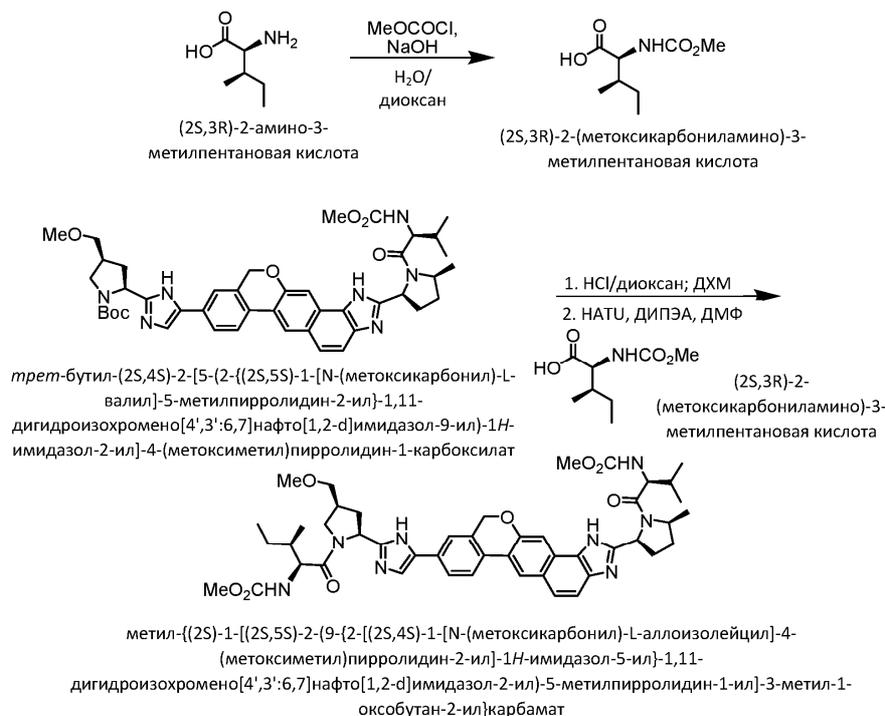
Метил-((2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-(2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1Н-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат.

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (179 мг, 0,226 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл) и добавляли HCl (4,0М в диоксане, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток обрабатывали (2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентановой кислотой (51 мг, 0,27 ммоль), НАТУ (95 мг, 0,25 ммоль), ДМФ (2 мл) и ДИПЭА (0,39 мл, 2,3 ммоль). После перемешивания в течение 6 мин реакцию гасили H₂O, фильтровали и очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ с получением метил-((2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-(2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено

[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил} карбамата (116 мг, 59%). МС (ЭСИ) m/z 864 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ 8,57 (d, $J = 14,7$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 14,4$ Гц, 1H), 8,15 - 7,98 (m, 2H), 7,91 (dd, $J = 21,8, 14,1$ Гц, 2H), 7,85 - 7,69 (m, 2H), 7,69 - 7,48 (m, 2H), 5,42 - 5,12 (m, 5H), 4,34 (dd, $J = 22,3, 13,7$ Гц, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 2H), 3,87 - 3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,63 (m, 7H), 3,62 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,95 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 2H), 2,55 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 1,91 (m, 3H), 1,77 (d, $J = 42,0$ Гц, 1H), 1,65 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,43 (t, $J = 24,6$ Гц, 1H), 1,28 (d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 1,23 - 1,01 (m, 3H), 0,98 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,90 (dd, $J = 13,1, 5,9$ Гц, 10H).

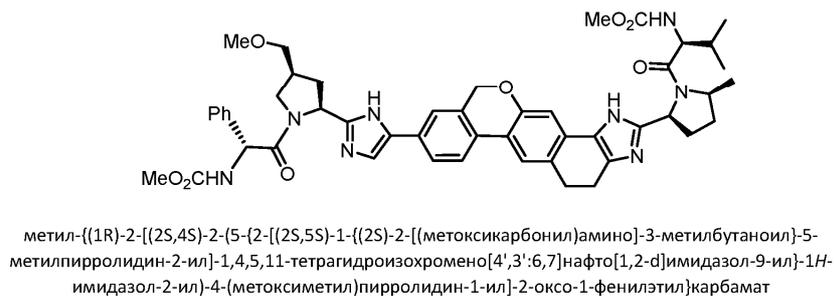
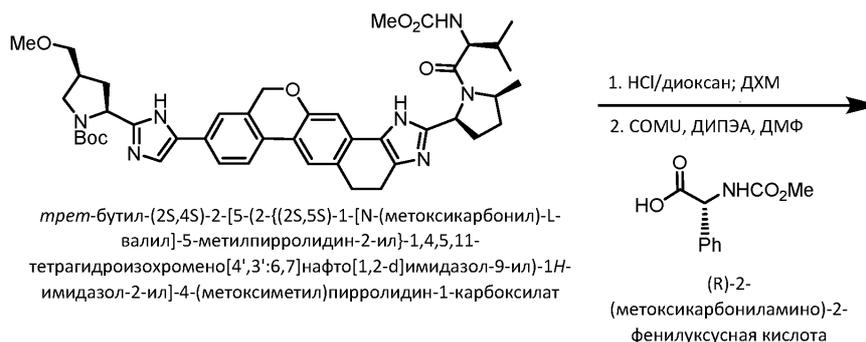
Пример ОГ.



Метил-((2S)-1-((2S,5S)-2-(9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-аллоизолейцил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат получали из трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата при помощи способа, аналогичного способу для получения {(2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксопентан-2-ил} карбамата, заменяя (2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентановую кислоту (2S,3R)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентановой кислотой. МС (ЭСИ) m/z 864 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ 8,62 - 8,41 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (dt, $J = 20,1, 10,0$ Гц, 1H), 7,89 (dt, $J = 35,6, 15,6$ Гц, 2H), 7,77 (dd, $J = 20,3, 7,0$ Гц, 2H), 7,68 - 7,48 (m, 2H), 5,95 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 5,42 - 5,13 (m, 4H), 4,47 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,40 - 4,09 (m, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 6H), 3,57 (dt, $J = 16,1, 9,7$ Гц, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 2,81 (dd, $J = 18,4, 12,5$ Гц, 1H), 2,63 (td, $J = 13,3, 6,8$ Гц, 2H), 2,55-2,18 (m, 2H), 2,16-1,77 (m, 4H), 1,65 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,50-1,31 (m, 1H), 1,26 (dd, $J = 15,6, 6,7$ Гц, 2H), 1,17 - 1,03 (m, 2H), 0,98 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Гц, 5H), 0,89 (dd, $J = 15,5, 7,8$ Гц, 3H), 0,86 - 0,74 (m, 3H).

Пример ОН.

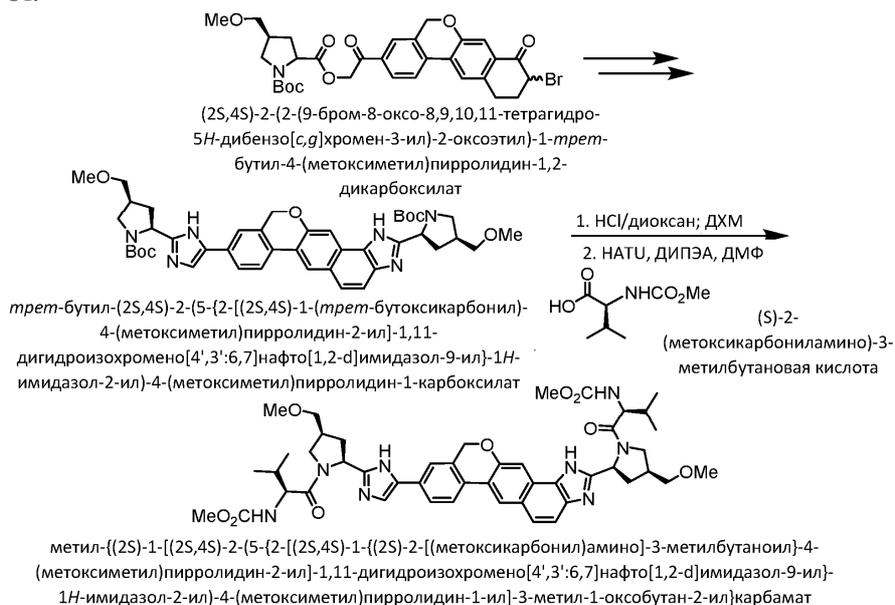


Метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил)карбамат.

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (102 мг, 0,128 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл) и добавляли HCl (4,0M в диоксане, 2,0 мл, 8,0 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при КТ раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислотой (29 мг, 0,141 ммоль), СОМУ (60 мг, 0,141 ммоль), ДМФ (3,0 мл) и ДИПЭА (0,223 мл, 1,28 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ с получением метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил)карбамата в виде соли бис-ТФК (82,4 мг, 60%). МС (ЭСИ) m/z 866 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 7,94 - 7,67 (m, 4H), 7,59 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 4H), 7,11 (d, J = 18,7 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,48 - 5,33 (m, 1H), 5,23 (dd, J = 24,1, 15,7 Гц, 1H), 5,17 - 5,03 (m, 3H), 4,22 (dd, J = 17,0, 9,6 Гц, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 1H), 3,91 (d, J = 24,1 Гц, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 3H), 3,59 - 3,49 (m, 3H), 3,38 (ddd, J = 15,9, 9,6, 5,7 Гц, 2H), 3,28 - 3,14 (m, 5H), 3,10 (dd, J = 14,0, 8,2 Гц, 1H), 3,00 (dd, J = 17,8, 9,6 Гц, 1H), 2,92 (dd, J = 14,5, 6,7 Гц, 1H), 2,73 - 2,41 (m, 2H), 2,40 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 1,83 (m, 2H), 1,54 (t, J = 9,7 Гц, 2H), 1,24 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 1,06 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 0,99 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 0,94 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 0,85 (d, J = 6,7 Гц, 2H).

Пример ОI.



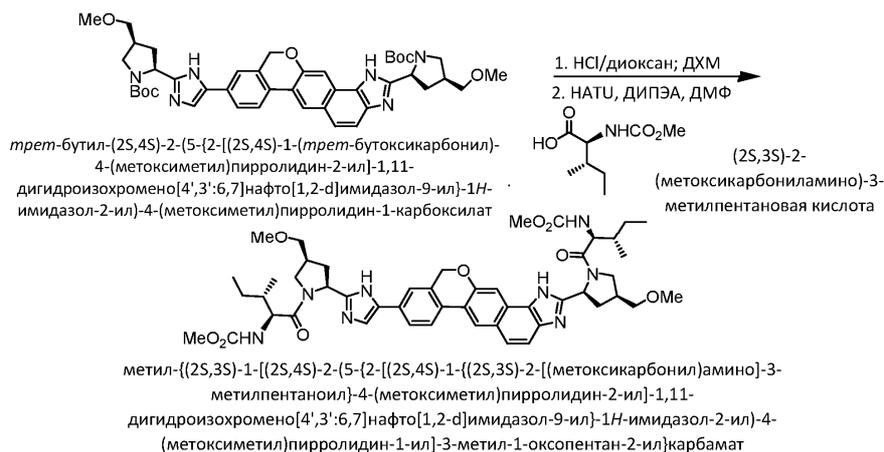
трет-Бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат получали из (2S,4S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата при помощи того же способа, который использовался для получения трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата, заменяя (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислотой.

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

трет-Бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (137 мг, 0,179 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли HCl (4,0M в диоксане, 1 мл). После перемешивания в течение 1,5 ч при КТ реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой (69 мг, 0,39 ммоль), НАТУ (149 мг, 0,393 ммоль), ДМФ (2,0 мл) и ДИПЭА (0,31 мл, 1,8 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин при КТ реакцию гасили водой и очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-[(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (123 мг). МС (ЭСИ) m/z 880 [M+H]⁺.

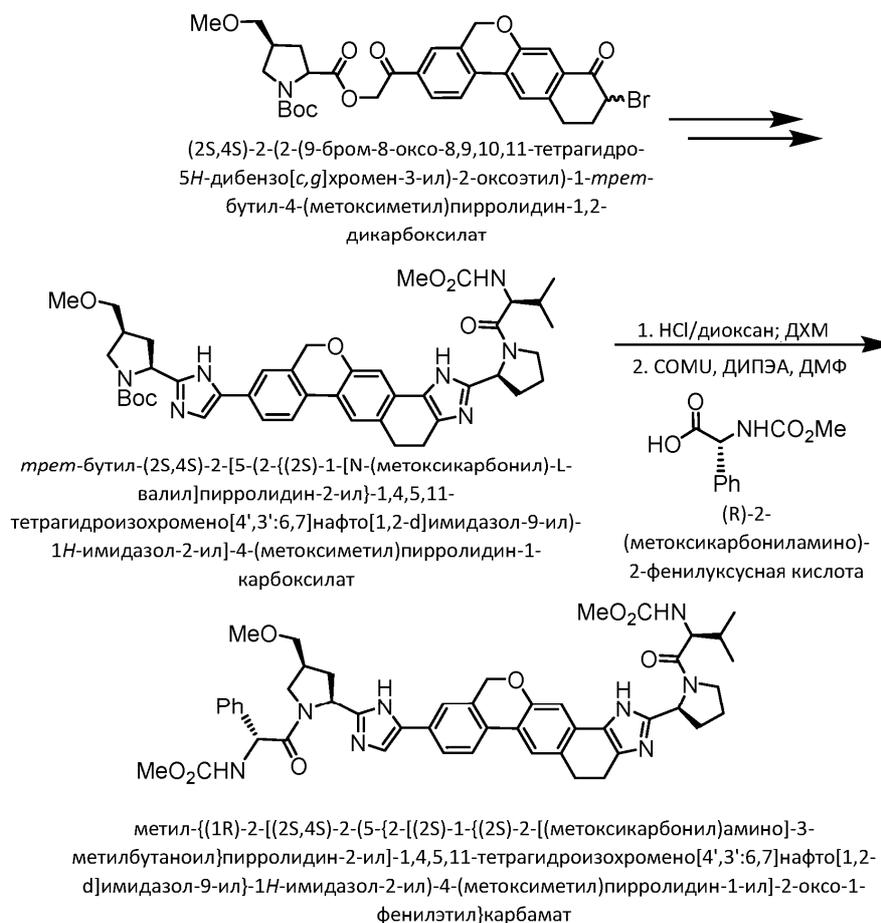
¹H-ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,48 (s, 1H), 8,05 (t, J = 11,2 Гц, 1H), 7,92 (dd, J = 19,7, 10,1 Гц, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,59 - 7,44 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 5,40 (dt, J = 16,3, 8,1 Гц, 1H), 5,31 - 5,15 (m, 3H), 4,47 - 4,10 (m, 4H), 3,86 - 3,44 (m, 12H), 3,39 (dd, J = 13,2, 7,1 Гц, 6H), 2,94 - 2,57 (m, 4H), 2,25 - 1,94 (m, 4H), 1,02-0,82 (m, 12H).

Пример ОJ.



Метил-((2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((метоксикарбонил)амино)-3-метилпентаноил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат получали из трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата при помощи того же способа, который использовался для получения метил-((2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата, заменяя (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентановой кислотой. МС (ЭСИ) m/z 908 $[M+H]^+$.

Пример ОК.



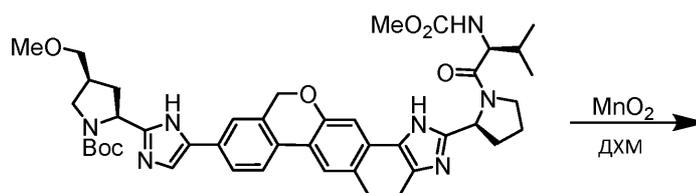
трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил]-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат получали из (2S,4S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-добензо[с,г]хро-

мен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата при помощи способов, описанных для получения трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата, заменяя (S)-1-((S)-2-(метоксикарбонил-амино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновой кислотой (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту.

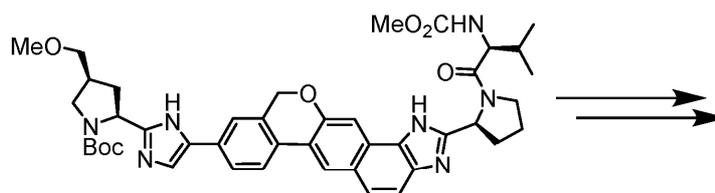
Метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамат получали из трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата при помощи того же способа, который использовался для получения метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил} карбамата, заменяя трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилатом трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат. МС (ЭСИ) m/z 871 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ 7,87 (ddd, $J = 20,5, 15,3, 6,8$ Гц, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 5,41 (d, $J = 24,5$ Гц, 1H), 5,28 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,20 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H), 4,24 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,12 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 1H), 3,89 (dd, $J = 15,4, 8,6$ Гц, 1H), 3,77 (t, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 4H), 3,63 - 3,52 (m, 4H), 3,43 (qd, $J = 9,5, 5,6$ Гц, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,24 - 3,08 (m, 2H), 2,97 (dd, $J = 11,6, 5,4$ Гц, 2H), 2,59 (dt, $J = 21,1, 7,8$ Гц, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 2H), 2,11 - 1,85 (m, 2H), 0,92 (dd, $J = 15,8, 6,7$ Гц, 6H).

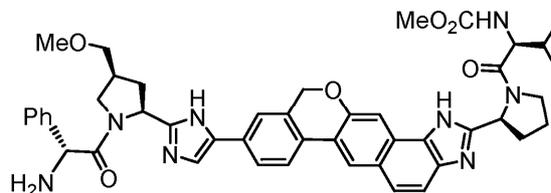
Пример OL.



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



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



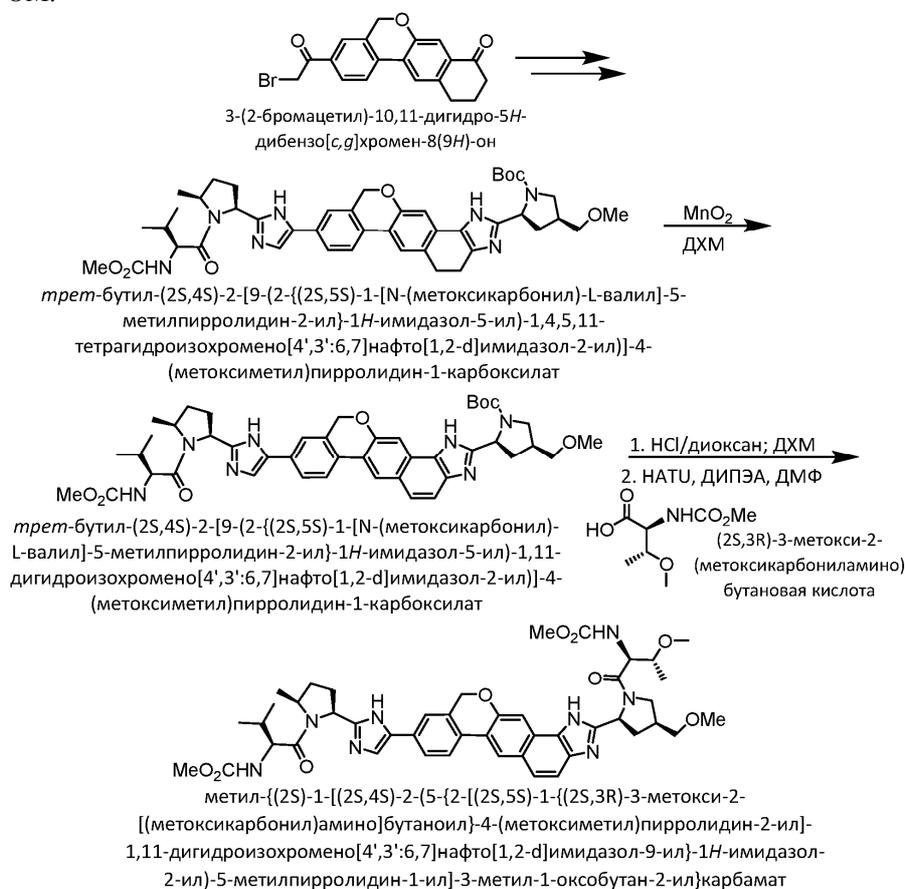
метил-{(2S)-1-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-амино-2-фенилацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

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

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

Метил-((2S)-1-((2S)-2-(9-{2-((2S,4S)-1-((2R)-2-амино-2-фенилацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат получали при помощи способа, описанного для получения метил-(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-амино-2-фенилацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил)-1H,1'H-7,7'-бинафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата, заменяя метил-(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-трет-бутоксикарбониламино-2-фенилацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил)-1H,1'H-7,7'-бинафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилатом. МС (ЭСИ) m/z 811 [M+H]⁺.

Пример ОМ.



трет-Бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат получали из 3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5H-дibenzo[c,g]хромен-8(9H)-она при помощи способов, применяемых для получения трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата, заменяя (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбонovou кислотой (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбонovou кислоту и (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбонovou кислоту (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбонovou кислоту.

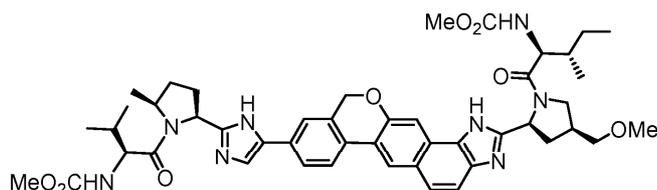
трет-Бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат получали в соответствии со способом, описанным для получения трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-

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

Метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-[(метоксикарбонил)амино]бутаноил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат получали из трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для получения метил-(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-метоксикарбониламино-3-метоксибутаноил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил)-1H,1'H-7,7'-бинафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата, заменяя (2S,4S)-трет-бутил-2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-4-метилпирролидин-2-ил)-1H,1'H-7,7'-бинафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилатом. МС (ЭСИ) m/z 866 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,44 (d, J = 19,8 Гц, 1H), 8,02 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 7,98 - 7,81 (m, 3H), 7,74 (dd, J = 22,2, 13,6 Гц, 2H), 7,63 - 7,41 (m, 2H), 5,79 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,42 (dt, J = 43,3, 21,5 Гц, 2H), 5,31 - 5,10 (m, 5H), 4,85 - 4,70 (m, 1H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,31 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,17 (dd, J = 20,8, 8,8 Гц, 1H), 3,80 (dt, J = 19,0, 7,3 Гц, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 7H), 3,63 - 3,49 (m, 3H), 3,39 (d, J = 9,7 Гц, 4H), 3,35 (s, 5H), 3,28 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,72 (dd, J = 12,5, 6,6 Гц, 1H), 2,59 - 2,45 (m, 1H), 2,45 - 2,11 (m, 4H), 2,11 - 1,82 (m, 2H), 1,56 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,35 - 1,21 (m, 1H), 1,22 - 1,12 (m, 4H), 1,10 - 1,01 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

Пример ON.

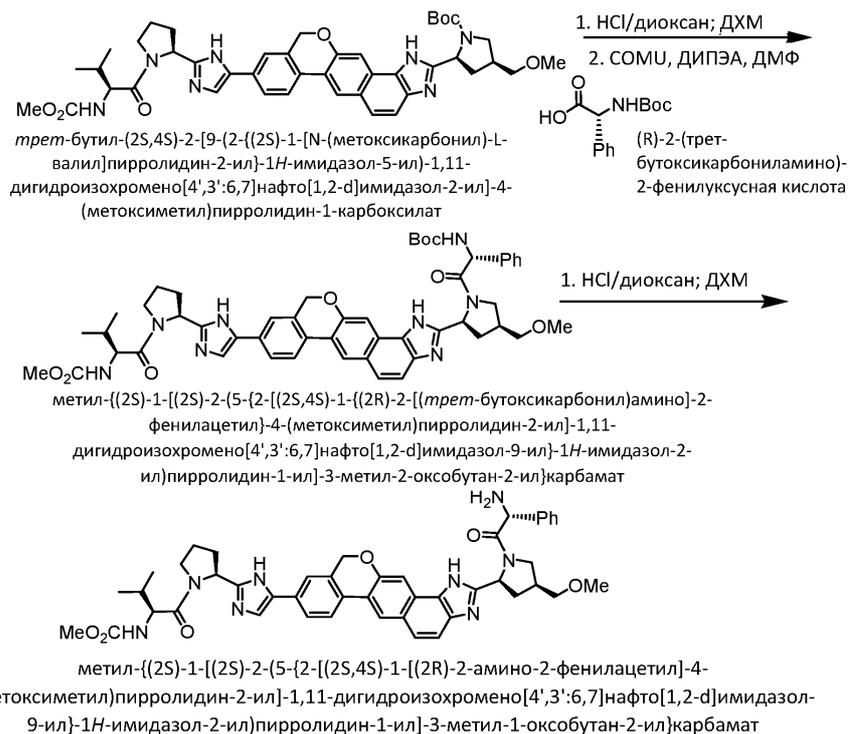


метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилпентаноил}-4-(метоксиметил)-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

Метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилпентаноил}-4-(метоксиметил)-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат получали в соответствии со способом, описанным для получения метил-{(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S,3S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилпентаноил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил}карбамата, заменяя трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилатом трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат. МС (ЭСИ) m/z 863 [M+H]⁺.

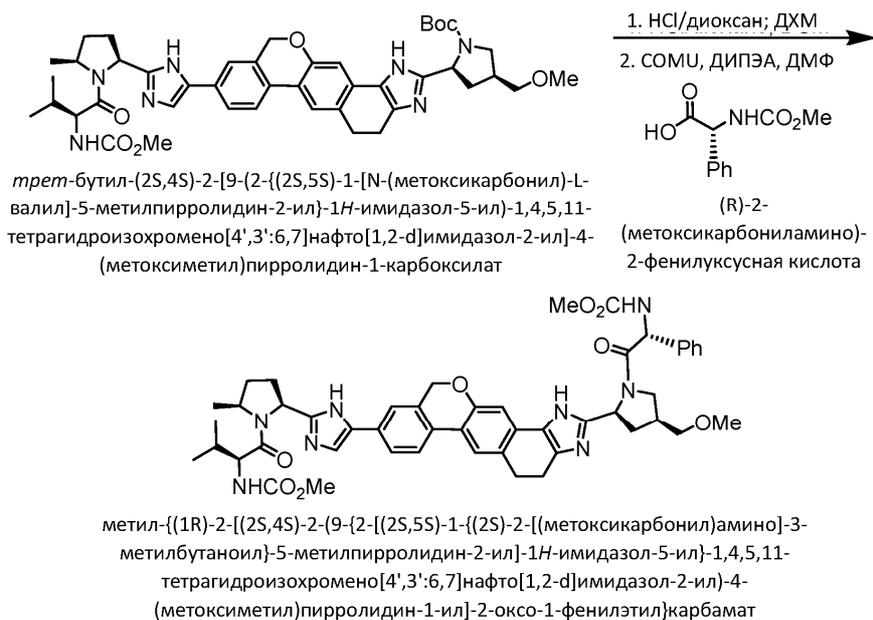
¹H-ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,43 (d, J = 24,6 Гц, 1H), 8,01 (dt, J = 16,1, 8,0 Гц, 1H), 7,95 - 7,78 (m, 2H), 7,77 - 7,64 (m, 2H), 7,59 - 7,41 (m, 2H), 5,79 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 5,39 (dt, J = 46,2, 23,1 Гц, 1H), 5,27 - 5,07 (m, 3H), 4,85 - 4,72 (m, 1H), 4,42 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,17 (dd, J = 19,7, 8,7 Гц, 1H), 3,81 (dd, J = 23,6, 13,3 Гц, 1H), 3,69 (d, J = 10,0 Гц, 5H), 3,60 (dd, J = 14,7, 7,8 Гц, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,17 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,73 (dd, J = 12,5, 6,4 Гц, 1H), 2,62 - 2,48 (m, 1H), 2,45 - 2,14 (m, 3H), 2,10 - 1,91 (m, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,57 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,44 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 1,34 - 1,23 (m, 1H), 1,20 - 0,96 (m, 5H), 0,90 (dt, J = 14,8, 6,7 Гц, 9H).

Пример ОО.



Метил-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,4*S*)-1-[(2*R*)-2-амино-2-фенилацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-9-ил)-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат получали в соответствии со способом, описанным для получения метил-(*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-(2'-[(2*S*,4*S*)-1-[(*R*)-2-амино-2-фенилацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1*H*,1'*H*-7,7'-бинафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата, заменяя трет-бутил-(2*S*,4*S*)-2-[9-(2-[(2*S*)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил]-1*H*-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилатом (2*S*,4*S*)-трет-бутил-2-(2'-[(2*S*,4*S*)-1-[(*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]-4-метилпирролидин-2-ил]-1*H*,1'*H*-7,7'-бинафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат. МС (ЭСИ) m/z 811 [M+H]⁺.

Пример ОР.

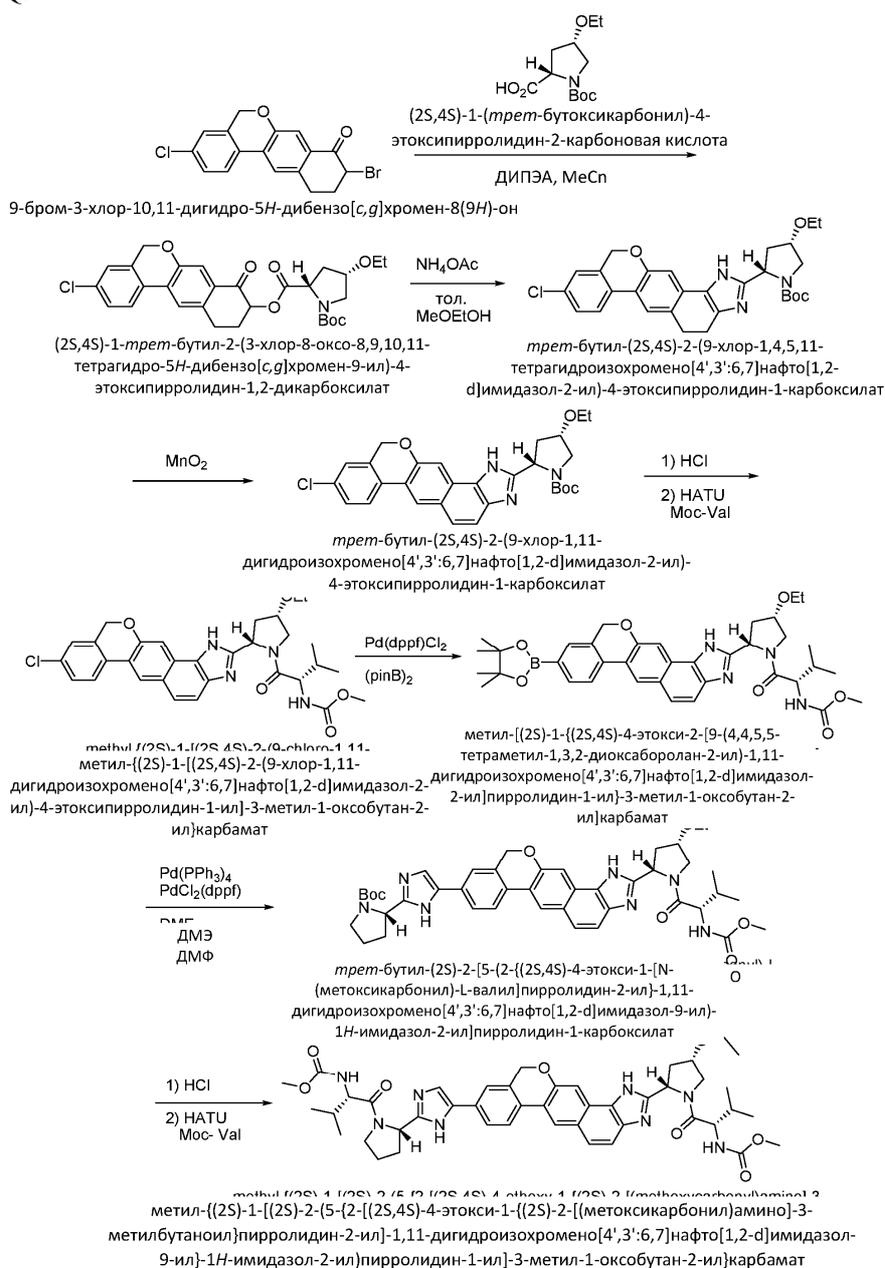


Метил-[(1*R*)-2-[(2*S*,4*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1*H*-имидазол-5-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил]карбамат получали в соответствии со способом, описанным для получения метил-[(1*R*)-2-[(2*S*,4*S*)-2-(5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-

[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1Н-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенил-этил}карбамата, заменяя трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1Н-имидазол-5-ил)-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилатом трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил]-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1Н-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат. МС (ЭСИ) m/z 886 $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, cd_3od) δ 8,02 - 7,85 (m, 2H), 7,85 - 7,68 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 21,5$ Гц, 1H), 7,55 - 7,35 (m, 4H), 7,31 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 5,43 (d, $J = 19,1$ Гц, 1H), 5,28 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,25 - 5,10 (m, 3H), 4,13 (t, $J = 9,5$ Гц, 1H), 3,93 - 3,54 (m, 7H), 3,42 (qd, $J = 9,5, 5,5$ Гц, 2H), 3,34 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 3,00 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 2,74 - 2,46 (m, 3H), 2,44 - 2,15 (m, 2H), 2,12 - 1,86 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,29 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 1,15 - 1,01 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 0,88 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H).

Пример OQ.



(2S,4S)-1-*tert*-Бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-9-ил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксилат.

К суспензии 9-бром-3-хлор-10,11-дигидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-8(9H)-она (2,50 г, 6,8 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли (2S,4S)-1-(*tert*-бутоксикарбонил)-4-этоксипирролидин-2-карбоновую кислоту (2,68 г, 10,3 ммоль) и ДИПЭА (1,3 мл, 7,5 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 50°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли

EtOAc. Раствор промывали HCl (1н.) и соевым раствором. Водные слои повторно экстрагировали EtOAc и полученные органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 15%, 50% EtOAc/гексан) с получением (2S,4S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-9-ил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,08 г, 56%).

трет-Бутил-(2S,4S)-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (2S,4S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-9-ил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,08 г, 3,8 ммоль) в смеси толуола (30 мл) и метоксиэтанола (4 мл) добавляли ацетат аммония (2,90 г, 37,7 ммоль). Раствор при перемешивании нагревали до 80°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Раствор промывали водой и соевым раствором и водные слои повторно экстрагировали EtOAc. Полученные органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 10%, 75% EtOAc (мас./5% MeOH)/гексан) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилата (0,99 г, 50%).

трет-Бутил-(2S,4S)-2-(9-хлор-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (2S,4S)-2-(9-хлор-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилата (0,99 г, 1,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (18 мл) добавляли MnO₂ (4,52 г, 52,0 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали CH₂Cl₂ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 10%, 75% EtOAc (мас./5% MeOH)/гексан) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-хлор-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилата (0,71 г, 72%).

Метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-хлор-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-этоксипирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

К раствору (2S,4S)-2-(9-хлор-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилата (0,46 г, 0,9 ммоль) в смеси CH₂Cl₂ (9,0 мл) и MeOH (1,5 мл) добавляли HCl (в диоксане, 4M, 6,5 мл, 26,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрировали досуха при пониженном давлении. К неочищенному промежуточному соединению в CH₂Cl₂ (10,0 мл) добавляли (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (0,17 г, 0,9 ммоль), HATU (0,41 г, 1,1 ммоль) и ДИПЭА (0,5 мл, 2,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч и разбавляли CH₂Cl₂. Раствор промывали водным раствором HCl (1н.) и соевым раствором. Водные слои повторно экстрагировали CH₂Cl₂ (2×). Полученные органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 20%, 100% EtOAc (мас./5% MeOH)/гексан, 80% MeOH/EtOAc) с получением метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-хлор-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-этоксипирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (0,46 г, 90%).

Метил-[(2S)-1-{(2S,4S)-4-этокси-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

К раствору метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-хлор-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-этоксипирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (0,46 г, 0,84 ммоль) в диоксане (8,5 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,32 г, 1,3 ммоль), ацетат калия (0,25 г, 2,5 ммоль), бис(добензилиденацетон)палладий (0,032 г, 0,035 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (Xphos, 0,032 г, 0,067 ммоль). Полученный раствор дегазировали аргоном в течение 5 мин и при перемешивании нагревали до 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 20%, 100% EtOAc (мас./5% MeOH)/гексан, 90% MeOH/EtOAc) с получением метил-[(2S)-1-{(2S,4S)-4-этокси-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (0,41 г, 73%).

трет-Бутил-(2S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-4-этокси-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил})-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору метил-[(2S)-1-{(2S,4S)-4-этокси-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (0,41 г, 0,61 ммоль) в смеси ДМЭ (6,1 мл) и ДМФ (1,0 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-(5-бром-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (0,39 г, 1,2 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,021 г, 0,018 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (0,030 г, 0,041 ммоль) и водный раствор карбоната калия (2M, 1,0 мл, 2,0 ммоль). Раствор дегазировали аргоном в те-

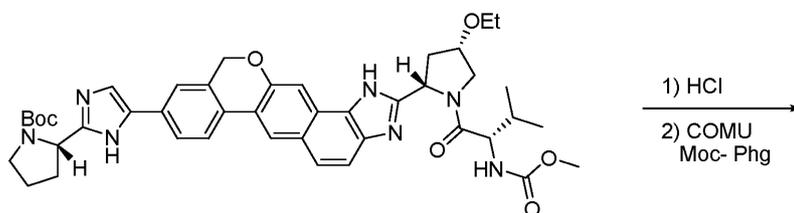
ние 5 мин и при перемешивании нагревали до 85°C в течение 6 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором. Водные слои повторно экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 20%, 100% EtOAc (мас./5% MeOH)/гексан, 80% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-4-этокси-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил))-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (0,16 г, 33%).

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

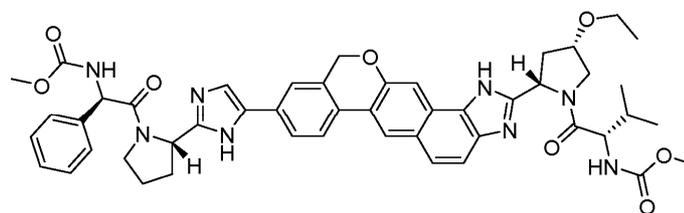
К раствору трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-4-этокси-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил))-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (0,048 г, 0,062 ммоль) в смеси CH₂Cl₂ (1,0 мл) и MeOH (0,25 мл) добавляли HCl (в диоксане, 4M, 0,47 мл, 1,9 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. К неочищенному промежуточному соединению, суспендированному в CH₂Cl₂ (1,5 мл), добавляли (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (0,012 г, 0,069 ммоль), NATU (0,029 г, 0,076 ммоль) и ДИПЭА (0,050 мл, 0,28 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли ДМФ и добавляли водный раствор LiOH (2,5M, 4 капли). Раствор концентрировали для удаления CH₂Cl₂ и неочищенный остаток очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (градиент 10%, 52% MeCN/вода с 0,1% ТФК). Целевые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих органических веществ. Добавление водного раствора бикарбоната натрия при перемешивании приводило к образованию осадка в виде белого твердого вещества. Осадок фильтровали через мембранный фильтр и промывали водой. В результате сушки при пониженном давлении получали метил-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-этокси-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат (0,008 г, 17%).

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

Пример OR.



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



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

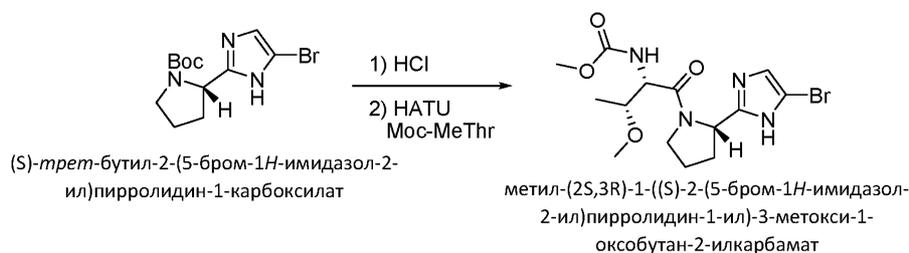
Метил-{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-этокси-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат.

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

карбоксилата (0,11 г, 0,14 ммоль) в смеси CH_2Cl_2 (2,0 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли HCl (в диоксане, 4М, 1,0 мл, 4,0 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. К неочищенному промежуточному соединению, суспендированному в CH_2Cl_2 (1,5 мл), добавляли (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусную кислоту (0,044 г, 0,21 ммоль) и ДИПЭА (0,075 мл, 0,43 ммоль). Полученный раствор охлаждали до -40°C и добавляли SOMU (0,096 г, 0,22 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДМФ. Раствор концентрировали для удаления CH_2Cl_2 и неочищенный остаток очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (градиент 10%, 55% MeCN/вода с 0,1% ТФК). Целевые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих органических веществ. Добавление водного раствора бикарбоната натрия при перемешивании приводило к образованию осадка в виде белого твердого вещества. Осадок фильтровали через мембранный фильтр и промывали водой. В результате сушки при пониженном давлении получали метил-{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-этокси-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1,1-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат (0,022 г, 18%).

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

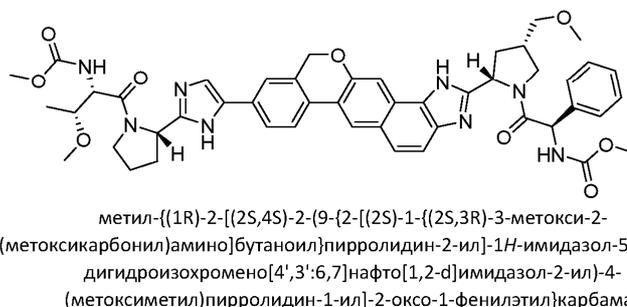
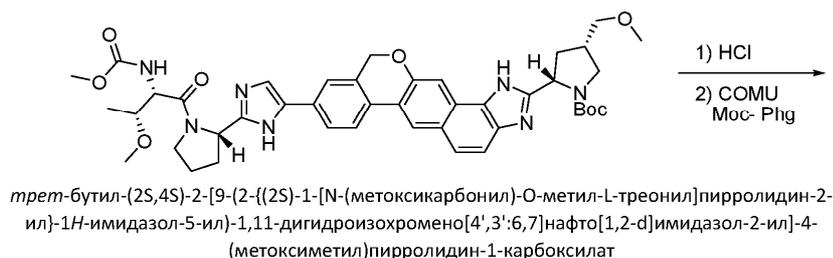
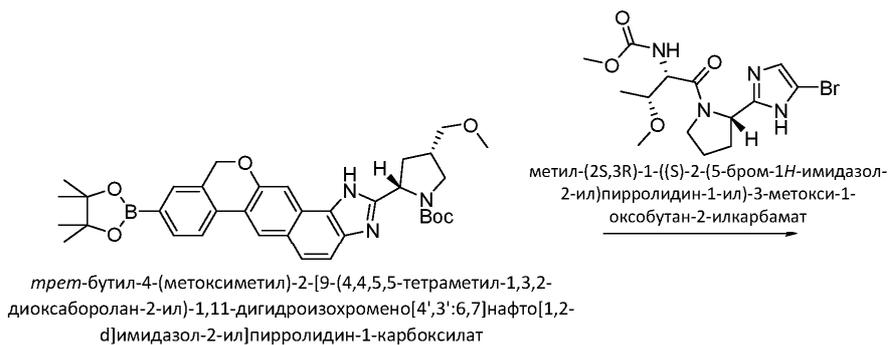
Пример OS.



Метил-(2S,3R)-1-((S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метокси-1-оксобутан-2-илкарбамат.

К раствору (S)-трет-бутил-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,2 ммоль) в смеси CH_2Cl_2 (30 мл) и MeOH (5 мл) добавляли HCl (в диоксане, 4М, 11,5 мл, 46,0 ммоль). Раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. К неочищенному промежуточному соединению, суспендированному в CH_2Cl_2 (30 мл), добавляли (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (0,67 г, 3,5 ммоль), HATU (1,47 г, 3,8 ммоль) и ДИПЭА (1,00 мл, 6,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли ДМФ (2 мл) и водный раствор LiOH (2,5М, 1 мл) и реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли EtOAc и промывали H_2O и соевым раствором. Водные слои повторно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 20%, 100% EtOAc (мас./5% MeOH)/ CH_2Cl_2) с получением метил-(2S,3R)-1-((S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метокси-1-оксобутан-2-илкарбамата (1,2 г, 100%).

Пример ОТ.



трет-Бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,2 ммоль) в смеси ДМСО (2,0 мл) и диоксана (2,0 мл) добавляли метил-(2S,3R)-1-((S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метокси-1-оксобутан-2-илкарбамат (0,24 г, 0,62 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,050 г, 0,043 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (0,030 г, 0,041 ммоль) и водный раствор карбоната калия (2М, 0,65 мл, 1,3 ммоль). Раствор дегазировали аргоном в течение 5 мин и при перемешивании нагревали до 85°C в течение 6 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором. Водные слои повторно экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 20%, 100% EtOAc (мас./5% MeOH)/гексан, 60% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,20 г, 63%).

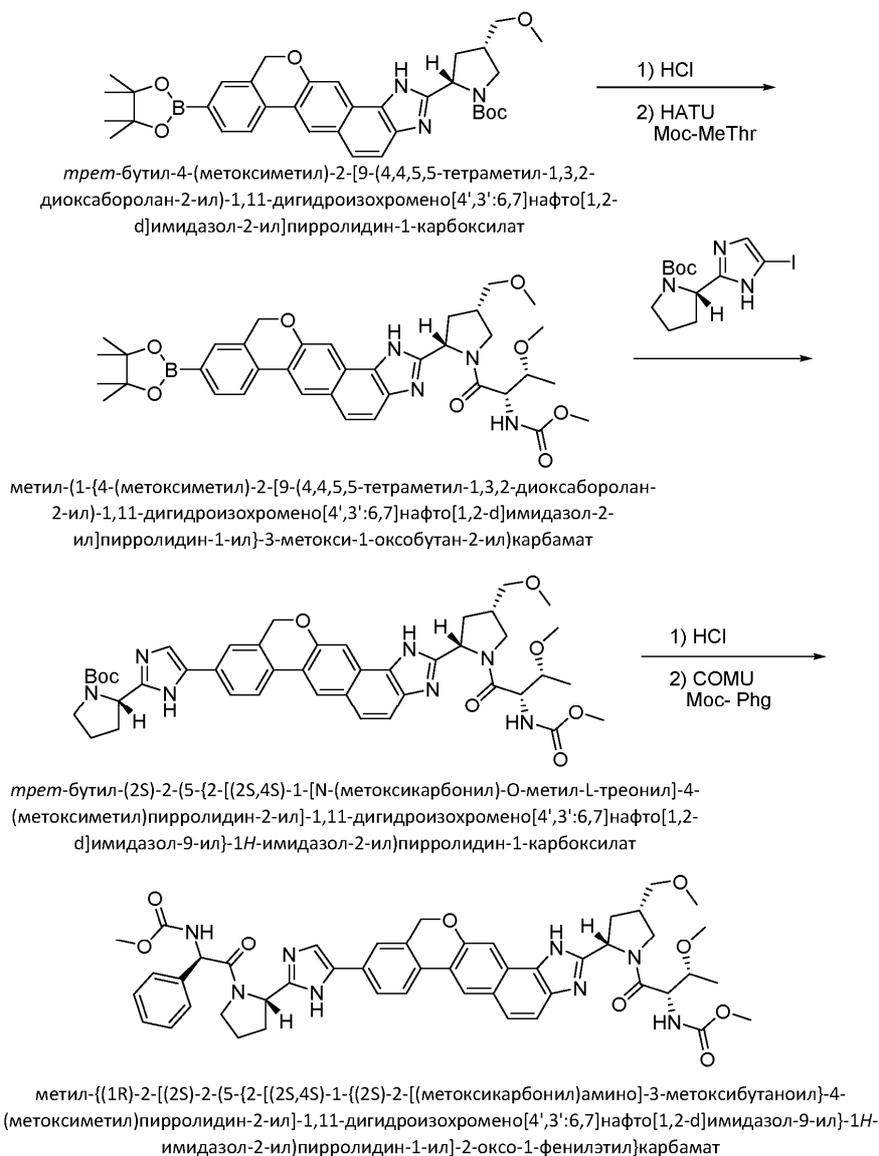
Метил-((1R)-2-((2S,4S)-2-(9-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-метокси-2-((метоксикарбонил)амино)бутаноил)пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)карбамат.

К раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,26 ммоль) в смеси CH₂Cl₂ (3,0 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли HCl (в диоксане, 4М, 2,0 мл, 8,0 ммоль). Раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. К неочищенному промежуточному соединению, суспендированному в CH₂Cl₂ (3,0 мл), добавляли (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусную кислоту (0,081 г, 0,39 ммоль) и ДИПЭА (0,150 мл, 0,86 ммоль). Полученный раствор охлаждали до -40°C и добавляли COMU (0,180 г, 0,42 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин и выдерживали в течение

1,5 ч. Раствор разбавляли CH_2Cl_2 и промывали водным раствором бикарбоната. Водный слой повторно экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (градиент 10%, 50% MeCN/вода с 0,1% ТФК). Целевые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих органических веществ. Добавление водного раствора бикарбоната натрия при перемешивании приводило к образованию осадка в виде белого твердого вещества. Осадок фильтровали через мембранный фильтр и промывали водой. В результате сушки при пониженном давлении получали метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S,3R)-3-метокси-2-[(метоксикарбонил)амино]бутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат (0,10 г, 46%).

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

Пример ОУ.



Метил-(1-{4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил}-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамат.

К раствору *трет*-бутил-4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,41 ммоль) в смеси CH_2Cl_2 (4,0 мл) и MeOH (1,0 мл) добавляли HCl (в диоксане, 4M, 3,0 мл, 12,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 45 мин. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. К неочищенному промежуточному соединению в

CH₂Cl₂ (4,0 мл) добавляли (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (0,08 г, 0,42 ммоль), НАТУ (0,17 г, 0,45 ммоль) и ДИПЭА (0,4 мл, 2,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч и разбавляли CH₂Cl₂. Раствор промывали соевым раствором. Водный слой повторно экстрагировали CH₂Cl₂ (2×). Полученные органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 30%, 100% EtOAc (мас./5% MeOH)/гексан, 80% MeOH/EtOAc) с получением метил-(1-{4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил}пирролидин-1-ил}-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамата (0,24 г, 92%).

трет-Бутил-(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

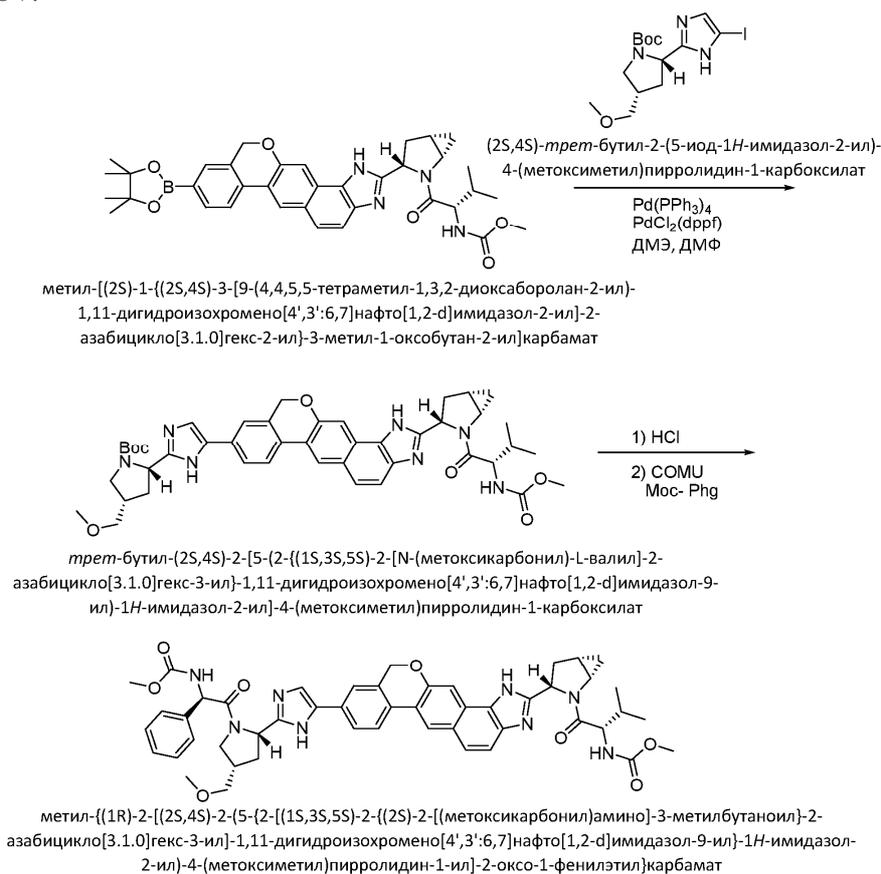
К раствору метил-(1-{4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил}пирролидин-1-ил}-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамата (0,15 г, 0,22 ммоль) в смеси ДМСО (2,0 мл) и диоксана (2,0 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-(5-иод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (0,15 г, 0,40 ммоль), тетраакс(трифенилфосфин)палладий (0,028 г, 0,024 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (0,018 г, 0,025 ммоль) и водный раствор карбоната калия (2M, 0,35 мл, 0,70 ммоль). Раствор дегазировали аргоном в течение 5 мин и при перемешивании нагревали до 90°C в течение 6 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором. Водные слои повторно экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (градиент 10%, 55% MeCN/вода с 0,1% ТФК). Целевые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих органических веществ. Оставшийся раствор подщелачивали водным раствором бикарбоната и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,013 г, 7%).

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

К раствору трет-бутил-(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)L-валил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,013 г, 0,016 ммоль) в смеси CH₂Cl₂ (0,5 мл) и MeOH (0,02 мл) добавляли HCl (в диоксане, 4M, 0,20 мл, 0,80 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. К неочищенному промежуточному соединению, суспендированному в CH₂Cl₂ (0,5 мл), добавляли (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусную кислоту (0,006 г, 0,029 ммоль) и ДИПЭА (0,05 мл, 0,28 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 0°C и добавляли SOMU (0,012 г, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Раствор разбавляли ДМФ и водным раствором LiOH (2,5M, 2 капли) и концентрировали при пониженном давлении для удаления CH₂Cl₂. Неочищенный остаток очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (градиент 10%, 55% MeCN/вода с 0,1% ТФК). Целевые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих органических веществ. Добавление водного раствора бикарбоната натрия при перемешивании привело к образованию осадка в виде белого твердого вещества. Осадок фильтровали через мембранный фильтр и промывали водой. В результате сушки при пониженном давлении получали метил-{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метоксибутаноил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата (0,008 г, 61%).

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

Пример OV.



Метил-[(2*S*)-1-[(2*S,4S*)-3-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат.

Метил-[(2*S*)-1-[(2*S,4S*)-3-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат получали в соответствии со способом получения метил-[(2*S*)-1-[(2*S,4S*)-4-этокси-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамата путем замены (1*S,3S,5S*)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислотой (2*S,4S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этоксипирролидин-2-карбоновой кислоты.

трет-Бутил-(2*S,4S*)-2-[5-(2-[(1*S,3S,5S*)-2-[*N*-(метоксикарбонил)-*L*-валил]-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1*H*-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

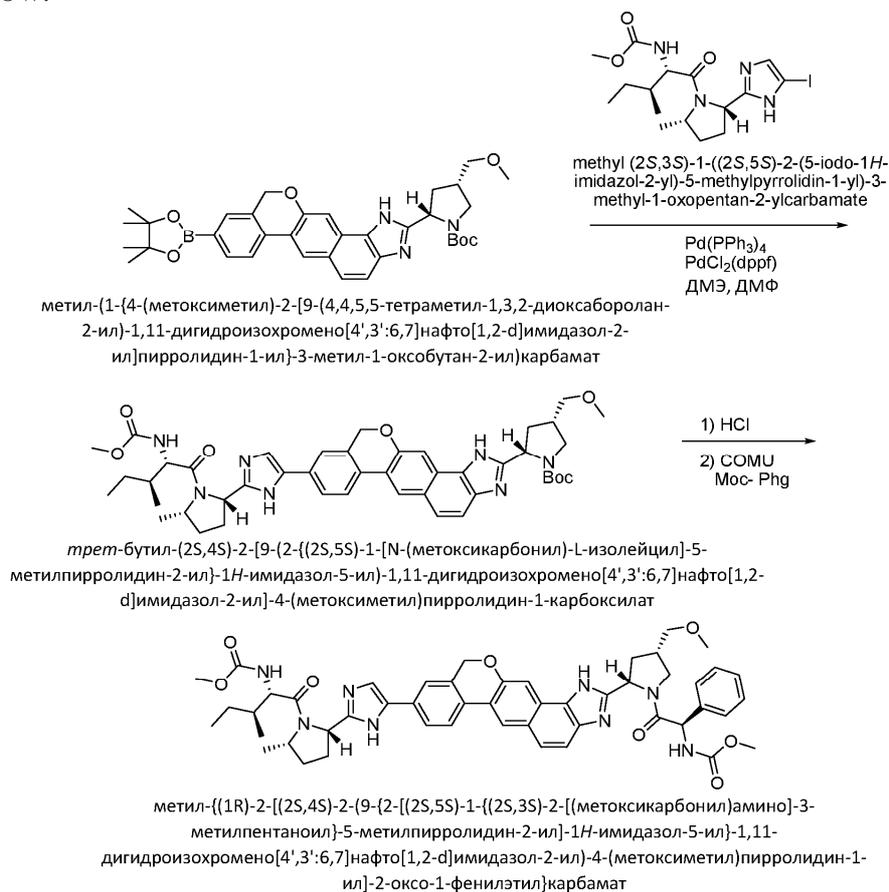
К раствору метил-[(2*S*)-1-[(2*S,4S*)-3-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (0,19 г, 0,30 ммоль) в смеси ДМСО (2,0 мл) и диоксана (2,0 мл) добавляли (2*S,4S*)-трет-бутил-2-(5-иод-1*H*-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (0,20 г, 0,55 ммоль), тетраис(трифенилфосфин)палладий (0,035 г, 0,030 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (0,025 г, 0,034 ммоль) и водный раствор карбоната калия (2*M*, 0,5 мл, 1,0 ммоль). Раствор дегазировали аргоном в течение 5 мин и при перемешивании нагревали до 90°C в течение 6 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 2%, 25% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) и препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (градиент 10%, 55% MeCN/вода с 0,1% ТФК). Целевые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих органических веществ. Водный слой подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2*S,4S*)-2-[5-(2-[(1*S,3S,5S*)-2-[*N*-(метоксикарбонил)-*L*-валил]-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1*H*-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,025 г, 11%).

Метил-[(1*R*)-2-[(2*S,4S*)-2-(5-(2-[(1*S,3S,5S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1*H*-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил]карбамат.

К раствору трет-бутил-(2*S*,4*S*)-2-[5-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-2-[*N*-(метоксикарбонил)-*L*-валил]-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-9-ил)-1*H*-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,025 г, 0,032 ммоль) в смеси CH_2Cl_2 (1,0 мл) и MeOH (0,25 мл) добавляли HCl (в диоксане, 4*M*, 0,50 мл, 2,0 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. К неочищенному промежуточному соединению, суспендированному в CH_2Cl_2 (0,5 мл), добавляли (*R*)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусную кислоту (0,012 г, 0,057 ммоль) и ДИПЭА (0,05 мл, 0,28 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 0°C и добавляли СОМУ (0,023 г, 0,054 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Раствор разбавляли ДМФ и водным раствором LiOH (2,5*M*, 2 капли) и концентрировали при пониженном давлении для удаления CH_2Cl_2 . Неочищенный остаток очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (градиент 10%, 55% MeCN/вода с 0,1% ТФК). Целевые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих органических веществ. Добавление водного раствора бикарбоната натрия при перемешивании приводило к образованию осадка в виде белого твердого вещества. Осадок фильтровали через мембранный фильтр и промывали водой. В результате сушки при пониженном давлении получали метил-((1*R*)-2-((2*S*,4*S*)-2-(5-{2-((1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-9-ил)-1*H*-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]карбамат (0,015 г, 55%).

¹H-ЯМР: 400 МГц, (MeOD) δ: (смесь ротамеров) 8,35 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 2H), 7,54-7,78 (m, 6H), 6,93-7,00 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,14-5,16 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,42-3,49 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,41-2,62 (m, 3H), 2,01-2,13 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 3H), 0,99-1,03 (m, 2H), 0,90 (d, 3H). МС (ЭСИ) m/z 882,23 [M+H]⁺.

Пример OW.



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

К раствору метил-(1-{4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил}-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (0,47 г, 0,78 ммоль) в смеси ДМСО (4,0 мл) и диоксана (4,0 мл) добавляли метил-(2*S*,3*S*)-1-((2*S*,5*S*)-2-(5-иод-1*H*-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксопентан-2-илкарбамат (0,26 г, 0,72 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,090 г, 0,078 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (0,061 г, 0,083 ммоль) и водный раствор карбоната ка-

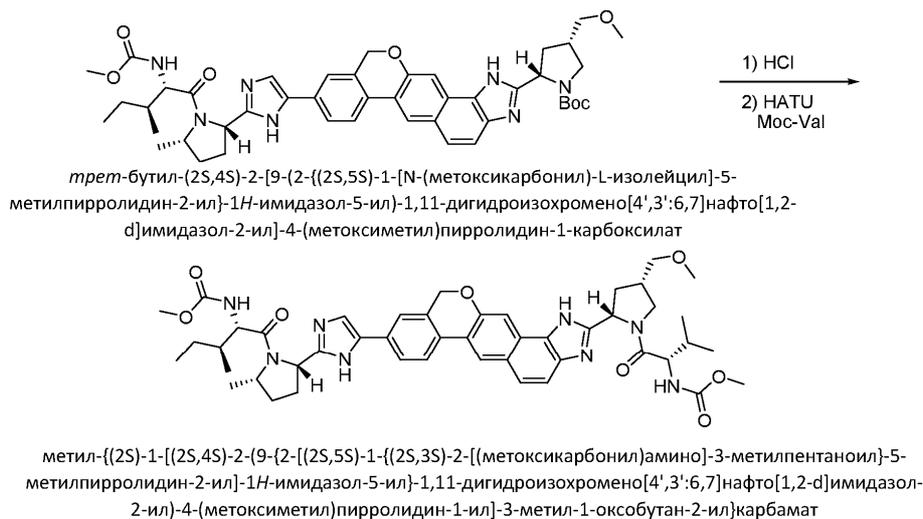
лия (2M, 1,2 мл, 2,4 ммоль). Раствор дегазировали аргоном в течение 5 мин и при перемешивании нагревали до 90°C в течение 6 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разбавляли EtOAc. Органический раствор промывали водой и солевым раствором, а водные слои повторно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 10%, 100% EtOAc (5% MeOH)/CH₂Cl₂) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-изолейцил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,25 г, 40%).

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

К раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-изолейцил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,175 г, 0,21 ммоль) в смеси CH₂Cl₂ (2,0 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли HCl (в диоксане, 4M, 1,6 мл, 6,4 ммоль). Раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. К неочищенному промежуточному соединению, суспендированному в CH₂Cl₂ (3,0 мл), добавляли (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусную кислоту (0,070 г, 0,34 ммоль) и ДИПЭА (0,15 мл, 0,86 ммоль). Полученный раствор охлаждали до -40°C и добавляли COMU (0,15 г, 0,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин и разбавляли CH₂Cl₂. Раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой повторно экстрагировали CH₂Cl₂, а объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (градиент 10%, 58% MeCN/вода с 0,1% ТФК). Целевые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих органических веществ. Добавление водного раствора бикарбоната натрия при перемешивании приводило к образованию осадка в виде белого твердого вещества. Осадок фильтровали через мембранный фильтр и промывали водой. В результате сушки при пониженном давлении получали метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилпентаноил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат (0,079 г, 41%).

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

Пример ОХ.



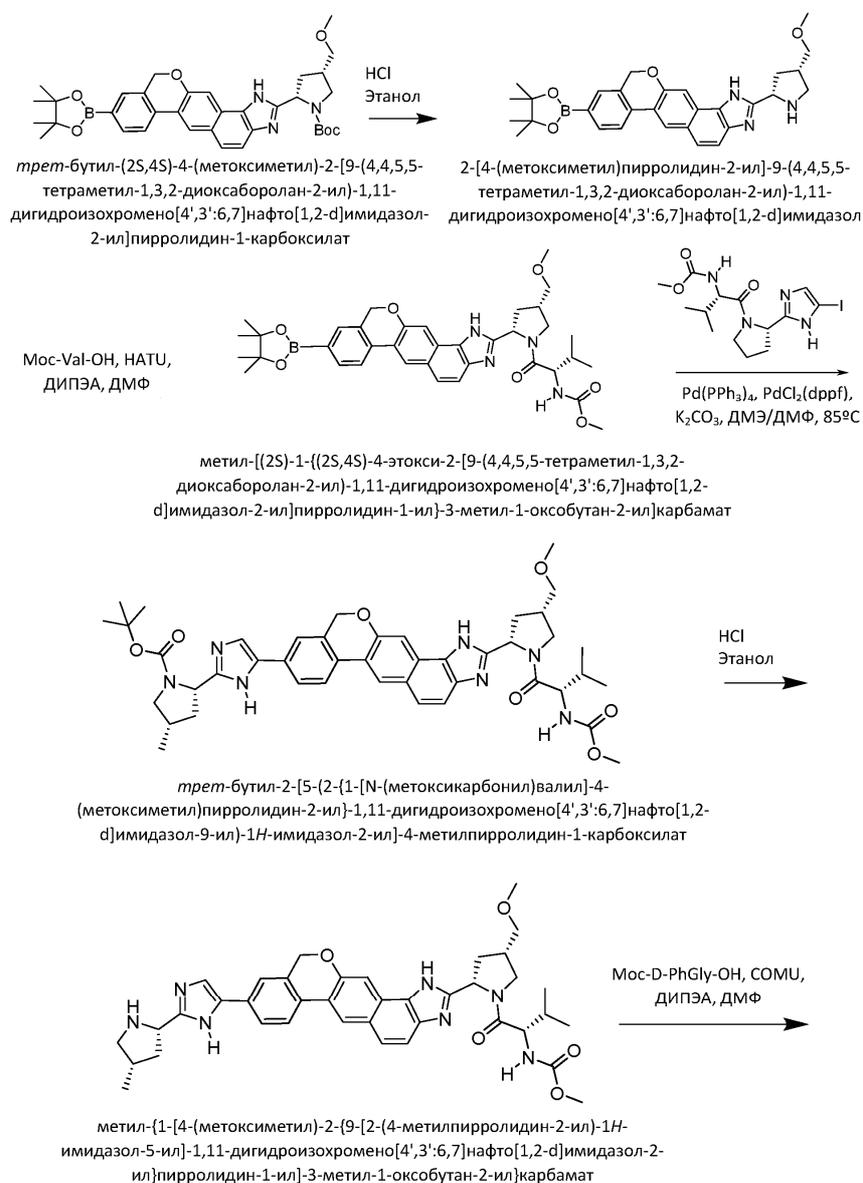
Метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилпентаноил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

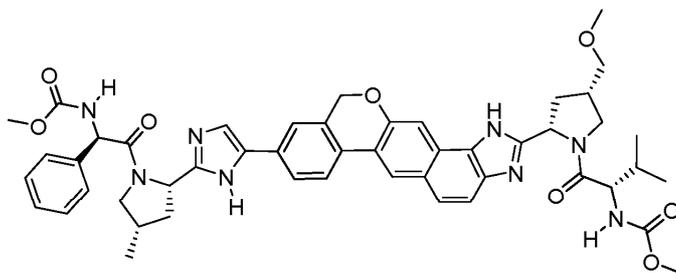
К раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-изолейцил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,075 г, 0,09 ммоль) в смеси CH₂Cl₂ (1,0 мл) и MeOH (0,25 мл) добавляли HCl (в диоксане, 4M, 0,7 мл, 2,8 ммоль). Раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч,

охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. К неочищенному промежуточному соединению, суспендированному в CH_2Cl_2 (3,0 мл), добавляли (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (0,020 г, 0,14 ммоль), НАТУ (0,043 г, 0,11 ммоль) и ДИПЭА (0,10 мл, 0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДМФ и водным раствором LiOH (2,5М, 3 капли) и CH_2Cl_2 удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (градиент 10%, 58% MeCN/вода с 0,1% ТФК). Целевые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих органических веществ. Добавление водного раствора бикарбоната натрия при перемешивании приводило к образованию осадка в виде белого твердого вещества. Осадок фильтровали через мембранный фильтр и промывали водой. В результате сушки при пониженном давлении получали метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилпентааноил}-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат (0,031 г, 38%).

^1H -ЯМР: 400 МГц, (MeOD) δ : (смесь ротамеров) 8,34 (m, 1H), 7,91-9,97 (m, 2H), 7,50-7,81 (m, 3H), 7,35-7,38 (m, 2H), 5,17-5,26 (m, 3H), 5,08 (m, 1H), 4,14-4,33 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,51-3,59 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 1,92-2,10 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,48 (d, 1H), 1,11-1,22 (m, 2H), 0,81-0,98 (m, 12H). MS (ЭСИ) m/z 864,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример PF.





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

трет-Бутил-(2S,4S)-4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат.

Титульное соединение получали в соответствии с примером LQ, применяя (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты.

2-[4-(Метоксиметил)пирролидин-2-ил]-9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол.

трет-Бутил-(2S,4S)-4-(метоксиметил)-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (310 мг, 0,507 ммоль) обрабатывали 2 мл 1,25н. HCl в этаноле и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением темно-желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии.

Метил-[(2S)-1-((2S,4S)-4-этокси-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат.

Смесь (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (107 мг, 0,608 ммоль), NATU (231 мг, 0,608 ммоль) и 6 мл 10% ДИПЭА в ДМФ предварительно активировали в течение 5 мин, а затем добавляли к соли амина, полученной на предыдущей стадии, и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (103 мг).

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

Титульное соединение получали в соответствии с примером LQ, применяя метил-[(2S)-1-((2S,4S)-4-этокси-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат (103 мг, 0,154 ммоль) вместо трет-бутил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата и метил-(S)-1-((S)-2-(5-иод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-карбамат (58 мг, 0,154 ммоль) вместо (S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (50,0 мг).

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

трет-Бутил-2-[5-(2-{1-[N-(метоксикарбонил)валил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (50 мг, 0,063 ммоль) обрабатывали 2 мл 1,25н. HCl в этаноле и нагревали при 60°C в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении, сушили под глубоким вакуумом и применяли непосредственно на следующей стадии.

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

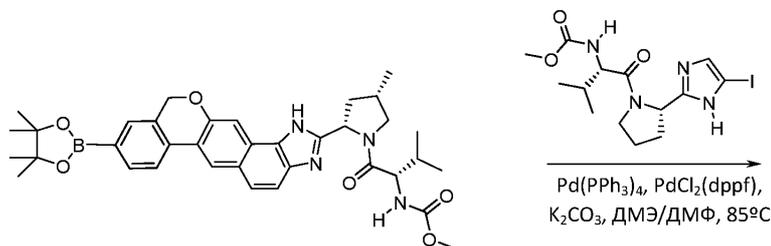
Смесь (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (13 мг, 0,063 ммоль), COMU (30 мг, 0,069 ммоль) в 0,500 мл ДМФ и ДИПЭА (0,033 мл, 0,189 ммоль) предварительно активировали в течение 15 мин, а затем добавляли к твердой неочищенной соли амина, полученной на предыдущей стадии, и перемешивали в течение ночи. Продукт очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ. Продукт превращали в свободное основание путем растворения в 2 мл смеси 1:1 ацетонитрил:метанол и пропускания через предварительно заполненный картридж, содержащий карбонат на полимерной подложке. В результате концентрирования и сушки получали беловатый порошок (23,3 мг).

МС (ЭСИ) m/z 883,8 [M+H]⁺.

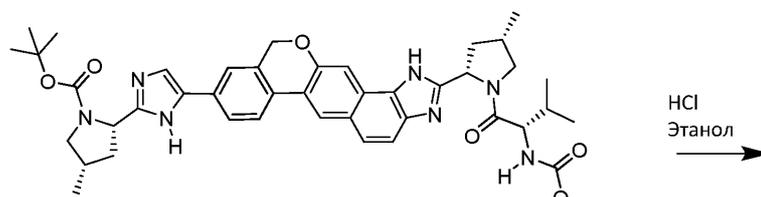
¹H-ЯМР (CD₃CN) 8,176 (s, 1H), 7,778 (m, 1H), 7,596-7,521 (m, 4H), 7,455-7,347 (m, 6H), 7,218 (s, 1H),

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

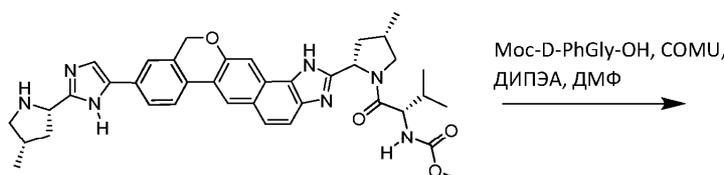
Пример PG.



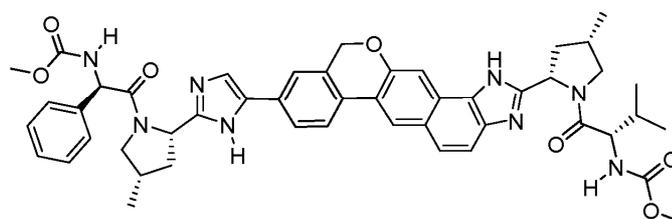
метил-[(2S)-3-метил-1-[(2S,4S)-4-метил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат



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



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



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

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

Титульное соединение получали в соответствии с примером LQ, применяя метил-[(2S)-3-метил-1-[(2S,4S)-4-метил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-(1)имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат (307 мг, 0,481 ммоль) вместо трет-бутил-2-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата и метил-(S)-1-[(S)-2-(5-иод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (181 мг, 0,481 ммоль) вместо метил-(S)-1-[(S)-2-

(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (200,8 мг).

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

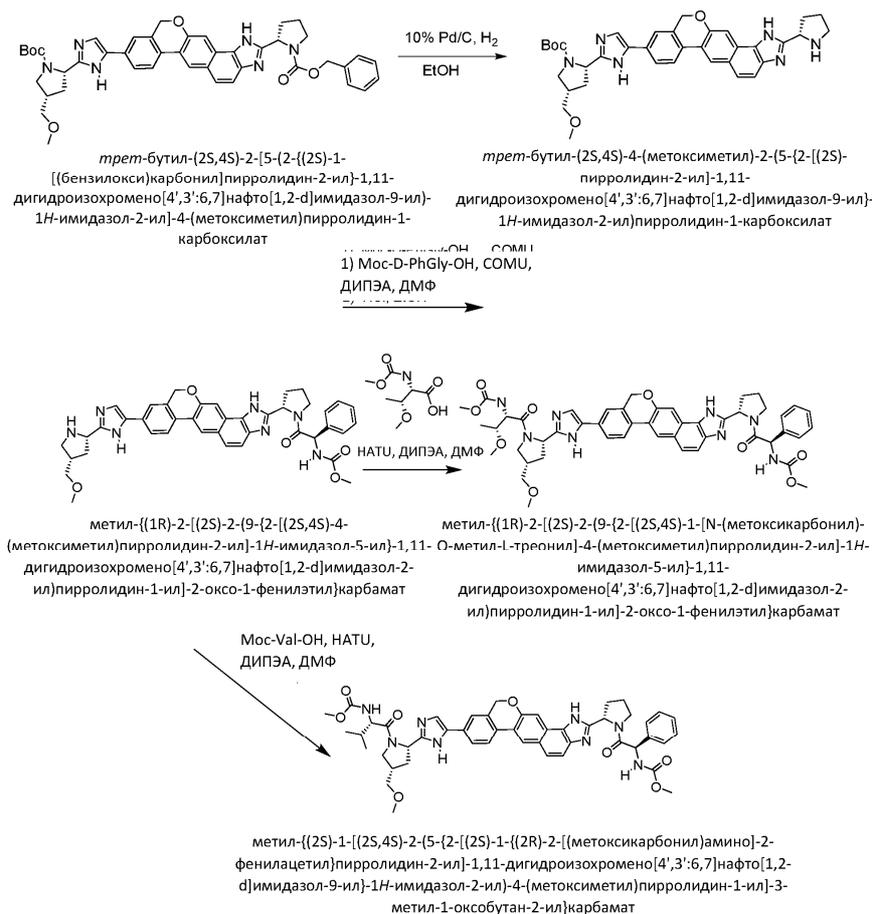
трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-метилпирролидин-2-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,262 ммоль) обрабатывали 2 мл 1,25н. HCl в этаноле и нагревали при 60°C в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении, сушили под глубоким вакуумом и применяли непосредственно на следующей стадии.

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

Смесь (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (13 мг, 0,063 ммоль), COMU (30 мг, 0,069 ммоль) в 1,5 мл ДМФ предварительно активировали в течение 5 мин, а затем добавляли к раствору амина, полученному из соли предыдущей стадии, в 1,5 мл ДМФ и ДИПЭА (0,137 мл, 0,78 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Продукт очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ. Продукт превращали в свободное основание путем растворения в 2 мл смеси 1:1 ацетонитрил:метанол и пропускания через предварительно заполненный картридж, содержащий карбонат на полимерной подложке. В результате концентрирования и сушки получали беловатый порошок (25,8 мг). МС (ЭСИ) m/z 853,8 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (CD₃CN) 8,164 (s, 1H), 7,781 (m, 1H), 7,609 (m, 2H), 7,535 (m, 2H), 7,433-7,305 (m, 6H), 7,229 (s, 1H), 5,482 (s, 1H), 5,290 (m, 1H), 5,191 (m, 1H), 4,997 (m, 2H), 4,372 (d, 1H, J = 6,4 Гц), 4,267 (m, 1H), 3,735-3,445 (m, 10H), 2,573 (m, 4H), 2,197 (m, 2H), 2,017 (m, 1H), 1,760 (m, 1H), 1,204 (d, 3H, J = 6,4 Гц), 1,068 (d, 3H, J = 6,4 Гц), 1,010 (d, 3H, J = 6,8 Гц), 0,887 (d, 3H, J = 6,8 Гц).

Пример PH.



трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[(бензилокси)карбонил]пирролидин-2-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

Титульное соединение получали в соответствии с примером OF (соединение трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат), применяя (S)-1-(бензилоксикарбонил)пирролидин-2-карбоную кислоту вместо (2S,5S)-1-

((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты на стадии 6. трет-Бутил-(2S,4S)-4-(метоксиметил)-2-(5-{2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-(бензилокси)карбонил}пирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (724 мг, 0,96 ммоль) и 70 мг 10% Pd/C в 20 мл этанола гидрировали при 1 атм в течение ночи. Дополнительно добавляли 10% Pd/C (300 мг) и порцию твердого NaHCO₃ и гидрирование продолжали в течение 4 ч. В результате фильтрования через целит и концентрирования фильтрата при пониженном давлении получали продукт в виде темно-коричневого твердого вещества, 454 мг. В результате очистки при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ получали 65 мг очищенного продукта.

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

Смесь (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (22 мг, 0,105 ммоль), COMU (45 мг, 0,069 ммоль) и трет-бутил-(2S,4S)-4-(метоксиметил)-2-(5-{2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (65 мг, 0,105 ммоль) в 1,5 мл 10% ДИПЭА в ДМФ перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное промежуточное соединение обрабатывали 8 мл 1,25н. HCl в этаноле при 50°C в течение 4 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали свободное основание дихлорметаном (106 мг).

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

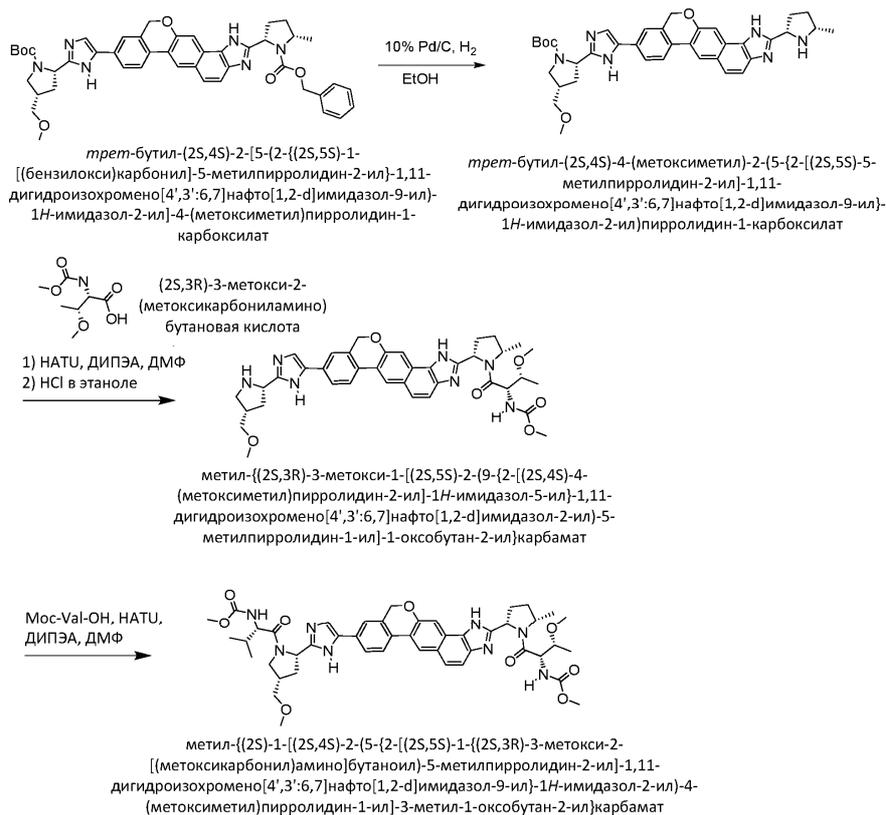
Смесь метил-{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата (55 мг, 0,077 ммоль), (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (14 мг, 0,077 ммоль), NATU (32 мг, 0,085 ммоль) и 0,4 мл 10% ДИПЭА в ДМФ перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Продукт очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ. Продукт превращали в свободное основание путем растворения в 2 мл смеси 1:1 ацетонитрил:метанол и пропускания через предварительно заполненный картридж, содержащий карбонат на полимерной подложке. Элюент концентрировали, переносили в 1% ТФК в смеси 1:1 ацетонитрил:вода, замораживали и лиофилизировали с получением продукта в виде соли трифторуксусной кислоты (30,7 мг). МС (ЭСИ) m/z 869,9 [M+H]⁺.

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

Смесь метил-{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата (51 мг, 0,072 ммоль), (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислоты (14 мг, 0,072 ммоль), NATU (30 мг, 0,079 ммоль) и 0,4 мл 10% ДИПЭА в ДМФ перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Продукт очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ. Продукт превращали в свободное основание путем растворения в 2 мл смеси 1:1 ацетонитрил:метанол и пропускания через предварительно заполненный картридж, содержащий карбонат на полимерной подложке. Элюент концентрировали, переносили в 1% ТФК в смеси 1:1 ацетонитрил:вода, замораживали и лиофилизировали с получением продукта в виде соли трифторуксусной кислоты (24 мг). МС (ЭСИ) m/z 885,8 [M+H]⁺;

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

Пример PI.



трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[(бензилокси)карбонил]-5-метилпирролидин-2-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

Титульное соединение получали в соответствии с примером OF (соединение трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил}-1,4,5,11-тетрагидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат), применяя (2S,5S)-1-(бензилоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбовую кислоту вместо (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбовой кислоты.

трет-Бутил-(2S,4S)-4-(метоксиметил)-2-(5-{2-[(2S,5S)-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[(бензилокси)карбонил]-5-метилпирролидин-2-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (830 мг, 1,08 ммоль) и 100 мг 10% Pd/C в 20 мл этанола гидрировали при 1 атм в течение ночи. Дополнительно добавляли 10% Pd/C (300 мг) и порцию твердого NaHCO₃ и гидрирование продолжали в течение 4 ч. В результате фильтрования через целит и концентрирования фильтрата при пониженном давлении получали продукт в виде темно-коричневого твердого вещества, 722 мг. В результате очистки при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ получали 100 мг очищенного продукта.

трет-Бутил (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]-5-метилпирролидин-2-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

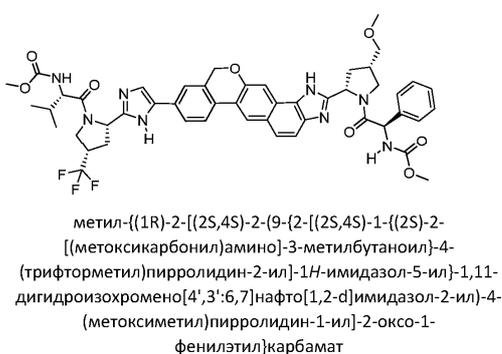
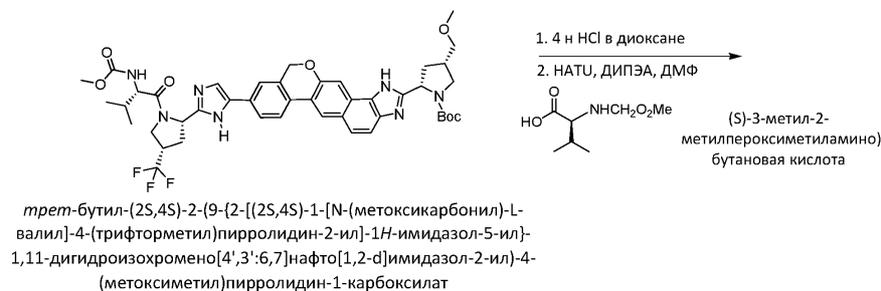
Смесь трет-бутил-(2S,4S)-4-(метоксиметил)-2-(5-{2-[(2S,5S)-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (101 мг, 0,159 ммоль) (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислоты (30 мг, 0,159 ммоль), HATU (61 мг, 0,159 ммоль) и 2 мл 10% ДИПЭА в ДМФ перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и продукт экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт обрабатывали 5 мл 1,25н. HCl в этаноле при 50°C в течение 4 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и продукт экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (74,6 мг).

Метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3R)-3-метокси-2-[(метоксикарбонил)амино]бутаноил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-

имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

Смесь метил-{(2S,3R)-3-метокси-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил} карбамата (74,6 мг, 0,105 ммоль), (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (18,5 мг, 0,105 ммоль), NATU (44 мг, 0,116 ммоль) и 0,6 мл 10% ДИПЭА в ДМФ перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Продукт очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ (48,1 мг). МС (ЭСИ) m/z 866,1 $[M+H]^+$.

Пример PJ.



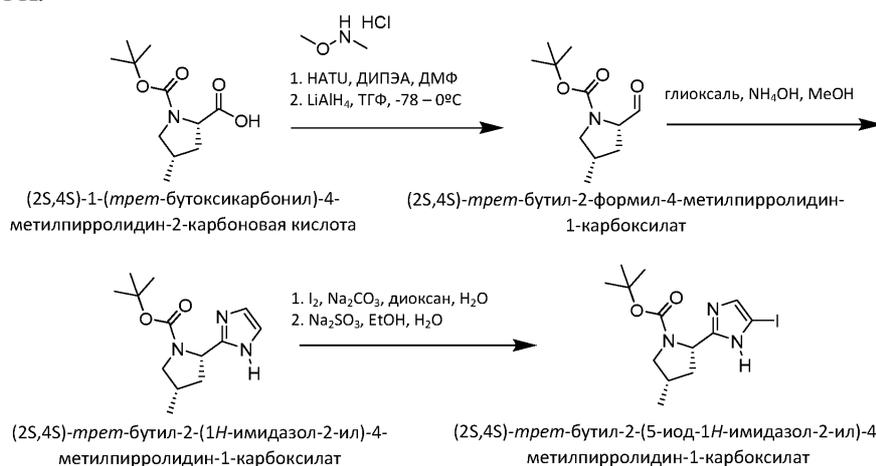
трет-Бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

Титульное соединение получали в соответствии с примером OF для соединения трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата, применяя (2S,4S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты и (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (2S,5S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты.

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

трет-Бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (<0,412 ммоль, неочищенный из предыдущей стадии) обрабатывали 6 мл 4n. HCl в диоксане при комнатной температуре в течение ночи, а затем при 50°C в течение 1 ч. Добавляли диэтиловый эфир (20 мл) и осадок соли гидрохлорида собирали при помощи вакуумной фильтрации (126 мг, 0,16 ммоль). Продукт объединяли с (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислотой (34 мг, 0,16 ммоль), SOMU (70 мг, 0,16 ммоль) и 1,6 мл 10% ДИПЭА в ДМФ. После 1 ч при комнатной температуре смесь по каплям при перемешивании добавляли в 25 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, полученный осадок собирали при помощи вакуумной фильтрации и промывали 2 мл воды. Продукт очищали, а затем повторно очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ (3,5 мг). МС (ЭСИ) m/z 938,1 $[M+H]^+$.

Пример РК.



(2S,4S)-трет-Бутил-2-формил-4-метилпирролидин-1-карбоксилат.

Смесь (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (5,2 г, 22,7 ммоль), гидрохлорида O,N-диметилгидроксиламина (2,4 г, 24,9 ммоль), NATU (10,4 г, 27,2 ммоль) и ДИПЭА (9,5 мл, 54,5 ммоль) в 114 мл ДМФ перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь экстрагировали этилацетатом и промывали насыщенным раствором бикарбоната и водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем смесь растворяли в диэтиловом эфире (100 мл) и промывали водой для удаления остатков ДМФ, сушили, фильтровали и концентрировали с получением бледно-желтого масла (5,30 г, 19,5 ммоль) (2S,4S)-трет-бутил-2-(метокси(метил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата.

(2S,4S)-трет-Бутил-2-(метокси(метил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (5,30 г, 19,5 ммоль) растворяли в 120 мл ТГФ, охлаждали до -78°C и по каплям через капельную воронку добавляли алюмогидрид лития (1M в ТГФ, 19,5 мл, 19,5 ммоль). Через 1 ч смесь доводили до 0°C и выдерживали при заданной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили путем добавления по каплям 50 мл раствора 3,0 г KHSO_4 в воде, убирали из ледяной бани и перемешивали 15 мин при комнатной температуре. Продукт экстрагировали тремя 75 мл порциями этилацетата и промывали солевым раствором.

Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (2S,4S)-трет-бутил-2-формил-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (4,89 г).

(2S,4S)-трет-Бутил-2-(1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат.

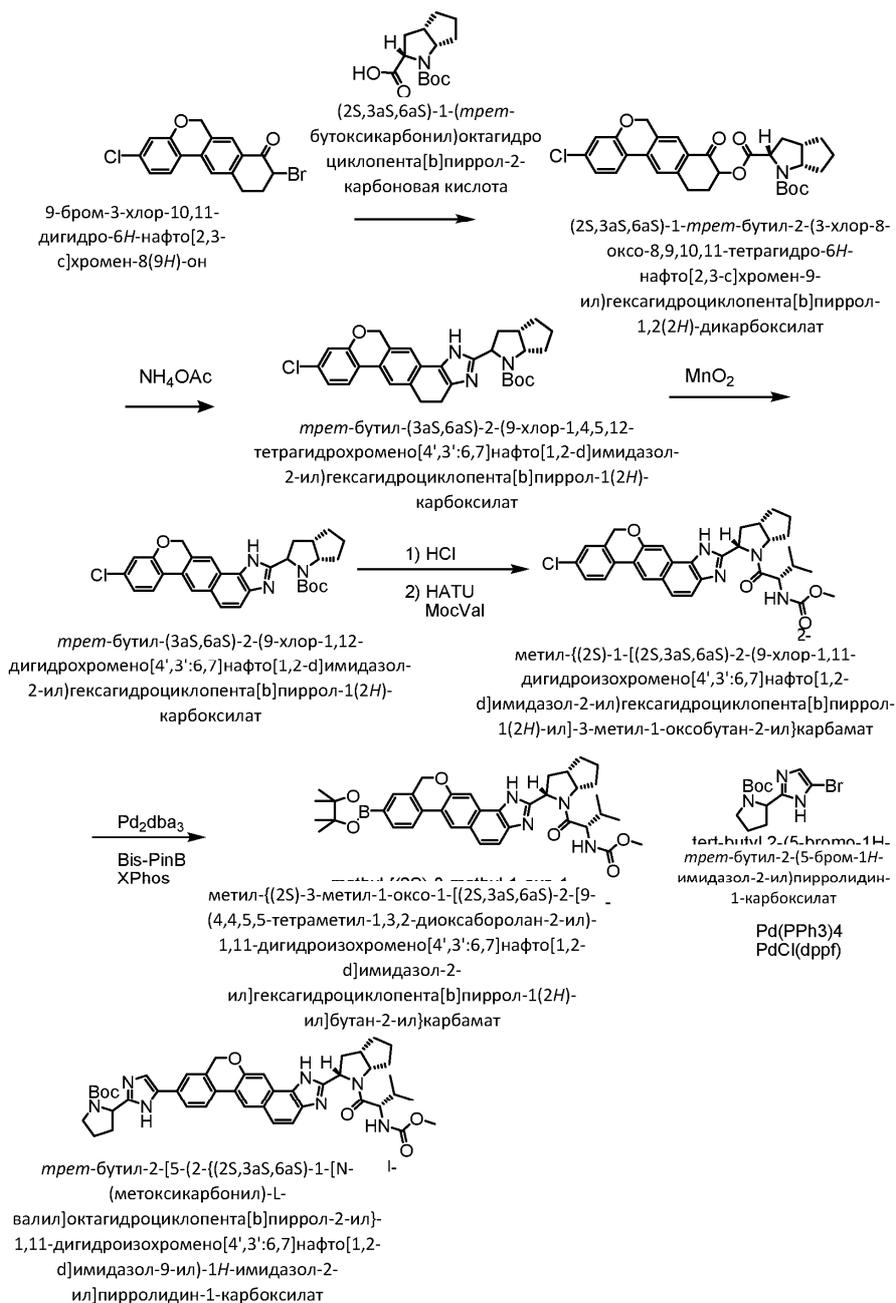
К раствору (2S,4S)-трет-бутил-2-формил-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (4,89 г, 22,9 ммоль), гидроксида аммония (17 мл) и воды (17 мл) по каплям добавляли глиоксаль (40% в воде, 14,6 мл, 128 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и смесь экстрагировали четырем 75 мл порциями дихлорметана. Органическую фазу промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, а затем очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением в общей сложности 3,76 г продукта.

(2S,4S)-трет-Бутил-2-(5-иод-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат.

Смесь (2S,4S)-трет-бутил-2-(1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,97 ммоль), иода (2,22 г, 8,75 ммоль) и карбоната натрия (1,3 г, 12,31 ммоль) в 20 мл диоксана и 13,25 мл воды покрывали фольгой и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и обрабатывали 10% раствором тиосульфата натрия (5 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Органическую фазу промывали солевым раствором, а затем водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (2S,4S)-трет-бутил-2-(4,5-дииод-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (2,25 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Раствор (2S,4S)-трет-бутил-2-(4,5-дииод-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (2,25 г, 4,4 ммоль) в 18 мл этанола и 18 мл воды обрабатывали сульфитом натрия (5,59 г, 44,4 ммоль) и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством этилацетата, а объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением 766 мг (2S,4S)-трет-бутил-2-(5-иод-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата.

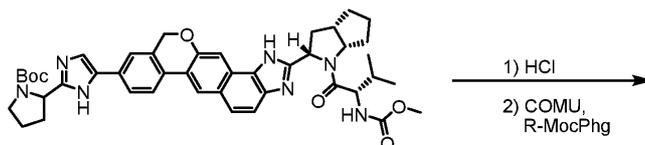
Пример РМ.



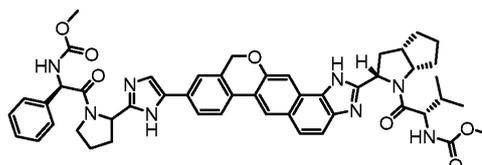
трет-Бутил-2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат.

Указанное соединение получали тем же способом, который использовался для *трет*-бутил-(2R)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил)-3,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата, применяя (2S,3aS,6aS)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)октагидроциклопента[b]пиррол-2-карбоновую кислоту на исходной стадии алкилирования 9-бром-3-хлор-10,11-дигидро-6H-напто[2,3-с]хромен-8(9H)-она. Реакции в синтезе *трет*-бутил-2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата привели к выходам продуктов, сходным с выходами для синтеза *трет*-бутил-(2R)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил)-3,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]напто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата. МС (ЭСИ) m/z 114,1 [M+H]⁺.

Пример PN.



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



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

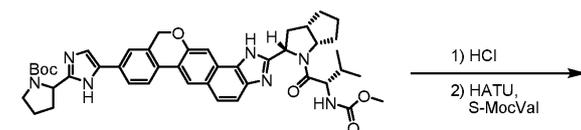
Метил-((1R)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил)карбамат.

К раствору трет-бутил-2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (0,128 г, 0,165 ммоль) в смеси CH_2Cl_2 (1,6 мл) и MeOH (0,33 мл) добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане, 1,24 мл, 4,9 моль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и концентрировали досуха.

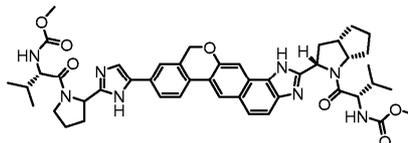
Промежуточное соединение растворяли в CH_2Cl_2 (1,6 мл). Затем к раствору добавляли (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусную кислоту (0,052 г, 0,25 ммоль) и ДИПЭА (0,087 мл, 0,496 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -40°C (внешняя температура, MeCN/CO₂(тв.) баня). Затем добавляли COMU (0,113 г, 0,265 ммоль) и раствор нагревали до 0°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции, определенного при помощи ЖХМС, раствор разбавляли ДМФ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (Gemini колонка, градиент 10-47% MeCN/H₂O с 0,1% ТФК) и объединяли целевые фракции. Раствор концентрировали до водного слоя и медленно добавляли водный раствор бикарбоната (нас.) до образования основного раствора. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтровали. Полученное твердое вещество сушили в вакууме с получением метил-((1R)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил)карбамата (0,068 г, 48%). МС (ЭСИ) m/z 865,7 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,44 - 8,30 (m, 1H), 8,02 - 7,82 (m, 2H), 7,81 - 7,58 (m, 4H), 7,50 - 7,11 (m, 6H), 7,09 - 6,83 (m, 2H), 5,72 - 5,45 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,34 - 5,28 (m, 1H), 5,22 (s, 3H), 4,69 - 4,64 (m, 1H), 4,26 - 4,19 (m, 1H), 4,03 - 3,98 (m, 1H), 3,96 - 3,91 (m, 1H), 3,66 (d, 4H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 2,88 - 2,83 (m, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 4H), 2,11 - 2,00 (m, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,77 - 1,72 (m, 1H), 1,31 - 1,04 (m, 3H), 0,93 (d, 6H).

Пример РО.



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



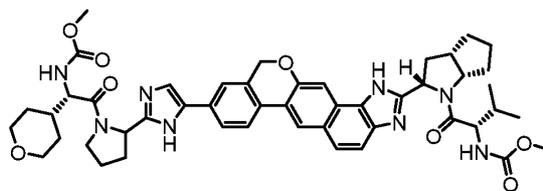
метил-((2S)-1-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат

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

К раствору трет-бутил-2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (0,030 г, 0,039 ммоль) в смеси CH_2Cl_2 (0,39 мл) и MeOH (0,078 мл) добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане, 0,29 мл, 1,16 моль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и концентрировали досуха.

Промежуточное соединение растворяли в CH_2Cl_2 (0,39 мл), затем к раствору добавляли (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (0,007 г, 0,043 ммоль) и ДИПЭА (0,020 мл, 0,116 ммоль). Добавляли HATU (0,018 г, 0,047 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции раствор разбавляли ДМФ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (Gemini колонка, градиент 10-47% MeCN/ H_2O с 0,1% ТФК), целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением метил-((2S)-1-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (0,010 г, 31%). МС (ЭСИ) m/z 832,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример РР.



метил-[(1S)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]карбамат

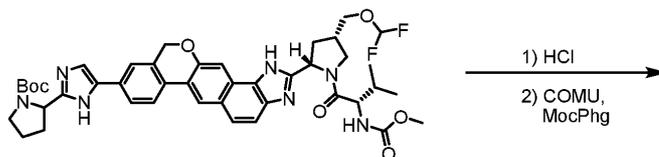
Метил-[(1S)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]карбамат.

Указанное соединение получали в соответствии с тем же способом, который использовался для метил-((2S)-1-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамата, заменяя (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой с получением метил-[(1S)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил)-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]карбамата (0,039, 56%). МС (ЭСИ) m/z 874,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

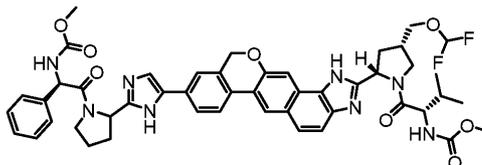
^1H -ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ 8,58 (s, 2H), 8,26 - 8,08 (m, 2H), 7,96 - 7,75 (m, 4H), 7,65 - 7,54 (m, 5H), 5,36 - 5,11 (m, 4H), 4,34 - 4,04 (m, 4H), 3,97 - 3,79 (m, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 2,68 - 2,47 (m,

4H), 2,32 - 2,02 (m, 7H), 1,95 - 1,82 (m, 3H), 1,77 - 1,54 (m, 4H), 1,49 - 1,24 (m, 5H), 1,10 - 0,99 (m, 3H), 0,92 - 0,85 (m, 4H).

Пример PQ.



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



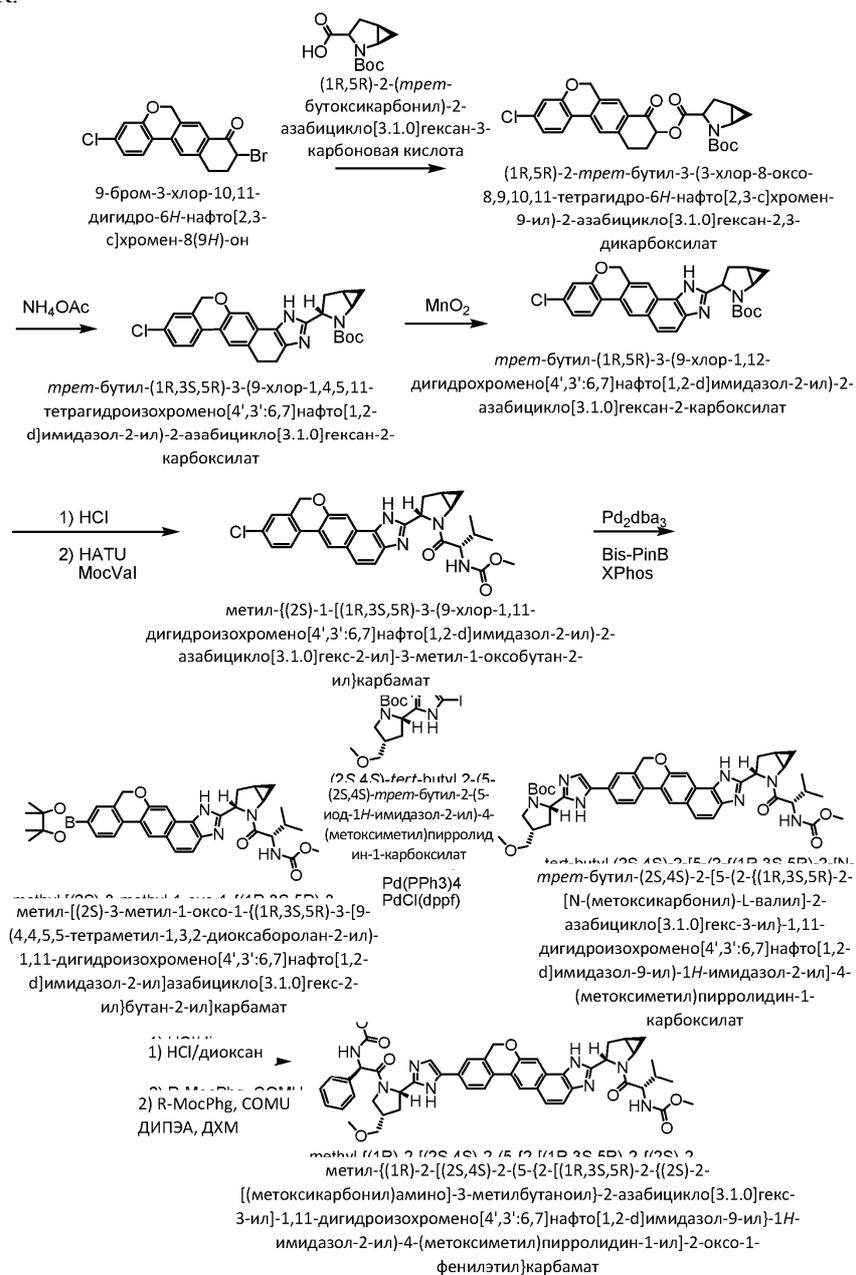
метил-((1R)-2-[2-[5-(2-((2S,4S)-4-[(дифторметокси)метил]-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил]карбамат

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

Указанное соединение получали в соответствии с тем же способом, который использовался для трет-бутил-2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата, применяя (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((дифторметокси)метил)пирролидин-2-карбоновую кислоту на исходной стадии алкилирования 9-бром-3-хлор-10,11-дигидро-6H-нафто[2,3-c]хромен-8(9H)-она. Реакции в синтезе трет-бутил-2-[5-(2-((2S,4S)-4-[(дифторметокси)метил]-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата привели к выходам продуктов, сходным с выходами для синтеза трет-бутил-2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата. МС (ЭСИ) m/z 815,04 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ 8,58 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,46 (t, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,39 - 5,36 (m, 1H), 5,31 - 5,28 (m, 2H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 3H), 3,75 - 3,62 (m, 7H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 3,18 - 3,11 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,23 - 2,09 (m, 3H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 0,87 (dd, 6H).

Пример PR.



трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-2-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

Указанное соединение получали тем же способом, который использовался для *трет*-бутил-(2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил]-3,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата, применяя (1R,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту на исходной стадии алкилирования 9-бром-3-хлор-10,11-дигидро-6H-нафто[2,3-с]хромен-8(9H)-она и применяя (2S,4S)-*трет*-бутил-2-(5-иод-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат при сочетании Сузуки-Мияра. Реакции в синтезе *трет*-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-2-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата привели к выходам продуктов, сходным с выходами для синтеза *трет*-бутил-(2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]пирролидин-2-ил]-3,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата. МС (ЭСИ) m/z 791,0 [M+H]⁺.

Метил-{{(1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-2-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамат.

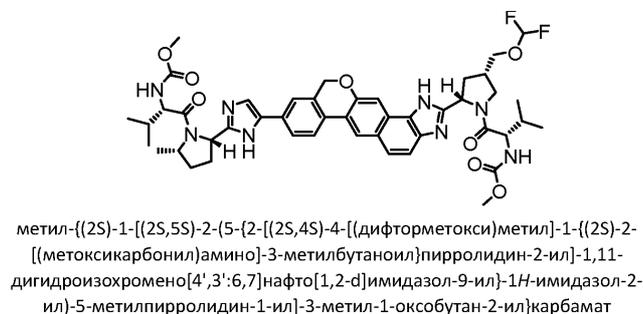
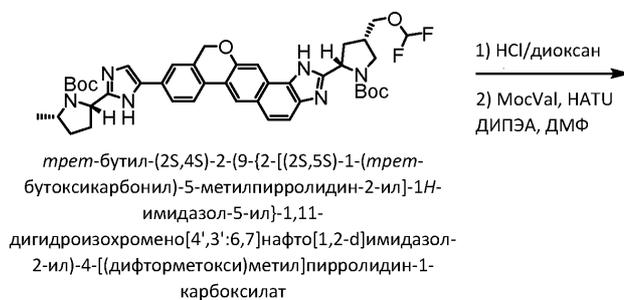
К раствору *трет*-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-2-

азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,060 г, 0,076 ммоль) в смеси CH_2Cl_2 (0,76 мл) и MeOH (0,15 мл) добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане, 0,570 мл, 2,28 моль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали досуха.

Промежуточное соединение растворяли в CH_2Cl_2 (0,76 мл). Затем к раствору добавляли (R)-2-(метоксикарбонил)амино-2-фенилуксусную кислоту (0,024 г, 0,114 ммоль) и ДИПЭА (0,040 мл, 0,228 ммоль). Добавляли HATU (0,018 г, 0,047 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до -40°C (внешняя температура, MeCN/ CO_2 (тв.) баня). Затем добавляли СОМУ (0,052 г, 0,122 ммоль) и раствор нагревали до 0°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции, определенного при помощи ЖХМС, раствор разбавляли ДМФ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (Gemini колонка, градиент 10-45% MeCN/ H_2O с 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением метил-{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(1R,3S,5R)-2-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата (0,028 г, 42%). МС (ЭСИ) m/z 881,8 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ 8,45 - 8,33 (m, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,91 - 7,75 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 - 7,34 (m, 6H), 7,09 - 6,91 (m, 2H), 5,62 - 5,38 (m, 2H), 5,29 (t, 1H), 5,24 - 5,09 (m, 3H), 4,61 (d, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,69 - 3,56 (m, 6H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,63 - 2,50 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 2H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 3H), 1,19 - 1,10 (m, 1H), 1,03 - 0,78 (m, 7H).

Пример PS.



трет-Бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-[(дифторметокси)метил]пирролидин-1-карбоксилат.

Указанное соединение получали тем же способом, который использовался для трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата, применяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту на исходной стадии алкилирования 3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-8(9H)-она и применяя (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-[(дифторметокси)метил]пирролидин-2-карбоновую кислоту на других стадиях алкилирования. Реакции в синтезе трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-[(дифторметокси)метил]пирролидин-1-карбоксилата привели к выходам продуктов, сходным выходам для синтеза трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата. МС (ЭСИ) m/z 772,03 [M+H]⁺.

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

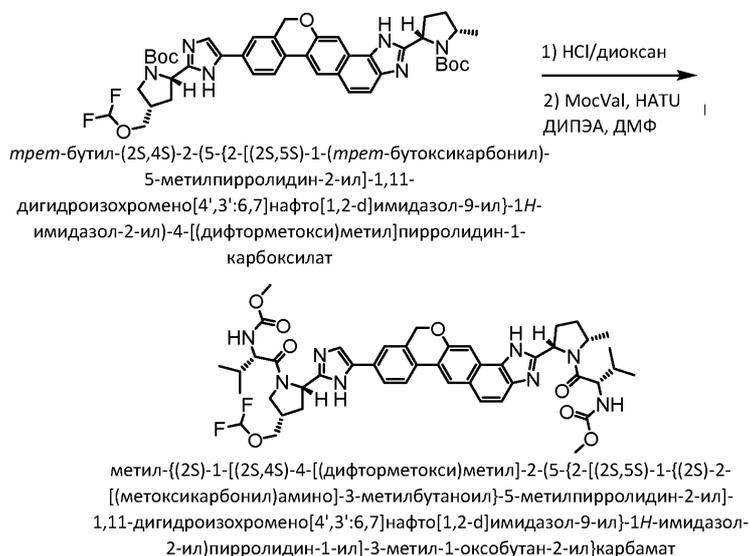
К раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-[(дифтор-

метокси)метил]пирролидин-1-карбоксилата (0,081 г, 0,105 ммоль) в смеси CH_2Cl_2 (1,05 мл) и MeOH (0,210 мл) добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане, 0,788 мл, 3,15 моль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали досуха.

Промежуточное соединение растворяли в CH_2Cl_2 (1,05 мл). Затем к раствору добавляли (S)-2-(метоксикарбонил)амино-3-метилбутановую кислоту (0,040 г, 0,231 ммоль) и ДИПЭА (0,055 мл, 0,315 ммоль). После завершения реакции раствор разбавляли ДМФ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (Gemini колонка, градиент 10-45% MeCN/ H_2O с 0,1% ТФК) и объединяли целевые фракции. Раствор концентрировали до водного слоя и медленно добавляли водный раствор бикарбоната (нас.) до образования основного раствора. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтровали. Полученное твердое вещество сушили в вакууме с получением метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(дифторметокси)метил]-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (0,025 г, 27%). МС (ЭСИ) m/z 886,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ 8,49 - 8,25 (m, 2H), 8,08 - 7,82 (m, 2H), 7,79 - 7,27 (m, 5H), 6,45 (t, 1H), 5,36 - 5,26 (m, 1H), 5,22 - 5,07 (m, 3H), 4,78 - 4,49 (m, 2H), 4,45 - 4,19 (m, 3H), 4,16 - 4,05 (m, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,69 - 2,49 (m, 2H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 2,23 - 2,10 (m, 2H), 2,07 - 1,87 (m, 3H), 1,51 (d, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 1,17 - 0,76 (m, 12H).

Пример РТ.



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

Указанное соединение получали тем же способом, который использовался для трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата, применяя (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((дифторметокси)метил)пирролидин-2-карбоновую кислоту на исходной стадии алкилирования 3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-8(9H)-она и применяя (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту на других стадиях алкилирования. Реакции в синтезе трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-[(дифторметокси)метил]пирролидин-1-карбоксилата привели к выходам продуктов, сходным выходам для синтеза трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата. МС (ЭСИ) m/z 772,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

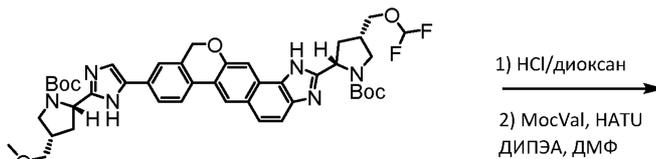
К трет-бутил-(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-[(дифторметокси)метил]пирролидин-1-карбоксилату (0,057 г, 0,074 ммоль) в смеси CH_2Cl_2 (0,739 мл) и MeOH (0,148 мл) добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане, 0,555 мл, 2,218 моль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали досуха.

Промежуточное соединение растворяли в CH_2Cl_2 (0,739 мл). Затем к раствору добавляли (S)-2-

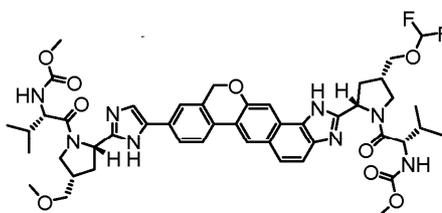
(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (0,028 г, 0,163 ммоль) и ДИПЭА (0,039 мл, 0,222 ммоль). Добавляли НАТУ (0,124 г, 0,325 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции раствор разбавляли ДМФ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (Gemini колонка, градиент 10-46% MeCN/H₂O с 0,1% ТФК), целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-4-[(дифторметокси)метил]-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил]-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (0,011 г, 17%). МС (ЭСИ) m/z 886,1 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,67 - 8,51 (m, 1H), 8,26 - 8,11 (m, 1H), 8,04 - 7,75 (m, 3H), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 6,43 (t, 1H), 5,41 - 5,15 (m, 4H), 4,48 - 3,90 (m, 6H), 3,82 (s, 1H), 3,71 - 3,57 (m, 5H), 3,53 - 3,43 (m, 1H), 3,20 - 3,01 (m, 2H), 2,92 - 2,63 (m, 3H), 2,60 - 2,25 (m, 4H), 2,15 - 1,86 (m, 4H), 1,57 (d, 3H), 1,24 (d, 2H), 1,07 (dd, 2H), 0,98 - 0,77 (m, 9H).

Пример PU.



трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-[(дифторметокси)метил]пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат



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

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-[(дифторметокси)метил]пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

Указанное соединение получали тем же способом, который использовался для трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата, применяя (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновую кислоту на исходной стадии алкилирования 3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-8(9H)-она и применяя (2S,54)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((дифторметокси)метил)пирролидин-2-карбоновую кислоту на других стадиях алкилирования. Реакции в синтезе трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-[(дифторметокси)метил]пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата привели к выходам продуктов, сходным выходам для синтеза трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата. МС (ЭСИ) m/z 801,1 [M+H]⁺.

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

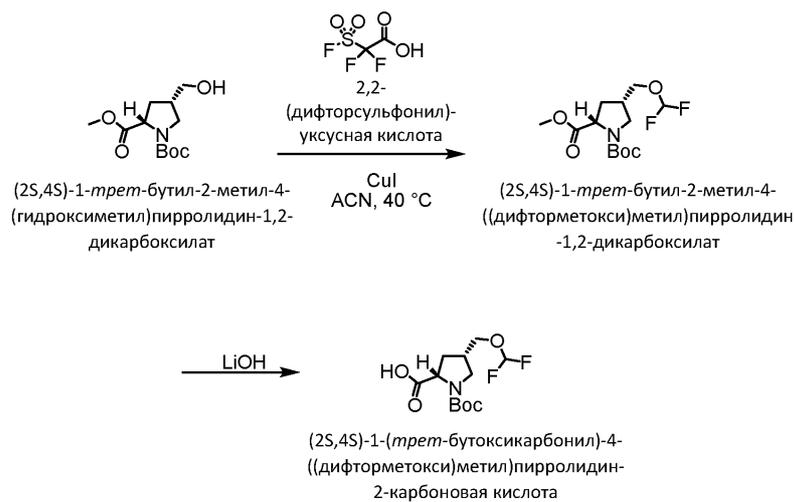
К трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-[(дифторметокси)метил]пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилату (0,092 г, 0,115 ммоль) в смеси CH₂Cl₂ (1,15 мл) и MeOH (0,230 мл) добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане, 0,862 мл, 3,446 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали досуха.

Промежуточное соединение растворяли в CH₂Cl₂ (1,149 мл). Затем к раствору добавляли (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (0,044 г, 0,253 ммоль) и ДИПЭА (0,060 мл, 0,345

ммоль). Добавляли НАТУ (0,192 г, 0,505 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции раствор разбавляли ДМФ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (Gemini колонка, градиент 10-45% MeCN/H₂O с 0,1% ТФК), целевые фракции объединяли. Раствор концентрировали до водного слоя и медленно добавляли водный раствор бикарбоната (нас.) до образования основного раствора. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтровали. Полученное твердое вещество сушили в вакууме с получением метил-{(2S,4S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(дифторметокси)метил]-1-{(2S)-2-[(метокси-карбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1,1-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамата (0,042 г, 40%). МС (ЭСИ) m/z 916,30 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 8,55 - 8,25 (m, 1H), 8,15 - 7,85 (m, 2H), 7,83 - 7,26 (m, 5H), 6,44 (t, 1H), 5,37 - 5,02 (m, 4H), 4,47 - 4,35 (m, 1H), 4,33 - 4,18 (m, 3H), 4,15 - 3,90 (m, 3H), 3,81 - 3,45 (m, 11H), 3,39 (s, 3H), 2,90 - 2,27 (m, 5H), 2,22 - 1,92 (m, 4H), 1,12-0,73 (m, 13H).

Пример РХ.



(2S,4S)-1-трет-Бутил-2-метил-4-((дифторметокси)метил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат.

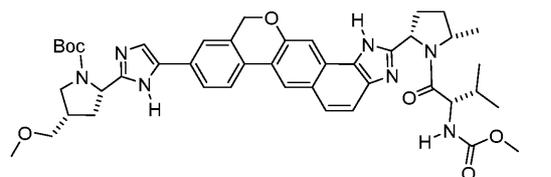
В 100 мл круглодонную колбу загружали (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(гидроксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (3,33 г, 12,84 ммоль), CuI (0,489 г, 2,56 ммоль) и безводный ацетонитрил (57,1 мл). Реакционную смесь нагревали до 45°C (внеш. масляная баня). Добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (2,655 мл, 25,68 ммоль) при 45°C в течение 30 мин через шприцевой насос. Реакционную смесь нагревали в течение 30 мин. После завершения реакции, определенного при помощи ТСХ, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток разбавляли EtOAc и промывали раствором бикарбоната натрия (вод.). Слой бикарбоната дважды повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток дополнительно очищали при помощи хроматографии на силикагеле (градиент 10%, 40% EtOAc/гексан) с получением (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-((дифторметокси)метил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,41 г, 61%). МС (ЭСИ) m/z 210,21 [M+H-Вос]⁺.

(2S,4S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-((дифторметокси)метил)пирролидин-2-карбоновая кислота.

К раствору (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-((дифторметокси)метил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,41 г, 7,79 ммоль) в смеси ТГФ (39 мл) и MeOH (15,6 мл) добавляли LiOH (2,5M водный, 15,6 мл, 38,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции, определенного при помощи ТСХ, реакционную смесь подкисляли водным раствором HCl (1н.). Целевой продукт экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((дифторметокси)метил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (2,4 г, 99%). МС (ЭСИ) m/z 294,96 [M-H]⁻.

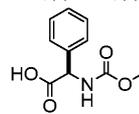
¹H-ЯМР: 400 МГц, (ацетон-d₆) δ (смесь ротамеров): 6,50 (t, 1H), 4,36-4,17 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, 1H), 2,72-2,41 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Пример РУ.

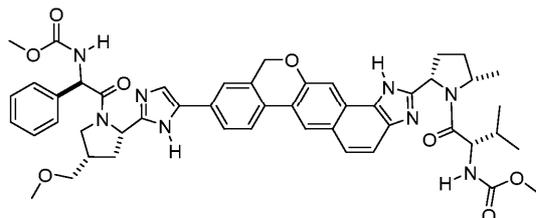


трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат

1. HCl
2. СОМУ, ДИПЭА, ДМФ



(R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусная кислота



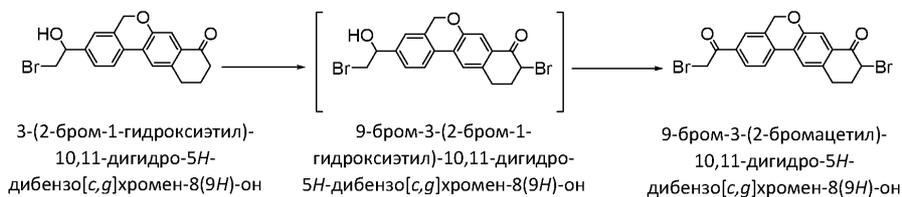
метил-((2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат

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

Раствор трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,19 ммоль) в 1,25н. HCl в EtOH (3 мл) перемешивали в течение ночи, а затем нагревали до 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДМФ (2 мл). К указанному раствору добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (52 мг, 0,25 ммоль) и СОМУ (90 мг, 0,21 ммоль). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (0,099 мл, 0,57 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакцию гасили 1н. HCl (0,200 мл) и продукт очищали при помощи ВЭЖХ. После лиофилизации соль ТФК растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Затем свободное основание растворяли в MeCN/H₂O и лиофилизовали с получением метил-((2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (65 мг, 39%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₉H₅₄N₈O₈: 882,4; наблюдали [M+1]⁺: 884,1.

Диагностические пики в ЯМР ¹H-ЯМР (CD₃OD): 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91-7,01 (m, 10H), 3,62 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

Пример РУ-1.



9-Бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5H-добензо[с,г]хромен-8(9H)-он.

К 3-(2-бром-1-гидроксиэтил)-10,11-дигидро-5H-добензо[с,г]хромен-8(9H)-ону (20,3 г, 54,4 ммоль) в ДХМ (365 мл) добавляли MeOH (22 мл) и трибромид пиридиния (18,24 г, 57,0 ммоль). Через 2 ч добавляли воду (100 мл) и после кратковременного перемешивания слои разделяли и собирали нижний органический слой. Затем органический слой промывали 1М HCl (100 мл) и собирали верхний органический слой, содержащий 9-бром-3-(2-бром-1-гидроксиэтил)-10,11-дигидро-5H-добензо[с,г]хромен-8(9H)-он.

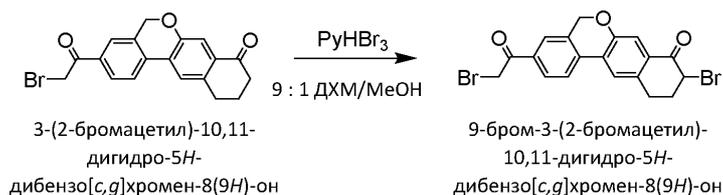
400 МГц ¹H-ЯМР (CDCl₃) 7,75 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,73 (dd, J = 4,1, 4,1 Гц, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 2H), C-OH не наблюдали.

К 9-бром-3-(2-бром-1-гидроксиэтил)-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[с,г]хромен-8(9Н)-ону (прибл. 54,4 ммоль) в ДХМ (365 мл) добавляли бикарбонат натрия (5,45 г), бромид натрия (6,14 г), ТЕМПО (16,55 мг) и воду (60 мл). Раствор охлаждали до температуры в диапазоне 0-5°C и добавляли 6% известь (91,5 мл). Через 1 ч добавляли изопропиловый спирт (20 мл) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Останавливали перемешивание, разделяли слои, собирали нижний органический слой и концентрировали с удалением приблизительно 345 г растворителя. Суспензию фильтровали и остаток промывали 50 мл воды, а затем 50 мл ДХМ (предварительно охлажденным до 5°C). Твердые вещества собирали и сушили под вакуумом с получением 9-бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[с,г]хромен-8(9Н)-она (18,6 г, 76% выход).

400 МГц ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1, 4,1 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 2H);

100 МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 190,4, 189,6, 154,2, 136,6, 134,1, 133,9, 132,9, 131,8, 129,3, 127,2, 125,6, 124,2, 123,3, 117,0, 68,1, 49,9, 31,8, 30,4, 25,5.

Пример РУ-2.

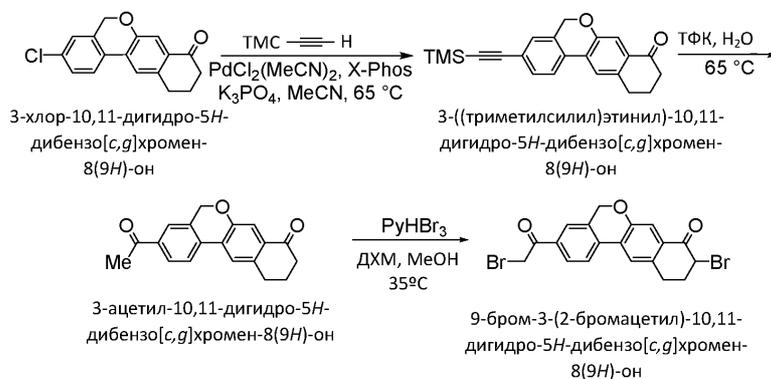


9-Бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[с,г]хромен-8(9Н)-он.

Смесь 3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[с,г]хромен-8(9Н)-она (2,58 г, 6,95 ммоль), трибромид пиридиния (2,56 г, 8,0 ммоль), дихлорметана (22 мл) и метанола (2,5 мл) перемешивали при приблизительно 20°C в течение 3 ч с получением суспензии. Выпавший в осадок продукт фильтровали, промывали дихлорметаном (10 мл) и сушили в вакуумной печи при 40°C с получением 9-бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[с,г]хромен-8(9Н)-она (2,62 г, 84% выход).

400 МГц ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1, 4,1 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 2H).

Пример РУ-3.



3-((Триметилсилил)этинил)-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[с,г]хромен-8(9Н)-он.

В 300 мл колбу, снабженную верхнеприводной мешалкой и обратным холодильником, в атмосфере азота загружали 3-хлор-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[с,г]хромен-8(9Н)-он (10,0 г, 35,12 ммоль), порошок безводный трикалийфосфат (22,4 г, 105,4 ммоль), XPhos (1,34 г, 2,81 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (364 мг, 1,40 ммоль). Добавляли ацетонитрил (140 мл), а затем ТМС-ацетилен (18 мл, 141 ммоль). Смесь нагревали до 65°C. Через 6 ч реакцию считали завершённой и смесь охлаждали до 20°C. Смесь фильтровали через керамическую воронку и остаток на фильтре промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 150 мл и экстрагировали гептаном (50 мл, 3×100 мл). К фазе ацетонитрила добавляли N-ацетилцистеин (15 г) и смесь перемешивали в течение 5 ч при 45°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через керамическую воронку и остаток на фильтре промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 120 мл. Добавляли воду (120 мл) и смесь перемешивали в течение 40 мин при 45°C, а затем охлаждали до температуры окружающей среды. Через 30 мин смесь фильтровали через керамическую воронку с получением 3-((триметилсилил)этинил)-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[с,г]хромен-8(9Н)-она (4,07 г, 33,4% выход) в виде желтого твердого вещества.

400 МГц ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,65 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,1, 1,4 Гц,

1H), 7,27 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 0,26 (s, 9H).

3-Ацетил-10,11-дигидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-8(9H)-он.

В 20 мл колбу с магнитной мешалкой загружали 3-((триметилсилил)этинил)-10,11-дигидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-8(9H)-он (850 мг, 2,44 ммоль) и муравьиную кислоту (9,8 мл). Раствор нагревали до 65°C. Через 3 ч реакцию считали завершенной. Смесь концентрировали при пониженном давлении; полученный остаток переносили в CH₂Cl₂ и загружали в предварительно заполненный 25 г картридж, содержащий силикагель. Продукт очищали при помощи хроматографии на предварительно заполненной 80 г колонке с силикагелем, элюируя с градиентом растворителя 5%, 85% EtOAc/гексан. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением 3-ацетил-10,11-дигидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-8(9H)-она (616 мг, 86%);

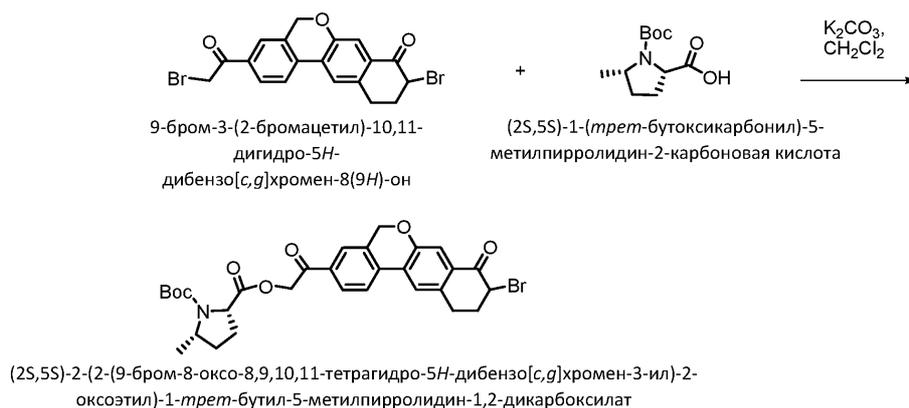
400 МГц ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,98 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,21 - 2,09 (m, 2H).

9-Бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-8(9H)-он.

В 20 мл колбу с магнитной мешалкой загружали 3-ацетил-10,11-дигидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-8(9H)-он (100 мг, 0,366 ммоль), 9:1 CH₂Cl₂/MeOH (3,4 мл) и трибромид пиридиния (246 мг, 0,769 ммоль). Раствор нагревали до 35°C. Через 30 мин реакцию считали завершенной. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли EtOAc (50 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ (20 мл), 2% водным раствором NaHCO₃ (20 мл), водой (20 мл) и соевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 9-бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-8(9H)-она (68 мг, 41%);

400 МГц ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 4,1, 4,1 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,59 - 2,46 (m, 2H).

Пример РУ-4.

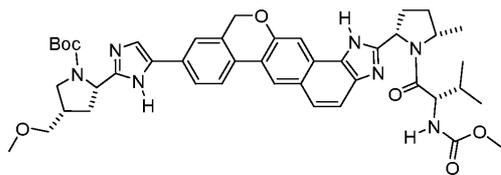


(2S,5S)-2-(2-(9-Бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

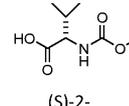
9-Бром-3-(2-бромацетил)-10,11-дигидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-8(9H)-он (1,43 г, 3,17 ммоль) обрабатывали раствором (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (800 мг, 3,49 ммоль) в дихлорметане (14 мл) и K₂CO₃ (658 мг, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ, разбавляли CH₂Cl₂ и 3X экстрагировали. Органическую фазу промывали соевым раствором, затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S,5S)-2-(2-(9-бром-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenzo[с,g]хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-1-трет-бутил-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,61 г, 84%).

Описанный синтез можно применять для множества соединений, представленных в настоящем описании, включая соединение, приведенное в примере РУ.

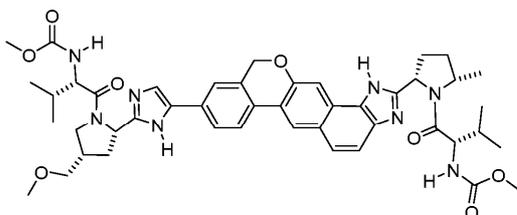
Пример PZ.



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



(S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановая кислота



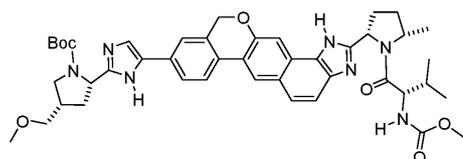
метил-((2S)-1-((2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат

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

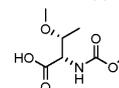
трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,13 ммоль) в 1,25н. HCl в EtOH (3 мл) нагревали до 50°C в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой (34 мг, 0,20 ммоль), HATU (54 мг, 0,14 ммоль) и DMF (1,3 мл), затем по каплям добавляли N-метилморфолин (0,043 мл, 0,39 ммоль). Через 3 ч реакцию гасили 1н. HCl (0,100 мл), а затем очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (91 мг, 82%).

ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₆H₅₆N₈O₈: 848,4; наблюдали [M+1]⁺: 850,2.

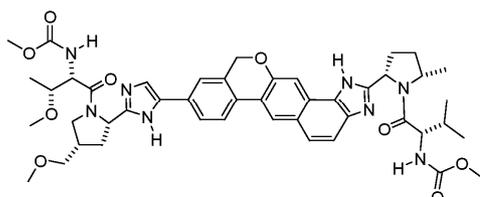
Пример QA.



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



(2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)-бутановая кислота



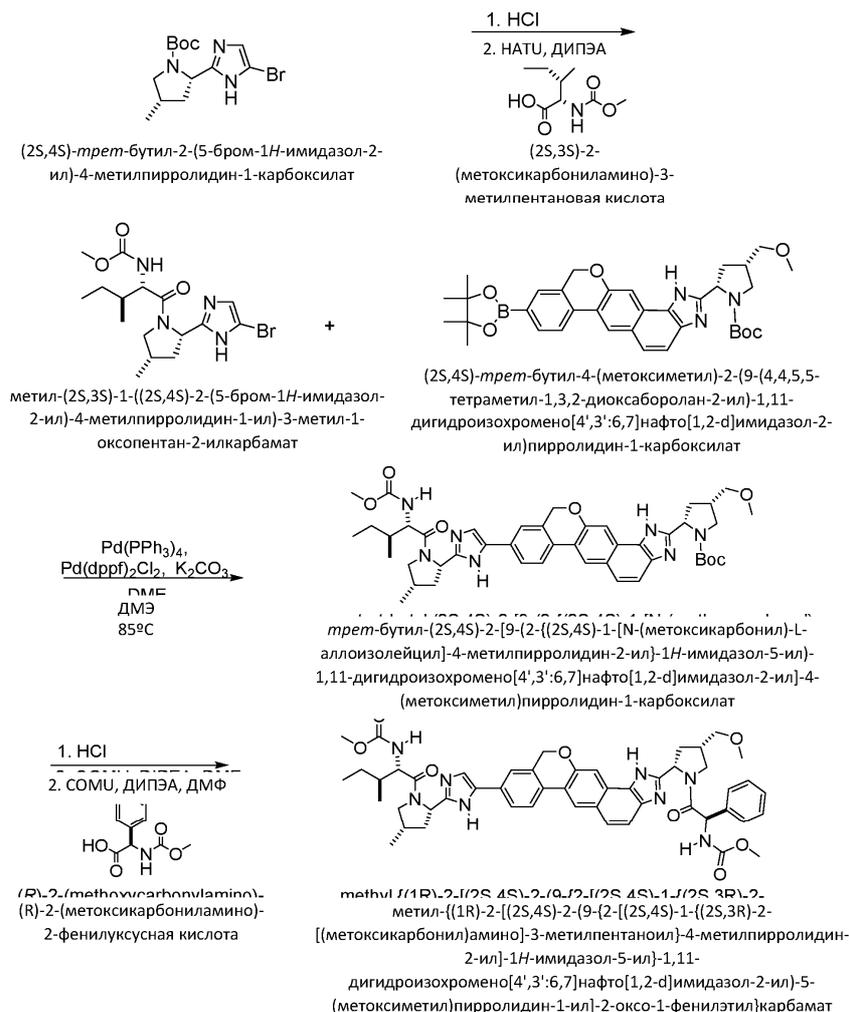
метил-((2S)-1-((2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2S,3S)-3-метокси-2-[(метоксикарбонил)амино]бутаноил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат

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

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (119 мг, 0,15 ммоль) в 1,25н. HCl в EtOH (3 мл) нагревали до 50°C в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой (43 мг, 0,23 ммоль), HATU (63 мг, 0,17 ммоль) и ДМФ (2 мл), затем по каплям добавляли N-метилморфолин (0,050 мл, 0,45 ммоль). Через 3 ч реакцию гасили 1н. HCl (0,100 мл), а затем очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2S,3S)-3-метокси-2-[(метоксикарбонил)амино]бутаноил}-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамата (76 мг, 59%).

ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₆H₅₆N₈O₉: 864,4; наблюдали [M+1]⁺: 866,1.

Пример QV.



Метил-(2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат.

(2S,4S)-трет-Бутил-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,13 ммоль) в 1,25н. HCl в EtOH (15 мл) нагревали до 50°C в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (2S,3S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой (625 мг, 3,30 ммоль), HATU (1,05 г, 2,77 ммоль) и ДМФ (10 мл), затем по каплям добавляли ДИПЭА (1,33 мл, 7,62 ммоль). Через 2 ч реакцию смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃, а затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу последовательно промывали 5% водным раствором LiCl и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 30%, 90% 10%MeOH/EtOAc к гексану) с получением метил-(2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (932 мг, 81%).

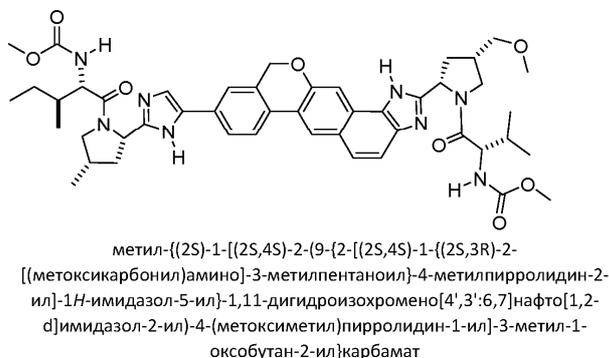
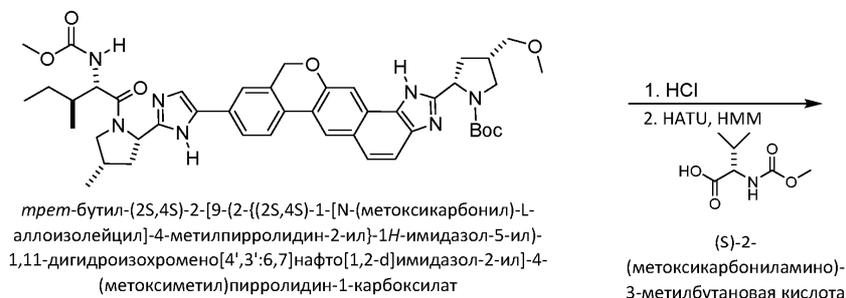
трет-Бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-аллоизолейцил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

(2S,4S)-трет-Бутил-4-(метоксиметил)-2-(9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (856 мг, 1,4 ммоль), метил-(2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксопентан-2-илкарбамат (932 мг, 2,1 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (162 мг, 0,14 ммоль), PdCl₂(dppf)₂ (102 мг, 0,14 ммоль) и K₂CO₃ (2M в H₂O, 2,31 мл, 4,62 ммоль) объединяли в ДМСО (8 мл) и диоксане (8 мл). Смесь дегазировали путем продувания аргона в течение 10 мин и нагревали до 95°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 1%, 20% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-аллоизолейцил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (701 мг, 62%).

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

Раствор трет-бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-аллоизолейцил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (218 мг, 0,27 ммоль) в 1,25n. HCl в EtOH (3 мл) нагревали до 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДМФ (3 мл). К указанному раствору добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (73 мг, 0,35 ммоль) и COMU (127 мг, 0,30 ммоль). К раствору при перемешивании добавляли диизопропилэтиламин (0,141 мл, 0,81 ммоль). Через 2 ч перемешивания при комнатной температуре реакцию гасили 1n. HCl (0,200 мл) и продукт очищали при помощи ВЭЖХ. После лиофилизации соль ТФК растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Затем свободное основание растворяли в MeCN/H₂O и лиофилизовали с получением метил-((1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2S,3R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилпентаноил}-4-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-фенилэтил}карбамата (121 мг, 50%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₅₀H₅₆N₈O₈: 896,4; наблюдали [M+1]⁺: 897,5.

Пример QC.



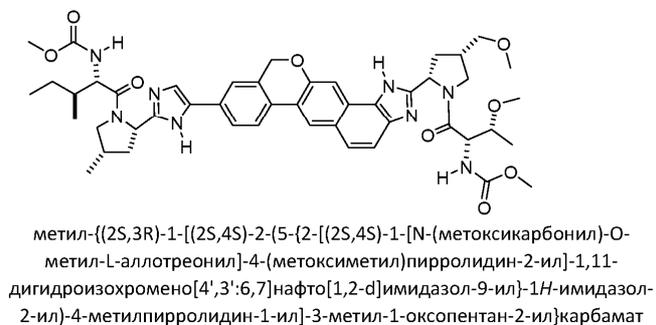
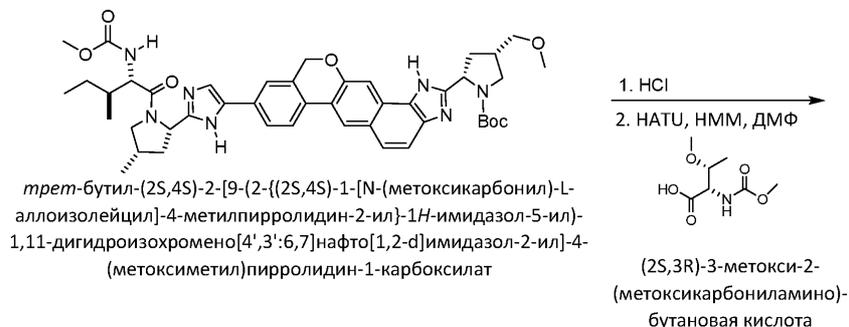
Метил-((2S)-1-((2S,4S)-2-(9-(2-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилпентаноил)-4-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат.

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-аллоизолейцил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (105 мг, 0,13 ммоль) в 1,25n. HCl в EtOH (3 мл) нагревали до 50°C в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (S)-2-

(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой (32 мг, 0,18 ммоль), НАТУ (59 мг, 0,16 ммоль) и ДМФ (1,3 мл), затем по каплям добавляли N-метилморфолин (0,043 мл, 0,39 ммоль). Через 3 ч реакцию гасили 1н. HCl (0,100 мл), а затем очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилпентаноил]-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (80 мг, 71%).

ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₇H₅₈N₈O₈: 862,4; наблюдали [M+1]⁺: 864,2.

Пример QD.

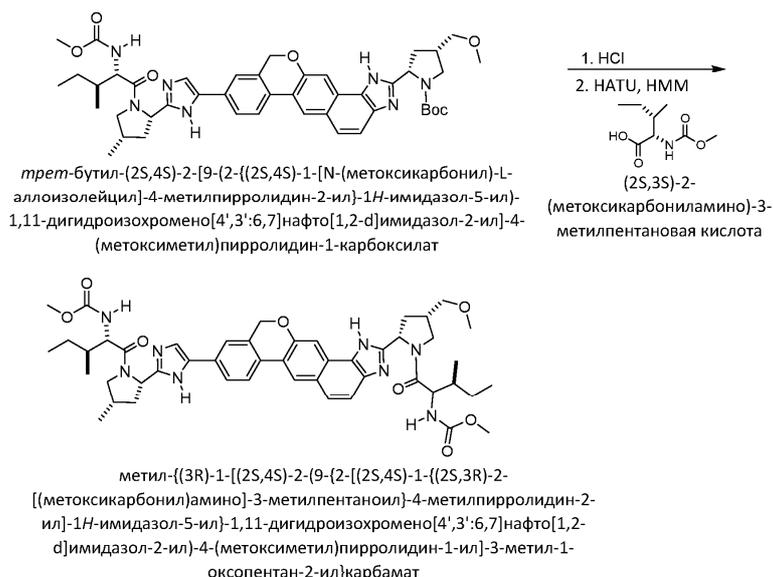


Метил-{(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-аллотреонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил}карбамат.

трет-Бутил-(2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-аллоизолейцил]-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (105 мг, 0,13 ммоль) в 1,25н. HCl в EtOH (3 мл) нагревали до 50°C в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой (35 мг, 0,18 ммоль), НАТУ (59 мг, 0,16 ммоль) и ДМФ (1,3 мл), затем по каплям добавляли N-метилморфолин (0,043 мл, 0,39 ммоль). Через 3 ч реакцию гасили 1н. HCl (0,100 мл), а затем очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-{(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-аллотреонил]-4-(метоксиметил)пирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил}-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил}карбамата (92 мг, 81%).

ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₇H₅₈N₈O₉: 878,4; наблюдали [M+1]⁺: 879,3.

Пример QE.

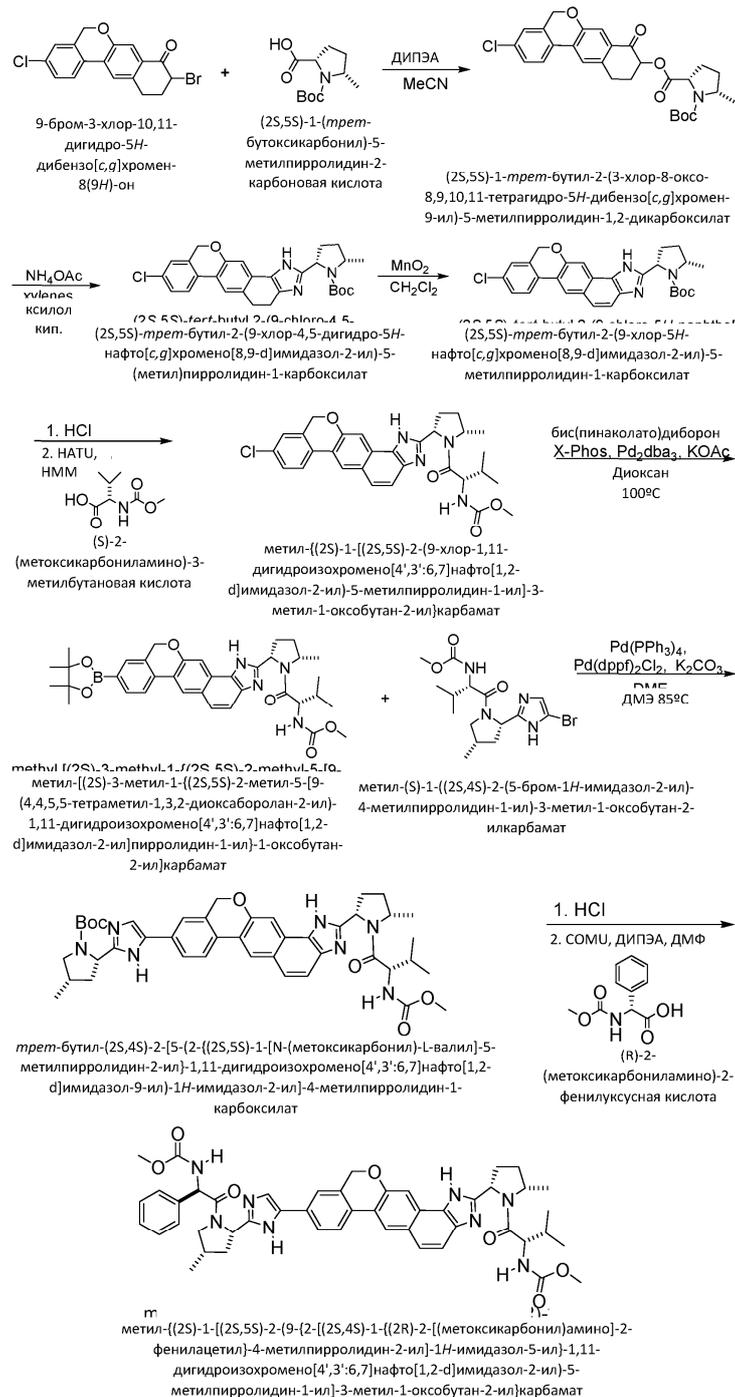


Метил-{(3*R*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*S*,3*R*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилпентаноил]-4-метилпирролидин-2-ил}-1*H*-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил}карбамат.

трет-Бутил-(2*S*,4*S*)-2-[9-(2-((2*S*,4*S*)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-аллоизолейцил]-4-метилпирролидин-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил]-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (105 мг, 0,13 ммоль) в 1,25*n*. HCl в EtOH (3 мл) нагревали до 50°C в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (2*S*,3*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилпентановой кислотой (34 мг, 0,18 ммоль), HATU (59 мг, 0,16 ммоль) и ДМФ (1,3 мл), затем по каплям добавляли *N*-метилморфолин (0,043 мл, 0,39 ммоль). Через 3 ч реакцию гасили 1*n*. HCl (0,100 мл), а затем очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-{(3*R*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*S*,3*R*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилпентаноил]-4-метилпирролидин-2-ил}-1*H*-имидазол-5-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-*d*]имидазол-2-ил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксопентан-2-ил}карбамата (98 мг, 86%).

ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₈H₆₀N₈O₈: 876,5; наблюдали [M+1]⁺: 878,2.

Пример QF.



(2S,5S)-1-трет-Бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-9-ил)-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

К раствору 9-бром-3-хлор-10,11-дигидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-8(9H)-она (1,41 г, 3,88 ммоль) в MeCN (17 мл) добавляли (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (980 мг, 4,27 ммоль) и ДИПЭА (1,49 мл, 8,54 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч при 50°C раствор разбавляли EtOAc и последовательно промывали 1н. HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 10%, 30% EtOAc/гексан) с получением (2S,5S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-9-ил)-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,63 г, 81%).

(2S,5S)-трет-Бутил-2-(9-хлор-4,5-дигидро-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-5-(метил)пирролидин-1-карбоксилат.

К (2S,5S)-1-трет-бутил-2-(3-хлор-8-оксо-8,9,10,11-тетрагидро-5H-дibenзо[с,г]хромен-9-ил)-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилату (1,63 г, 3,18 ммоль) добавляли толуол (30 мл), 2-метоксиэтанол (3

мл) и ацетат аммония (3,68 г, 77,1 ммоль) и раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи. На следующее утро раствор охлаждали до кт, разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 40%, 80% EtOAc/гексан) с получением (2S,5S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигидро-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-5-(метил)пирролидин-1-карбоксилата (1,13 г, 72%).

(2S,5S)-трет-Бутил-2-(9-хлор-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (2S,5S)-трет-бутил-2-(9-хлор-4,5-дигидро-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-5-(метил)пирролидин-1-карбоксилата (1,13 г, 2,3 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл) добавляли MnO₂ (9,98 г, 115 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали большим количеством CH₂Cl₂ и MeOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (2S,5S)-трет-бутил-2-(9-хлор-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (931 мг, 83%).

Метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-хлор-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

(2S,5S)-трет-Бутил-2-(9-хлор-5H-нафто[с,г]хромено[8,9-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (931 мг, 1,9 ммоль) в 1,25н. HCl в EtOH (8 мл) нагревали до 50°C в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой (499 мг, 2,9 ммоль), HATU (795 мг, 2,1 ммоль) и ДМФ (10 мл), а затем по каплям добавляли N-метилморфолин (0,627 мл, 5,7 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, 5% раствором LiCl и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 50%, 100% EtOAc/гексан) с получением метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-хлор-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (950 мг, 91%).

Метил-[(2S)-3-метил-1-[(2S,5S)-2-метил-5-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат.

К метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-хлор-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамату (950 мг, 1,74 ммоль) в диоксане (17 мл) добавляли бис(пинаколато)диборон (662 мг, 2,61 ммоль), KOAc (512 мг, 5,22 ммоль), X-Phos (25 мг, 0,05 ммоль) и Pd₂dba₃ (80 мг, 0,08 ммоль). Раствор дегазировали N₂ в течение 10 мин, а затем нагревали до 90°C в течение 16 ч. Раствор охлаждали до кт, разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, соевым раствором, сушили с Na₂SO₄ и концентрировали. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (градиент 30%, 75% 5% MeOH/EtOAc к гексану) получали метил-[(2S)-3-метил-1-[(2S,5S)-2-метил-5-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамат (800 мг, 72%).

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

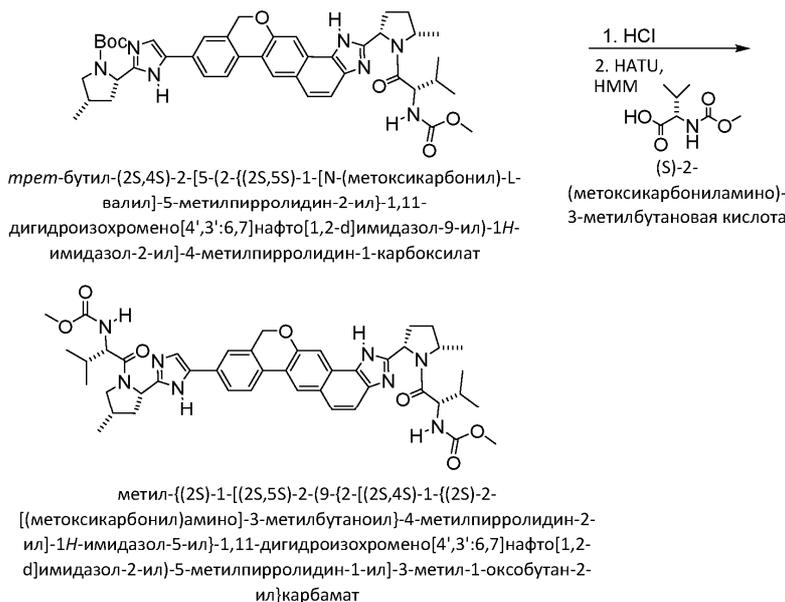
К раствору [(2S)-3-метил-1-[(2S,5S)-2-метил-5-[9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил]карбамата (269 мг, 0,42 ммоль), метил-(S)-1-((2S,4S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)-4-метилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (206 мг, 0,54 ммоль), тетраакис(трифенилфосфин)палладия(0) (49 мг, 0,042 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (31 мг, 0,042 ммоль) в ДМСО (3 мл) и диоксане (3 мл) добавляли раствор карбоната калия (2M в воде, 0,69 мл, 1,39 ммоль). Полученную смесь дегазировали, а затем нагревали до 95°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии (градиент 1%, 20% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил]-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (202 мг, 63%).

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

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

лидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,11 ммоль) в 1,25н. HCl в EtOH (2 мл) нагревали до 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДМФ (1,5 мл). К указанному раствору добавляли раствор (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилуксусной кислоты (29 мг, 0,14 ммоль) и COMU (52 мг, 0,12 ммоль). К полученному раствору добавляли диизопропилэтиламин (0,057 мл, 0,33 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакцию гасили 1н. HCl (0,200 мл) и продукт очищали при помощи ВЭЖХ. После лиофилизации соль ТФК растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Затем свободное основание растворяли в MeCN/H₂O и лиофилизировали с получением метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-2-фенилацетил]-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамата: (42 мг, 45%). ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₈H₅₂N₈O₇: 852,4; наблюдали [M+1]⁺: 854,2.

Пример QG.

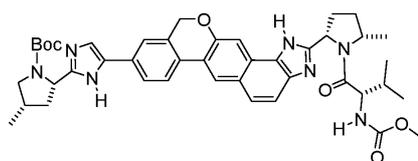


Метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

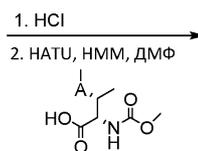
трет-Бутил-((2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (60 мг, 0,079 ммоль) в 1,25н. HCl в EtOH (2 мл) нагревали до 50°C в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой (21 мг, 0,12 ммоль), HATU (36 мг, 0,095 ммоль) и ДМФ (1,5 мл), а затем по каплям добавляли N-метилморфолин (0,027 мл, 0,24 ммоль). Через 3 ч реакцию гасили 1н. HCl (0,100 мл), а затем продукт очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-4-метилпирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамата: (33 мг, 51%).

ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,4; наблюдали [M+1]⁺: 820,2.

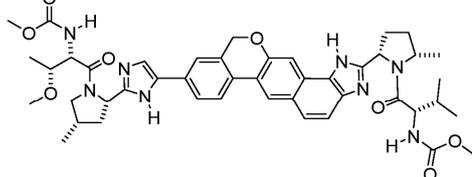
Пример QH.



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



Для указанной структуры не может быть сгенерировано название.



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

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

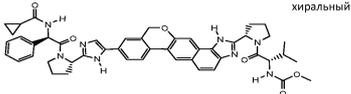
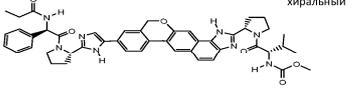
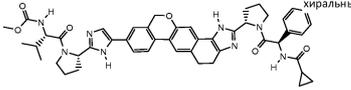
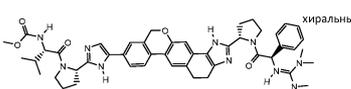
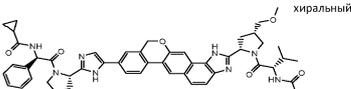
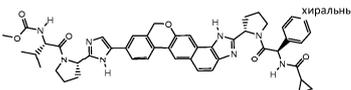
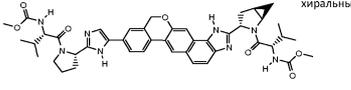
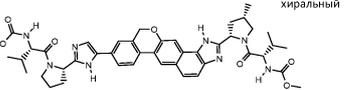
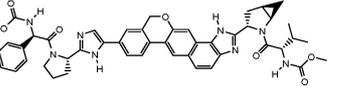
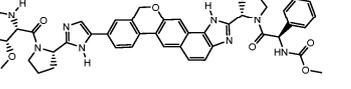
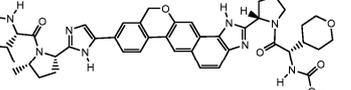
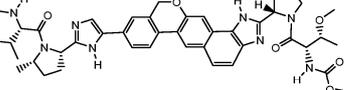
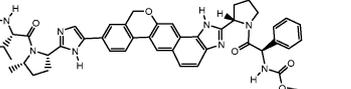
трет-Бутил-(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(метоксикарбонил)-L-валил]-5-метилпирролидин-2-ил)-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-9-ил)-1H-имидазол-2-ил]-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (20 мг, 0,079 ммоль) в 1,25н. HCl в EtOH (2 мл) нагревали до 50°C в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой (8 мг, 0,04 ммоль), НАТУ (12 мг, 0,03 ммоль) и ДМФ (0,5 мл), а затем по каплям добавляли N-метилморфолин (0,009 мл, 0,078 ммоль). Через 3 ч реакцию гасили 1н. HCl (0,100 мл), а затем продукт очищали при помощи ВЭЖХ с получением метил-((2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-3-метилпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-5-ил}-1,11-дигидроизохромено[4',3':6,7]нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)-5-метилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата: (7,5 мг, 35%).

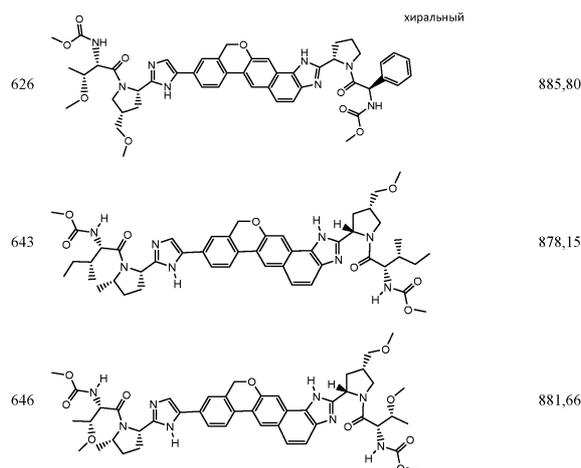
ЖХМС-ЭСИ⁺: вычислено для C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,4; наблюдали [M+1]⁺: 835,7.

Соединения 478-647.

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

#	Соединение	ЖХМС (наблюдали (M+H) ⁺)
478	хиральный	879,4
493	хиральный	838,2
494	хиральный	837,3
495	хиральный	835,73

498		835,34
499		823,35
503		837,35
507		865,32
510		880,0
516		836,04
518		803,2
526		806,11
536		838,29
588		842,10
602		847,99
603		822,02
617		854,19



Биологические исследования

Влияние белков сыворотки на активность репликона.

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

Цитотоксичность клеток МТ-4.

Клетки МТ4 обрабатывали последовательно разведенными растворами соединений в течение пяти дней. Жизнеспособность клеток измеряли в конце периода обработки при помощи Promega CellTiter-Glo исследования и осуществляли нелинейную регрессию для вычисления CC_{50} .

Концентрация соединения, связанная с клетками при EC_{50} .

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

Растворимость и стабильность.

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

Стабильность в криоконсервированных гепатоцитах человека, собаки и крысы.

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

Стабильность во фракции S9 печени человека, собаки и крысы.

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

Сасо-2 проницаемость.

Соединения исследовали с помощью подрядной услуги (Absorption Systems, Exton, PA). Соединения предоставляли подрядчику анонимно. Измеряли прямую (из А в В) и обратную (из В в А) проницаемость. Монослой Сасо-2 выращивали до слияния на покрытых коллагеном микропористых, поликарбо-

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

Связывание белков плазмы.

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

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

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

Анализ профиля СYP450.

Каждое соединение инкубировали с каждым из 5 рекомбинантных человеческих ферментов СYP450, включая СYP1A2, СYP2C9, СYP3A4, СYP2D6 и СYP2C19, в присутствии и при отсутствии НАДФ. Серийные образцы отбирали из инкубационной смеси в начале инкубации и через 5, 15, 30, 45 и 60 мин после начала инкубации. Концентрацию соединения в инкубационной смеси определяли при помощи ЖХ/МС/МС. Процент соединения, оставшегося после инкубации в каждой временной точке, рассчитывали путем сравнения с образцами, отобранными в начале инкубации.

Стабильность в плазме крысы, собаки, обезьяны и человека.

Соединения инкубировали вплоть до 2 ч в плазме (крысы, собаки, обезьяны или человека) при 37°C. Соединения добавляли к плазме в итоговых концентрациях, равных 1 и 10 мкг/мл. Аликвоты отбирали через 0, 5, 15, 30, 60 и 120 мин после добавления соединения. Концентрации соединений и основных метаболитов в каждой временной точке измеряли при помощи ЖХ/МС/МС.

Оценка клеточной анти-ВГС активности.

Противовирусную активность (EC₅₀) определяли при помощи исследования репликационного ВГС по гену-репортеру, на основе Renilla люциферазы (RLuc). Для проведения исследования генотипов 1 и 2а JFH-1 стабильные клетки, содержащие репликон ВГС 1а RLuc (имеющие скрытый репликон H77 генотипа 1а, который кодирует репортер RLuc), стабильные клетки, содержащие репликон ВГС 1b RLuc (имеющие скрытый репликон Con1 генотипа 1b, который кодирует репортер RLuc) или стабильные клетки, содержащие репликон ВГС 2а JFH-1 RLuc (имеющие скрытый репликон JFH-1 генотипа 2а, который кодирует репортер RLuc; с L31, присутствующим в NS5A) переносили в 384-луночные планшеты для EC₅₀ исследований. Для проведения исследования генотипов 2а (с M31, присутствующим в NS5A) или 2b репликоны JFH-1 гибридного NS5A генотипа 2а, которые кодируют репортер RLuc-Neo, и либо штамм J6 NS5A гена генотипа 2а, либо штамм MD2b-1 NS5A гена генотипа 2b (оба с присутствием M31), соответственно, транзитно трансфицировали (t) в клетки Huh-Lunet или получали в виде устойчиво воспроизводящихся клеток, содержащих репликон (s). Либо клетки переносили в 384-луночные планшеты для EC₅₀ исследований. Для проведения исследования генотипов 3 и 4 репликоны Con1 гибридного NS5A генотипа 1b, которые кодируют репортер Pi-RLuc, и либо штамм S52 NS5A гена генотипа 3а, либо штамм ED43 NS5A гена генотипа 4а, соответственно, транзитно трансфицировали (t) в клетки Huh-Lunet, которые последовательно переносили в 384-луночные планшеты. Соединения растворяли в ДМСО до концентрации, равной 10 мМ, и разбавляли ДМСО вручную, либо с применением автоматической пипетки. Последовательно 3-кратно разведенные соединения вручную смешивали с питательной средой и добавляли к высаженным клеткам или добавляли непосредственно к клеткам, применяя автоматическое оборудование. ДМСО применяли в качестве отрицательного (растворитель; нет ингибирования) контроля, а ингибитор протеазы ITMN-191, содержащийся в концентрации >100 × EC₅₀, в качестве положительного контроля. Через 72 ч клетки разрушались и активность Renilla люциферазы количественно определяли в соответствии с рекомендациями производителя (Promega-Madison, WI). Для расчета значений EC₅₀ осуществляли нелинейную регрессию.

Для определения противовирусной активности (EC₅₀) в отношении устойчивых мутантов устойчивые мутаций, в том числе M28T, Q30R, Q30H, L31M и Y93C в генотипе 1а NS5A и Y93H в генотипе 1b NS5A, индивидуально вводили в репликоны 1а Pi-RLuc или 1b Pi-RLuc путем сайт-направленного мутагенеза. Репликон РНК каждой устойчивой мутации транзитно трансфицировали в клетки Huh-7-derived cured-51 и противовирусную активность определяли на указанных трансфицированных клетках, как описано выше.

Диапазоны значений EC₅₀ для генотипов 1а, 1а Q30R и 2а JFH являются следующими: A ≥44 нМ, B =

от 1 до 43,99 нМ, С <1 нМ. Диапазоны значений EC₅₀ для генотипов 2a J6, 2b, 3a и 4a являются следующими: А ≥5 нМ, В = от 1 до 4,99 нМ, С <1 нМ. Диапазоны значений EC₅₀ для генотипов 2a J6, 2b и 4a соответствуют исследованию транзитно трансфицированных клеток (t). В случае недоступности указанных данных применяют диапазон значений EC₅₀ для устойчиво воспроизводящихся клеток (s).

Фармакокинетическое исследование одноразовых ИВ и ПО доз на крысах линии Спрага-Дуоли.

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

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

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

Фармакокинетические параметры получали путем применения фармакокинетического анализа без компартментализации (Phoenix WinNonlin, версия 6.3). Значения, находящиеся ниже нижнего предела количественного определения (НПКО), приравнивали к нулю, как в ситуации до введения дозы, и в дальнейшем признаются отсутствующими. Площадь под кривой (ППК) рассчитывали с применением линейного метода трапеций. Пероральную биодоступность (%F) определяли путем сравнения площади под кривой (ППК) соединения и/или метаболита, генерируемого в плазме после перорального введения, по отношению к генерируемому после интравенозного введения.

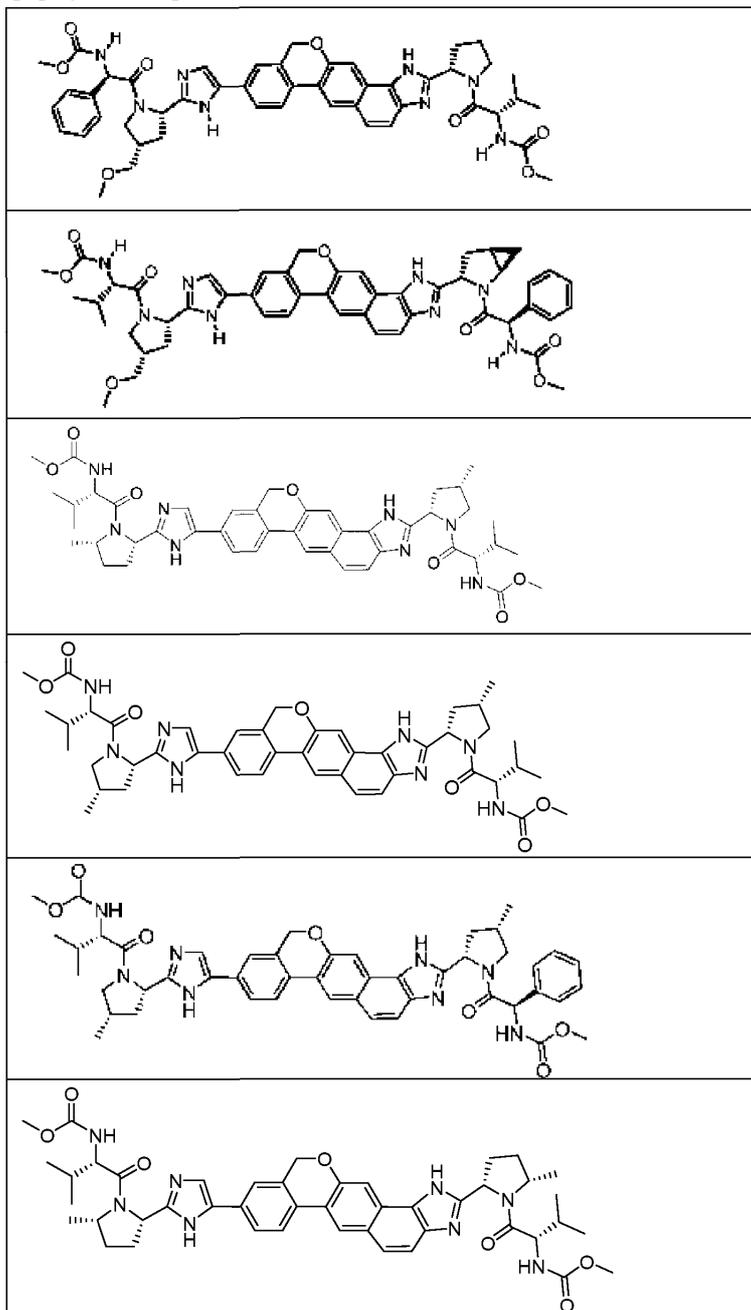
#	No. Примера	Ib (нМ)	Ia	Ia Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a	Ia (нМ)	Ia Q30R (нМ)	2a JFH (нМ)	2a J6 (t) (нМ)	2a J6 (s) (нМ)	2b (t) (нМ)	2b (s) (нМ)	3a (нМ)	4a (t) (нМ)	4a (s) (нМ)	%F у крыс
422	MC	0,017	C	C	C	B	C	C	C	0,016	0,990	0,004	1,155	3,523	0,162	0,375	0,004	0,008	0,028	
423	LQ	0,020	C	C	C	C	C	C	C	0,022	0,135	0,004	0,134	0,543	0,012	0,035	0,005	0,008	0,02	
426	MD	0,033	C	C	C	C	C	C	C	0,035	0,192	0,006	0,073	0,439	0,016	0,038	0,006	0,011	0,035	
427	ME	0,049	C	B	C	B	C	C	C	0,033	2,514	0,012	3,428	16,075	0,198	0,701	0,015	0,016	0,029	
434	MG	0,055	C	C	C	C	C	C	C	0,054	0,663	0,012	0,337	2,288		0,070	0,010	0,024	0,08	
435	MF	0,058	C	C	C	C	C	C	C	0,059	0,768	0,012	0,476	2,136		0,083	0,011	0,025		
478	478	0,048	C		C	B	C	C	C	0,045		0,011		3,654		0,820	0,065	0,023	0,019	
493	493	0,030	C		C	A	C	C	C	0,036		0,008		5,036		0,650	0,050	0,013	0,018	
494	494	0,021	C	C	C	C	C	C	C	0,037	0,118	0,005		0,098		0,017	0,005	0,017	0,031	
495	495	0,026	C	C	C	C	C	C	C	0,021	0,201	0,008	0,280	1,016	0,135	0,541	0,024	0,014	0,014	
498	498	0,016	C	C	C	C	C	C	C	0,030	0,040	0,004	0,012	0,039	0,010	0,013	0,005	0,011	0,004	
499	499	0,032	C		C	C	C	C	C	0,057		0,008		0,206		0,040	0,010	0,021	0,005	
503	503	0,041	C		C	C	C	C	C	0,062		0,012		0,155		0,037	0,016	0,028	0,025	
507	507	1,503	B		C	A	B	C	C	3,698		0,297		20,096		1,561	0,382	0,594	0,025	
510	510	0,050	C		C	C	C	C	C	0,021		0,009	0,007	0,018	0,017	0,020	0,008	0,016	0,072	
516	516	0,024	C		C	C	C	C	C	0,015		0,009		0,043		0,013	0,005	0,010	0,025	
518	518	0,010	C		C	B	C	C	C	0,005		0,006		2,493		0,643	0,005	0,004	0,011	
526	526	0,018	C	C	C	C	C	C	C	0,011	0,095	0,007	0,443	1,639	0,132	0,404	0,018	0,011	0,011	
536	536	0,013	C	C	C	C	C	C	C	0,008	0,048	0,004	0,040	0,154	0,011	0,037	0,009	0,005	0,01	
538	LR-1	0,016	C	C	C	C	C	C	C	0,011	0,015	0,005	0,018	0,048	0,010	0,024	0,013	0,010	0,012	
539	LT	0,016	C	C	C	C	C	C	C	0,009	0,010	0,004	0,010	0,047	0,009	0,039	0,012	0,015	0,009	
543	MY	0,015	C	C	C	C	C	C	C	0,016	0,024	0,005	0,047	0,165	0,016	0,047	0,010	0,008	0,02	
544	MM	0,026	C	C	C	C	C	C	C	0,022	0,044	0,007	0,018	0,064	0,015	0,042	0,020	0,017	0,016	
551	OQ	0,018	C	C	C	C	C	C	C	0,015	0,102	0,007	0,378	1,492	0,265	0,982	0,048	0,020	0,016	
552	OR	0,033	C	C	C	C	C	C	C	0,030	0,059	0,011	0,068	0,160	0,037	0,109	0,031	0,036	0,006	
555	MN	0,021	C	C	C	C	C	C	C	0,014	0,018	0,008	0,017	0,071	0,013	0,040	0,034	0,024	0,007	1,5
556	MS	0,008	C		C	A	A		C	0,008		0,005		15,564		9,562		0,014	0,02	
558	PQ	0,014	C	C	C	C	C		C	0,014	0,106	0,005	0,025	0,155	0,032	0,057		0,015	0,017	
561	MP	0,010	C	C	C	C	C	C	C	0,006	0,031	0,004	0,039	0,336	0,032	0,184	0,015	0,015	0,013	24,2
562	MO	0,019	C	C	C	C	C	C	C	0,013	0,052	0,007	0,089	0,471	0,137	0,427	0,051	0,022	0,018	7,46
563	MT	0,007	C		C	A	A	B	C	0,003		0,021		44,444		44,444	1,092	0,015	0,025	

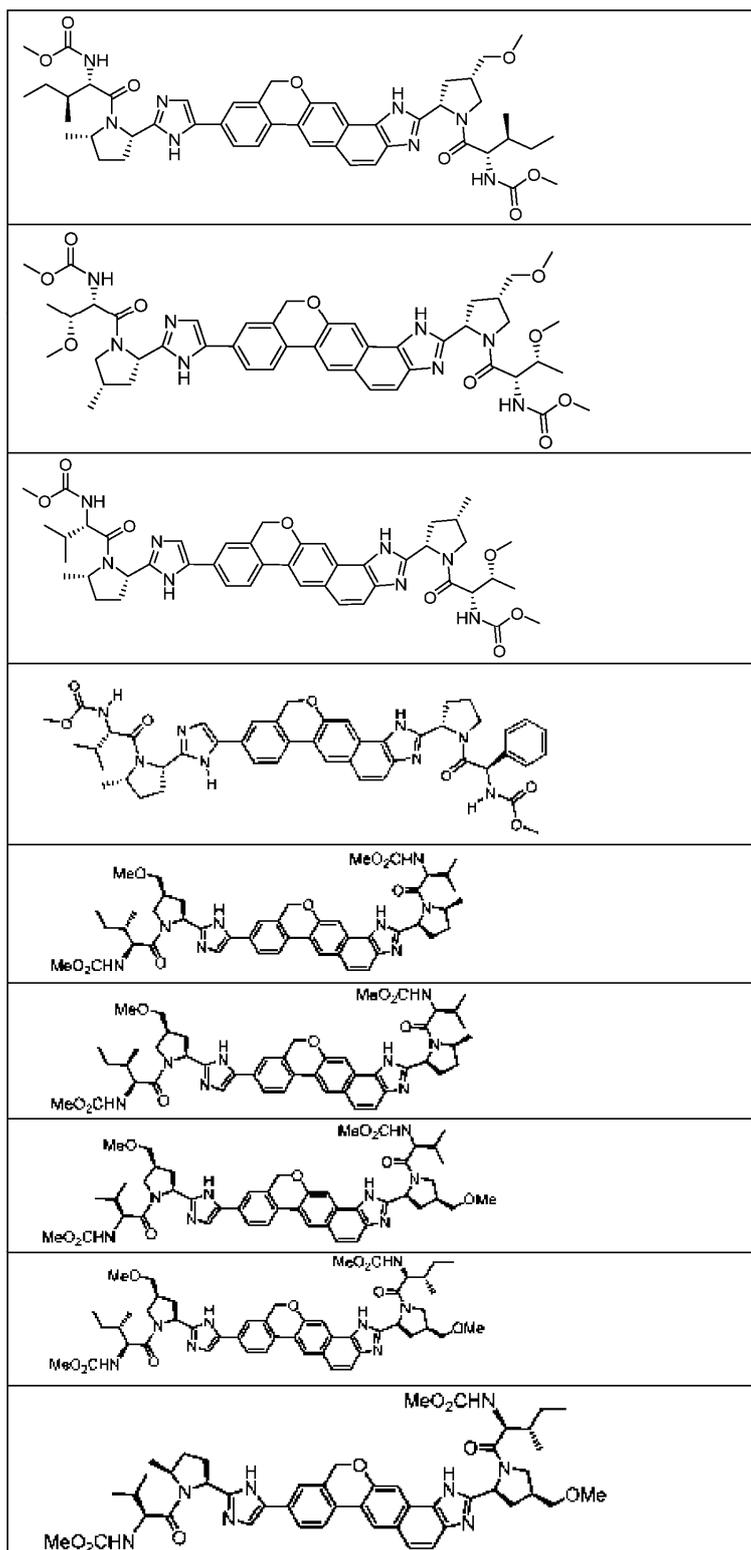
037883

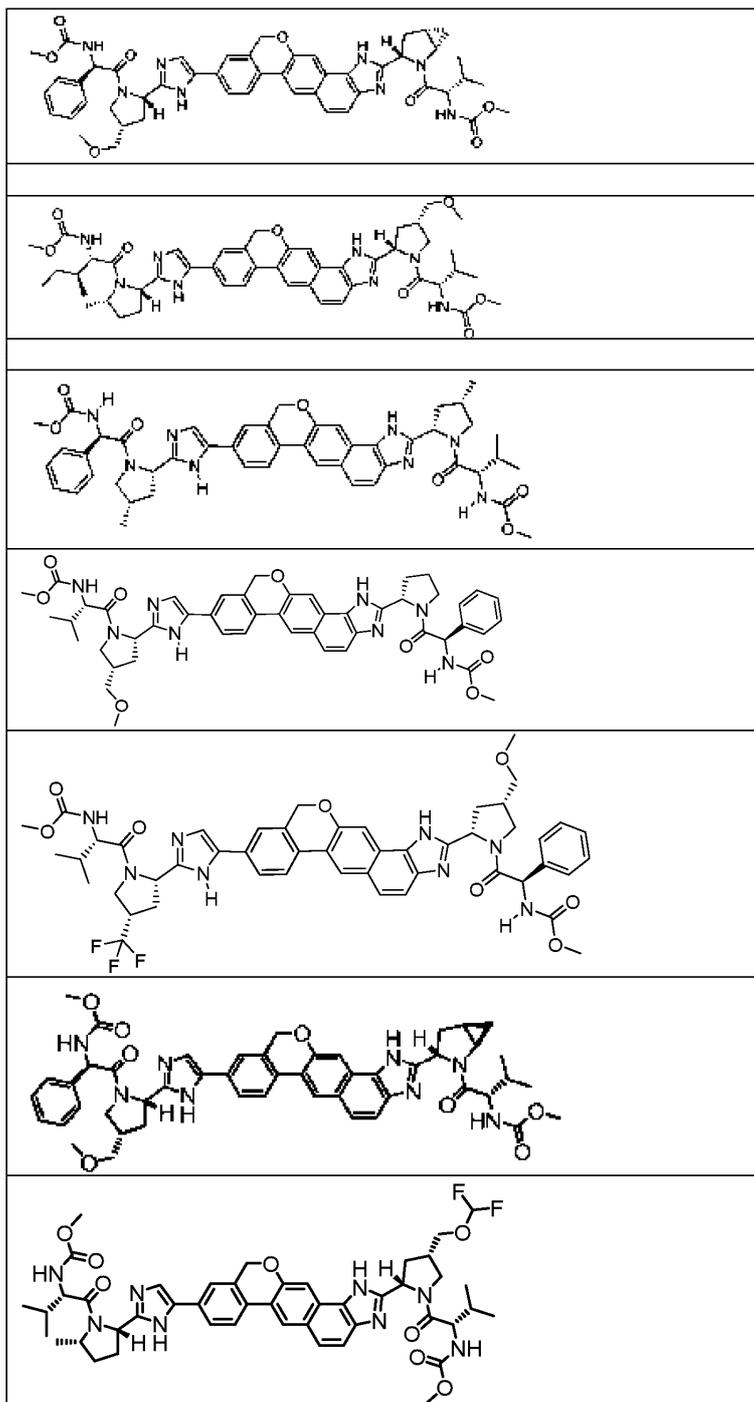
565	NB	0,017	C	C	C	C	C	C	C	0,010	0,034	0,004	0,020	0,138	0,007	0,039	0,011	0,023	0,025	
566	NC	0,009	C	C	C	C	C	C	C	0,007	0,060	0,005	0,089	0,762	0,068	0,191	0,014	0,011	0,026	
569	ND	0,024	C	C	C	C	C	C	C	0,020	0,057	0,014	0,314	2,338	0,270	1,319	0,035	0,031	0,044	
571	OO	0,114	C	C	C	C	C	C	C	0,072	0,139	0,015	0,028	0,259	0,020	0,076	0,028	0,086	0,018	
572	PF	0,044	C	C	C	C	C	C	C	0,032	0,034	0,014	0,025	0,127	0,023	0,117	0,072	0,050	0,018	4,3
573	PG	0,030	C	C	C	C	C	C	C	0,033	0,043	0,018	0,045	0,335	0,027	0,119	0,050	0,063	0,008	
574	PN	0,016	C	C	C	C	C	C	C	0,015	0,030	0,009	0,027	0,277	0,014	0,035	0,016	0,014	0,02	
575	PP	0,029	C	C	C	C	C	C	C	0,014	0,043	0,011	0,061	0,403	0,038	0,110	0,019	0,027	0,011	
576	PO	0,014	C		C	B	C	C	C	0,013		0,011		3,135		0,470	0,012	0,013	0,013	
579	OI	0,034	C	C	C	C	C	C	C	0,024	0,086	0,010	0,061	0,326	0,178	0,629	0,206	0,036	0,007	
580	OJ	0,017	C		C	C	C	C	C	0,018		0,013		0,502		0,813	0,259	0,026	0,017	
582	NF	0,010	C	C	C	C	C	C	C	0,011	0,017	0,006	0,031	0,218	0,018	0,064	0,017	0,009	0,012	
585	NG	0,009	C	C	C	C	C	C	C	0,006	0,243	0,010	0,370	1,672	0,063	0,135	0,020	0,008		
587	MR	0,041	C	C	C	C	C	C	C	0,028	0,128	0,017	0,079	0,176	0,039	0,053	0,078	0,045		
588	588	0,017	C	C	C	C	C	C	C	0,012	0,087	0,004	0,038	0,140	0,012	0,017	0,027	0,019		
589	MQ	0,011	C	C	C	C	C	C	C	0,008	0,023	0,004	0,017	0,095	0,009	0,023	0,016	0,011		
590	MU	0,014	C	C	C	C	C	C	C	0,008	0,023	0,004	0,013	0,046	0,009	0,025	0,017	0,011		
592	NI	0,015	C	C	C	C	C	C	C	0,015	0,059	0,007	0,026	0,169	0,019	0,054	0,022	0,020		24,1
594	NP	0,013	C	C	C	C	C	C	C	0,014	0,032	0,007	0,010	0,096	0,011	0,043	0,020		0,028	26,1
597	NJ	0,005	C	C	C	C	C	C	C	0,007	0,025	0,007	0,099	0,939	0,094	0,416	0,019		0,017	
599	PY	0,009	C	C	C	C	C	C	C	0,012	0,013	0,006	0,009	0,098	0,007	0,030	0,017		0,018	27,7
600	PZ	0,007	C	C	C	C	C	C	C	0,009	0,057	0,005	0,175	1,712	0,071	0,386			0,025	
601	MV	0,014	C	C	C	C	C	C	C	0,010	0,012	0,004	0,047		0,034	0,041	0,011		0,011	
602	602	0,025	C		C	C	C	C	C	0,025		0,010	0,053		0,036	0,036			0,013	
603	603	0,015	C	C	C	C	C	C	C	0,009	0,146	0,007	0,194		0,067	0,088	0,015		0,022	
604	NR	0,020	C		C	C	C	C	C	0,026		0,006	0,118		0,017	0,017			0,007	
605	NQ	0,015	C	C	C	C	C	C	C	0,017	0,039	0,006	0,064		0,013	0,012	0,013			
606	OK	0,034	C	C	C	C	C	C	C	0,026	0,039	0,011	0,076		0,036	0,045	0,028			
607	OL	0,067	C		C	C	C	C	C	0,047		0,012	0,070		0,052	0,052				
608	OH	0,017	C	C	C	C	C	C	C	0,016	0,031	0,007	0,054		0,023	0,022	0,026		22,7	
609	QF	0,005	C	C	C	C	C	C	C	0,008	0,032	0,004	0,053		0,015	0,011	0,020			
610	QA	0,013	C	C	C	C	C	C	C	0,012	0,045	0,007	0,094		0,052	0,040	0,038		7,46	
612	QH	0,005	C	C	C	C	C	C	C	0,007	0,051	0,005	0,182		0,051	0,049	0,020			
613	QG	0,005	C	C	C	C	C	C	C	0,005	0,071	0,004	0,551		0,065	0,043	0,016			
614	OP	0,013	C	C	C	C	C	C	C	0,013	0,026	0,008	0,018		0,011	0,007	0,027			15,1
615	OM	0,019	C	C	C	C	C	C	C	0,014	0,035	0,009	0,045		0,053	0,054	0,035			12,2
617	617	0,005	C	C	C	C	C	C	C	0,009	0,024	0,004	0,032		0,013	0,011	0,019			14,4
618	OT	0,020	C	C	C	C	C	C	C	0,011	0,041	0,005	0,013		0,012		0,024			
619	OF	0,007	C		C	C	C	C	C	0,010		0,008	0,445		0,196					
620	NK	0,081	C		C	C	C	C	C	0,049		0,018	0,056		0,154					
621	NL	0,013	C		C	C	C	C	C	0,011		0,007	0,043		0,034					
622	NM	0,016	C	C	C	C	C	C	C	0,011	0,028	0,006	0,012		0,013		0,024			6,93
623	ON	0,006	C		C	C	C	C	C	0,005		0,004	0,068		0,086					
625	PH	0,031	C	C	C	C	C	C	C	0,024	0,051	0,014	0,055		0,042		0,029			
626	626	0,030	C	C	C	C	C	C	C	0,021	0,041	0,009	0,021		0,021		0,027			
627	PI	0,039	C	C	C	C	C	C	C	0,031	0,094	0,020	0,129		0,090		0,065			8,7
628	OG	0,009	C		C	C	C	C	C	0,009		0,008	0,601		0,437					
631	PS	0,006	C		C	C	C	C	A	0,005		0,004	0,077		0,113		44,444			
632	PT	0,008	C		C	C	C	C	C	0,007		0,007	0,383		0,182					
633	PR	0,020	C	C	C	C	C	C	C	0,013	0,045	0,007	0,022		0,028		0,018			
634	PU	0,015	C		C	C	C	C	C	0,012		0,006	0,068		0,442					
635	OU	0,041	C		C	C	C	C	C	0,047		0,016	0,040		0,035					
636	OV	0,011	C	C	C	C	C	C	C	0,010	0,031	0,007	0,113		0,046		0,013			
637	OW	0,009	C	C	C	C	C	C	C	0,009	0,019	0,006	0,009		0,008		0,013			13,3
638	OX	0,009	C		C	C	C	C	C	0,007		0,006	0,113		0,107					
639	QB	0,011	C	C	C	C	C	C	C	0,011	0,029	0,008	0,021		0,022		0,028			9,56
640	QE	0,015	C		C	C	C	C	C	0,013		0,011	0,291		0,563					
641	QD	0,030	C		C	C	C	C	C	0,025		0,013	0,103		0,193					
642	QC	0,014	C		C	C	C	C	C	0,012		0,008	0,157		0,317					
643	643	0,015	C		C	C	C	C	C	0,015		0,013	0,206		0,607					
644	MW	0,026	C		C	C	C	C	C	0,012		0,012	0,020		0,043	0,123			0,011	
645	MX	0,076	C		C	C	C	C	C	0,036		0,024	0,035		0,070	0,139			0,033	
646	646	0,109	C		C	C	C	C	C	0,058		0,030	0,042		0,112	0,262			0,034	
648	PJ	0,088	C		C	C	C	C	C	0,068		0,058	0,136		0,335	0,854			0,056	

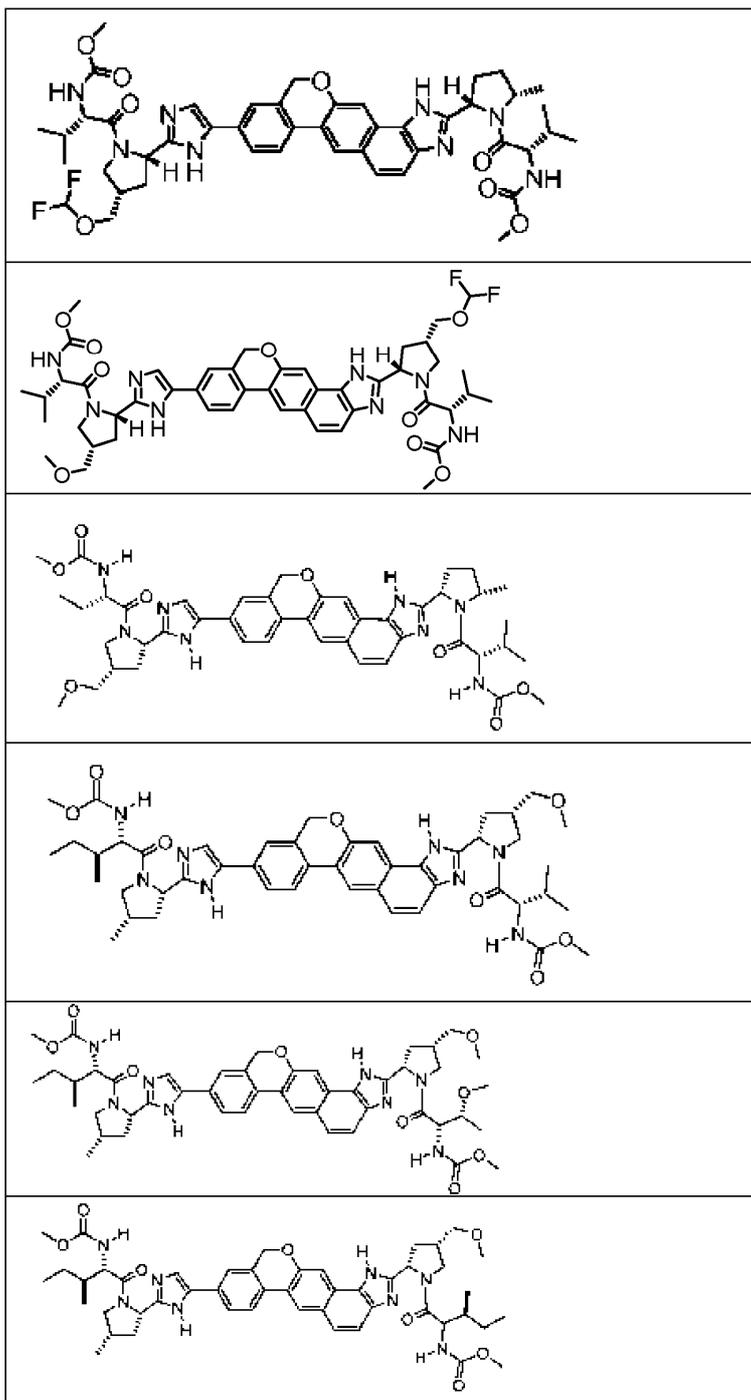
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

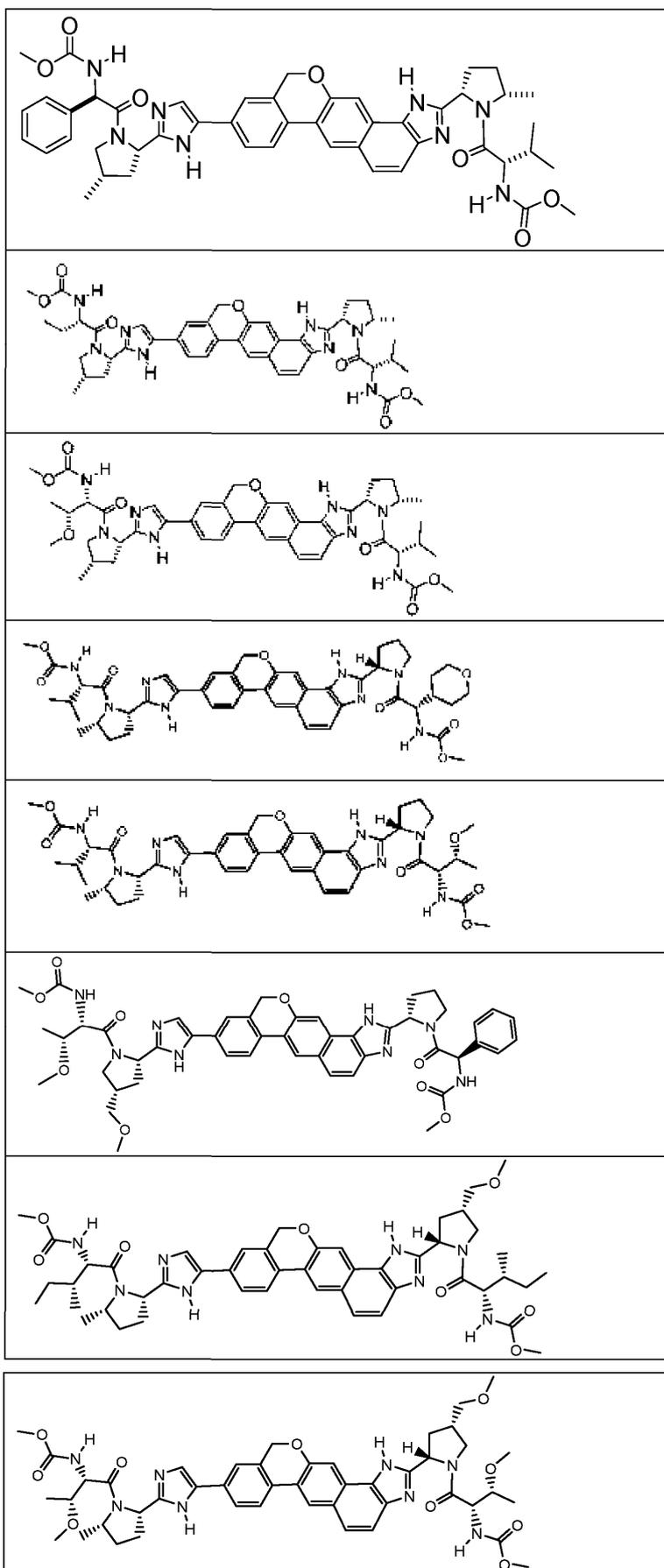
1. Соединение формулы, выбранной из











или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, дополнительно содержащая ингибитор HCVNS5B полимеразы.

4. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения гепатита С.

5. Применение фармацевтической композиции по п.2 или 3 для получения лекарственного средства для лечения гепатита С.

