



MD 4521 C1 2018.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4521** (13) **C1**

(51) Int.Cl.: *C07D 491/052* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2015 0091 (22) Data depozit: 2012.11.16 (31) Nr.: 61/560654 (32) Data: 2011.11.16 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 2016.02.29, BOPI nr. 2/2016	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.10.31, BOPI nr. 10/2017 (62) Divizată din cererea: Nr.: a 2013 0029 Data: 2015.09.23 (85) 2013.05.16 (86) PCT/US2012/065681, 2012.11.16 (87) WO 2013/075029 A1, 2013.05.23
(71) Solicitant: GILEAD PHARMASSET LLC., US (72) Inventatori: BACON Elizabeth M., US; COTTELL Jeromy J., US; KATANA Ashley Anne, US; KATO Darryl, US; KRYGOWSKI Evan S., US; LINK John O., US; TAYLOR James, US; TRAN Chinh Viet, US; TREJO MARTIN Teresa Alejandra, US; YANG Zheng-Yu, US; ZIPFEL Sheila, US (73) Titular: GILEAD PHARMASSET LLC., US (74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila	

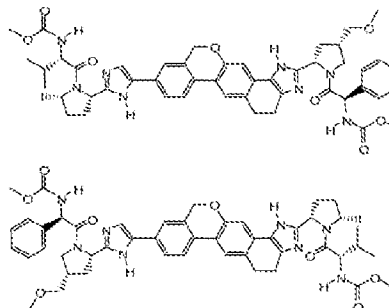
(54) Compuși antivirali pe bază de imidazolil-dihidroizocromeno-naftoimidazoli condensați**(57) Rezumat:**

Invenția se referă la un grup specific de compuși noi antivirali având un nucleu constituit din imidazolil-dihidroizocromeno-naftoimidazoli condensați.

În calitate de reprezentanți tipici selectați din această grupă pot servi următorii compuși:

1

2



Compușii revendicați pot fi utili pentru
tratamentul infecțiilor cu virusul hepatitei C.

Revendicări: 1

MD 4521 C1 2018.05.31

(54) Antiviral compounds based on condensed imidazolyl-dihydroisochromeno-naphthoimidazols

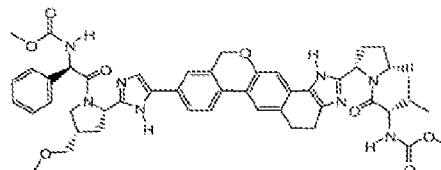
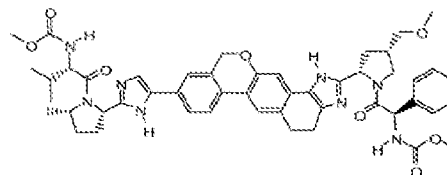
(57) Abstract:

1

The invention relates to a specific group of novel antiviral compounds having a nucleus consisting of condensed imidazolyl-dihydroisochromeno-naphthoimidazoles.

As typical representatives selected from this group can serve the following compounds:

2



The claimed compounds may be useful for the treatment of hepatitis C virus infections.

Claims: 1

(54) Противовирусные соединения на основе конденсированных имидазолил-дигидроизохромено-нафтоимидазолов

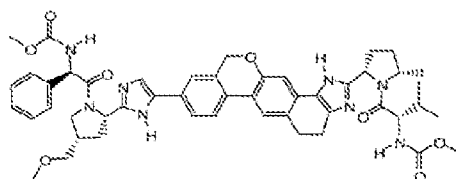
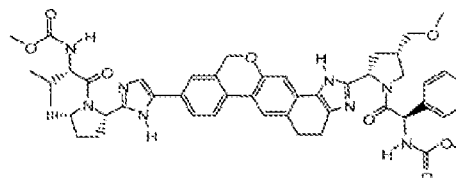
(57) Реферат:

1

Изобретение относится к группе новых противовирусных соединений, имеющих ядро, состоящее из конденсированных имидазолил-дигидроизохромено-нафтоимидазолов.

В качестве типичных представителей, выбранных из этой группы, могут служить следующие соединения:

2



Заявленные соединения могут быть полезны для лечения инфекций вирусом гепатита С.

П. формулы: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

Invenția se referă la un grup specific de compuși noi antivirali având un nucleu constituit din imidazoli-dihidroxiizocromeno- naftimidazoli condensați.

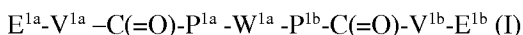
PREMISELE DE CREARE A INVENȚIEI

Hepatita C este recunoscută ca o boală virală cronică a ficatului, care se caracterizează prin boli hepatice. Deși medicamentele care vizează ficatul sunt utilizate pe scară largă și si-au demonstrat eficacitatea, toxicitatea și alte efecte secundare au limitat utilitatea acestora. Inhibitorii virusului hepatitei C (VHC) sunt utili pentru a limita stabilirea și evoluția infecției cu VHC, precum și în testele de diagnostic pentru VHC.

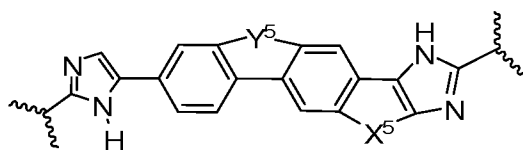
Există necesitatea pentru noi agenți terapeutici ai VHC. În particular, există necesitatea pentru agenți terapeutici ai VHC care au activitate largă împotriva genotipurilor VHC (de exemplu genotipuri 1a, 1b, 2a, 3a, 4a). Există, de asemenea, necesitatea pentru medicamente care sunt mai puțin sensibile la rezistența virală. Mutații de rezistență la inhibitori au fost descrise pentru VHC NS5A pentru genotipurile 1a și 1b în [1].

ESENȚA INVENȚIEI

Intr-o variantă de realizare invenția descrie un compus al invenției care este un compus cu formula generală (I):



unde:

 W^{1a} reprezintă

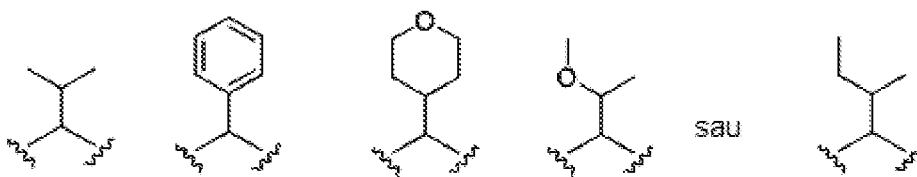
și W^{1a} este opțional substituită cu una sau mai multe grupe selectate independent dintre halo, alchil, haloalchil, sau ciano;

Y^5 reprezintă $-O-CH_2-$, sau $-CH_2-O-$; X^5 reprezintă $-CH_2-CH_2-$ sau $-CH=CH-$;

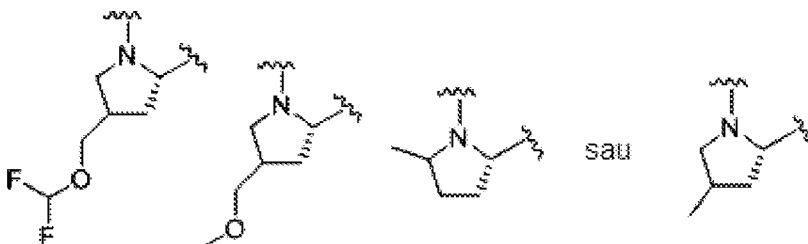
E^{1a} reprezintă $-N(H)$ (alcoxycarbonil), $-N(H)$ (cicloalchilcarbonil) sau $-N(H)$ (cicloalchiloxycarbonil); sau $E^{1a}-V^{1a}$ luate împreună reprezintă R^{9a} ;

E^{1b} reprezintă $-N(H)$ (alcoxycarbonil), $-N(H)$ (cicloalchilcarbonil) sau $-N(H)$ (cicloalchiloxycarbonil); sau $E^{1b}-V^{1b}$ luate împreună reprezintă R^{9b} ;

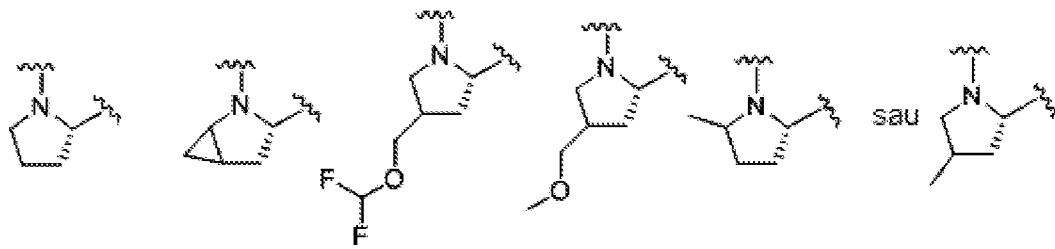
V^{1a} și V^{1b} sunt fiecare independent selectate dintre:



P^{1a} este selectată dintre:

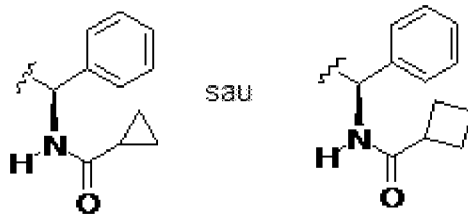


P^{1b} este selectată dintre:



5

și
R^{9a} și R^{9b} sunt fiecare în mod independent selectate dintre:



10

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un promedicament ale acestora.

Invenția descrie, de asemenea, compuși îmbogății izotopic care sunt compuși ai invenției care cuprind un izotop îmbogățit la una sau mai multe poziții din compus.

Prezenta invenție prevede, de asemenea, o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus al invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un promedicament al acestuia și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

15

Prezenta invenție prevede, de asemenea, o compoziție farmaceutică pentru utilizare în tratarea hepatitei C (VHC). Într-un exemplu de realizare, compoziția cuprinde cel puțin un agent terapeutic suplimentar pentru tratarea VHC. Într-o variantă de realizare, agentul terapeutic este selectat dintre ribavirină, un inhibitor al NS3 proteazei, un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei, un inhibitor al alfa 1-glucozidazei, un hepatoprotectant, un inhibitor non-nucleozidic al polimerazei VHC, sau combinații ale acestora. Într-un exemplu de realizare, compoziția mai conține un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei.

20

Într-un exemplu de realizare, inhibitorul nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei este selectat dintre ribavirină, viramidină, levovirină, o L-nucleozidă sau izatoribină.

25

Într-un exemplu de realizare este prevăzută o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus așa cum este descris în acest document și cel puțin un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic. Într-un exemplu de realizare, compoziția mai cuprinde un interferon, un interferon pegilat, o ribavirină sau combinații ale acestora. Într-un exemplu de realizare, compusul este un compus exemplificat în Exemplul PY. Într-un exemplu de realizare inhibitorul nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei este sofosbuvir.

30

Prezenta invenție prevede, de asemenea, o compoziție farmaceutică care conține în continuare un interferon sau un interferon pegilat.

35

Prezenta invenție prevede, de asemenea, o compoziție farmaceutică care conține în continuare un analog nucleozidic.

Prezenta invenție prevede, de asemenea, o compoziție farmaceutică în care analogul nucleozidic este ales dintre ribavirină, viramidină, levovirină, o L-nucleozidă și izatoribină, iar interferonul este α -interferon sau α -interferon pegilat.

40

Prezenta invenție prevede, de asemenea, o metodă de tratare a hepatitei C, metoda dată cuprinzând administrarea la un pacient uman a unei compoziții farmaceutice care conține o cantitate eficientă terapeutică a unui compus al invenției.

Prezenta invenție prevede, de asemenea, o metodă de inhibare a VHC, care include administrarea la un mamifer afectat cu o maladie asociată cu activitatea VHC, a unei cantități a unui compus al invenției, eficiente pentru inhibarea VHC.

45

Prezenta invenție prevede, de asemenea, un compus al invenției pentru utilizare în terapia medicală (de exemplu, pentru utilizare la inhibarea activității VHC sau tratamentul unei maladii

asociate cu activitatea VHC), precum și utilizarea unui compus al invenției pentru fabricarea unui medicament util pentru inhibarea VHC sau tratamentul unei maladii asociate cu activitatea VHC la un mamifer.

Prezenta invenție prevede, de asemenea, procesele sintetice și produsele intermediare noi, conform invenției, care sunt utile pentru prepararea compușilor invenției. Unii dintre compușii invenției sunt utili pentru prepararea altor compuși ai invenției.

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus al invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un promedicament al acestuia, pentru utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al hepatitei C sau al tulburărilor asociate cu hepatita C.

Intr-un alt aspect invenția prevede o metodă de inhibare a activității VHC într-o probă care include tratarea probei cu un compus al invenției.

Compușii cu formula generală (I) s-au dovedit a poseda activitate utilă împotriva genotipurilor VHC 1. Suplimentar anumiți compuși cu formula (I) au potență semnificativă față de tulpinile rezistente în GT1.

În consecință, anumiți compuși cu formula (I) posedă proprietăți farmacologice benefice care îi fac utili pentru satisfacerea necesității curente pentru agenți VHC cu astfel de proprietăți benefice.

Intr-un exemplu de realizare invenția prevede un compus având proprietăți inhibitoare sau farmacocinetice îmbunătățite, inclusiv activitate sporită împotriva dezvoltării rezistenței virale, biodisponibilitate orală îmbunătățită, potență mai mare (de exemplu, în inhibarea activității VHC) sau o perioadă de înjumătățire extinsă *in vivo*. Anumiți compuși ai invenției ar putea avea mai puține efecte secundare, scheme de dozaj mai puțin complicate, sau ar putea fi activi pe cale orală.

25 DESCRIEREA DETALIATĂ

Referința va fi acum făcută în detaliu la anumite realizări ale invenției, exemple ale căreia sunt ilustrate în structurile și formulele însoțitoare. Pe măsură ce invenția va fi descrisă în legătură cu exemplele de realizare enumerate, se va înțelege că ele nu intenționează să limiteze descrierea numai la aceste exemple de realizare. Dimpotrivă, invenția este destinată să acopere toate alternativele, modificările și echivalentele, care pot fi incluse în domeniul de aplicare al prezentei invenții așa cum sunt definite de exemplele de realizare.

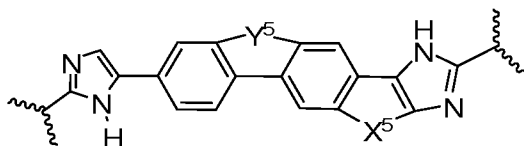
Compuși

Compușii invenției exclud compușii cunoscuți până acum. Cu toate acestea, invenția descrie utilizarea compușilor care anterior nu au fost cunoscuți ca având proprietăți antivirale pentru scopuri antivirale (de exemplu, pentru a produce un efect antiviral la un animal). În ceea ce privește Statele Unite, compușii sau compozițiile descrise aici exclud compușii care sunt anticipați conform 35 USC § 102 sau care sunt evidenți conform 35 USC § 103.

Ori de câte ori un compus descris în prezenta invenție este substituit cu mai mult de una din aceeași grupă desemnată, de exemplu, „R¹” sau „A³”, atunci se va înțelege că grupele pot fi identice sau diferite, adică, fiecare grupă este selectată independent.

„Absente” – Unele grupe sunt definite astfel încât să poată fi absente. Când o grupă este absentă ea devine un conector de legătură. Cele două grupe care altfel ar fi conectate la aceea grupă absentă sunt conectate între ele printr-o legătură.

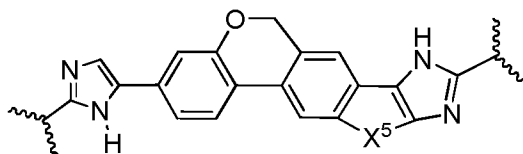
Grupele „P” (de exemplu, P^{1a} și P^{1b}) definite pentru formula (I) au aici o legătură la o grupă -C(=O)- cu formula (I) și o legătură la o grupă W^{1a}. Este de înțeles că un azot al grupei P este cuplat la grupa -C(=O)- cu formula (I) și că un carbon al grupei P este cuplat la grupa W^{1a}.



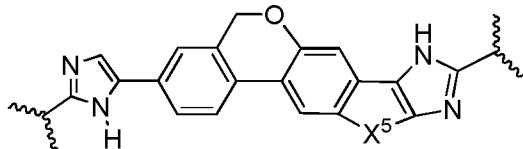
50

În grupa W^{1a} este prezentă o grupă Y⁵. Când acea grupă Y⁵ este definită ca o grupă -O-CH₂- sau o grupă -CH₂-O-, aceste grupe Y⁵ au o direcționalitate. Grupa Y⁵ este cuplată la grupa W^{1a} în aceeași direcționalitate de la stânga la dreapta în care fiecare este extrasă. Prin urmare, de exemplu, atunci când Y⁵ reprezintă o grupă -O-CH₂-, structura direct următoare este destinată:

55



De exemplu, atunci cand Y^5 reprezintă o grupă $-\text{CH}_2\text{-O}-$, structura direct următoare este destinată:

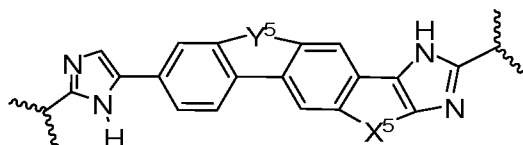


În structura I, grupa W^{1a} are o direcționalitate de la stânga la dreapta așa cum este descris în I și W^{1a} așa cum sunt extrase.

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

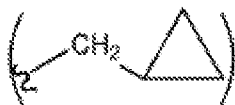
Unde:

W^{1a} reprezintă



De exemplu, grupa P^{1a} este cuplată la grupa imidazol a W^{1a} , iar grupa P^{1b} este cuplată la sistemul inelar pentaciclic al W^{1a} .

„Alchil” reprezintă o hidrocarbură $C_1\text{-}C_{18}$ care conține atomi de carbon terțiari sau ciclici, secundari, normali. Exemple sunt metil (Me, $-\text{CH}_3$), etil (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propil (n-Pr, n-propil, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propil (i-Pr, i-propil, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butil (n-Bu, n-butil, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propil (i-Bu, i-butil, $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$), 2-butil (s-Bu, s-butil, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propil (t-Bu, t-butil, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentil (n-pentil, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butil ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butil ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexil ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentil ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentil ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentil ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butil ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butil



($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), și ciclopropilmetil

„Alchenil” reprezintă o hidrocarbură $C_2\text{-}C_{18}$ care conține atomi de carbon terțiari sau ciclici, secundari, normali cu cel puțin un centru de nesaturare, adică o legătură carbon-carbon, sp^2 dublă. Exemplele includ, dar nu sunt limitate la, etilenă sau vinil ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alil ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), ciclopentenil ($-\text{C}_5\text{H}_7$), și 5-hexenil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

„Alchinil” reprezintă o hidrocarbură $C_2\text{-}C_{18}$ care conține atomi de carbon terțiari sau ciclici, secundari, normali cu cel puțin un centru de nesaturare, adică o legătură carbon-carbon, sp triplă. Exemplele includ, dar nu sunt limitate la, grupele acetilen ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) și propargil ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

„Alchilena” se referă la o catenă saturată, lineară sau ramificată sau un radical hidrocarbonic ciclic cu 1-18 atomi de carbon, și având două centre radicale monovalente obținute prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen de la aceleași sau doi atomi de carbon diferiți ai unui alcan parental. Radicalii alchilenici tipici includ, dar nu sunt limitați la, metilen ($-\text{CH}_2-$), 1,2-etil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,3-propil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-butil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) etc.

„Alchenilena” se referă la o catenă nesaturată, ramificată sau liniară sau un radical hidrocarbonic ciclic cu 2-18 atomi de carbon, și având două centre radicale monovalente obținute prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen de la aceleași sau doi atomi de carbon diferiți ale unei alchene parentale. Radicalii alchenilenici tipici includ, dar nu sunt limitați la, 1,2-etilenă

5

($-\text{CH}=\text{CH}-$). „Alchinilena” se referă la o catenă nesaturată, ramificată sau liniară sau un radical hidrocarbonic ciclic cu 2-18 atomi de carbon, și având două centre radicale monovalente obținute prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen de la aceleași sau doi atomi de carbon diferiți ale unei alchine parentale. Radicalii alchinilenici tipici includ, dar nu sunt limitați la, acetilenă

10

($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargil($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), și 4-pentinil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

Termenul „alcoxi” sau „alchiloxi”, așa cum este utilizat aici, se referă la o grupă alchil atașată la fragmentul molecular inițial printr-un atom de oxigen.

Termenul „alcoxycarbonil”, așa cum este utilizat aici, se referă la o grupă alcoxi atașată la fragmentul molecular inițial printr-o grupă carbonil.

15

Termenul „cicloalchil”, așa cum este utilizat aici, se referă la un sistem inelar hidrocarbonic saturat monociclic având de la trei la șapte atomi de carbon și zero heteroatomi. Exemplele reprezentative de grupe cicloalchil includ, dar nu sunt limitate la, ciclopropil, ciclopentil și ciclohexil. Grupele cicloalchil ale prezentei invenții sunt opțional substituie cu unul, doi, trei, patru sau cinci substituenți selectați independent dintre alcoxi, alchil, aril, ciano, halo, haloalcoxi, haloalchil, heterocicil, hidroxi, hidroalchil, nitro și $-\text{NR}^x\text{R}^y$, în care arilul și heterocicilul sunt în continuare opțional substituiți cu unul, doi sau trei substituenți selectați independent dintre alcoxi, alchil, ciano, halo, haloalcoxi, haloalchil, hidroxi și nitro.

20

Termenul „cicloalchilcarbonil”, așa cum este utilizat aici, se referă la o grupă cicloalchil atașată la fragmentul molecular inițial printr-o grupă carbonil.

25

Termenul „cicloalchiloxi”, așa cum este utilizat aici, se referă la o grupă cicloalchil atașată la fragmentul molecular inițial printr-un atom de oxigen.

Termenul „cicloalchiloxycarbonil”, așa cum este utilizat aici, se referă la o grupă cicloalchiloxi atașată la fragmentul molecular inițial printr-o grupă carbonil.

30

Prin „aril” se înțelege un radical hidrocarbonic aromatic monovalent cu 6-20 atomi de carbon obținuți prin îndepărtarea unui atom de hidrogen de la un singur atom de carbon al unui sistem inelar aromatic paternal. Grupele aril tipice includ, dar nu sunt limitate la, radicalii derivați din benzen, benzen substituit, naftalină, antracen, bifenil și alții asemenea.

35

„Arilalchil” se referă la un radical alchil aciclic, în care unul dintre atomii de hidrogen legați la un atom de carbon, de obicei, un atom de carbon terminal sau sp^3 , este înlocuit cu un radical arilic. Grupele arilalchil tipice includ, dar nu sunt limitate la, benzil, 2-feniletan-1-il, naftilmetil, 2-naftiletan-1-il, naftobenzil, 2-naftofeniletan-1-il și alele asemenea. Grupa arilalchil cuprinde de la 6 la 20 atomi de carbon, de exemplu, fragmentul alchilic, incluzând grupele alcanil, alchenil sau alchinil, al grupei arilalchil conține de la 1 la 6 atomi de carbon și fragmentul arilic conține de la 5 la 14 atomi de carbon.

40

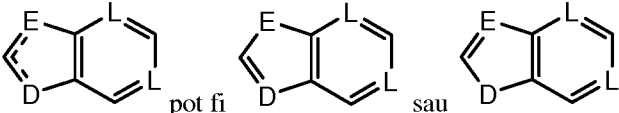
„Alchil substituit”, „aril substituit” și „arilalchil substituit” înseamnă alchil, aril și, respectiv, arilalchil, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt fiecare independent înlocuiți cu un substituent non-hidrogen. Substituenții tipici includ, dar nu sunt limitați la: halo (de exemplu, F, Cl, Br, I), $-\text{R}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NRR}$, și fiecare R este independent -H, alchil, aril, arilalchil sau heterociclu. Grupele alchilen, alchenilen și alchinilen pot fi, de asemenea, similare substituite.

45

Termenul „opțional substituit” cu referire la un anumit fragment al compusului cu formula I, (de exemplu, o grupă aril substituită opțional) se referă la un fragment având 0, 1, 2 sau mai mulți substituenți.

50

Simbolul „ --- ”, într-o structură inelară înseamnă că o legătură este o legătură simplă sau

dublă. Într-un exemplu nelimitativ,  pot fi sau

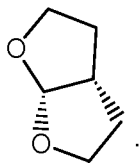
Termenul „haloalchil”, așa cum este utilizat aici, include o grupă alchil substituită cu unul sau mai mulți halogeni (de exemplu, F, Cl, Br sau I). Exemplele reprezentative de haloalchil includ trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil și 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etil.

55

„Heterociclu” sau „heterocicilul”, așa cum este utilizat aici, include prin exemplu, dar fără limitare aceste heterocicluri descrise în [2],[3],[4]. Într-un exemplu de realizare specific, „heterociclu” include un „carbociclu”, așa cum este definit aici, în care unul sau mai mulți (de

exemplu, 1, 2, 3 sau 4) atomi de carbon au fost înlocuiți cu un heteroatom (de exemplu, O, N sau S). Termenul „heterociclu” include, de asemenea, „heteroaril”, care este un heterociclu, în care cel puțin unul din nucleele heterociclice este aromatic.

Exemplele de heterocicluri includ prin exemplu, dar fără limitare, piridil, dihidropiridil, tetrahidropiridil (piperidil), tiazolil, tetrahidrotiofenil, tetrahidrotiofenil sulf oxidat, pirimidinil, furanil, tienil, pirolil, pirazolil, imidazolil, tetrazolil, benzofuranil, tiianaftalenil, indolil, indolenil, chinolinil, izochinolinil, benzimidazolil, piperidinil, 4-piperidonil, pirolidinil, 2-pirrolidonil, pirolinil, tetrahidrofuranil, tetrahydrochinolinil, tetrahydroisochinolinil, decahydrochinolinil, octahydroisochinolinil, azocinil, triazinil, 6H-1,2,5-tiadiazinil, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinil, tienil, tiantrenil, piranil, izobenzofuranil, chromenil, xantenil, fenoxatinil, 2H-pirolil, izotiazolil, izoxazolil, pirazinil, indolizininil, izoindolil, 3H-indolil, 1 H-indazolil, purinil, 4H-chinolizinil, ftalazinil, naftiridinil, chinoxalinil, chinazolinil, cinolinil, pteridinil, 4H-carbazolil, carbazolil, β -carbolinil, fenantridinil, acridinil, pirimidinil, fenantrolinil, fenazinil, fenotiazinil, furazanil, fenoxazinil, isochromanil, cromanil, imidazolidinil, imidazolinil, pirazolidinil, pirazolinil, piperazinil, indolinil, izoindolinil, chinuclidinil, morfolinil, oxazolidinil, benzotriazolil, benzisoxazolil, oxindolil, benzoxazolinil, isatinoil și bis-tetrahidrofuranil:



Prin exemplu, dar fără limitare, heterociclurile legate prin carbon sunt legate la poziția 2, 3, 4, 5 sau 6 a unei piridine, poziția 3, 4, 5 sau 6 a unei piridazine, poziția 2, 4, 5 sau 6 a unei pirimidine, poziția 2, 3, 5 sau 6 a unei pirazine, poziția 2, 3, 4 sau 5 a unui furan, tetrahidrofuran, tiofuran, tiofen, pirol sau tetrahidropirol, poziția 2, 4 sau 5 al unui oxazol, imidazol sau tiazol, poziția 3, 4 sau 5 al unui izoxazol, pirazol sau izotiazol, poziția 2 sau 3 al unei aziridine, poziția 2, 3 sau 4 a unei azetidine, poziția 2, 3, 4, 5, 6, 7 sau 8 a unei chinoline sau poziția 1, 3, 4, 5, 6, 7 sau 8 a unei izochinoline. Mai precis, heterociclurile legate prin carbon includ 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 5-piridil, 6-piridil, 3-piridazinil, 4-piridazinil, 5-piridazinil, 6-piridazinil, 2-pirimidinil, 4 - pirimidinil, 5-pirimidinil, 6-pirimidinil, 2-pirazinil, 3-pirazinil, 5-pirazinil, 6-pirazinil, 2-tiazolil, 4-tiazolil sau 5-tiazolil.

Prin exemplu, dar fără limitare, heterociclurile legate prin azot sunt legate între ele la poziția 1 a unei aziridine, azetidine, a unui pirol, a unei pirolidine, 2-pirolone, 3-pirolone, a unui imidazol, a unei imidazolidine, 2-imidazoline, 3-imidazoline, a unui pirazol, a unei pirazoline, 2-pirazoline, 3-pirazoline, piperidine, piperazine, a unui indol, a unei indoline, a unui 1H-indazol, poziția 2 a unui izoindol sau a unei isoindoline, poziția 4 a unei morfoline și poziția 9 a unui carbazol sau a unei β -Carboline. Și mai precis, heterociclurile legate prin azot includ 1-aziridil, 1-azeteditil, 1-pirolil, 1-imidazolil, 1-pirazolil și 1-piperidinil.

„Carbociclu” se referă la un ciclu saturat, nesaturat sau aromatic având până la aproximativ 25 atomi de carbon. În mod tipic, un carbociclu are aproximativ de la 3 până la 7 atomi de carbon ca un monociclu, aproximativ de la 7 până la 12 atomi de carbon, ca o bicicletă, și până la aproximativ 25 atomi de carbon ca un policiclu. Carbociclurile monociclice au de obicei de la 3 până la 6 atomi inelari, și mai precis 5 sau 6 atomi inelari. Carbociclurile biciclice au de obicei de la 7 până la 12 atomi inelari, de exemplu, aranjați ca un sistem biciclic [4,5], [5,5], [5,6] sau [6,6], sau 9 sau 10 atomi inelari aranjați ca un sistem biciclic [5,6] sau [6,6]. Termenul de carbociclu include „cicloalchil”, care este un carbociclu saturat sau nesaturat. Exemplele de carbocicluri monociclice includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, 1-ciclopent-1-enil, 1-ciclopent-2-enil, 1-ciclopent-3-enil, ciclohexil, 1-ciclohex-1-enil, 1-ciclohex-2-enil, 1-ciclohex-3-enil, fenil, spiril și naftil.

Termenul „amino”, așa cum este utilizat aici, se referă la $-NH_2$.

Termenul „chiral” se referă la moleculele care au proprietatea de non-superimpozabilitate a structurii-oglină, în timp ce termenul „achiral” se referă la moleculele care sunt superpozabile pe structura-oglină a acestora.

Termenul „stereoizomeri” se referă la compuși care au constituție chimică identică, dar diferă în ceea ce privește aranjarea atomilor sau grupelor în spațiu.

„Diastereomerul” se referă la un stereoizomer cu două sau mai multe centre de chiralitate și ale căror molecule nu sunt imagini în oglindă ale unei alteia. Diastereomerii au proprietăți fizice diferite, de exemplu, puncte de topire, puncte de fierbere, proprietăți spectrale și reactivități.

Amestecurile de diastereomeri se pot separa prin proceduri analitice de înaltă rezoluție, cum ar fi electroforeza și cromatografia.

„Enantiomerii” se referă la doi stereoizomeri ai unui compus, care sunt imagini în oglindă non-superimpozabile ale unei alteia.

5 Termenul „tratament” sau „tratare”, în măsura în care se referă la o boală sau o afecțiune include prevenirea apariției bolii sau afecțiunii, inhibarea bolii sau afecțiunii, eliminarea bolii sau afecțiunii și/sau atenuarea unei sau mai multor simptome ale bolii sau afecțiunii.

Definițiile și convențiile stereochemice folosite în prezentul document se conformă în general în sursele [5] și [6]. Există mulți compuși organici în forme optice active, adică, ei au capacitatea de a roti densitatea luminii plan polarizate. La descrierea unui compus optic activ, prefixele (D și L) sau (R și S) sunt utilizate pentru a indica configurația absolută a moleculei în jurul centrului(elor) său(sale) chiral(e). Prefixele d și l sau (+) și (-) sunt folosite pentru a desemna semnul de rotație a luminii plan polarizate de către compus, cu (-) sau l cu sensul că compusul este levogir. Un compus prefixat cu (+) sau d este dextrogir. Pentru o anumită structură chimică, acești stereoizomeri sunt identici cu excepția faptului că ei sunt imagini în oglindă ale unui altuia. Un stereoizomer specific poate fi, de asemenea, menționat ca un enantiomer, iar un amestec de astfel de izomeri este adeseori numit un amestec de enantiomeri. Un amestec 50:50 de enantiomeri este menționat ca un amestec racemic sau un racemat, care poate avea loc în cazul în care nu a existat nici o stereoselecție sau stereospecificitate într-o reacție chimică sau un proces chimic. Termenii „amestec racemic” și „racemat” se referă la un amestec echimolar de două specii enantiomerice, lipsit de activitate optică. Invenția include toți stereoizomerii compușilor descriși aici.

Promedicamente

25 Termenul „promedicament”, așa cum este utilizat aici, se referă la orice compus care atunci când este administrat la un sistem biologic generează un compus al invenției care inhibă activitatea VHC („compusul inhibitor activ”). Compusul poate fi format din promedicament ca urmare a: (i) reacției(țiilor) chimice spontane, (ii) reacției(țiilor) chimice catalizate cu enzime, (iii) fotolizei și/sau (iv) reacției(țiilor) chimice metabolice.

30 „Fragmentul promedicamentului” se referă la o grupă funcțională labil care se separă de la compusul inhibitor activ în timpul metabolismului, în mod sistemic, în interiorul unei celule, prin hidroliză, clivaj enzimatic sau prin alt procedeu [7] [8]. Enzimele care sunt capabile de un mecanism de activare enzimatică cu compuși promedicamentului descriși în invenție includ, dar nu sunt limitate la, amidaze, esteraze, enzime microbiene, fosfolipaze, cholinesteraze și fosfaze. Fragmentele promedicamentului pot contribui la sporirea solubilității, absorbției și lipofilicității pentru a optimiza livrarea medicamentelor, biodisponibilitatea și eficacitatea. O fracție a promedicamentului poate include un metabolit activ sau medicamentul în sine.

35 Fragmentele exemplare ale promedicamentului includ esteri aciloximetilici hidrolitic sensibili sau labili – $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{99}$ și aciloximetilcarbonați – $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{99}$ unde R^{99} este o grupă alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alchil substituit $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sau aril substituit $\text{C}_6\text{-C}_{20}$. Esterul aciloxialchilic a fost folosit mai întâi ca o strategie a promedicamentului pentru acizii carboxilici și apoi aplicat la fosfați și fosfonați de către Farquhar și alții [9], și de asemenea, brevetele [10], [11], [12], [13]. Ulterior, esterul aciloxialchilic a fost folosit pentru a furniza acizi fosfonici prin membranele celulare și a spori biodisponibilitatea orală. O variantă apropiată de esterul aciloxialchilic, esterul alcoxycarboniloxialchilic (carbonat), poate spori, de asemenea, biodisponibilitatea orală ca un fragment al promedicamentului în compușii combinațiilor descriși în prezenta invenție. Un ester aciloximetilic exemplar este pivaloiloximetoxi, (POM) – $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un fragment exemplar al promedicamentului aciloximetilcarbonat este pivaloiloximetilcarbonatul (POC) – $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

50 Esterii arilici ai grupelor fosfor, în special esterii fenilici, sunt raportați ca sporind biodisponibilitatea orală [14]. Au fost, de asemenea, descriși esterii fenilici care conțin un ester carboxilic în poziția orto față de fosfat[15]. Esterii benzilici sunt raportați ca generând acizi fosfonici inițiali. În unele cazuri, substituenții în poziția *orto*- sau *para*- pot accelera hidroliza. Analogii benzilici cu un fenol acilat sau un fenol alchilat pot genera compusul fenolic prin acțiunea enzimelor, de exemplu, esteraze, oxidaze etc., care la rândul său este supus la clivarea legăturii benzilice C–O pentru a genera acid fosforic și un intermediar al metidelor chinonelor. Exemple ale acestei clase de promedicamente sunt descrise de Mitchell și alții[16], [17]. Alte promedicamente benzilice au fost descrise, care conțin o grupă conținând ester carboxilic atașat la metilenul benzilic [17]. Promedicamentele care conțin tio sunt raportate ca fiind utile pentru livrarea intracelulară a medicamentelor fosfonate. Acești proesteri conțin o grupă etiltio în care 60 grupa tiol este fie esterificată printr-o grupă acil sau combinată cu o altă grupă tiol pentru a

forma o disulfură. Deesterificarea sau reducerea disulfurii generează tiointermediarul liber care se descompune ulterior până la acidul fosforic și episulfid [18], [19].

Grupe protectoare

5 În contextul prezentei invenții, grupele protectoare includ fragmente ale promedicamentului și grupe protectoare chimice.

„Grupele protectoare” se referă la un fragment al unui compus care maschează sau modifică proprietățile unei grupe funcționale sau proprietățile compusului în ansamblu. Grupele protectoare chimice și strategiile de protecție/deprotecție sunt bine cunoscute în domeniul tehnicii. A se vedea, de exemplu, [20]. Grupele protectoare sunt adeseori utilizate pentru a masca reactivitatea anumitor grupe funcționale, pentru a spori eficiența reacțiilor chimice dorite, de exemplu, facerea și ruperea legăturilor chimice într-un mod ordonat și planificat. Protecția grupărilor funcționale ale unui compus modifică alte proprietăți fizice afară de reactivitatea grupării funcționale protejate, cum ar fi polaritatea, lipofilicitatea (hidrofobicitatea) și alte proprietăți care pot fi măsurate prin instrumente analitice comune. Intermediarii protejați chimic pot fi înșiși biologic activi sau inactivi.

Compușii protejați pot manifesta, de asemenea, proprietăți modificate și, în unele cazuri, optimizate *in vitro* și *in vivo*, cum ar fi trecerea prin membranele celulare și rezistența la degradarea enzimatică sau sechestrare. În acest rol, compușii protejați cu efecte terapeutice destinate pot fi menționați ca promedicamente. O altă funcție a unei grupe protectoare este de a converti medicamentul parental într-un promedicament, prin care medicamentul parental este eliberat la conversia promedicamentului *in vivo*. Deoarece promedicamentele active pot fi absorbite mai eficient decât medicamentul parental, promedicamentele pot poseda o potență mai mare *in vivo* decât medicamentul parental. Grupele protectoare sunt evacuate fie *in vitro*, în cazul intermediarilor chimici, sau *in vivo*, în cazul promedicamentelor. În privința intermediarilor chimici, nu este deosebit de important ca produsele rezultate după deprotecție, de exemplu, alcoolurile, să fie acceptabile fiziologic, deși, în general, este de dorit mai mult în cazul în care produsele sunt inofensive farmacologic.

Grupele protectoare sunt disponibile, cunoscute și utilizate în comun, și sunt utilizate opțional pentru a preveni reacțiile secundare cu gruparea protejată în timpul procedurilor sintetice, adică procedurilor sau metodelor de preparare a compușilor invenției. Pentru majoritatea, decizia conform căreia se grupează pentru a proteja, atunci când este necesar de făcut acest lucru, și natura grupei protectoare chimice „GP” vor fi dependente de chimia reacției care urmează a fi protejată împotriva (de exemplu, condițiilor acide, bazice, oxidative, reductive sau altor condiții) și direcția dorită a sintezei. GP nu trebuie să fie, și în general nu sunt, identice, dacă compusul este substituit cu GP multiple. În general, GP vor fi utilizate pentru a proteja grupele funcționale, cum ar fi grupele carboxil, hidroxil, tio sau amino și pentru a preveni astfel reacțiile adverse sau pentru a facilita altfel eficiența sintetică. Ordinea de deprotecție pentru obținerea grupelor deprotejate libere depinde de direcția dorită a sintezei și de condițiile reacției care urmează să se ciocnească, și pot să apară în orice ordine așa cum este determinată de artizan.

40 Diferite grupe funcționale ale compușilor invenției pot fi protejate. De exemplu, grupele protectoare pentru grupele -OH (fie hidroxil, acid carboxilic, acid fosfonic sau alte funcții) includ „grupe care formează eteri- sau esteri-„. Grupele care formează eteri- sau esteri- sunt capabile să funcționeze ca grupe protectoare chimice în schemele sintetice prevăzute în acest document. Cu toate acestea, unele grupe hidroxil și tio protectoare nu sunt nici grupe care formează eteri-, nici grupe care formează esteri-, după cum va fi înțeles de către specialiștii în domeniu, și sunt incluse cu amidele, descrise mai jos.

Un număr foarte mare de grupe hidroxil protectoare și grupe care formează amide și reacțiile de scindare chimice corespunzătoare sunt descrise în [21]. A se vedea, de asemenea [22], inclusiv aici prin referință în întregime. În particular [23], [24], [25], [26], [27]. Pentru grupele protectoare pentru acidul carboxilic, acidul fosfonic, acidul sulfonic, fosfonat și alte grupe protectoare pentru acizi vezi Greene, așa cum este descris mai jos.

Prin exemplu, dar fără limitare, variabilele descrise aici pot fi substituenți recursivi în anumite exemple de realizare. Tipic, fiecare dintre acestea poate avea loc în mod independent de 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 sau 0 ori într-o anumită variantă de realizare. Mai precis, fiecare dintre acestea poate avea loc în mod independent de 12 sau mai puține ori într-o anumită variantă. Ori de câte ori un compus descris în prezentul document este substituit cu mai mult de unul din aceeași grupă desemnată, de exemplu, „R¹” sau „R³”, atunci se va înțelege că grupele pot fi identice sau diferite, de exemplu, fiecare grupă este aleasă independent. Liniile ondulate indică site-ul legăturilor covalente la grupele, fragmentele adiacente sau atomi.

Intr-un exemplu de realizare a invenției, compusul este într-o formă izolată și purificată. În general, termenul de „izolat și purificat” înseamnă că compusul este în mod substanțial liber de materiale biologice (de exemplu, sânge, țesuturi, celule etc.). Într-o realizare specifică a invenției, termenul înseamnă că compusul sau conjugatul, conform invenției, este cu cel puțin aproximativ 50% în greutate fără materiale biologice; într-un alt exemplu de realizare specific, termenul înseamnă că compusul sau conjugatul conform invenției este cu cel puțin aproximativ 75% în greutate fără materiale biologice; într-un alt exemplu de realizare specific, termenul înseamnă că compusul sau conjugatul conform invenției este cu cel puțin circa 90% în greutate fără materiale biologice; într-un alt exemplu de realizare specific, termenul înseamnă că compusul sau conjugatul conform invenției este cu cel puțin circa 98% în greutate fără materiale biologice. Și într-o altă variantă de realizare, termenul înseamnă că compusul sau conjugatul conform invenției este cu cel puțin circa 99% în greutate fără materiale biologice.. Într-o altă variantă de realizare specifică, invenția prevede un compus sau conjugat care a fost preparat sintetic (de exemplu, *ex vivo*).

Stereoizomeri

Compușii conform invenției pot avea centre chirale, de exemplu, atomi de carbon sau fosfor chirali. Compușii conform invenției includ astfel amestecurile racemice ale tuturor stereoizomerilor, inclusiv enantiomerilor, diastereoizomerilor și atropizomerilor. În plus, compușii conform invenției includ izomeri optici îmbogățiți sau rezolvați la oricare sau toți atomii asimetrici, chirali. Cu alte cuvinte, centrele chirale aparente din descrieri sunt prezentate ca izomeri chirali sau amestecuri racemice. Atat amestecurile racemice, cât și amestecurile diastereomerice, precum și izomerii optici individuali izolați sau sintetizați, substanțial liberi de structurile enantiomerice sau diastereomerice, sunt toate în domeniul de aplicare al invenției. Amestecurile racemice sunt separate în izomerii lor individuali substanțial optic puri prin metode bine cunoscute, cum ar fi, de exemplu, separarea sărurilor diastereomerice formate cu adjuvanți optic activi, de exemplu, acizi sau baze, urmată de conversia înapoi la substanțele optic active. În majoritatea cazurilor, izomerul optic dorit este sintetizat prin intermediul reacțiilor stereospecifice, începând cu stereoizomerul corespunzător al materialului inițial dorit.

Compușii, conform invenției, pot exista, de asemenea, ca izomeri tautomeri în anumite cazuri. Deși numai un tautomer poate fi descris, toate aceste forme sunt contemplate în domeniul de aplicare al invenției. De exemplu, tautomerii en-aminelor pot exista pentru purină, pirimidină, imidazol, guanidină, amidină, iar sistemele tetrazolice și toate formele lor tautomere posibile sunt incluse în domeniul de aplicare a invenției.

Săruri și hidrați

Exemple de săruri fiziologic sau farmaceutic acceptabile ale compușilor invenției includ săruri derivate de la o bază adecvată, cum ar fi un metal alcalin (de exemplu, sodiu), un metal alcalino-pământos (de exemplu, magneziu), amoniu și NX_4^+ (unde X reprezintă o grupă alchil C_1 - C_4). Sărurile fiziologic acceptabile ale unui atom de hidrogen sau a unei grupe amino, includ săruri ale acizilor carboxilici organici, cum ar fi acidul acetic, benzoic, lactic, fumaric, tartric, maleic, malonic, malic, izetionic, lactobionic și succinic; acizii sulfonici organici, cum ar fi acidul metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic și p-toluensulfonic; și acizii anorganici, cum ar fi acidul clorhidric, sulfuric, fosforic și sulfamic. Sărurile fiziologic acceptabile ale unui compus cu o grupă hidroxi includ anionul compusului menționat în asociere cu un cation adecvat, cum ar fi Na^+ și NX_4^+ (în care X este ales independent dintre H sau o grupă alchil C_1 - C_4).

Pentru uz terapeutic, sărurile de ingrediente active ale compușilor conform invenției vor fi de obicei acceptabile fiziologic, adică ele vor fi săruri derivate de la un acid sau o bază acceptabile fiziologic. Cu toate acestea, sărurile acizilor sau bazelor care nu sunt acceptabile fiziologic pot, de asemenea, fi utilizate, de exemplu, la prepararea sau purificarea unui compus acceptabil fiziologic. Toate sărurile, care sunt sau nu derivate de la un acid sau o bază acceptabile fiziologic, sunt incluse în domeniul de aplicare a prezentei invenții.

Sărurile metalice de obicei se prepară prin reacția hidroxidului de metal cu un compus din această invenție. Exemple de săruri metalice, care sunt astfel preparate, sunt sărurile care conțin Li^+ , Na^+ și K^+ . O sare de metal mai puțin solubilă poate fi precipitată din soluția unei sări mai solubile prin adăugarea compusului metalic adecvat.

În plus, sărurile pot fi formate de la adiția acidă a anumitor acizi organici și anorganici, de exemplu, HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 sau acizi sulfonici organici, la centrele de bază, de obicei aminele, sau la grupele acide. În fine, se înțelege că compozițiile descrise aici includ compușii prezentei invenții în forma lor neionizată, precum amfoterică, și combinațiile cu cantități stoichiometrice de apă ca și în hidrați.

De asemenea, incluse în domeniul de aplicare a acestei invenții sunt sărurile compușilor parentali cu unul sau mai mulți aminoacizi. Oricare dintre aminoacizii naturali sau nenaturali sunt adecvați, în special aminoacizii care apar natural depistați ca componente proteice, deși aminoacidul este de obicei unul care poartă o catenă laterală cu o grupă bazică sau acidă, de exemplu, lizină, arginină sau acid glutamic, sau o grupă neutră, cum ar fi glicina, serina, treonina, alanină, izoleucină sau leucină.

Metode de inhibare a VHC

Un alt aspect al invenției se referă la metodele de inhibare a activității VHC cuprinzând etapa de tratare a unei probe suspectate a conține VHC cu un compus sau o compoziție din prezenta invenție.

Compușii conform invenției pot acționa ca inhibitori ai VHC, ca intermediari pentru astfel de inhibitori sau au alte utilități cum este descris mai jos. Inhibitorii se vor lega în general la porțiuni pe suprafața sau într-o cavitate a ficatului. Compușii care se leagă în ficat se pot lega cu grade de reversibilitate diferite. Acei compuși care se leagă substanțial ireversibil sunt candidați ideali pentru a fi utilizați în această metodă a prezentei invenții. Odată etichetați, compușii care se leagă substanțial ireversibil sunt utili în calitate de sonde pentru detectarea VHC. În consecință, invenția se referă la metode de detectare a NS3 într-o probă suspectată a conține VHC cuprinzând etapele de: tratare a unei probe suspectate a conține VHC cu o compoziție care conține un compus al invenției legat la o etichetă; și observarea efectului probei asupra activității etichetei. Etichete adecvate sunt bine cunoscute în domeniul diagnosticului și includ radicali liberi stabili, fluorofori, radioizotopi, enzime, grupe chemiluminescente și cromogene. Compușii descriși aici sunt etichetați în mod convențional utilizând grupe funcționale, cum ar fi amino sau hidroxil. Într-un exemplu de realizare invenția descrie un compus cu oricare din formulele (I) și (A1) - (A4), care cuprinde sau care este legat sau cuplat la unul sau mai multe etichete detectabile. În contextul invenției probele suspectate a conține VHC includ materiale naturale sau artificiale, cum ar fi organismele vii; culturile tisulare sau celulare; probe biologice, cum ar fi probe de materiale biologice (sânge, ser, urină, lichid cefalorahidian, lacrimi, spută, salivă, probe de țesut și altele asemenea); probe de laborator; probe de alimente, apă sau aer; probe de bioprodus precum extractele de celule, celule recombinante special care sintetizează o glicoproteină dorită; și altele asemenea. De obicei proba va fi suspectată a conține VHC. Probele pot fi conținute în orice mediu, inclusiv apă și amestecuri de solvent/apă organice. Probele includ organisme vii cum ar fi oameni, precum și materiale artificiale cum ar fi culturile celulare.

Etapă de tratament conform invenției include adăugarea compusului invenției la probă sau aceasta cuprinde adăugarea unui precursor al compoziției la probă. Etapa suplimentară include orice metodă de administrare așa cum este descris mai sus.

Dacă se dorește, activitatea VHC după aplicarea compusului poate fi observată prin orice metodă, inclusiv metode directe și indirecte de detectare a activității VHC. Metodele cantitativă, calitativă și semicantitativă de determinare a activității VHC sunt toate contemplate. De obicei una din metodele de screening descrise mai sus este aplicată, cu toate acestea, orice altă metodă, cum ar fi observarea proprietăților fiziologice ale unui organism viu sunt de asemenea aplicabile.

Multe organisme conțin VHC. Compușii din prezenta invenție sunt utili în tratamentul sau profilaxia afecțiunilor asociate cu activarea VHC la animale sau la om.

Cu toate acestea, în compușii de screening capabili să inhibe activitatea VHC ar trebui să se țină cont de faptul că rezultatele testelor cu enzime nu pot fi corelate întotdeauna cu testele cu culturi celulare. Astfel, un test pe bază de celulă ar fi în mod tipic instrumentul de screening primar.

Compoziții (formulări) farmaceutice

Compușii prezentei invenții sunt formulații cu purtători și excipienți convenționali, care vor fi selectați în conformitate cu practica obișnuită. Comprimatele vor conține excipienți, glisanți, materiale de umplutură, lianți și altele asemenea. Compozițiile apoase se prepară în formă sterilă, iar când sunt destinate livrării prin administrare alta decât administrarea orală vor fi în general izotonice. Toate compozițiile vor conține opțional excipienți, cum ar fi cei prevăzuți în [27]. Excipienții includ acidul ascorbic și alți antioxidanți, agenți de chelare, cum ar fi EDTA, carbohidrați, cum ar fi dextrina, hidroxialchilceluloza, hidroxialchilmetilceluloza, acidul stearic și alții asemenea. PH-ul compozițiilor variază de la aproximativ 3 până la aproximativ 11, dar este de obicei de aproximativ de la 7 la 10. Tipic, compusul va fi administrat într-o doză de la 0,01 miligrame la 2 grame. Într-o variantă de realizare, doza va fi de la circa 10 miligrame la 450 miligrame. Într-o altă variantă de realizare, doza va fi de la circa 25 la circa 250 miligrame. Într-o altă variantă de realizare, doza va fi de aproximativ 50 sau 100 miligrame. Într-o variantă de

realizare, doza va fi de aproximativ 100 de miligrame. Se consideră că compusul poate fi administrat o dată, de două ori sau de trei ori pe zi.

Deși este posibil ca ingredientele active să fie administrate singure, pot fi preferabil prezentate ca compoziții farmaceutice. Compozițiile, atât pentru uz veterinar, cât și pentru uz uman, conform invenției cuprind cel puțin un ingredient activ, așa cum este definit mai sus, împreună cu unul sau mai mulți purtători acceptabili pentru aceasta și, opțional, alte ingrediente terapeutice. Purtătorul(rii) trebuie să fie „acceptabil(i)” în sensul de a fi compatibil(i) cu celelalte ingrediente ale compoziției și fiziologic inofensiv(i) recipientului.

Compozițiile includ cele adecvate pentru metodele de administrare menționate mai sus. Compozițiile pot fi prezentate în mod convenabil sub formă de dozare unică și pot fi preparate prin oricare dintre metodele binecunoscute în domeniul farmaciei. Metodele și compozițiile, în general, se găsesc în [29]. Astfel de metode includ etapa aducerii ingredientului activ în asociere cu purtătorul care constituie unul sau mai multe ingrediente auxiliare. În general, compozițiile sunt preparate prin aducerea ingredientului activ în asociere uniformă și intimă cu purtătorii lichizi sau purtătorii solizi fin divizați sau ambii, și apoi, dacă este necesar, formarea produsului.

Compozițiile prezentei invenții potrivite pentru administrare orală pot fi prezentate sub formă de unități discrete cum ar fi capsule, cașete sau tablete, fiecare conținând o cantitate predeterminată de ingredient activ; sub formă de pulbere sau granule; ca o soluție sau o suspensie într-un lichid apos sau non-apos; sau ca o emulsie lichidă de ulei-in-apă sau o emulsie lichidă de apă-in-ulei. Ingredientul activ poate fi administrat, de asemenea, ca un bol, electuar sau pastă.

O tabletă este preparată prin comprimare sau turnare, opțional cu unul sau mai multe ingrediente auxiliare. Tabletele comprimate pot fi preparate prin comprimarea într-o mașină adecvată a ingredientului activ într-o formă cu curgere liberă, cum ar fi o pulbere sau granule, opțional amestecat cu un liant, lubrifiant, diluant inert, conservant, substanță tensioactivă sau agent de dispersie. Comprimatele turnate pot fi fabricate prin turnarea într-o mașină adecvată a unui amestec de ingredient activ sub formă de pulbere, umectat cu un diluant lichid inert. Tabletele pot fi opțional acoperite sau marcate și, opțional, sunt formulate astfel încât să asigure o eliberare controlată a ingredientului activ din acestea.

Pentru administrarea la ochi sau alte țesuturi externe, de exemplu, gura și pielea, compozițiile sunt de preferință aplicate ca unguent sau cremă conținând ingredientul(e) activ(e) într-o cantitate, de exemplu, de 0,075 la 20% g/g (inclusiv ingredientul(e) activ(e) într-un interval între 0,1% și 20% în trepte de câte 0,1% g/g, cum ar fi 0,6% g/g, 0,7% g/g etc.), preferabil de la 0,2 la 15% g/g și cel mai preferabil de la 0,5 la 10% g/g. Când sunt formulate într-un unguent, ingredientele active pot fi utilizate fie cu un parafinic sau o bază de unguent miscibil cu apa. Alternativ, ingredientele active pot fi formulate într-o cremă cu o bază-cremă ulei-in-apă.

Dacă se dorește, faza apoasă a bazei-cremă poate include, de exemplu, cel puțin 30% g/g de alcool polihidroxilic, adică un alcool având două sau mai multe grupări hidroxil, cum ar fi propilen glicol, butan 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol și polietilenglicol (inclusiv PEG 400) și amestecurile acestora. Compozițiile topice pot cuprinde de preferință un compus care mărește absorbția sau penetrarea ingredientului activ prin piele sau alte zone afectate. Exemple de astfel de intensificatori ai penetrării dermice includ dimetilsulfoxidul și analogii înrudiți.

Faza uleioasă a emulsiilor acestei invenții poate fi constituită din ingrediente cunoscute într-un mod cunoscut. În timp ce faza poate cuprinde numai un emulgator (altfel cunoscut ca un emulgant), aceasta cuprinde de preferință un amestec de cel puțin un emulgator cu o grăsime sau un ulei sau cu ambele o grăsime și un ulei. De preferință, un emulgator hidrofili este inclus împreună cu un emulgator lipofil care acționează ca un stabilizator. De asemenea, este de preferat să se includă atât un ulei, cât și o grăsime. Împreună, emulgatorul(rii) cu sau fără stabilizator(i) formează așa-numita ceară de emulsionare, iar ceara împreună cu uleiul și grăsimea formează așa-numita bază de unguent de emulsionare care formează faza dispersată uleioasă a compozițiilor-cremă.

Emulgatorii și stabilizatorii de emulsie adecvați pentru utilizare în compoziția invenției includ Tween® 60, Span® 80, alcool cetostearilic, alcool benzilic, alcool miristic, gliceril mono-stearat și lauril sulfat de sodiu.

Alegerea uleiurilor sau grăsimilor adecvate pentru compoziție se bazează pe atingerea proprietăților cosmetice dorite. Crema ar trebui să fie, de preferință, un produs non-gras și lavabil, care nu pătează, cu consistență adecvată pentru a evita scurgerea din tuburi sau alte containere. Esterii alchilici mono- sau dibazici cu catenă linară sau ramificată, cum ar fi di-isoadipatul, stearatul de izocetil, propilenglicol diesterul acizilor grași de cocos, miristatul de izopropil, oleatul de decil, palmitatul de izopropil, stearatul de butil, palmitatul de 2-etilhexil sau

un amestec de esterii cu catenă ramificată cunoscuți ca Crodamol CAP poate fi utilizat, ultimii trei fiind esterii preferați. Aceștia pot fi folosiți singuri sau în combinație în funcție de proprietățile cerute. Alternativ, se folosesc lipide cu un punct de topire ridicat cum ar fi parafina albă moale și/sau parafina lichidă sau alte uleiuri minerale.

5 Compozițiile farmaceutice conform prezentei invenții conțin unul sau mai mulți compuși ai invenției împreună cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic sau excipienți și opțional alți agenți terapeutici. Compozițiile farmaceutice care conțin ingredientul activ pot fi sub orice formă adecvată pentru metoda destinată administrării. Atunci când este utilizat pentru
10 uz oral, de exemplu, tablete, comprime, pastile, suspensii apoase sau uleioase, granule sau pulberi dispersabile, emulsii, capsule moi sau tari, siropuri sau elixiruri pot fi preparate. Compozițiile destinate pentru uz oral pot fi preparate conform cu oricare metodă cunoscută în domeniu pentru fabricarea compozițiilor farmaceutice și astfel de compoziții pot conține unul sau mai mulți agenți, inclusiv agenți de îndulcire, agenți de aromatizare, agenți de colorare și agenți de conservare, în scopul de a oferi un preparat acceptabil. Tabletele care conțin ingredientul activ în
15 amestec cu excipienți acceptabili farmaceutic netoxici, care sunt potriviți pentru fabricarea tabletelor sunt acceptabili. Acești excipienți pot fi, de exemplu, diluanți inerti, cum ar fi carbonatul de calciu sau de sodiu, lactoza, lactoza monohidrat, croscarmeloza sodică, povidona, fosfatul de calciu sau de sodiu; agenți de granulare și dezintegrare, cum ar fi amidonul de porumb sau acidul alginic; lianți, cum ar fi celuloza, celuloza microcristalină, amidonul, gelatina sau acacia; și agenți de lubrifiere, cum ar fi stearatul de magneziu, acidul stearic sau talcul. Tabletele pot fi neacoperite sau pot fi acoperite prin tehnici cunoscute, inclusiv microcapsularea pentru a reține dezintegrarea și adsorbția în tractul gastro-intestinal și, prin aceasta, asigură o
20 acțiune durabilă pe o perioadă mai lungă. De exemplu, un material de întârziere de timp, cum ar fi monostearatul de gliceril sau distearatul de gliceril singur sau cu o ceară, poate fi utilizat.

25 Compozițiile pentru uz oral pot fi, de asemenea, prezentate sub formă de capsule gelatinoase în cazul în care ingredientul activ este amestecat cu un diluant solid inert, de exemplu, fosfat de calciu sau caolin, sau sub formă de capsule de gelatină moi, în care ingredientul activ este amestecat cu apă sau un mediu de ulei, cum ar fi ulei de arahide, parafină lichidă sau ulei de măsline.

30 Suspensiile apoase ale invenției conțin substanțele active în amestec cu excipienți adecvați pentru fabricarea suspensiilor apoase. Astfel de excipienți includ un agent de suspendare, cum ar fi carboximetilceluloză sodică, metilceluloză, hidroxipropil metilceluloză, alginat de sodiu, polivinilpirolidona, gumă tragacantă și gumă arabică, și agenți de dispersare sau umectare, cum ar fi o fosfatidă naturală (de exemplu, lecitina), un produs de condensare al unui oxid alchilenic
35 cu un acid gras (de exemplu, stearat de polioxietilenă), un produs de condensare a oxidului de etilenă, cu un ciclu lung de alcool alifatic (de exemplu, heptadecaetileneoxiceptanol), un produs de condensare a oxidului de etilenă cu un ester parțial derivat dintr-un acid gras și o anhidridă hexitol (de exemplu, monooleat de polioxietilen sorbitan). Suspensia apoasă poate conține, de asemenea, unul sau mai mulți conservanți, cum ar fi etil sau n-propil p-hidroxi-benzoat, unul sau
40 mai mulți agenți de colorare, unul sau mai mulți agenți de aromatizare și unul sau mai mulți agenți de îndulcire, cum ar fi sucroza sau zaharina.

Suspensiile uleioase pot fi formulate prin suspendarea ingredientului activ într-un ulei vegetal, cum ar fi ulei de arahide, ulei de măsline, ulei de nucă de cocos sau ulei de susan, sau într-un ulei mineral, cum ar fi parafina lichidă. Suspensiile de orale pot să conțină un agent de
45 îngroșare, cum ar fi ceară de albine, parafină grea sau alcool cetilic. Agenți de îndulcire, cum ar fi cei prezentați mai sus, și agenți de aromatizare pot fi adăugați pentru a obține un preparat oral acceptabil. Aceste compoziții pot fi conservate prin adăugarea unui antioxidant cum este acidul ascorbic.

Pulberile și granulele dispersabile ale invenției potrivite pentru prepararea unei suspensii
50 apoase prin adăugarea apei produc un ingredient activ în amestec cu un agent de dispersare sau de umectare, un agent de suspendare, precum și unul sau mai mulți conservanți. Agenții de dispersie sau de umectare și agenții de suspendare potriviți sunt exemplificați prin cei descriși mai sus. Excipienți suplimentari, de exemplu, agenți de îndulcire, aromatizare și colorare pot fi, de asemenea, prezenți.

55 Compozițiile farmaceutice ale invenției pot fi, de asemenea, sub formă de emulsii ulei-in-apă. Faza uleioasă poate fi un ulei vegetal, cum ar fi uleiul de măsline sau uleiul de arahide, un ulei mineral, cum ar fi parafina lichidă, sau un amestec al acestora. Agenții de emulsionare adecvați includ gume naturale, cum ar fi guma arabică și guma tragacantă, fosfatide produse în mod natural, cum ar fi lecitina de soia, esterii sau esterii parțiali derivați de la acizii grași și anhidridele
60 hexitolului, cum ar fi monooleatul de sorbitan și produse de condensare ale acestor esterii parțiali

cu oxid de etilenă, cum ar fi monooleatul de polioxietilen sorbitan. Emulsia poate conține, de asemenea, agenți de îndulcire și aromatizanți. Siropurile și elixirele pot fi formulate cu agenți de îndulcire, cum ar fi glicerină, sorbitol sau zaharoză. Astfel de compoziții pot conține, de asemenea, un calmant, un conservant, un aromatizant sau un agent de colorare.

5 Compozițiile farmaceutice ale invenției pot fi sub forma unui preparat injectabil steril, cum ar fi o suspensie apoasă sau oleaginoasă injectabilă sterilă. Această suspensie poate fi formulată conform domeniului tehnicii cunoscut folosind agenții de dispersie sau umectare și agenții de suspendare adecvați care au fost menționați mai sus. Preparatul injectabil steril poate fi, de asemenea, o soluție injectabilă sterilă sau o suspensie într-un diluant sau solvent acceptabil
10 parenteral netoxic, cum ar fi o soluție în 1,3-butan-diol sau un preparat ca o pulbere liofilizată. Printre umpluturile și solvenții acceptabili care pot fi utilizați se numără apa, soluția Ringer și soluția izotonică de clorură de sodiu. În plus, uleiurile fixe sterile pot fi folosite în mod convențional ca solvent sau mediu de suspendare. Pentru acest scop, orice ulei sedativ nevolatil poate fi utilizat, inclusiv mono-sau digliceridele sintetice. În plus, acizii grași, cum ar fi acidul
15 oleic pot fi, de asemenea, utilizați la prepararea produselor injectabile.

Cantitatea de ingredient activ care poate fi combinată cu materiale purtătoare pentru a produce o singură formă de dozare vor varia în funcție de gazda tratată și modul special de administrare. De exemplu, o compoziție cu acțiune prelungită destinată pentru administrare orală la oameni poate conține aproximativ 1 la 1000 mg de material activ combinat cu o cantitate
20 adecvată și convenabilă de material purtător, care poate varia de la circa 5 la circa 95% din totalul compozițiilor (greutate:greutate). Compoziția farmaceutică poate fi preparată pentru a obține cantități ușor măsurabile pentru administrare. De exemplu, o soluție apoasă destinată pentru perfuzie intravenoasă poate conține de la circa 3 la 500 µg de ingredient activ per mililitru de soluție pentru ca să se poată produce perfuzia cu un volum corespunzător la un debit de
25 aproximativ 30 mL/oră.

Compozițiile adecvate pentru administrarea la ochi includ picături oftalmice în care ingredientul activ este dizolvat sau suspendat într-un purtător adecvat, în special un solvent apos pentru ingredientul activ. Ingredientul activ este prezent, de preferință, în astfel de compoziții
30 într-o concentrație de 0,5 la 20%, în mod avantajos 0,5 la 10% în special circa 1,5% g/g.

Compozițiile adecvate pentru administrarea topică în gură includ tablete conținând ingredientul activ într-o bază aromatizată, de obicei, sucroză și acacie sau tragacant; pastile conținând ingredientul activ într-o bază inertă, cum ar fi gelatină și glicerină, sau sucroză și acacie; și soluții pentru clătirea gurii conținând ingredientul activ într-un purtător lichid adecvat.

Compozițiile pentru administrare rectală pot fi prezentate ca un supozitor cu o bază adecvată
35 conținând, de exemplu, unt de cacao sau un salicilat.

Compozițiile adecvate pentru administrarea nazală sau intrapulmonară au o dimensiune a particulelor, de exemplu, în intervalul de la 0,1 la 500 microni (inclusiv dimensiunile particulelor într-un interval între 0,1 și 500 microni în microni incremenți, cum ar fi 0,5, 1, 30 microni, 35
40 microni etc.), care sunt administrate prin inhalare rapidă prin meatul nazal sau prin inhalare prin gură, astfel încât să se ajungă la sacii alveolari. Compozițiile adecvate includ soluții apoase sau uleioase ale ingredientului activ. Compozițiile adecvate pentru administrarea pulberii uscate sau aerosolului pot fi preparate conform unor metode convenționale și pot fi livrate cu alți agenți terapeuți, cum ar fi compuşii utilizați până acum în tratamentul sau profilaxia afecțiunilor asociate cu activitatea VHC.

Compozițiile adecvate pentru administrarea vaginală pot fi prezentate ca ovule, tampoane, creme, geluri, paste, spume sau compoziții pulverizare care conțin în plus la ingredientul activ
45 astfel de purtători ca cei care sunt cunoscuți în domeniu ca fiind adecvați.

Compozițiile adecvate pentru administrare parenterală includ soluții apoase și neapoase sterile injectabile care pot conține antioxidanți, tampoane, bacteriostate și soluții care fac
50 compoziția izotonică cu sângele recipientului tratat; și suspensii sterile apoase și neapoase care pot include agenți de suspendare și agenți de îngroșare.

Compozițiile sunt prezentate în recipiente cu doză unitară sau multi-doză, de exemplu fiole și flacoane sigilate, și pot fi stocate într-o stare liofilizată care necesită numai adăugarea unui purtător lichid steril, de exemplu apa pentru injectare, imediat înainte de utilizare. Soluțiile și
55 suspensiile injectabile extemporanee sunt preparate din pulbere sterile, granule și tablete de tipul celor descrise anterior. Compozițiile cu doză unitară preferate sunt cele care conțin o doză zilnică sau o sub-doză unitară zilnică, după cum s-a menționat mai sus, sau o fracțiune adecvată a acesteia, de ingredient activ.

Trebuie să se înțeleagă că, în plus la ingredientele menționate mai sus, compozițiile acestei
60 invenții pot include alți agenți convenționali din domeniul tehnicii ținând cont de tipul

compoziției în discuție, de exemplu, cele adecvate pentru administrarea orală pot include agenți de aromatizare.

Invenția mai prevede compoziții veterinare conținând cel puțin un ingredient activ așa cum a fost definit mai sus, împreună cu un purtător veterinar.

5 Purtătorii veterinari sunt materiale utile pentru scopul administrării compoziției și pot fi materiale solide, lichide sau gazoase, care sunt de altfel inerte sau acceptabile în domeniul veterinar și sunt compatibile cu ingredientul activ. Aceste compoziții veterinare pot fi administrate oral, parenteral sau prin orice altă cale dorită.

10 Compușii invenției pot fi, de asemenea, formulați pentru a asigura eliberarea controlată a ingredientului activ, pentru a permite dozarea mai puțin frecventă sau pentru îmbunătățirea profilului farmacocinetic sau toxicitatea ingredientului activ. În consecință, invenția prevede, de asemenea, compoziții care conțin unul sau mai mulți compuși ai invenției formulați pentru ușurarea durabilă sau controlată.

15 Doza eficientă de ingredient activ depinde cel puțin de natura afecțiunii tratate, de toxicitate, dacă compusul este utilizat în scop profilactic (doze mai mici), metoda de administrare, precum și compoziția farmaceutică, și va fi determinată de medic utilizând studiile privind escalarea dozei convenționale.

Căi de administrare

20 Unul sau mai mulți compuși ai invenției (denumiți în continuare ingrediente active) sunt administrați pe orice cale adecvată afecțiunii care este tratată. Căile adecvate includ orală, rectală, nazală, topică (inclusiv bucală și sublinguală), vaginală și parenterală (inclusiv subcutanată, intramusculară, intravenoasă, intradermică, intratecală și epidurală) și altele asemenea. Se va determina că calea preferată să poată varia, de exemplu, cu starea recipientului. Un avantaj al compușilor invenției este că acestea sunt biodisponibile oral și pot fi dozate oral.

Terapia asociată cu VHC

25 Intr-o altă variantă de realizare, exemplele nelimitative de combinații adecvate includ combinații de unul sau mai mulți compuși cu formula generală (I) și (A1-A4), cu unul sau mai mulți interferoni, ribavirină sau analogii săi, inhibitori ai proteazei VHC NS3, inhibitori ai alfa-glucozidazei 1, hepatoprotectanți, inhibitori nucleozidici sau nucleotidici ai polimerazei VHC NS5B, inhibitori non-nucleozidici ai polimerazei VHC NS5B, inhibitori ai VHC NS5A, TLR-7
30 agonști, inhibitori ciclofilini, inhibitori ai VHC IRES, amplificatori farmacocinetici și alte medicamente sau agenți terapeutici pentru tratarea VHC.

Mai precis, unul sau mai mulți compuși, așa cum este descris în prezenta invenție, poate fi combinat cu unul sau mai mulți compuși selectați din grupul constând din:

35 1) interferoni, de exemplu, rIFN-alfa 2b pegilat (PEG-INTRON), rIFN-alfa 2a pegilat (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferon alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferon, Alfanativ, Multiferon, subalin), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alfa-n1 (Wellferon), interferon alfa-n3 (Alferon), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferon alfa-2b (Albupheron), IFN alfa-2b XL, BLX-883
40 (Locteron), DA-3021, interferon glicozilat alfa-2b (AVI-005), PEG-Infergen, interferon lambda-1 (IL-29 PEGilat) și belerofon;

2) ribavirină și analogii acesteia, de exemplu, ribavirina (Rebetol, Copegus) și taribavirina (Viramidine)

45 3) inhibitori ai proteazei VHC NS3, de exemplu, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, GS -9256, GS-9451, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ABT-450, ACH-1625, ITMN-191, MK5172, MK6325 și MK2748;

4) inhibitorii ai alfa-glucozidazei 1, de exemplu, celgosivir (MX-3253), miglitol și UT-231B;

50 5) hepatoprotectanți, de exemplu, emericasan (IND-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilin și MitoQ;

6) inhibitori nucleozidici sau nucleotidici ai polimerazei VHC NS5B, de exemplu, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabină (NM-283), MK-0608, sofosbuvir (GS-7977 (anterior PSI- 7977)) și INX-189 (acum BMS986094);

7) inhibitori non-nucleozidici ai polimerazei VHC NS5B, de exemplu, PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, ABT-072, ABT-333, GS-9669, PSI-7792 și GS-9190;

8) inhibitori ai VHC NS5A, de exemplu, AZD-2836 (A-831), BMS-790052, ACH-3102, ACH-2928, MK8325, MK4882, MK8742, PSI-461, IDX719 și A-689;

9) agoniști TLR-7, de exemplu, imichimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025) și SM, 360,320;

10) inhibitori ciclofilini, de exemplu, Debio-025, SCY-635 și NIM811;

11) inhibitori ai ARN IRES, de exemplu, MCI-067;

5 12) amplificatori farmacocinetici, de exemplu, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 și roxitlemicină; și

13), alte medicamente pentru tratarea VHC, de exemplu, alfa timozină 1 (Zadaxină), nitazoxanidă (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacină, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Baviximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanidă și VX-497 (merimepodib).

Mai precis, unul sau mai mulți compuși, așa cum este descris în prezenta invenție, poate fi combinat cu unul sau mai mulți compuși selectați din grupa constând din inhibitori non-nucleozidici ai VHC NS5B polimerazei (ABT-072 și ABT-333), inhibitori ai VHC NS5A (ACH-3102 și ACH-2928) și inhibitori ai VHC NS3 proteazei (ABT-450 și ACH-1625).

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta cerere descrie compoziții farmaceutice care conțin un compus așa cum este descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutică, un solvat, și/sau un ester al acestuia, în combinație cu cel puțin un agent terapeutic suplimentar, și un purtător sau excipient acceptabil farmaceutic.

20 Conform unui exemplu, agentul terapeutic utilizat în combinație cu compusul, așa cum este descris aici, poate fi orice agent având un efect terapeutic atunci când este utilizat în combinație cu compusul descris aici. De exemplu, agentul terapeutic utilizat în combinație cu compusul descris aici poate fi interferoni, analogi ai ribavirinei, inhibitori ai NS3proteazei, inhibitori ai NS5B polimerazei, inhibitori ai alfa-glucozidazei 1, hepatoprotectanți, inhibitori non-nucleozidici ai VHC și alte medicamente pentru tratarea VHC.

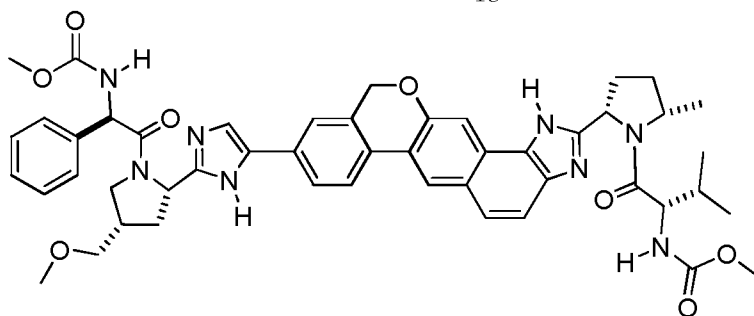
Intr-o altă variantă de realizare, prezenta cerere prevede compoziții farmaceutice conținând un compus cu formula generală (I), sau o sare acceptabilă farmaceutică, un solvat și/sau un ester al acestuia, în combinație cu cel puțin un agent terapeutic suplimentar selectat din grupa constând din rIFN-alfa 2b pegilat, rIFN-alfa 2a pegilat, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, consensus IFN alfa, inférgen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-inférgen, IFN-beta pegilat, interferon alfa oral, FERON, referon, INTERMAX alfa, r-IFN-beta, inférgen + actimun, IFN-omega cu DUROS, albuferon, rebetol, copegus, levovirină, VX-497, viramidină (taribavirină), A-831, A-689, NM-283, valopicitabină, R1626, PSI-6130 (R1656), VHC-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 și BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ și LB-84451, derivați ai benzimidazolului, derivați ai benzo-1,2,4-tiadiazinei și derivați ai fenilalaninei, zadaxinei, nitazoxanidei (alinea), BIVN-401 (virostat), Debio-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, baviximab, oglufanidă, PYN- 17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (izatoribină), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacină, EHC-18 și NIM811, și un purtător sau excipient acceptabil farmaceutic.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta cerere prevede un agent farmaceutic combinație conținând:

45 a) o primă compoziție farmaceutică care conține un compus cu formula generală (I), sau o sare acceptabilă farmaceutică, un solvat sau un ester al acestuia, și

b) o a doua compoziție farmaceutică care conține cel puțin un agent terapeutic suplimentar selectat din grupa constând din compuși inhibitori ai VIU proteazei, inhibitori non-nucleozidici ai VIU transcriptazei inverse, inhibitori nucleozidici ai VIU transcriptazei inverse, inhibitori nucleotidici ai VIU transcriptazei inverse, inhibitori ai VIU integraziei, inhibitori ai gp41, inhibitori ai CXCR4, inhibitori ai gp120, inhibitori ai CCR5, interferoni, analogi ai ribavirinei, inhibitori ai proteazei NS3, inhibitori ai alfa-glucozidazei 1, hepatoprotectanți, inhibitori non-nucleozidici ai VHC și alte medicamente pentru tratarea VHC, și combinații ale acestora.

Intr-o altă variantă de realizare este descrisă o compoziție farmaceutică care conține un compus cu formula generală (I), așa cum este descris aici și un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei și opțional un interferon sau ribavirină. Într-o variantă de realizare, compusul reprezintă metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il})-1,11-dihidroisochromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-yl}carbamat având formula:



și inhibitorul reprezintă sofosbuvir.

Combinatii ale compușilor cu formula I și agenți terapeutici activi adiționali pot fi selectați pentru tratarea pacienților infectați cu VHC și alte afecțiuni cum ar fi infecțiile cu VIU. În consecință, compușii cu formula I pot fi combinați cu unul sau mai mulți compuși utili în tratarea VIU, de exemplu compuși inhibitori ai VIU proteazei, inhibitori non-nucleozidici ai VIU transcriptazei inverse, inhibitori nucleozidici ai VIU transcriptazei inverse, inhibitori nucleotidici ai VIU transcriptazei inverse, inhibitori ai VIU integrazelor, inhibitori ai gp41, inhibitori ai CXCR4, inhibitori ai gp120, inhibitori ai CCR5, interferoni, analogi ai ribavirinei, inhibitori ai proteazei NS3, inhibitorii ai NS5B polimerazei, inhibitori ai alfa-glucozidazei 1, hepatoprotectanți, inhibitori non-nucleozidici ai VHC și alte medicamente pentru tratarea VHC

Mai precis, unul sau mai mulți compuși cu formula generală (I) sau (A1) - (A4) poate fi combinat cu unul sau mai mulți compuși selectați din grupa constând din 1) inhibitori ai VIU proteazei, de exemplu, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, sachinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 și GW640385X, DG17, PPL-100, 2), un inhibitor non-nucleozidic al VIU transcriptazei inverse, de exemplu, capravirină, emivirină, delaviridină, efavirenz, nevirapină, (+) calanolid A, etravirină, GW5634, a DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, și TMC-120, TMC-278 (rilpivirină), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840,773, UK-453,061, RDEA806; 3) un inhibitor nucleozidic al VIU transcriptazei inverse, de exemplu, zidovudină, emtricitabină, didanozină, stavudină, zalcitabină, lamivudină, abacavir, amdoxovir, elvicitabină, alovudină, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabină, fosfazidă, fozivudină tidoxil, tidoxil fosalvudină, apricitabină (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudină, abacavir + lamivudină + zidovudină, zidovudină + lamivudină, 4), un inhibitor nucleotidic al transcriptazei inverse a VIU, de exemplu, tenofovir, fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină, tenofovir disoproxil + emtricitabină + efavirenz, și adefovir, 5) un inhibitor al integrazelor a VIU, de exemplu, curcumina, derivați ai curcuminei, acid chicoric, derivați ai acidului chicoric, acidul 3,5-dicaffeoilchinic, derivați ai acidului 3,5-dicaffeoilchinic, acidul aurintricarboxilic, derivați ai acidului aurintricarboxilic, fenetil esterul acidului cafeic, derivați ai fenetil esterului acidului cafeic, tirfostină, derivați ai tirfostinei, cheretina, derivați ai cheretinei, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 și L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6), un inhibitor al gp41, de exemplu, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX și REP 9, 7) un inhibitor al CXCR4, de exemplu, AMD-070, 8) un inhibitor de intrare, de exemplu, SP01A, TNX-355, 9) un inhibitor al gp120, de exemplu, BMS-488043 și BlockAide / CR, 10) un inhibitor al G6PD și NADH-oxidazei, de exemplu, imunitina, 10) un inhibitor al CCR5, de exemplu, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mA004 și maraviroc, 11) un interferon, de exemplu, rIFN-alfa 2b pegilat, rIFN-alfa 2a pegilat, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, consens IFN alfa, infergen, Rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilat, alfa interferon oral, feron, reaferon, lintermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimun, IFN-omega cu DUROS și albuferon, 12) analogi ai ribavirinei, de exemplu, rebetol, copegus, levovirin, VX-497 și virmidină (taribavirină) 13) inhibitori ai NS5A, de exemplu, A-831, A-689 și BMS-790052, 14), inhibitori ai NS5B polimerazei, de exemplu, NM-283, valopicitabină, R1626, PSI-6130 (R1656), VHC-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VHC-759, PF-868554, GSK625433 și XTL-2125, 15), NS3 inhibitori ai proteazei, de exemplu, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 și BILN-2065, 16), inhibitori ai alfa-glucozidazei 1, de exemplu, MX-3253 (celgosivir) și UT-231B, 17) hepatoprotectanți, de exemplu, IND-6556, ME 3738, MitoQ și LB-84451, 18), inhibitori non-nucleozidici ai VHC, de exemplu, derivați ai benzimidazolului, derivați ai benzo-1,2,4-tiadiazinei și derivați ai fenilalaninei, 19) alte medicamente pentru tratarea hepatitei C, de exemplu, zadaxin,

nitazoxanidă (alinea), BIVN -401 (virostat), Debio-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavixumab, oglufanidă, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA- 975 (izatoribină), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacină, EHC-18 și NIM811, 19) amplificatori farmacocinetici, de exemplu, BAS-100 și SPI452, 20) H inhibitori ai ARN-azei, de exemplu, ODN-93 și ODN-112, 21), alte medicamente anti-VIU, de exemplu, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, citolin, polimun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, VIU A-221, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889 și PA-1050040.

Se consideră că al doilea agent terapeutic va fi administrat într-un mod în care este cunoscut în domeniul tehnicii, iar doza poate fi selectată de un specialist în domeniu. De exemplu, al doilea agent poate fi administrat într-o doză de la circa 0,01 miligrame la aproximativ 2 grame pe zi.

Metaboliți ai compușilor

De asemenea, în domeniul de aplicare al acestei invenții sunt incluse produsele metabolice *in vivo* ale compușilor descriși în prezenta invenție. Astfel de produse pot rezulta, de exemplu, din oxidarea, reducerea, hidroliza, amidarea, esterificarea și altele asemenea a compusului administrat, în primul rând datorită proceselor enzimatiche. În consecință, invenția include compuși produși printr-un proces care include contactarea unui compus conform invenției cu un mamifer pentru o perioadă de timp suficientă pentru a produce un produs metabolic al acestuia. Astfel de produse sunt, de obicei, identificate prin prepararea unui compus marcat radioactiv (de exemplu, C^{14} sau H^3) al invenției, administrarea acestuia parenteral într-o doză detectabilă (de exemplu, mai mare decât aproximativ 0,5 mg/kg) la un animal, cum ar fi șobolan, șoarece, cobai, maimuță sau la om, care să permită suficient timp pentru producerea metabolismului (de obicei, aproximativ 30 de secunde la 30 de ore) și izolarea produselor de conversie din urină, sânge sau alte probe biologice. Aceste produse sunt ușor de izolat, deoarece acestea sunt etichetate (altele sunt izolate prin utilizarea anticorpilor capabili de a lega epitopii care supraviețuiesc în metabolit). Structurile metabolitului sunt determinate în mod convențional, de exemplu, prin analiza SM sau RNM. În general, analiza metaboliților se face în același mod ca și în studiile convenționale privind metabolismul medicamentului bine cunoscute persoanelor care lucrează în domeniu. Produsele de conversie, atât timp cât ele nu se găsesc altfel *in vivo*, sunt utile în teste de diagnostic pentru dozarea terapeutică a compușilor invenției chiar dacă acestea nu posedă activitate inhibitoare a VHC proprie.

Metodele pentru determinarea stabilității compușilor în secrețiile gastrointestinale surogate sunt cunoscute.

Metode exemplare de preparare a compușilor

Invenția se referă de asemenea la metodele de preparare a compozițiilor prezentei invenții. Compozițiile sunt preparate prin oricare dintre metodele aplicabile ale sintezei organice. Multe astfel de metode sunt bine cunoscute în domeniu. Cu toate acestea, multe dintre metodele cunoscute sunt elaborate în Compendium of Organic Synthetic Methods [30], [31], [32], [33], [34], [35], precum și [36], [37]. Alte metode adecvate pentru prepararea compușilor invenției sunt descrise în cererea de brevet internațională [38].

O serie de metode exemplare pentru prepararea compozițiilor invenției este prevăzută în schemele și exemplele de mai jos. Aceste metode sunt destinate ilustrării naturii unor astfel de preparate și nu au intenția de a limita scopul metodelor aplicabile.

În general, condițiile de reacție, cum ar fi temperatura, durata reacției, solvenții, procedurile de tratare și altele asemenea, vor fi cele comune în domeniu pentru efectuarea reacției speciale. Materialul de referință citat, împreună cu materialul citat aici, conține descrieri detaliate ale acestor condiții. De obicei temperaturile vor fi de la -100°C până la 200°C , solvenții vor fi aprotici sau protici, iar duratele reacției vor fi de la 10 secunde până la 10 zile. Tratarea de obicei include călirea oricăror reactivi nereacționați urmată de separarea între un sistem de apă/strat organic (extracția) și separarea stratului care conține produsul.

Oxidarea și reducerea reacțiilor sunt de obicei efectuate la temperaturi apropiate de temperatura camerei (aproximativ 20°C), cu toate că pentru reducerea cu hidruură metalică temperatura este redusă frecvent la 0°C până la -100°C , solvenții sunt de obicei aprotici pentru reduceri și pot fi fie protici sau aprotici pentru oxidare. Duratele reacției sunt ajustate pentru a atinge conversiile dorite.

Reacțiile de condensare sunt de obicei efectuate la temperaturi apropiate de temperatura camerei, deși pentru neechilibrare, temperaturile reduse (de la 0°C până la -100°C) ale condensărilor controlate cinetic sunt, de asemenea, comune. Solvenții pot fi protici (comun în echilibrarea reacțiilor) sau aprotici (comun în reacții controlate cinetic).

Metodele sintetice standard, cum ar fi îndepărtarea azeotropică a produselor reacției și utilizarea condițiilor de reacție anhidre (de exemplu, medii de gaz inert) sunt comune în domeniu și se aplică atunci când este cazul.

Termenii „tratat”, „tratare”, „tratament” și altele asemenea, atunci când sunt utilizați în legătură cu o operațiune sintetică chimică, înseamnă contactarea, amestecarea, reacționând, permițând să reacționeze, aducerea în contact, precum și alți termeni comuni în domeniu pentru a indica faptul că una sau mai multe entități chimice este tratată în așa fel încât să se convertească în unul sau mai multe alte entități chimice. Aceasta înseamnă că „tratarea unui compus cu compusul doi” este sinonim cu „permiterea compusului unu să intre în reacție cu compusul doi”, „contactarea compusului unu cu compusul doi”, „reacția compusului unu cu compusul doi” și alte expresii comune în domeniul sintezei organice pentru a indica în mod rezonabil că compusul unu a fost „tratat”, „a intrat în reacție”, „a permis să intre în reacție” etc., cu compusul doi. De exemplu, tratarea indică modul rezonabil și uzual în care substanțele chimice organice au voie să intre în reacție. Concentrațiile normale (de la 0,01M până la 10M, precis de la 0,1M până la 1M), temperaturile (de la -100°C până la 250°C, precis de la -78°C până la 150°C, mai precis de la -78°C până la 100°C, încă mai precis 0°C până la 100°C), vase de reacție (de obicei de sticlă, plastic, metal), solvenți, presiuni, atmosfere (de obicei aer pentru reacții insensibile cu oxigen și apă sau azot sau argon pentru sensibile cu oxigen sau apă) etc., sunt destinate cu excepția cazului în care se indică altfel. Cunoștințele de reacții similare, cunoscute în domeniul sintezei organice, se utilizează în selectarea condițiilor și aparatelor pentru „tratare” într-un proces dat. În special, un specialist în domeniul sintezei organice selectează condițiile și aparatele în mod rezonabil pentru a efectua cu succes reacțiile chimice din procesele descrise pe baza cunoștințelor în domeniu.

Modificările fiecărei dintre schemele exemplare și în Exemple (denumite în continuare „scheme exemplare”) conduce la diferiți analogi ai materialelor exemplare specifice. Citatele de mai sus care descriu metodele adecvate de sinteză organică se aplică pentru astfel de modificări.

În fiecare dintre schemele exemplare poate fi avantajoasă separarea produselor reacției unul de la altul și/sau de la materialele inițiale. Produsele dorite a fiecărei etape sau serii de etape sunt separate și/sau purificate (în continuare separate) la gradul dorit de omogenitate prin metodele comune în domeniu. În mod tipic, aceste separări implică extracția multifazică, cristalizarea dintr-un solvent sau un amestec de solvenți, distilarea, sublimarea sau cromatografia. Cromatografia poate implica orice număr de metode, inclusiv, de exemplu: în fază inversă și fază normală; exclusiunea sterică, schimbul ionic; presiunea ridicată, medie și joasă; metodele și aparatele de cromatografie în fază lichidă; analiticul cu scară mică; patul mobil simulat (PMS) și cromatografia în strat subțire sau gros preparativă, precum și tehnicile cromatografiei rapide la scară mică în strat subțire.

O altă clasă de metode de separare implică tratarea unui amestec cu un reactiv ales pentru a lega la sau separa altfel un produs dorit, o materie primă nereacționată, reacția prin produs sau altele asemenea. Astfel de reactivi includ adsorbanți sau absorbânți, cum ar fi cărbune activ, site-uri moleculare, medii cu schimb de ioni sau altele asemenea. Alternativ, reactivii pot fi acizi în cazul unui material de bază, baze în cazul unui material acid, reactivi de legare, cum ar fi anticorpi, proteine de legare, chelatori selectivi, cum ar fi eteri macrociclici, reactivi lichid/lichid de extragere a ionilor (LIX) sau altele asemenea.

Selecția unor metode adecvate de separare depinde de natura materialelor implicate. De exemplu, punctul de fierbere și greutatea moleculară în distilare și sublimare, prezența sau absența unor grupări funcționale polare în cromatografie, stabilitatea materialelor în medii acide și bazeice în extracția multifazică și altele asemenea. Un specialist în domeniu va aplica tehnici cel mai probabil pentru a atinge separarea dorită.

Un singur stereoizomer, de exemplu, un enantiomer, substanțial liber de stereoizomerul său poate fi obținut prin rezoluția amestecului racemic folosind o metodă cum ar fi formarea diastereomerilor utilizând agenți de rezolvare optic activi [39]. Amestecurile racemice ale compușilor chirali ai invenției pot fi separate și izolate prin orice metodă adecvată, inclusiv: (1) formarea sărurilor diastereomere ionice cu compuși chirali și separarea prin cristalizare fracționată sau alte metode, (2) formarea compușilor diastereomeri cu reactivi de derivatizare chirali, separarea diastereomerilor și conversia în stereoizomeri puri, și (3) separarea stereoizomerilor puri sau îmbogățiti direct în condiții chirale.

Conform metodei (1), sărurile diastereomerice pot fi formate prin reacția bazelor pure enantiomerice chirale precum brucina, chinina, efedrina, stricnină, α -metil- β -feniletilamină (amfetamina) și altele asemenea, cu compuși asimetrici care poartă funcționalitate acidă, cum ar fi acidul carboxilic și acidul sulfonic. Sărurile diastereomerice pot fi induse pentru a separa prin

cristalizare fracționată sau cromatografie ionică. Pentru separarea izomerilor optici ai compușilor amino, adăugarea acizilor carboxilici sau sulfonici chirali, cum ar fi acidul camforsulfonic, acidul tartric, acidul mandelic sau acidul lactic poate duce la formarea sărurilor diastereomerice.

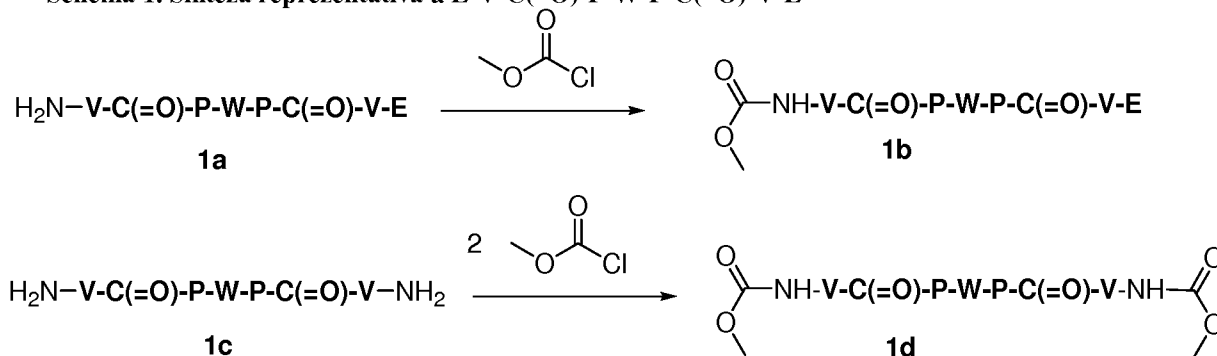
Alternativ, prin metoda (2), substratul care urmează să fie rezolvat este reacționat cu un enantiomer al unui compus chiral pentru a forma o pereche diastereomerică [40]. Compușii diastereomerici pot fi formați prin reacția compușilor asimetrici cu reactivi de derivatizare puri enantiomeric chirali, cum ar fi derivații mentilului, urmată de separarea diastereomerilor și hidroliză pentru a obține un substrat liber îmbogățit enantiomeric. O metodă de determinare a purității optice implică producerea esterilor chirali, cum ar fi un mentil ester, de exemplu, (-) mentil cloroformiat în prezența unei baze, sau un ester Mosher, α -metoxi- α -(trifluorometil)fenil acetat [41], a amestecului racemic, și analiza spectrului RMN pentru prezența celor doi diastereomeri atropisomerici. Diastereomerii stabili ai compușilor atropisomerici pot fi separați și izolați prin cromatografia în fază inversă și normală pe baza unor metode de separare a naftil-izochinolinelor atropisomerice [42]. Prin metoda (3), un amestec racemic de doi enantiomeri poate fi separat prin cromatografie folosind o fază staționară chirală [43]. Enantiomerii îmbogățiți sau purificați se pot distinge prin metodele utilizate pentru a distinge alte molecule chirale cu atomi de carbon asimetrici, cum ar fi rotația optică și dicroismul circular.

Scheme și exemple

Aspectele generale ale acestor metode exemplare sunt descrise mai jos și în Exemple. Fiecare dintre produsele următoarelor procese este opțional separat, izolat și/sau purificat înainte de utilizarea sa în procesele ulterioare.

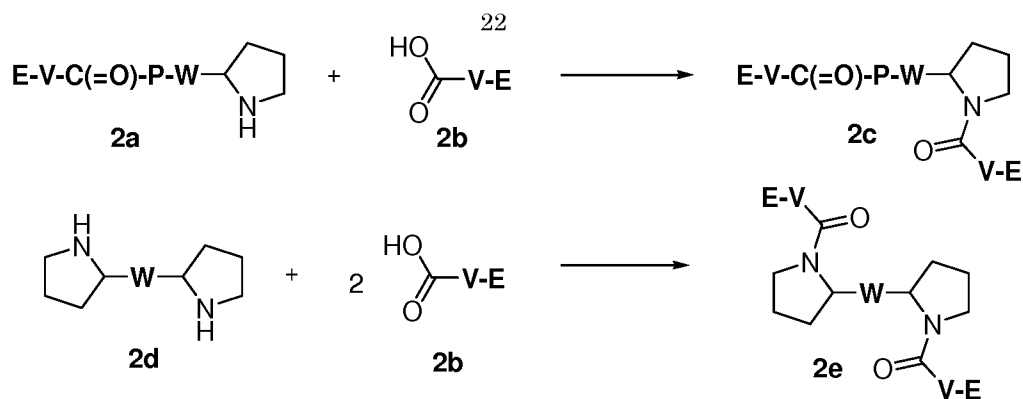
O serie de metode exemplare pentru prepararea unor compuși ai invenției este prevăzută aici, de exemplu, în exemplele de mai jos. Aceste metode sunt destinate pentru a ilustra natura unor astfel de preparate și nu au intenția de a limita scopul metodelor aplicabile. Anumiți compuși ai invenției pot fi utilizați ca intermediari pentru prepararea altor compuși ai invenției. În metodele exemplare descrise aici, fragmentul **E-V-** poate, de asemenea, fi scris ca **R9-**. PG reprezintă o grupă protectoare comună pentru grupa funcțională dată care este atașată. Instalarea și îndepărtarea grupării protectoare poate fi realizată folosind metode standard, cum ar fi cele descrise în [44].

Schema 1. Sinteza reprezentativă a **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E**



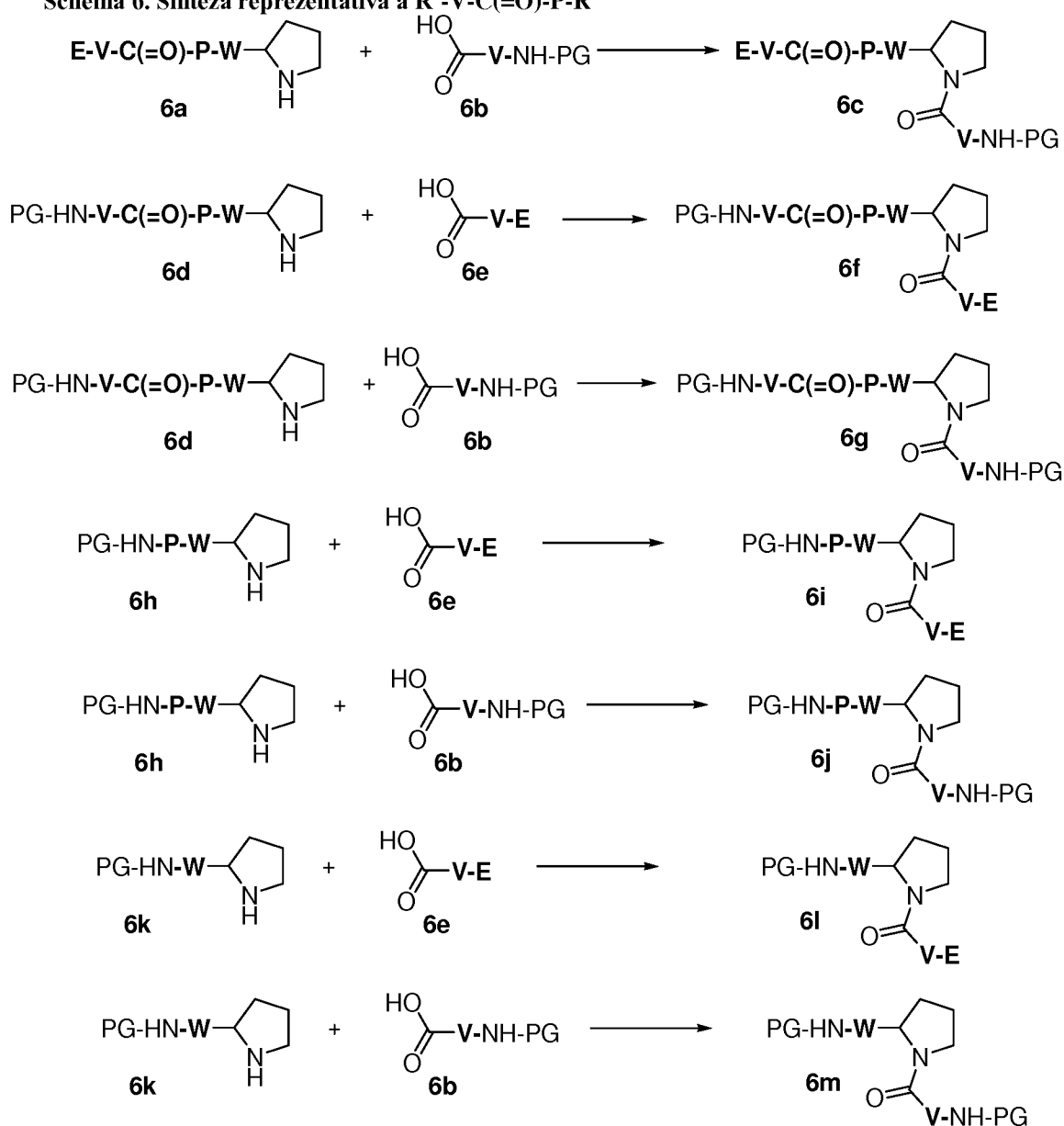
Schema 1 prezintă o sinteză generală a unei molecule a invenției **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** în care, în scopuri ilustrative, **E** reprezintă metoxycarbonilamino. Prin tratarea fie a **1a** sau **1c** cu unul sau doi echivalenți respectiv ai cloroformiatului de metil în condiții de bază (de exemplu hidroxid de sodiu) se obține molecula **1b** sau **1d**.

Schema 2. Sinteza reprezentativă a **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E**



5 Schema 2 prezintă o sinteză generală a unei molecule a invenției **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** în care, în scopuri ilustrative, P reprezintă pirolidină. Cuplarea aminei **2a** cu acidul **2b** se realizează cu ajutorul unui agent de cuplare a peptidei (ex. HATU) pentru a se obține **2c**. Alternativ, amina **2d** este cuplată cu doi echivalenți ai **2b** în condiții similare pentru a obține **2e**.

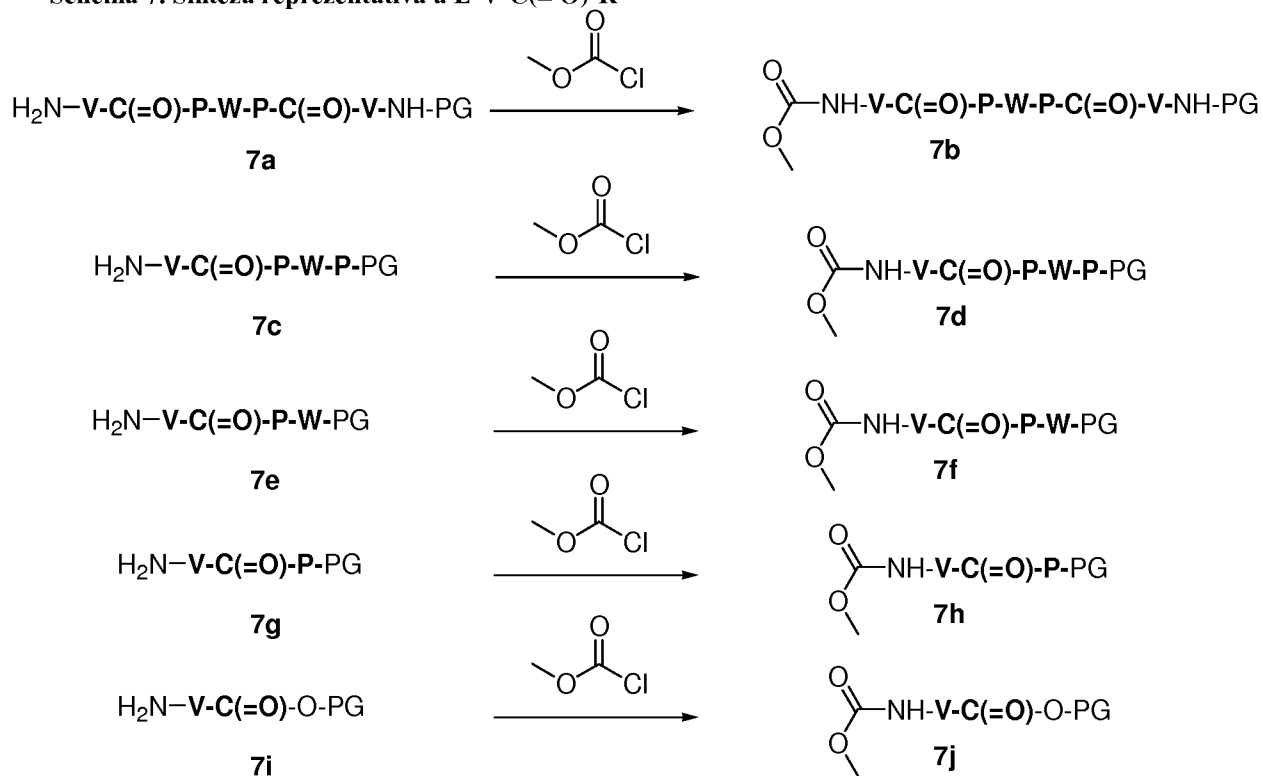
Schema 6. Sinteza reprezentativă a $R^1\text{-V-C(=O)-P-R}^2$



10 Schema 6 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției **$R^1\text{-V-C(=O)-P-R}^2$** în care, în scopuri ilustrative, P reprezintă pirolidină, R^1 este o grupă generică care este descrisă ca

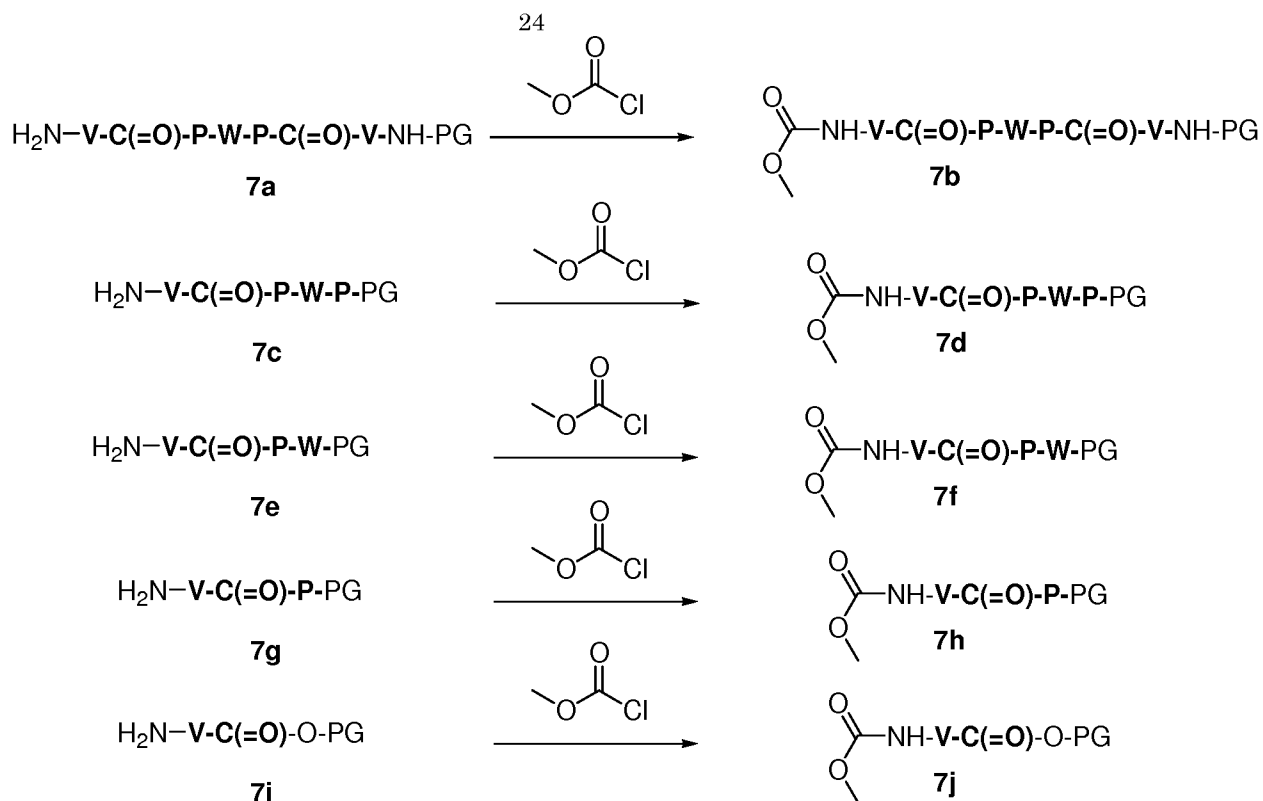
fie **-E** sau o grupă protectoare amino, iar R^2 reprezintă o grupă generică care este descrisă ca $-W-P-C(=O)-V-E$, $-W-P-C(=O)-V-NH-PG$, $-W-P-NH-PG$ sau $-W-NH-PG$. Cuplarea aminei **6a** (sau **6d**, **6h**, **6k**) cu acidul **6b** sau **6e** se realizează cu ajutorul unui agent de cuplare a peptidei (ex. HATU) pentru a se obține **6c** (sau **6f**, **6g**, **6i**, **6j**, **6l**, **6m**), respectiv.

5 **Schema 7. Sinteza reprezentativă a $E-V-C(=O)-R^1$**



10 Schema 7 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției **$E-V-C(=O)-R^1$** în care, în scopuri ilustrative, E reprezintă metoxycarbonilamino și R^1 este o grupă generică care este descrisă ca fie $-P-W-P-C(=O)-V-NH-PG$, $-P-W-P-PG$, $-P-W-PG$, $-P-PG$ sau $-O-PG$. Prin tratarea **7a** (sau **7c**, **7e**, **7g**, **7i**) cu cloroformiat de metil în condiții de bază (de exemplu, hidroxid de sodiu) se obține molecula **7b** (sau **7d**, **7f**, **7h**, **7j**).

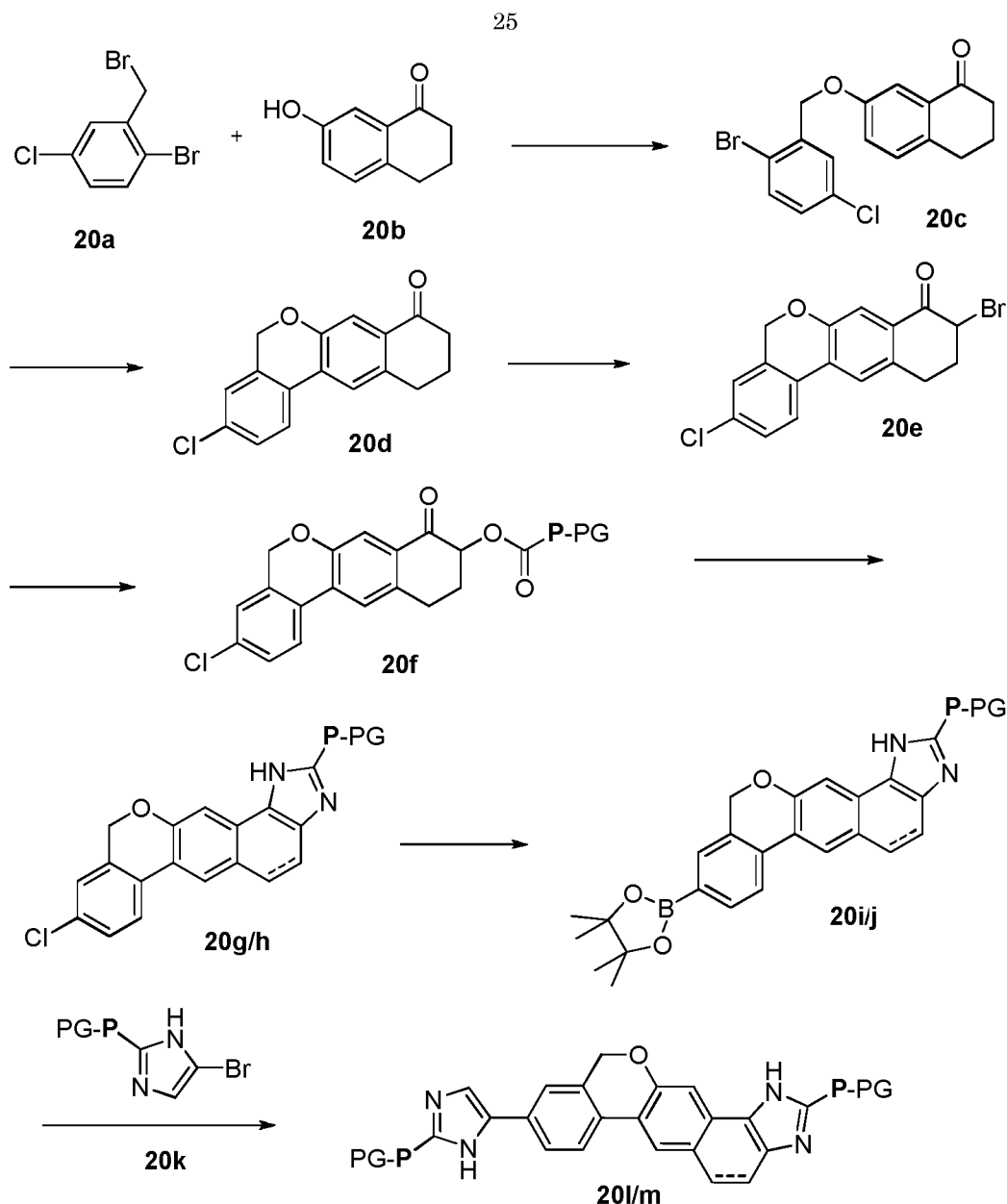
Schema 9. Sinteza reprezentativă a R^1-P-R^2



Schema 9 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției **R¹-P-R²** în care, în scopuri ilustrative, R¹ reprezintă -C(=O)-VE sau o grupă protectoare și R² reprezintă un benzimidazol substituit. Formarea benzimidazolului se realizează prin cuplarea acidului **9b** sau **9e** cu o arilamină **9a**, folosind un agent de cuplare a peptidei, cum ar fi HATU, pentru a se obține **9c** sau **9d**. Prin ciclizarea amidei în prezența unui acid (cum ar fi acidul acetic) se obține molecula **9d** sau **9g** ce conține benzimidazol.

Formarea benzimidazolilor multipli se efectuează în același mod, pornind de la o bis-diamină pentru a obține bis-benzimidazolul corespunzător.

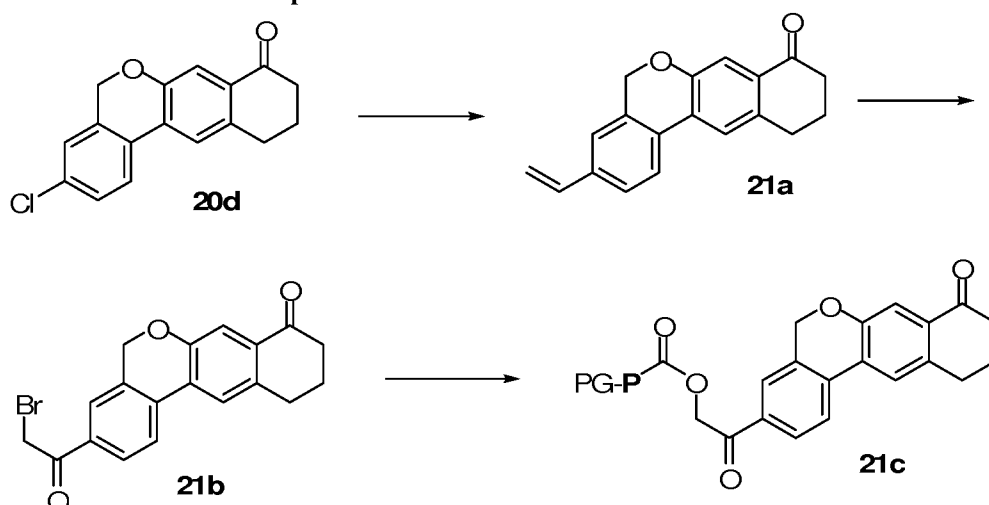
Schema 20. Sinteza reprezentativă a **R¹-P-W-P-R²**



- Schema 20 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției **R¹-P-W-P-R²** în care, în scopuri ilustrative, **R¹** și **R²** reprezintă grupe protectoare independente și **W** reprezintă o unitate cu două cicluri aromatice construită prin intermediul ciclizării mediate a unui metal de tranziție. Prin alchilarea fenolului **20b** cu o bromură de alchil, cum ar fi **20a**, se obține eterul **20c**. Prin ciclizarea ciclului aromatic în prezența unui catalizator de paladiu se obține compusul **20d**. Prin tratarea **20d** cu α -haloacetona se obține α -haloacetona **20e**, care oferă **20f** la adăugarea unui acid în condiții de bază (de exemplu, Et_3N). Prin reacția **20f** cu o amină sau o sare de amină (de exemplu, acetat de amoniu) se obține molecula **20g** care conține imidazol. Oxidarea **20g**, **20i** sau **20l** poate fi realizată prin încălzire în prezența MnO_2 pentru a se obține **20h**, **20j** sau **20m**, respectiv. Conversia **20g** sau **20h** cu un catalizator de paladiu, cum ar fi Pd_2dba_3 și X-Phos, și o sursă de bor, cum ar fi bis(pinacolato)dibor oferă esterul boronic **20i** sau **20j**. Esterul boronic este cuplat cu un partener de cuplare adecvat (de exemplu, **20k**) folosind un catalizator de paladiu, cum ar fi $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sau $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, pentru a obține **20l** sau **20m**. Pentru fiecare reacție de cuplare încrucișată mediată a metalului de tranziție, rolurile nucleofilului și electrofilului pot fi inversate pentru a obține același produs de cuplare. Alte cuplări încrucișate mediate ale metalului de tranziție care permit construirea **W**, dar includ parteneri și reactivi de cuplare alternativi, includ, dar nu sunt limitate la, legăturile Negishi, Kumada, Stille și Ullman. Pentru prepararea a

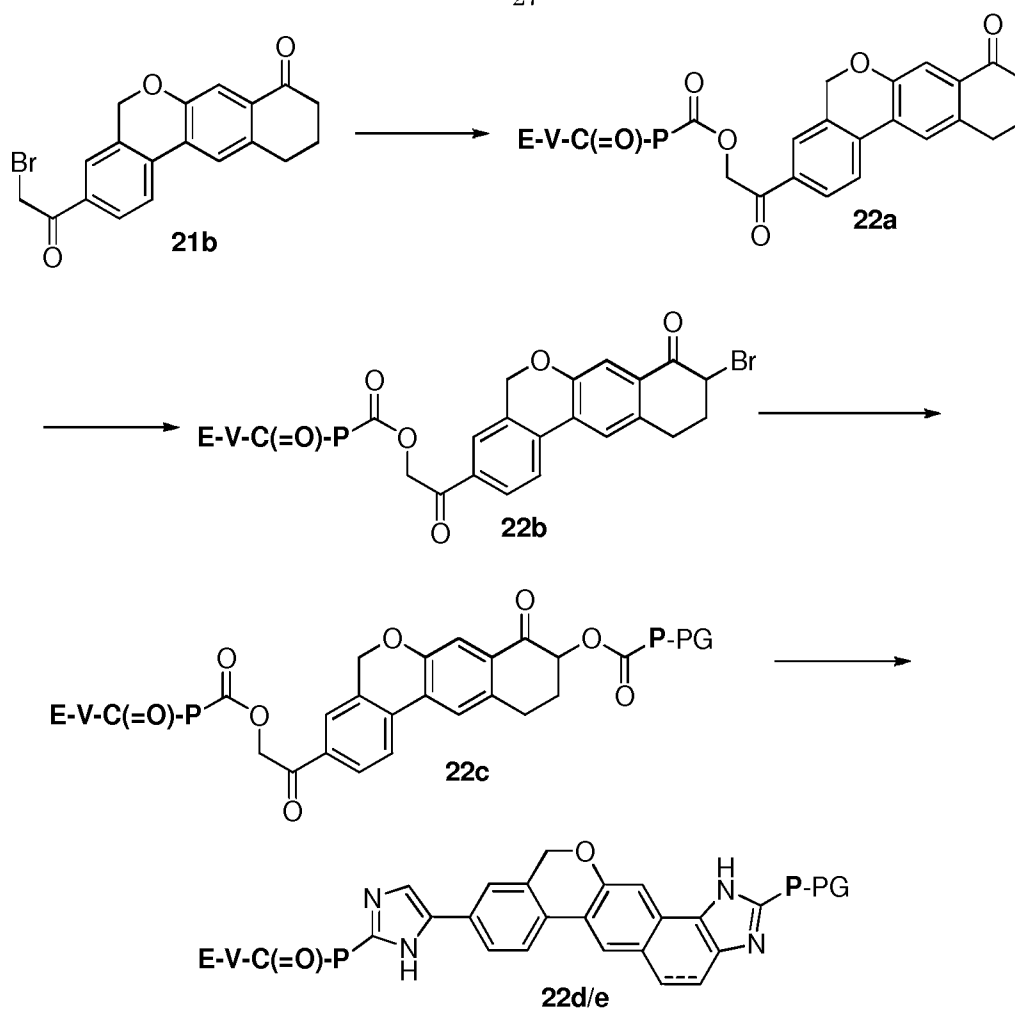
două cicluri aromatice alternative conținând grupe W, această schemă generală poate fi aplicată prin alegerea corespunzătoare a reactivilor inițiali.

Schema 21. Sinteza reprezentativă a R^1 -P-W-P- R^2



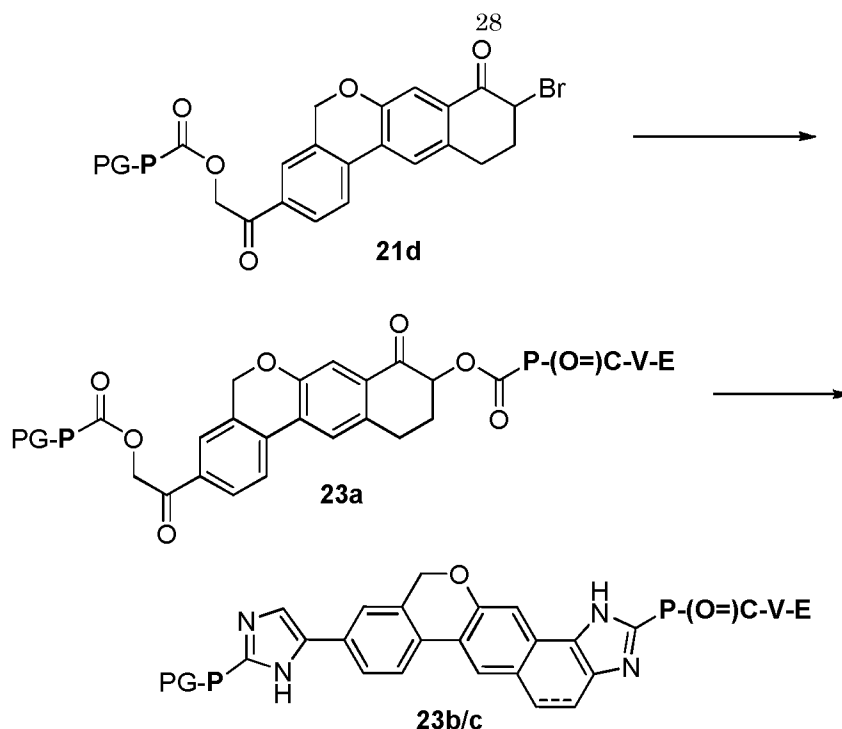
- 5 Schema 21 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției R^1 -P-W-P- R^2 în care, în scopuri ilustrative, R^1 și R^2 reprezintă grupe protectoare independente și W reprezintă o
- 10 unitate cu două cicluri aromatice construite prin ciclizarea mediată a unui metal de tranziție. Prin tratarea **20d** cu un reactiv de vinil activat (de exemplu, viniltrifluoroborat de potasiu) în prezența unui catalizator de paladiu (de exemplu, acetat de paladiu și S-Phos) se obține compusul vinil
- 15 **21a**. Conversia în cetonă α -halo corespunzătoare poate fi realizată prin bromurarea cu N-bromsuccinimidă, urmată de oxidarea cu MnO_2 . Deplasarea α -halo cetonei începe prin adăugarea unui acid în condiții de bază (de exemplu, Et_3N). Bromurarea **21d** începe cu tratarea cu tribromură de piridiniu și este urmată de adăugarea unui al doilea acid în condiții de bază pentru a se obține diesterul **21e**. Prin reacția **21e** cu o amină sau sare de amină (de exemplu, acetat de amoniu) se obține molecula **21f** care conține imidazol. Oxidarea **21f** poate fi realizată în prezența MnO_2 pentru a se obține **21g**.

Schema 22. Sinteza reprezentativă a E-V-C(=O)-P-W-P-R



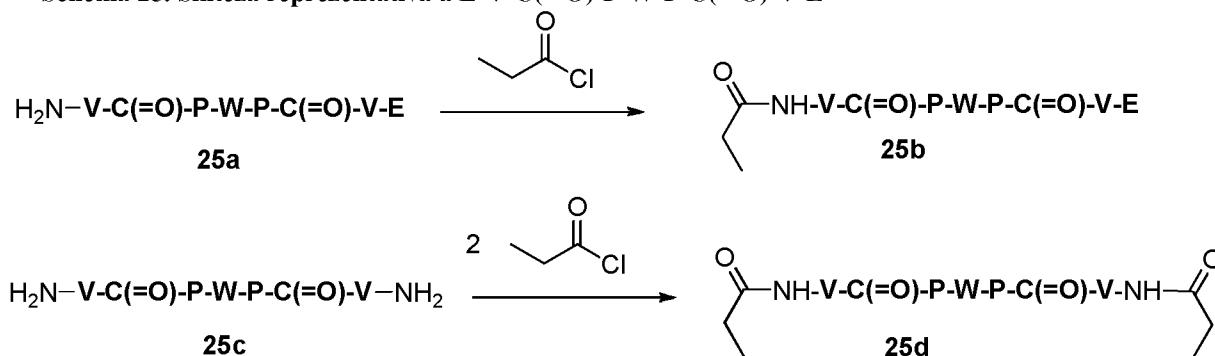
Schema 22 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției **E-V-C(=O)-P-W-P-R** în care, în scopuri ilustrative, R reprezintă o grupă protectoare și W reprezintă o unitate cu două cicluri aromatice. Deplasarea α -halo cetonelelor **21b** începe prin adăugarea unui acid, în condiții de bază (de exemplu, Et_3N). Bromurarea **22b** începe cu tratarea cu tribromură de piridiniu și este urmată de adăugarea unui al doilea acid în condiții de bază pentru a obține diesterul **22c**. Prin reacția **22c** cu o amină sau sare de amină (de exemplu, acetat de amoniu) se obține molecula **22d** care conține imidazol. Oxidarea **22d** se poate realiza în prezența MnO_2 pentru a se obține **22e**.

Schema 23. Sinteza reprezentativă a R-P-W-P-C(=O)-V-E



Schema 23 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției **E-V-C(=O)-P-W-P-R** în care, în scopuri ilustrative, R reprezintă o grupă protectoare și W reprezintă o unitate cu două cicluri aromatice. Deplasarea α -halo cetonelor **21d** continuă prin adăugarea unui acid, în condiții de bază (de exemplu, Et_3N). Prin reacția **23a** cu o amină sau sare de amină (de exemplu, acetat de amoniu) se obține molecula **23b** care conține imidazol. Oxidarea **23b** poate fi realizată în prezența MnO_2 pentru a se obține **23c**.

Schema 25. Sinteza reprezentativă a E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E

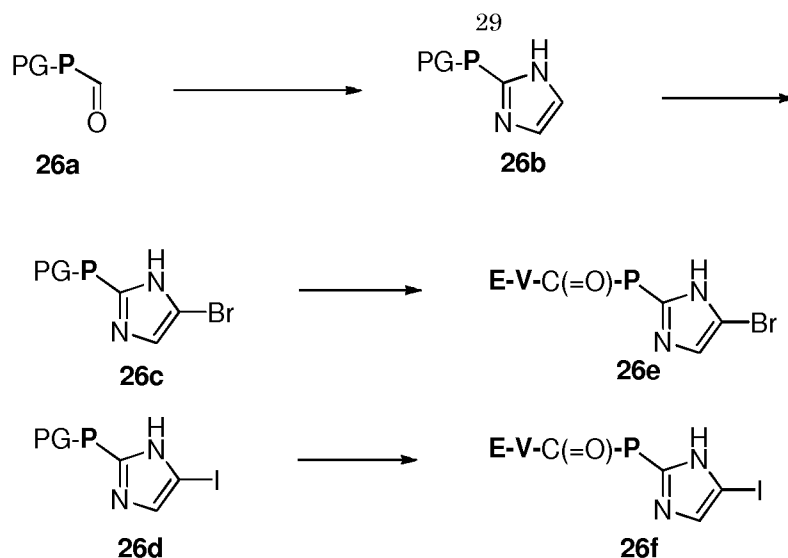


10

Schema 25 prezintă o sinteză generală a unei molecule a invenției **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** în care, în scopuri ilustrative, E reprezintă etilcarbonilamino. Prin tratarea fie a **25a** sau **25c** cu unul sau doi echivalenți respectiv ai clorurii de propionil în condiții de bază (de exemplu hidroxid de sodiu) se obține molecula **25b** sau **25d**.

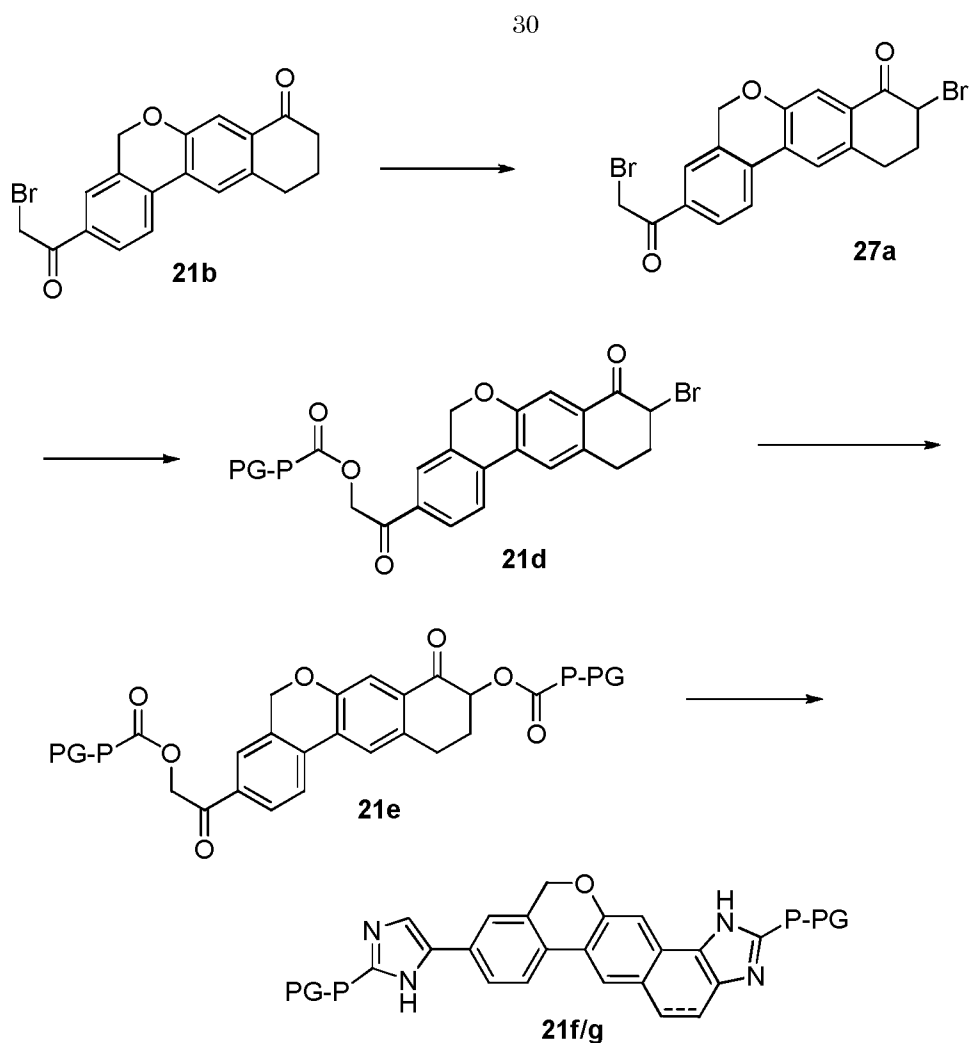
15

Schema 26. Sinteze reprezentativă a E-V-C(=O)-P-R și R¹-P-R



- 5 Schema 26 prezintă o sinteză generală a unei molecule a invenției **E-V-C(=O)-P-R** și a unei molecule a invenției **R¹-P-R** în care, în scopuri ilustrative, R reprezintă un haloimidazol. Prin tratarea aldehidei **26a** cu glioxal în prezența hidroxidului de amoniu se obține imidazolul **26b**. Prin tratarea fie cu N-bromosuccinamidă sau iod se obține haloimidazolul corespunzător **26c** și **26d**, respectiv. Separarea de la compusul bis-halogenat corespunzător poate fi realizată prin HPLC preparativă. Transformarea bis-haloimidazolului în mono-haloimidazol poate fi, de asemenea, realizată prin încălzire în prezența sulfitului de sodiu. Funcționalizarea ulterioară a grupei P poate fi realizată după înlăturarea grupei protectoare și cuplarea cu un acid adecvat (E-V-C(=O)-OH).
- 10

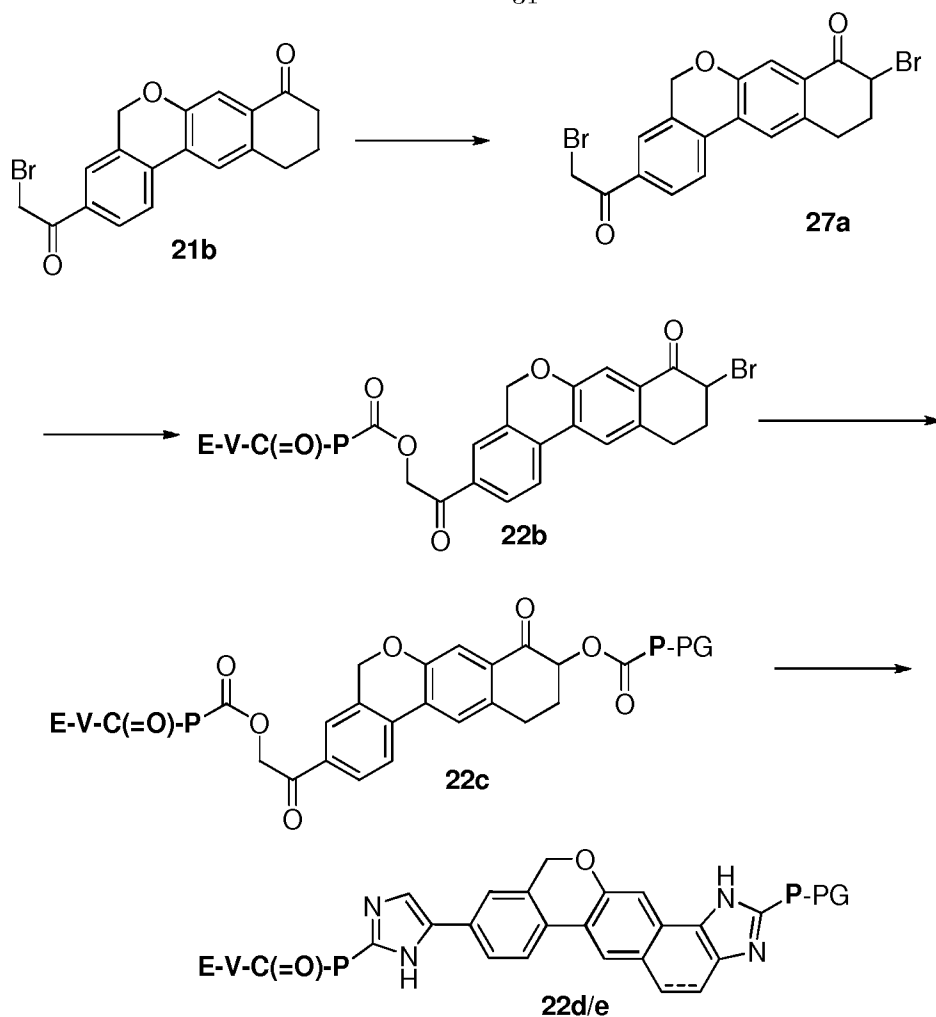
Schema 27. Sinteza reprezentativă a R¹-P-W-P-R²



- 5 Schema 27 prezintă o sinteză generală alternativă a unui intermediar al invenției **R¹-P-W-P-R²** în care, în scopuri ilustrative, R¹ și R² sunt grupe protectoare independente și W reprezintă o unitate cu două cicluri aromatice construite printr-o ciclizare mediată a unui metal de tranziție. Prin bromurarea **21b** cu un agent de bromurare (adică tribromură de piridiniu) se obține dibromura **27a**. Deplasarea bromurii primare este urmată apoi de adăugarea unui acid în condiții de bază (de exemplu K₂CO₃) pentru a obține **21d**. Conversia în **21f** sau **21g** poate fi realizată în conformitate cu metodele descrise în Schema 21.

Schema 28. Sinteza reprezentativă a E-V-C(=O)-P-W-P-R

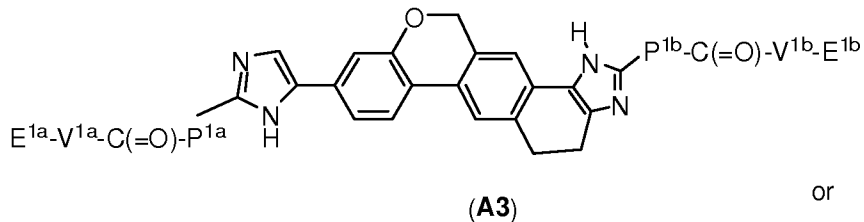
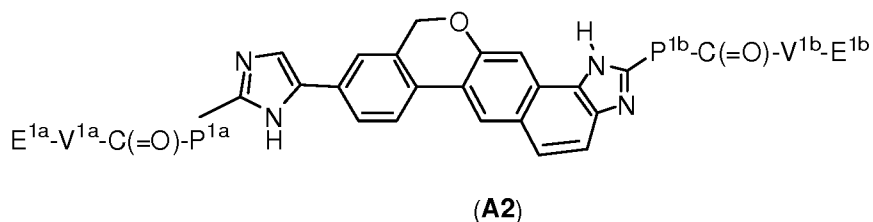
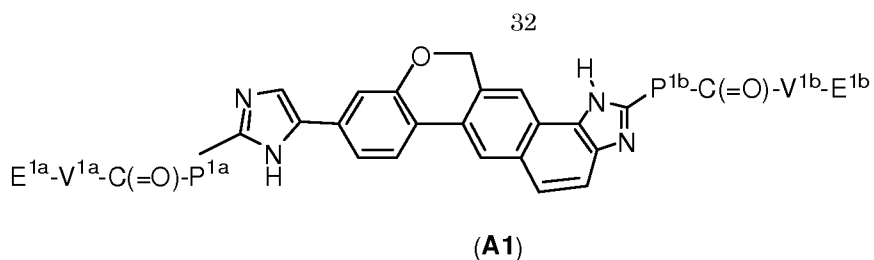
31



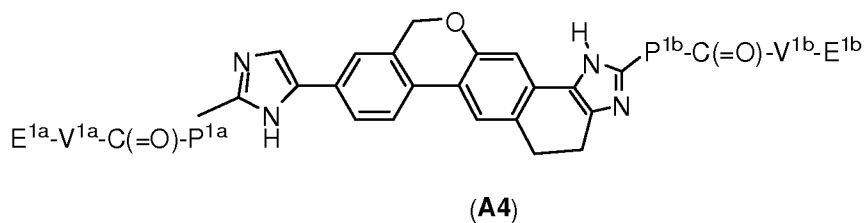
Schema 28 prezintă o sinteză alternativă generală a unui intermediar al invenției **E-V-C(=O)-P-W-P-R** în care, în scopuri ilustrative, R reprezintă o grupă protectoare și W reprezintă o unitate cu două cicluri aromatice. Prin bromurarea **21b** cu un agent de bromurare (adică tribromură de piridiniu) se obține dibromura **27a**. Deplasarea bromurii primare este precedată apoi de adăugarea unui acid în condiții de bază (de exemplu K_2CO_3) pentru a se obține **22d**. Transformarea în **22d** sau **22e** poate fi realizată în conformitate cu metodele descrise în Schema 22.

Variante de realizare specifice

Intr-o variantă de realizare invenția prevede un compus care are formula:

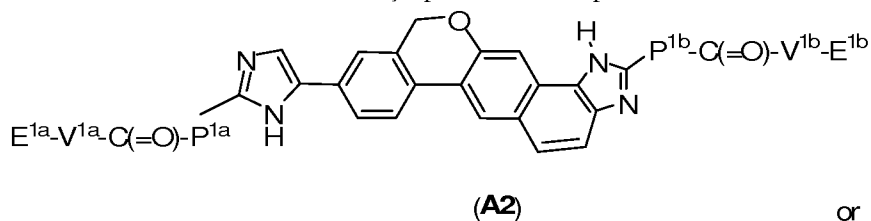


or

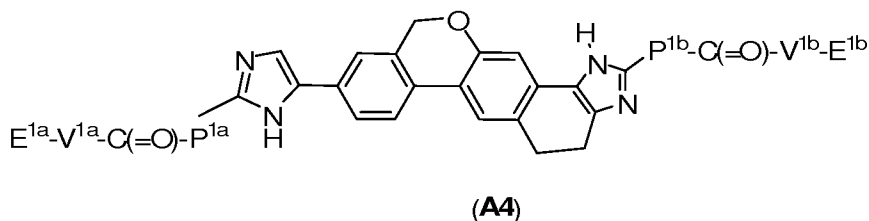


5 în care ciclul imidazolic prezentat în formula A1, A2, A3 și A4 este opțional substituit cu una sau mai multe grupe alese independent dintre halo, haloalchil, ciano sau alchil; sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un promedicament al acestuia.

Intr-o variantă de realizare invenția prevede un compus care are formula:



or



10 în care ciclul imidazolic prezentat în formula A2 și A4 este opțional substituit cu una sau mai multe grupe alese independent dintre halo, haloalchil, ciano sau alchil; sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un promedicament al acestuia.

Intr-o variantă de realizare cel puțin una dintre E¹ᵃ și E¹ᵇ reprezintă -N(H)(alcoxycarbonil).

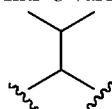
Intr-o variantă de realizare cel puțin una dintre E^{1a} și E^{1B} reprezintă $-N(H)C(=O)OMe$.
 Intr-o variantă de realizare atât E^{1a} cât și E^{1B} reprezintă $-N(H)C(=O)OMe$.

Intr-o variantă de realizare cel puțin una dintre E^{1a} și E^{1B} reprezintă $-N(H)(cicloalchilcarbonil)$ sau $-N(H)(cicloalchiloxycarbonil)$.

5 Intr-o variantă de realizare cel puțin una dintre E^{1a} și E^{1B} reprezintă ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopropiloxycarbonilamino sau ciclobutiloxycarbonilamino.

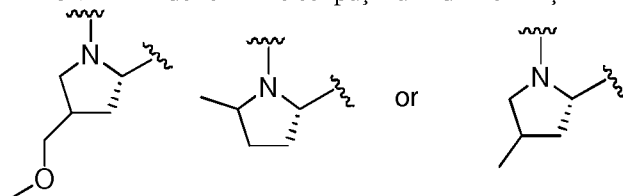
Intr-o variantă de realizare E^{1a} și E^{1B} reprezintă fiecare independent, selectate dintre ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopropiloxycarbonilamino sau metoxycarbonilamino.

10 Intr-o variantă de realizare cel puțin una dintre V^{1a} și V^{1b} reprezintă:



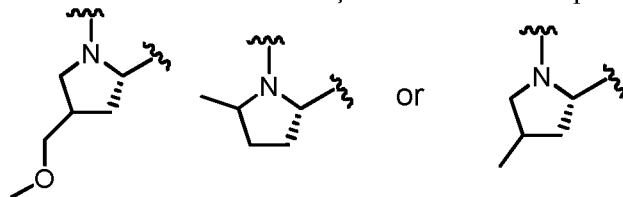
Intr-o variantă de realizare $E^{1a}-V^{1a}$ luate împreună reprezintă R^{9a} sau în care $E^{1B}-V^{1b}$ luate împreună reprezintă R^{9b} .

Intr-o variantă de realizare cel puțin una dintre P^{1a} și P^{1b} este selectat dintre:

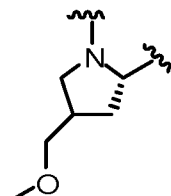


15

Intr-o variantă de realizare P^{1a} și P^{1b} sunt fiecare independent selectate dintre:

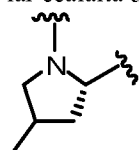


Intr-o variantă de realizare una dintre P^{1a} și P^{1b} reprezintă:

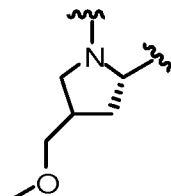


20

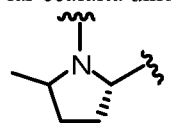
iar cealaltă dintre P^{1a} și P^{1b} reprezintă:



Intr-o variantă de realizare una dintre P^{1a} și P^{1b} reprezintă:

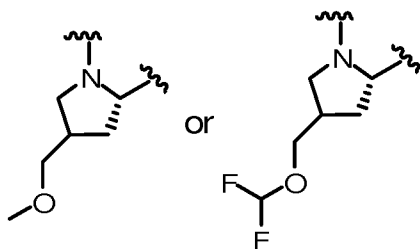


iar cealaltă dintre P^{1a} și P^{1b} reprezintă:

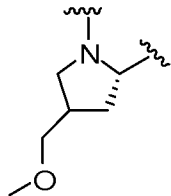


25

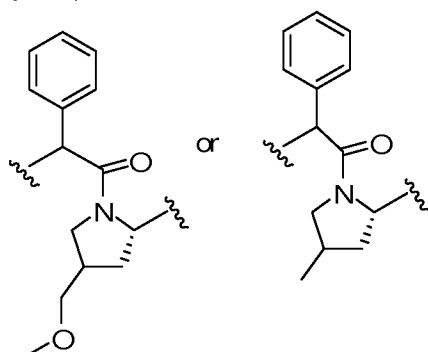
Intr-o variantă de realizare cel puțin una dintre P^{1a} și P^{1b} reprezintă:



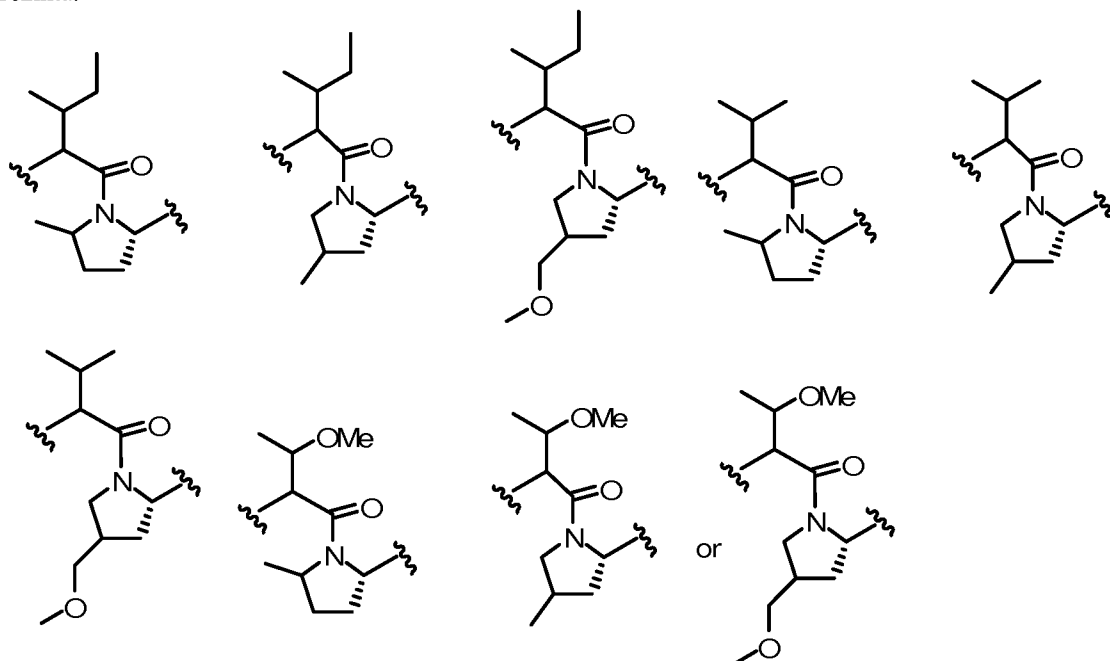
Intr-o variantă de realizare cel puțin una dintre P^{1a} și P^{1b} reprezintă:



5 Intr-o variantă de realizare cel puțin una dintre $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ și $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ reprezintă:



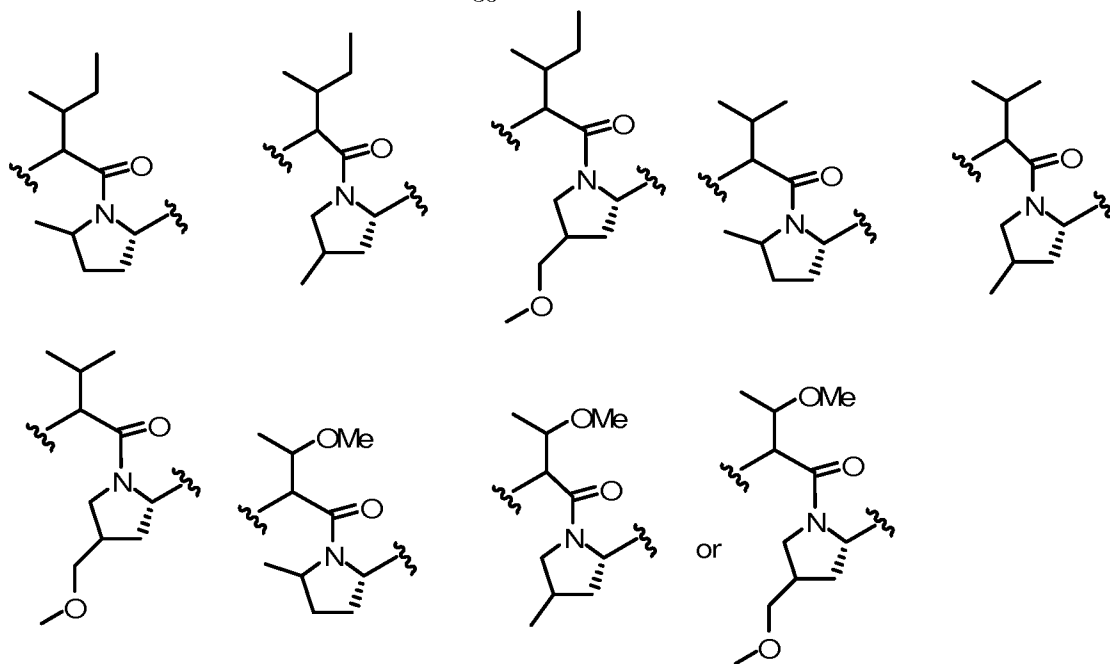
Intr-o variantă de realizare cel puțin una dintre $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ și $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ reprezintă:



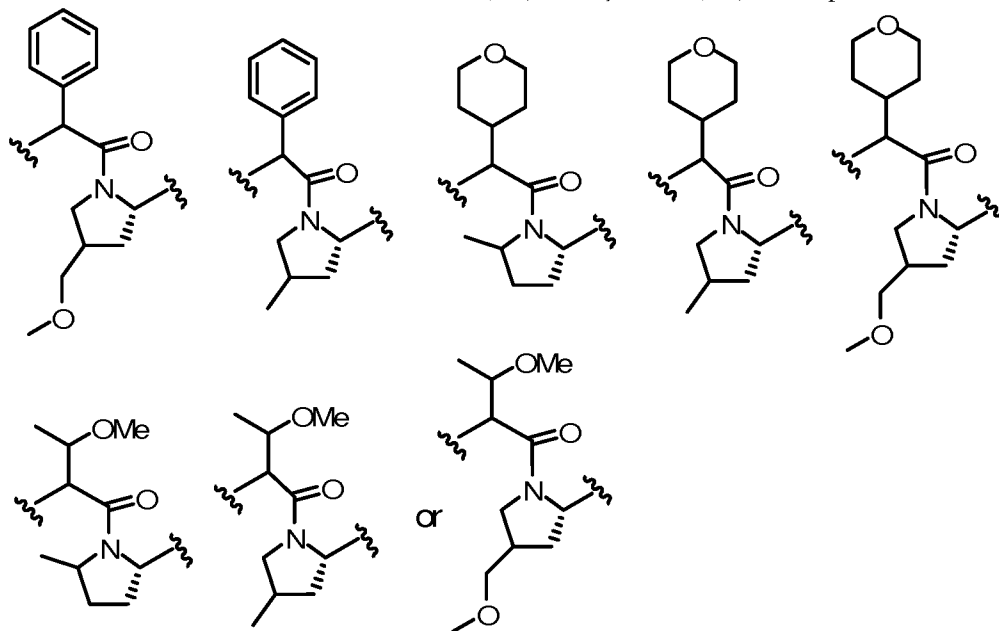
10

Intr-o variantă de realizare atât $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ cât și $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ sunt independent selectate dintre:

35

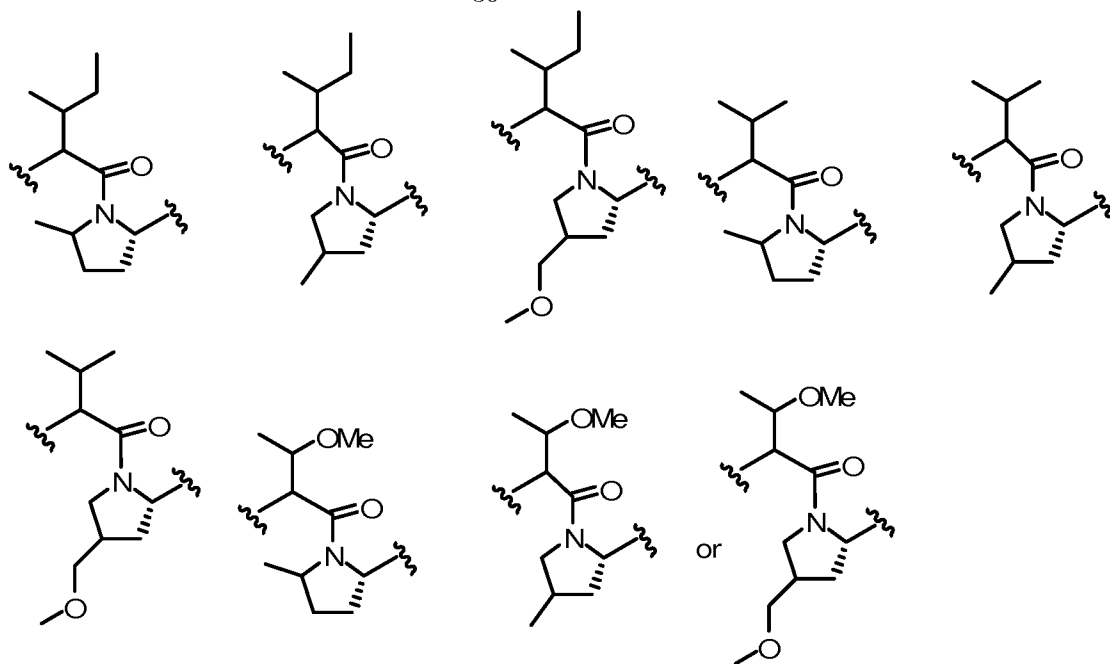


Intr-o variantă de realizare una dintre $V^{1a}-C(=O)-P^{1a}$ – și $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}$ - reprezintă:

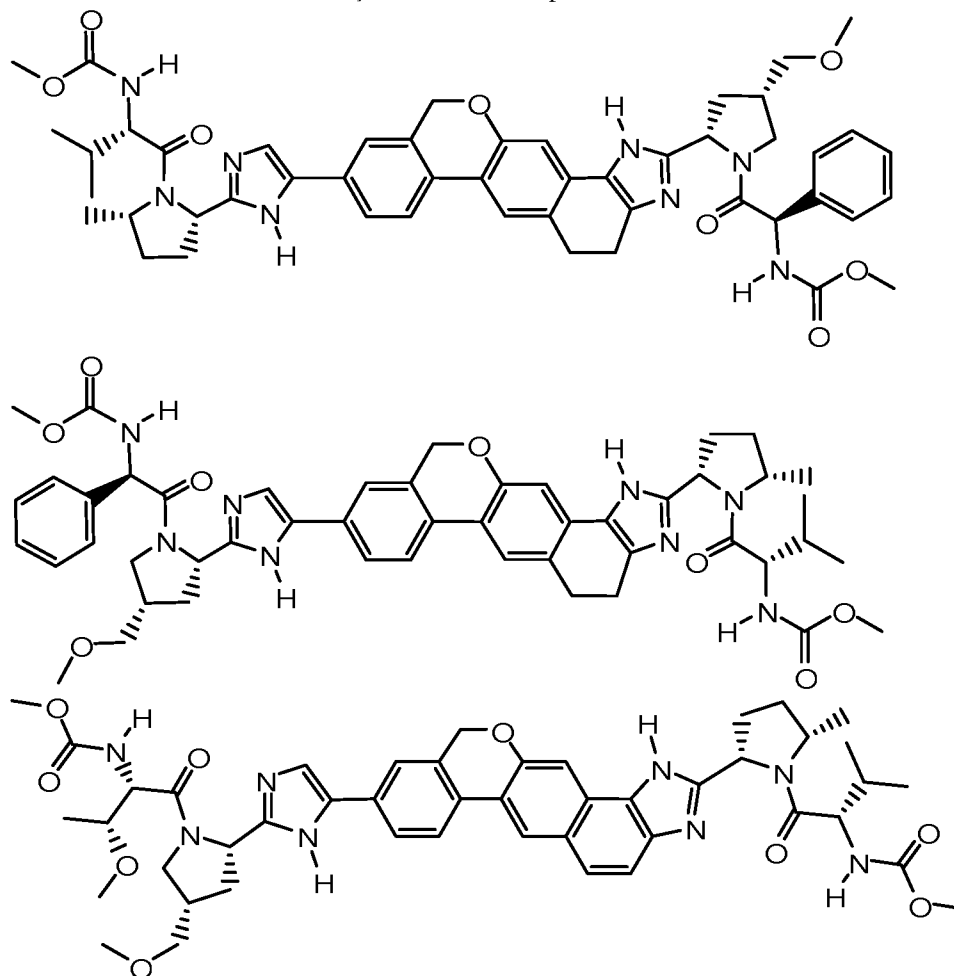


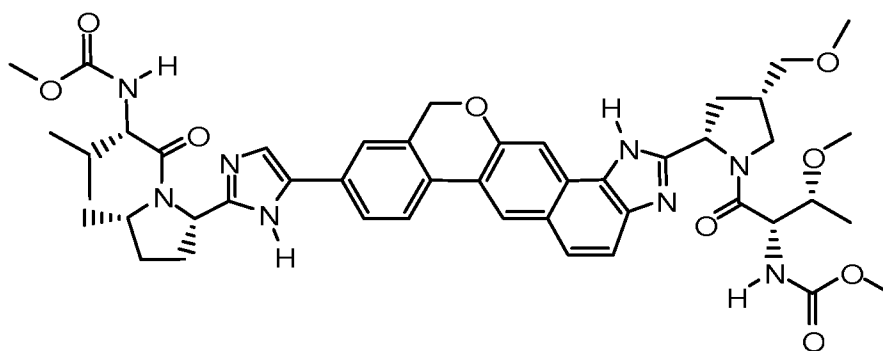
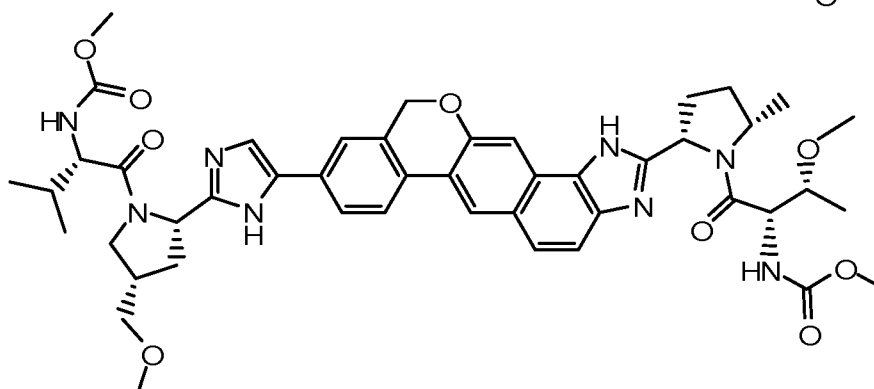
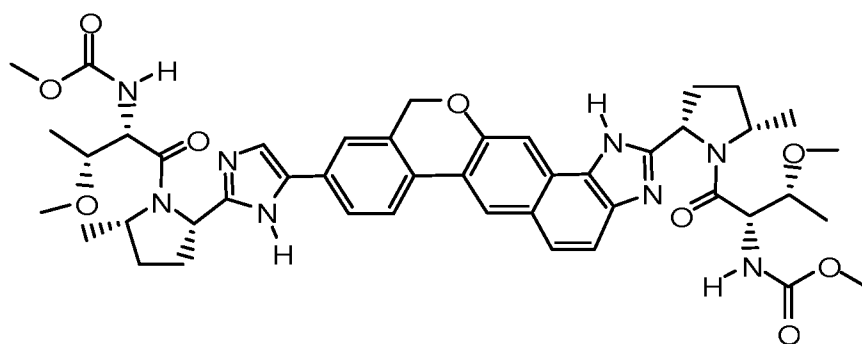
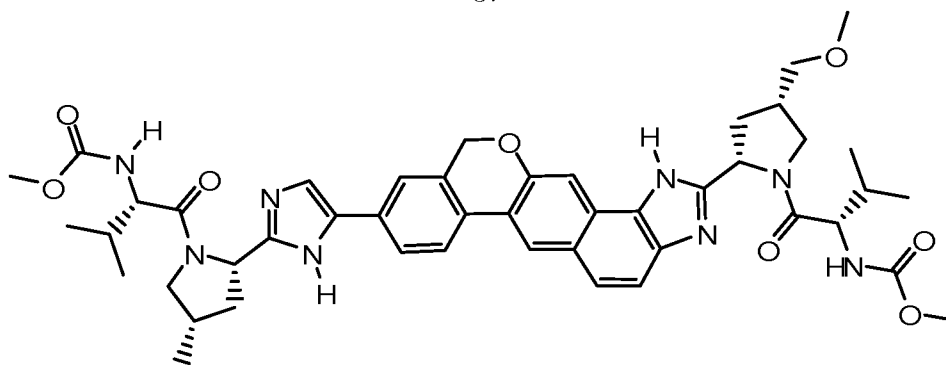
5

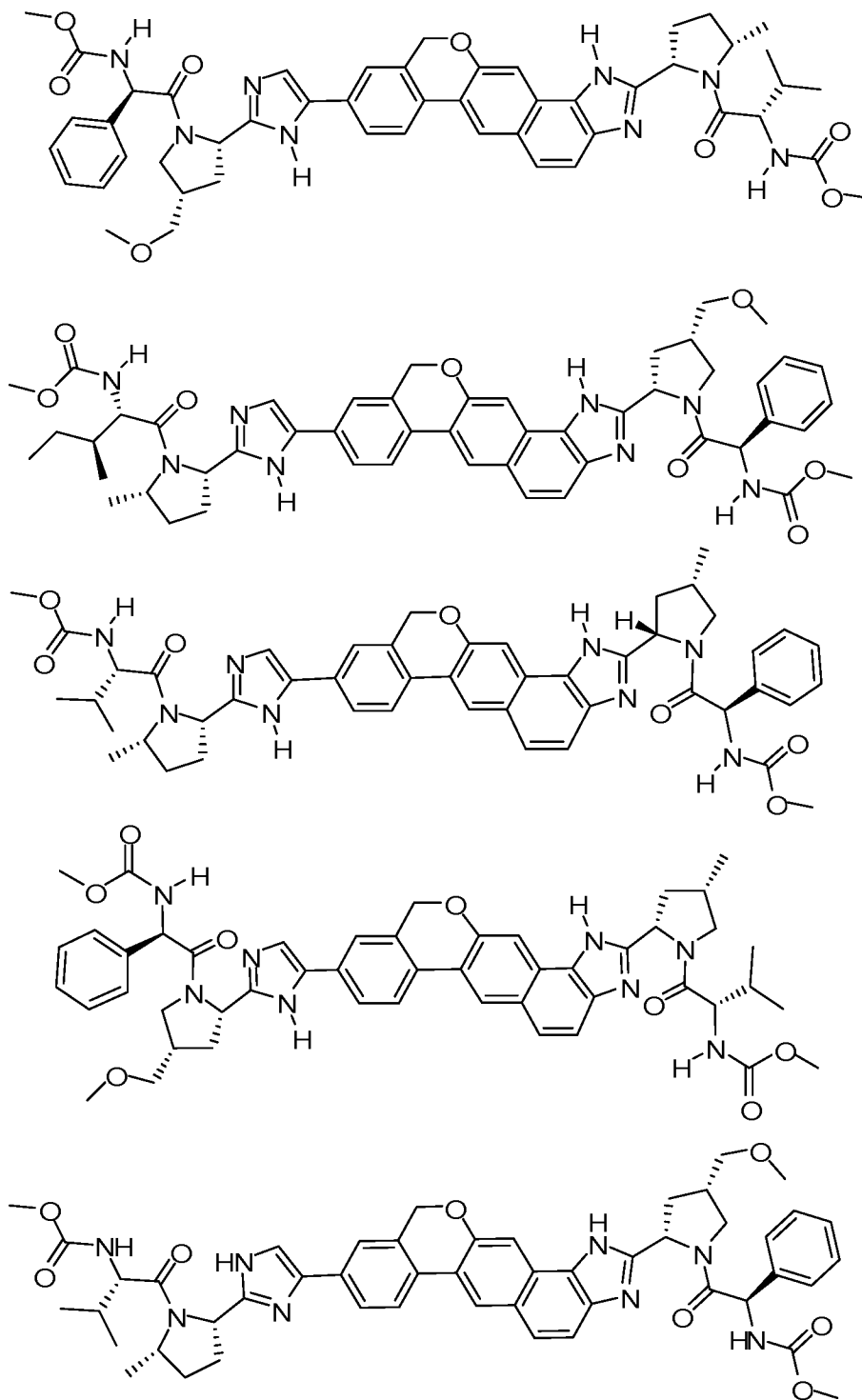
iar cealaltă dintre $V^{1a}-C(=O)-P^{1a}$ – și $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}$ - reprezintă:

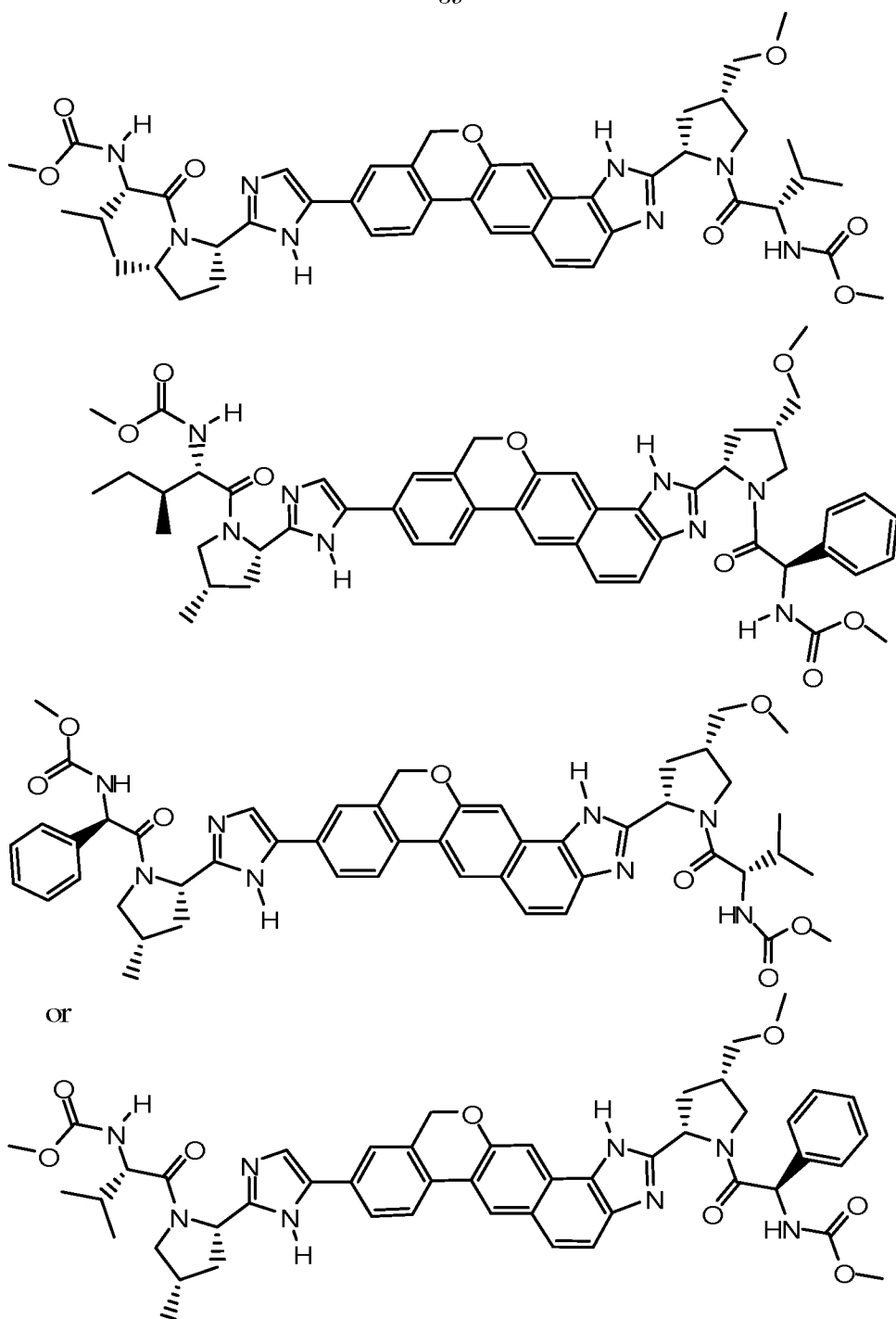


Intr-o variantă de realizare invenția descrie un compus cu formula:



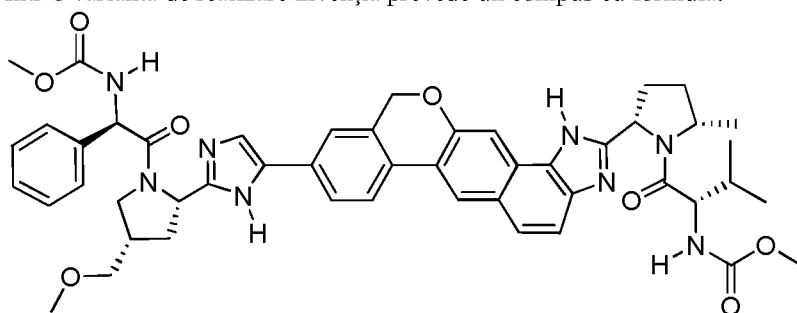






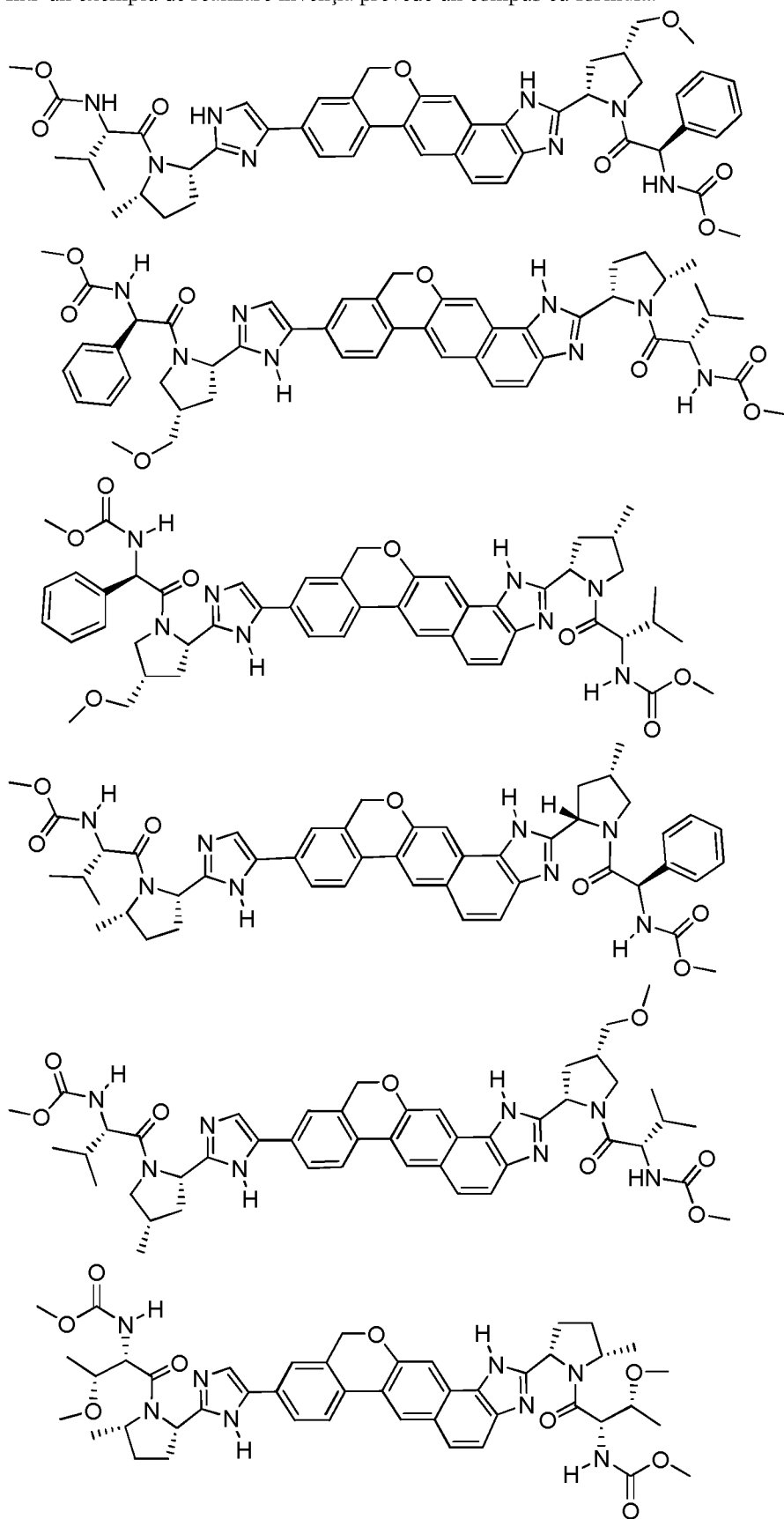
5

sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un promedicament al acestuia.
 Intr-o variantă de realizare invenția prevede un compus cu formula:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un promedicament al acestuia.

Intr-un exemplu de realizare invenția prevede un compus cu formula:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un promedicament al acestuia.

Invenția este în continuare ilustrată prin următoarele Exemple nelimitative. Următoarele abrevieri sunt folosite în descrierea invenției, inclusiv în Exemple.

(aq)	Apos	
(g)	Gazos	
(s)	Solid	
°C	Grade Celsius	
Ac	Acetat	
ACN	Acetonitril	
apprx	Approximativ	
Bis-pinB/(Bpin) ₂ /(pinB) ₂	Bis(pinacolato)dibor	
BOC/Boc	tert-Butoxicarbonil	
calc'd	Calculat	
CC ₅₀	50% Concentrație a citotoxicității	
COMU	1-[(1-(Ciano-2-etoxi-2-oxoetilideneaminoxid)dimetilaminomorfolino)]	uroniu
	hexafluorofosfat	
d	Dublet	
dba	dibenzalacetona	
DCM	Diclorometan	
dd	Dublet de dublete	
ddd	Dublet de dublet de dublete	
DIPEA/DIEA	N,N-Diizopropiletilamină	
DMA	N,N-Dimetilacetamidă	
DMAP	4-Dimetilaminopiridină	
DME	Dimetoxietan	
DMEM	Mediul esențial minimal al lui Eagle	
DMF	Dimetilformamidă	
DMSO/dmso	Dimetilsulfoxidă	
dppf	1,1'-bis(difenilfosfanil) ferocen	
dt	Dublet de triplete	
CE ₅₀	Semiconcentrație maximală efectivă	
IEP	Ionizare prin electropulverizare	
Et	Etil	
ext.	Externă	
SFB	Ser fetal bovin	
g	Gram	
HATU	2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametil	uroniu
	hexafluorofosfat Metanaminiu	
HPLC	Cromatografie în fază lichidă de înaltă performanță	
hr/h	Oră	
Hz	Herț	
J	Constantă de cuplare (legătură)	
SMCL	Spectrometrie de masă a cromatografiei în fază lichidă	
M	Molar	
m	Multiplu	
m/z	Masă pentru încărcare	
M+	Punct material	
Me	Metil	
mg	Miligram	
MHz	Megaherț	
min	Minută	
mL	Mililitru	
mmol	Milimol	
Moc	Metoxicarbonil	
MS	Spectrometrie de masă	
MTBE	Metil tert-butil eter	
N	Normal	
NADPH	Nicotinamidă adenină dinucleotidă fosfat	
NBS	N-Bromosuccinimidă	
NMM	N-Metilmorfolină	

RMN	Rezonanță magnetică nucleară
o/n	Peste noapte
Papp	Permeabilitate aparentă
PBS	Sistem tampon fosfatic
Pd/C	Paladiu pe carbon
F	Fenil
Fg/FGli	Fenilglicină
Piv	Pivalat
Pro	Prolină
pir	Piridină
cv	Cvartet
cvd	Cvartet de dublete
cant	Cantitativ
cvint	Cvintet
tc/TC	Temperatura camerei
s	Singlet
SFos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil
t	Triplet
t-Bu	tert-Butil
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametil-piperidină-1-il)oxil
Tf	Trifluorometansulfonat
ATF	Acid trifluoroacetic
THF	Tetrahidrofuran
Tr	Treonină
CSS	Cromatografie în strat subțire
tol.	Toluen
UV	Ultraviolet
Val	Valină
w/v	Greutate per volum
w/w	Greutate per greutate
X-Fos/XPOS/Xfos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil
δ	Deplasare chimică
μg	Microgram
μL	Microlitru

EXAMPLE

5

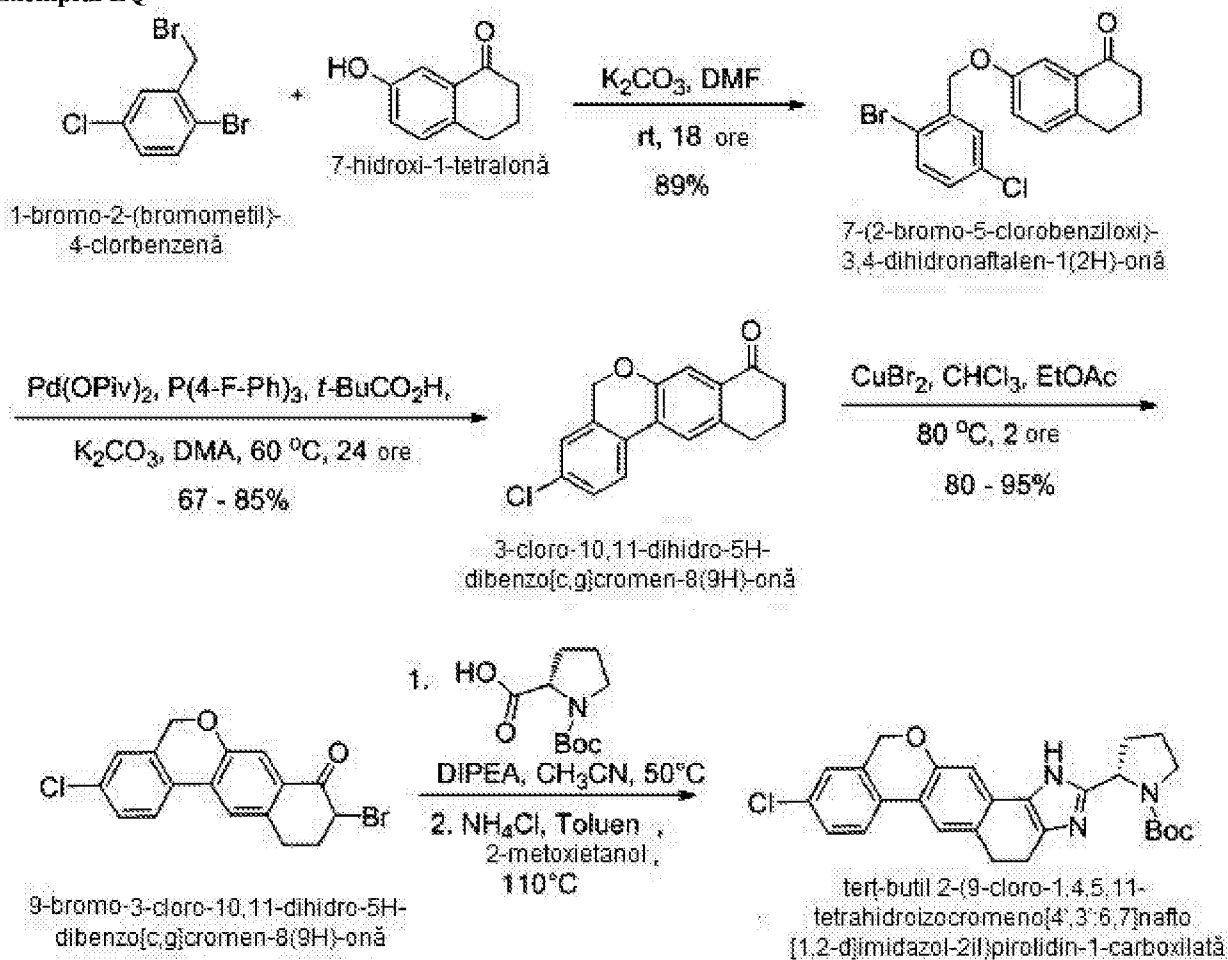
10

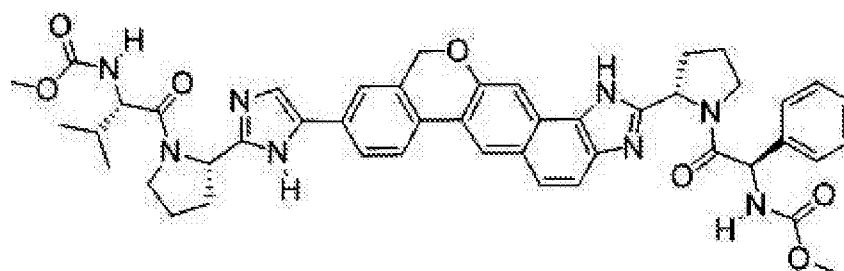
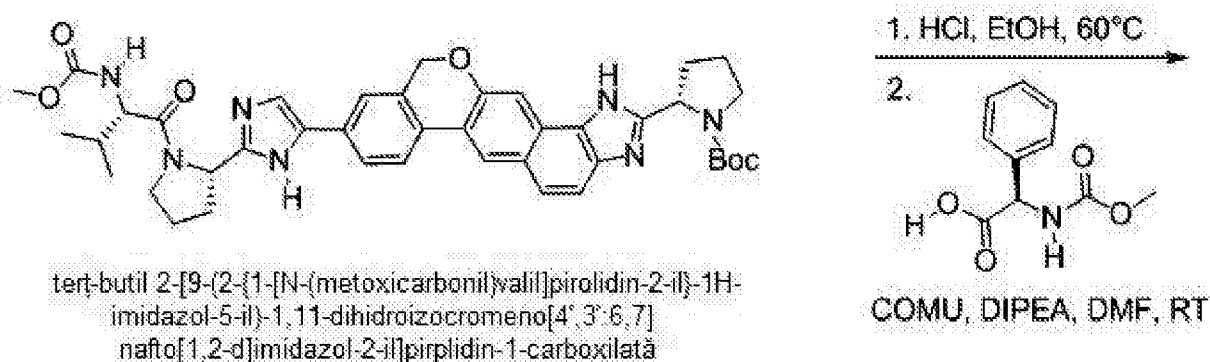
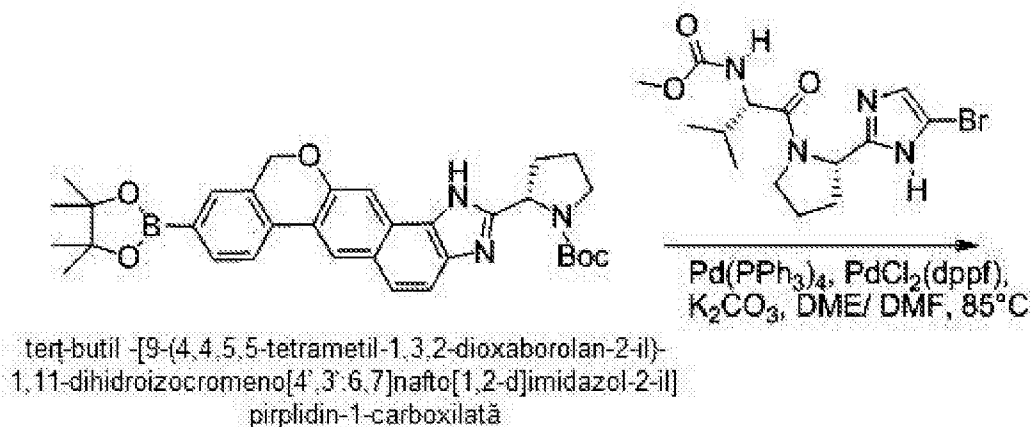
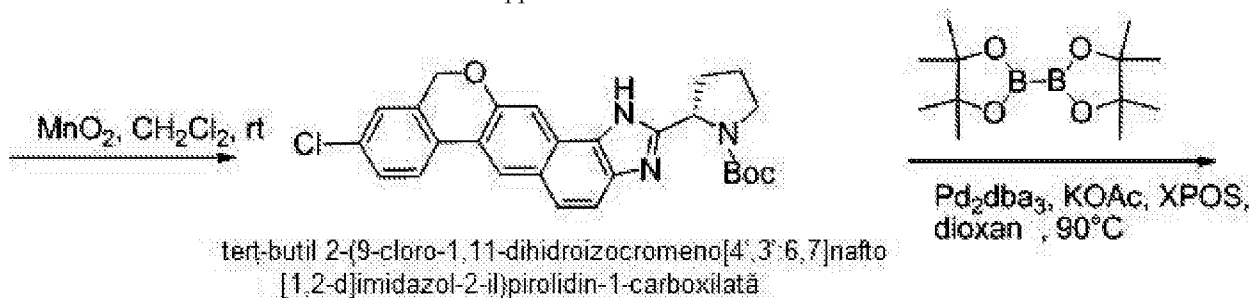
15

20

25

Exemplul LQ





acidul 1-(2-[5-[2-(1-[(metoxycarbonil)amino](fenil)acetil]pirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamic

7-(2-bromo-5-clorbenziloxi)-3,4-dihidro-naftalen-1(2H)-ona

La o soluție agitată de 7-hidroxi-1-tetralonă (13,9 g, 85,7 mmol) și 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorbenzen (25,6 g, 90,0 mmol) în dimetilformamidă (850 mL) se adaugă carbonat de potasiu

(24 g, 172 mmol). Produsul reacției se agită în atmosferă de argon, timp de 18 ore, apoi se diluează cu acetat de etil (1 L). Straturile organice se spală de trei ori cu apă și o dată cu soluție salină. Stratul organic se usucă apoi cu sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează. La uleiul rezultat se adaugă metanol (500 mL) și suspensia se agită timp de treizeci de minute. 7-(2-bromo-5-clorobenziloxi)-3,4-dihidro-naftalen-1(2H)-ona (27,8 g, randamentul este de 89%) se izolează prin filtrare.

3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c, g]cromeno-8(9H)-ona

Intr-un flacon de 1 L conținând pivalat de paladiu(II) (1,18 g, 3,8 mmol), tri(4-fluorofenil)fosfină (1,20 g, 3,8 mmol), acid pivalic (2,33 g, 22,8 mmol) și carbonat de potasiu (31,8 g, 228 mmol) se adaugă o soluție de 7-(2-bromo-5-clorobenziloxi)-3,4-dihidro-naftalenă-1(2H)-onă (27,8 g, 76,2 mmol) în dimetiacetamidă (380 mL). Flaconul se evacuează și se umple din nou cu argon de 5 ori și apoi se agită în atmosferă de argon la temperatura de 60°C timp de 24 ore. Produsul reacției se răcește la temperatura camerei și se diluează cu MTBE și apă. Amestecul bifazic rezultat se agită timp de 3 ore și se filtrează prin Celită, apoi se clătește cu MTBE. Stratul organic al filtratului se separă și apoi se spală de două ori cu apă și o dată cu soluție salină. Straturile organice se usucă apoi cu sulfat de magneziu, se filtrează, se concentrează și se purifică prin cromatografie rapidă pe coloană (Hexani/DCM) pentru a obține 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c, g]cromeno-8(9H)-ona (14,4 g, randamentul este de 67%) sub forma unui solid alb-cenușiu.

9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c, g]cromeno-8(9H)-ona

La un amestec de 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c, g]cromeno-8(9H)-onă (14,8 g, 52 mmol) în cloroform (50 mL) și acetat de etil (50 mL) se adaugă bromură cupru(II) (24,3 g, 104 mmol). Produsul reacției se încălzește până la temperatura de 80°C timp de 2 ore și apoi se răcește la temperatura camerei. Amestecul se diluează cu diclormetan și se spală de două ori cu o soluție 5:1 de clorură de sodiu saturată apoasă și hidroxid de amoniu apos (~ 38%), și se spală o dată cu apă. Stratul organic se usucă cu sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează pentru a se obține 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c, g]cromeno-8(9H)-ona (18,5 g, randamentul este de > 95 %); puritatea de > 95%.

Notă: Această reacție nu întotdeauna este curată. Uneori există o supra-bromurare, iar uneori există materie primă semnificativă. Aceste impurități pot fi îndepărtate prin cromatografie rapidă pe coloană.

tert-Butil 2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de acid (1R)-2-(tert-butoxicarbonil)ciclopentancarboxilic (10,17 g, 47,25 mmol) și 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromeno-8(9H)-onă (5,7 mg, 15,7 mmol) în acetonitril (50 mL) se adaugă diizopropiletilamină (11,11 mL, 64 mmol). Produsul reacției se agită la temperatura de 50°C timp de 4 ore și apoi se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (MgSO₄) și se concentrează. Reziduul brut rezultat se purifică prin cromatografie rapidă obținându-se (2S)-1-tert-butil 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-nafto[c, g]cromen-9-il)pirolidină-1,2-dicarboxilatul (4,52 g, 58%). La o soluție de (2S)-1-tert-butil 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-6H-nafto [2,3-c]cromen-9-il)pirolidină-1,2-dicarboxilat (3,27 mg, 6,56 mmol) într-un amestec de toluen (11 mL) și 2-metoxietanol (0,7 mL) se adaugă acetat de amoniu (5,06 g, 65,6 mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la 110°C timp de 3 ore, se răcește la temperatura camerei și se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă, obținându-se tert-butil 2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul (1,95 g, 61%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₂₇H₂₈ClN₃O₃: 477.98; observat [M+1]⁺: 478.47

tert-Butil 2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3': 6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de tert-butil 2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3': 6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilat (1,9 g, 3,96 mmol) în diclormetan (35 mL) se adaugă oxid de mangan(IV) (17 g, 198 mmol). Amestecul reacției se agită la temperatura camerei timp de 18 ore, apoi se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă, obținându-se tert-butil 2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3': 6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul (1,52 g, 81%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₂₇H₂₆ClN₃O₃: 475,9; observat [M+1]⁺: 476.45.

tert-Butil 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul

Un amestec degazat de tert-butil 2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilat (1,52 g, 3,17 mmol), bis(pinacolato)bor (1,21 g, 4,75 mmol), acetat de potasiu (934 mg, 9,52 mmol), tris(dibenzilidenacetonă)paladiu (116 mg, 0,13 mmol) și 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil (121 mg, 0,08 mmol) în 1,4-dioxan (16 ml) se încălzește până la temperatura de 90°C timp de 1,5 ore, se răcește la temperatura camerei și se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă, obținându-se

tert-butil 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul (1,7 g, 94%)

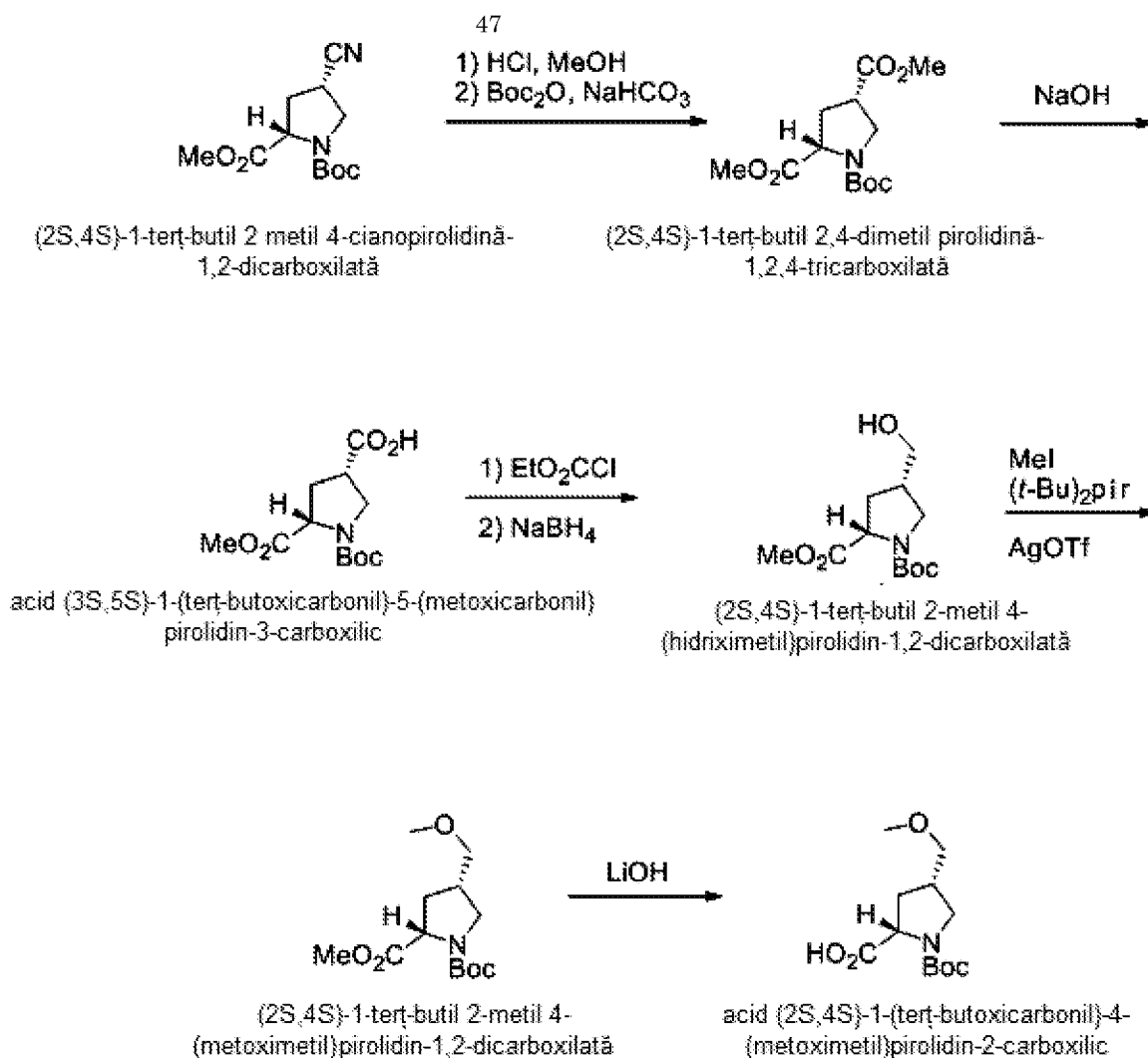
tert-Butil 2-[9-(2-{1-[N-(metoxycarbonil)valil]pirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxylatul

La o soluție de metil (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamat (1,48 g, 3,97 mmol), tert-butil 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (1,88 g, 1,48 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (191 mg, 0,16 mmol) și dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (242 mg, 0,33 mmol) într-un amestec de 1,2-dimetoxietan (37,0 mL) și dimetilformamidă (6 mL) se adaugă o soluție de carbonat de potasiu (2M în apă, 5 mL, 9,93 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește până la temperatura de 85°C în atmosferă de argon, timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă, obținându-se tert-butil 2-[9-(2-{1-[N-(metoxycarbonil)valil]pirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul (1,45 mg, 59%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₁H₄₇N₇O₆ 733.86; observat [M+1]⁺: 734.87.

Acidul [1-(2-{5-[2-(1-{[(Metoxycarbonil)amino](fenil)acetil]pirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamic

O soluție de tert-butil 2-[9-(2-{1-[N-(metoxycarbonil)valil]pirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (462 mg, 0,63 mmol), etanol (6 mL) și acid clorhidric concentrat (2 mL) se încălzește până la temperatura de 60°C timp de 1 oră. Produsul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (6 mL). Soluția dată se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (172 mg, 0,82 mmol) și COMU (311 mg, 0,73 mmol) în DMF (6 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (330 μL, 1,89 mmol). După agitare timp de 18 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază reversibilă (Gemini, între 15 și 45% ACN/H₂O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului se liofilizează pentru a obține acidul [1-(2-{5-[2-(1-{[(metoxycarbonil)amino](fenil)acetil]pirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamic (231 mg, 45%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₆H₄₈N₈O₇: 824.92; observat [M+1]⁺: 826.00

Exemplul LR



(2S,4S)-1-tert-butyl 2,4-dimetilpirolidină-1,2,4-tricarboxilatul

La o soluție de (2S,4S)-1-tert-butyl-2-metil-4-cianopirolidină-1,2-dicarboxilat (9,0 g, 35,4 mmol) în MeOH (196 ml) se adaugă HCl (4M în 1,4-dioxan, 100 mL, 403 mmol). Soluția se agită la temperatura camerei timp de 16 ore și se concentrează în vid. Intermediarul brut se dizolvă în acetat de etil (180 mL) și se alcalinizează cu bicarbonat apos (soluție saturată). Se adaugă di-tert-butildicarbonat (8,5 g, 38,9 mmol) și soluția bifazică se agită la temperatura camerei timp de 12 ore. Apoi straturile se separă, iar stratul apos se re-extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se spală cu soluție salină, se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează. Uleiul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel (de la 15% până la 40% la 100% EtOAc/Hexani) pentru a obține (2S,4S)-1-tert-butyl 2,4-dimetilpirolidină-1,2,4-tricarboxilatul (9,56 g, 94%).

Acidul (3S,5S)-1-(tert-butoxicarbonil)-5-(metoxycarbonil)pirolidină-3-carboxilic

La o soluție de (2S,4S)-1-tert-butyl 2,4-dimetil pirolidină-1,2,4-tricarboxilat (9,56 g, 33,3 mmol) în THF (70 mL), la 0°C (temperatură externă, baie de gheață) se adaugă prin picurare NaOH (1N apoasă, 33 mL, 33,3 mmol) timp de 15 min. Soluția se agită la 0°C, timp de 5 ore înainte de acidulare cu HCl (1N). Soluția se extrage cu EtOAc (de 3 ori). Straturile organice combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează. Uleiul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel (de la 2% până la 5% până la 10% MeOH/CH₂Cl₂) pentru a obține acidul (3S,5S)-1-(tert-butoxicarbonil)-5-(metoxycarbonil)pirolidină-3-carboxilic (6,38 g, 70%).

(2S,4S)-1-tert-butyl 2-metil 4-(hidroximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul

La o soluție de acid (3S,5S)-1-(tert-butoxicarbonil)-5-(metoxycarbonil)pirolidină-3-carboxilic (6,38 g, 23,3 mmol) în THF (116 mL), la 0°C (temperatură externă, baie de gheață) se adaugă Et₃N (4,9 mL, 35,0 mmol) și cloroformiat de etil (2,7 mL, 28,0 mmol). Soluția rezultată se agită la 0°C timp de 45 min, timp în care se formează un precipitat alb. Amestecul reacției se filtrează prin celită și se concentrează.

Intermediarul brut se dizolvă în THF (59 ml) și se răcește la 0°C (temperatură externă, baie de gheață). Se adaugă lent NaBH₄ (4,41 g, 116,7 mmol) în H₂O (59 mL) și soluția rezultată se agită la 0°C, timp de 2 ore. Amestecul reacției se diluează cu EtOAc și se spală cu H₂O. Stratul apos se re-extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează. Uleiul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel (de la 42% până la 69% la 100% EtOAc /Hexani) pentru a se obține (2S,4S)-1-tert-butil 2-metil 4-(hidroximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul (3,63 g, 60%).

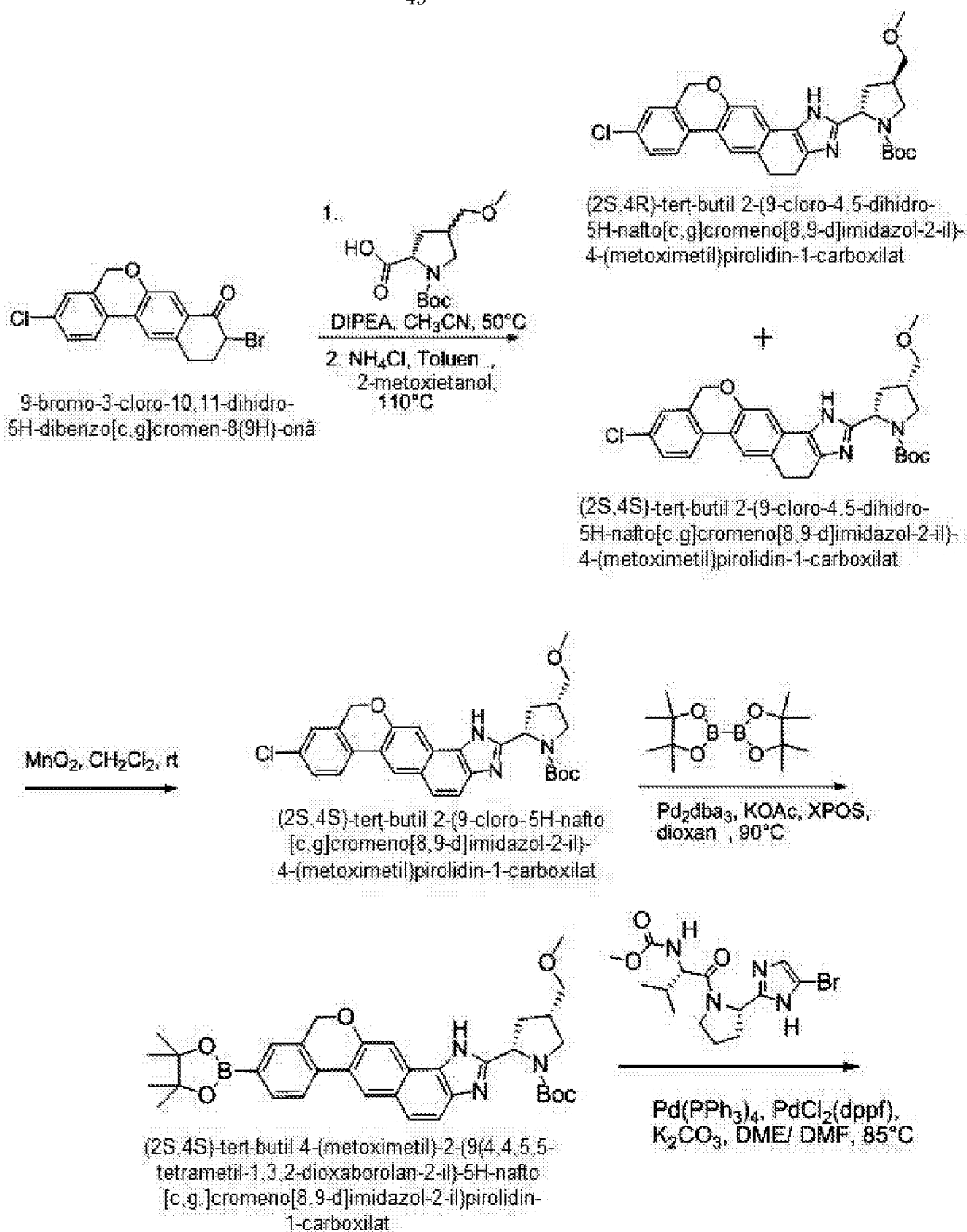
(2S,4S)-1-tert-butil 2-metil 4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul

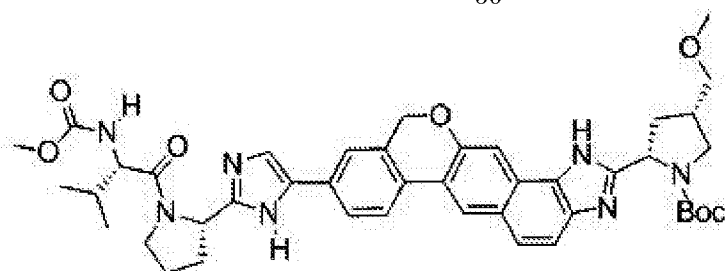
La o soluție de (2S,4S)-1-tert-butil 2-metil 4-(hidroximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilat (2,57 g, 9,9 mmol) în CH₂Cl₂ (50 mL) se adaugă AgOTf (4,07 g, 15,8 mmol) și 2,6-di-tert-butilpiridină (4,4 mL 19,8 mmol). Amestecul reacției se răcește la 0°C (temperatură externă, baie de gheață) și se adaugă lent MeI (0,98 mL, 15,8 mmol). Suspensia rezultată se agită la 0°C timp de 1,5 ore și la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Suspensia se diluează cu CH₂Cl₂ și se filtrează prin celită. Filtratul se concentrează până la uscare, se dizolvă în Et₂O și se spală cu HCl (1N) și soluție salină. Straturile apoase se re-extrag cu Et₂O, iar straturile organice combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează. Uleiul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel (10% până la 75% la 100% EtOAc/Hexani) pentru a obține (2S,4S)-1-tert-butil 2-metil 4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul (2,11 g, 78%). ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ: (amestec de rotameri, raportat principal) 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).

Acidul (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboxylic

La o soluție de (2S,4S)-1-tert-butil 2-metil 4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilat (2,11 g, 7,7 mmol) într-un amestec de THF (38 mL) și MeOH (15 mL) se adaugă LiOH (2,5 M soluție apoasă, 15 mL, 38,6 mmol). Soluția rezultată se agită la temperatura camerei timp de 2 ore și se acidulează cu soluție apoasă de HCl (1N). Produsul dorit se extrage cu CH₂Cl₂ (de 4 ori). Straturile organice se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează pentru a obține acidul (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboxilic (2,0 g, 99%). ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ: (amestec de rotameri, raportat principal) 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).

Exemplul LR-1

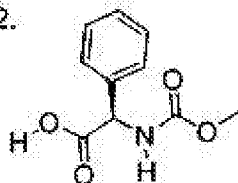




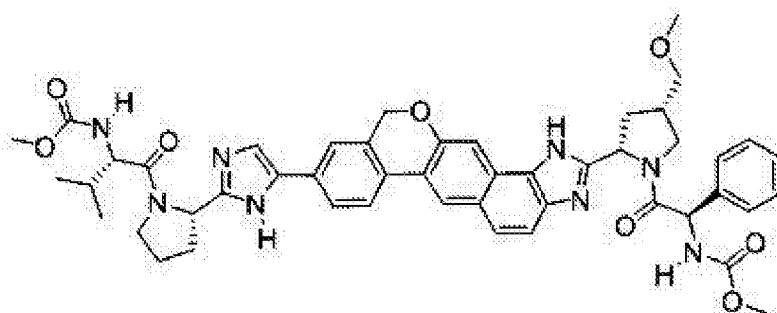
(2S,4S)-tert-butil 2-(9-(2-((S)-2-(metoxycarbonylamino)-3-metilbutanoil)pirolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidin-1-carboxilate

1. HCl, EtOH, 60°C

2.



COMU, DIPEA, DMF, RT



metil {2-[2-{9-[2-(1-{2-[(metoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoil)pirolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamate

(2S,4S)-tert-butil-2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[2,3-c]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul:

- 5 La o soluție de acid ((S)-1-(tert-butoxicarbonyl)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboxilic (5,9 g, 23,1 mmol) și 9-bromo-3-clor-10,11-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno-8(9H)-onă (5,6 mg, 15,4 mmol) în acetonitril (60 mL) se adaugă diizopropiletilamină (5,35 mL, 30,8 mmol). Produsul reacției se agită la 50°C timp de 18 ore și se diluează apoi cu acetat de etil. Fazele organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (MgSO₄) și se concentrează. Reziduul brut rezultat se
- 10 purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține (2S)-1-tert-butil-2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-6H-nafto[2,3-c]cromeno-9-il)-4(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul (5,12 g, 61%). La o soluție de (2S)-1-tert-butil-2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-6H-nafto[2,3-c]cromeno-9-il)-4(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilat (5,11 mg, 9,42 mmol) într-un amestec de toluen (94 mL) și 2-metoxietanol (0,1 mL) se adaugă acetat de amoniu (23,5 g, 304 mmol).
- 15 Amestecul reacției se încălzește până la 110°C timp de 18 ore, se răcește la temperatura camerei și se diluează cu acetat de etil. Fazele organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține (2S,4R)-tert-butil
- 20 2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (1,05g, 21%) and (2S,4S)-tert-butil-2-(9-cloro-4,5-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (2,0 g, 41%) LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₂₉H₃₂ClN₃O₄: 522,0; observat [M+1]⁺: 522,2.

(2S,4S)-tert-butil-2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul

- 25 La o soluție de (2S,4S)-tert-butil-2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (1,99 g, 3,82 mmol) în diclormetan (30 mL) se adaugă oxid de mangan(IV) (10 g, 115 mmol). Amestecul reacției se agită la temperatura camerei timp de 18 ore, se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține (2S,4S)-tert-butil-2-(9-cloro-6H-nafto[2,3-c]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-
- 30 (metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (1,05g, 21%) și (2S,4S)-tert-butil-2-(9-cloro- 4,5-dihidro-

6H-nafto[2,3-c]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (1,64 g, 82%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₂₉H₃₀ClN₃O₄: 520,02; observat [M+1]⁺: 520,97.

(2S,4S)-tert-butil-4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul:

5 Un amestec degazat de - (2S, S)-tert-butil-2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno [8,9-d] imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (649 mg/1.25 mmoli), bis(pinacolato)dibor (635 mg, 2,5 mmol), acetat de potasiu (368 mg, 3,7 mmoli), tris(dibenzilidenacetona)paladiu (46 mg, 0,05 mmol) și 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil (60 mg, 0,12 mmoli) în 1,4-dioxan (7 mL) se încălzește la 90°C timp de 3 ore, se răcește la temperatura camerei și se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține (2S,4S)-tert-butil

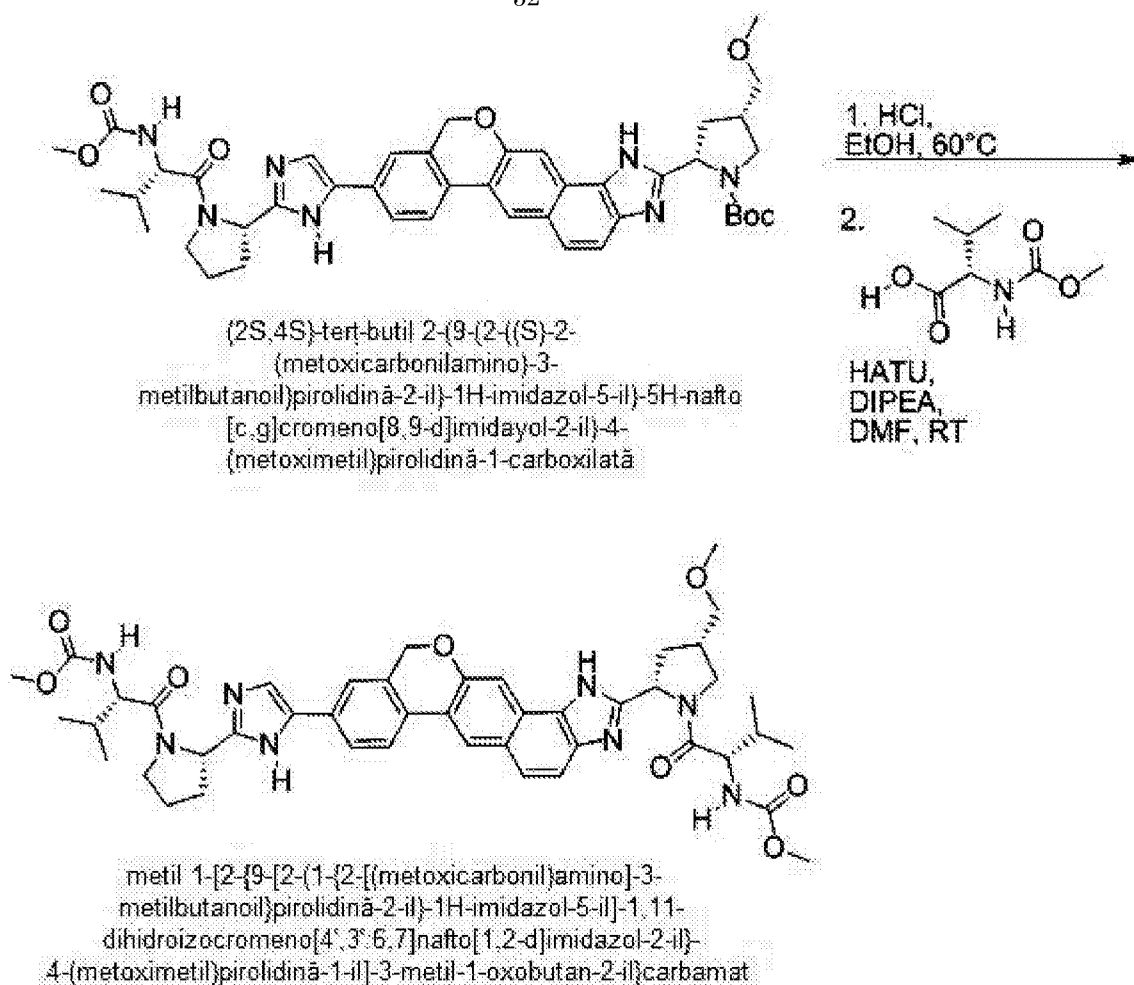
4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul (467 mg, 61%) LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₃₅H₄₂BN₃O₆: 611,54; observat [M+1]⁺: 612,96.

15 **(2S,4S)-tert-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul**
La o soluție de (2S,4S)-tert-butil 4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilat (467 mg, 0,76 mmoli), metil (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbam (342 mg, 0,92 mmoli), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) (44 mg, 0,04 mmol) și dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (56 mg, 0,07 mmol) într-un amestec de 1,2-dimetoxietan (11,0 ml) și dimetilformamidă (1,9 mL) se adaugă o soluție de carbonat de potasiu (2M în apă, 1,15 mL, 2,29 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește la 85°C în atmosferă de argon, timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține (2S,4S)-tert-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno [8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (180 mg, 67%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₃H₅₁N₇O₇: 777,91; observat [M+1]⁺: 778,84.

30 **metil {2-[2-[9-[2-(1-[2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul**

35 O soluție de (2S,4S)-tert-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxiat (196 mg, 0,25 mmol), etanol (3 mL) și acid clorhidric concentrat (1 mL) se încălzește la 60°C timp de 1 oră. Reacția se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (6 mL). Soluția dată se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetic (69 mg, 0,33 mmol) și COMU (124 mg, 0,29 mmol) în DMF (4 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (130 μL, 0,76. După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază reversibilă (Gemeni, între 15 și 45% ACN/H₂O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului au fost liofilizate pentru a obține metil {2-[2-[9-[2-(1-[2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (84 mg, 39%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₈H₅₂N₈O₈: 868,98; observat [M+1]⁺: 870,11

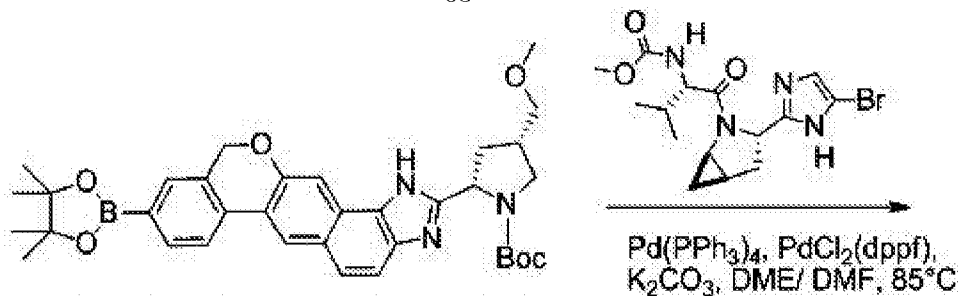
Exemplul LS



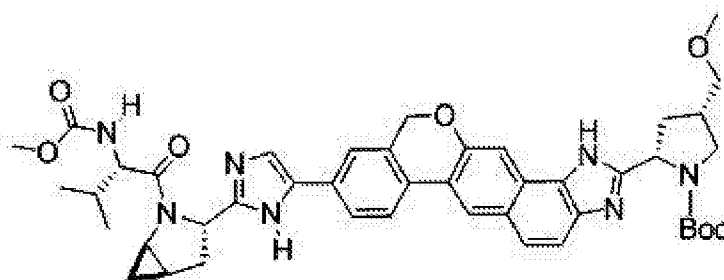
metil 1-[2-{9-[2-(1-{2-[(metoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il}-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

- 5 O soluție de (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (116 mg, 0,15 mmol), etanol (5 mL) și acid clorhidric concentrat (1 mL) se încălzește la 60°C timp de 1 oră. Amestecul reacție se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (10 mL). Această soluție se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid 2-metoxycarbonylamino-3-metilbutiric (38 mg, 0,22 mmol) și HATU (79 mg, 0,21 mmol) în DMF (1,4 ml). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (270 μL, 1,5 mmol). După agitare timp de 18 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază reversibilă (Gemeni, între 15 și 45% ACN/H₂O + 0,1% TFA).
- 15 Frațiunile produsului au fost liofilizate pentru a obține metil 1-[2-{9-[2-(1-{2-[(metoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il}-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (58 mg, 13%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,96; observat [M+1]⁺: 835,70.
- 20

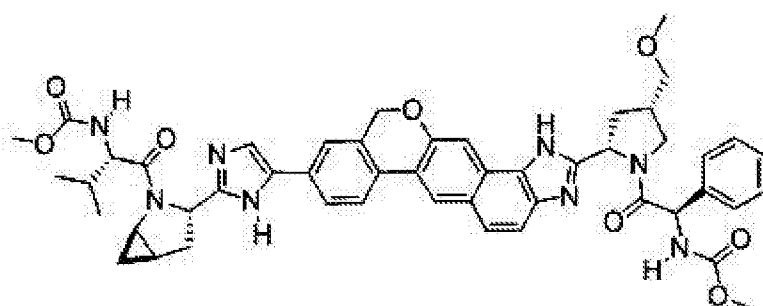
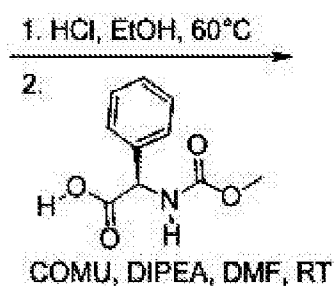
Exemplul LT



(2S,4S)-tert-butil 4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilat



(2S,4S)-tert-butil-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidine-1-carboxilat



metil {2-[2-{9-[2-(2-{[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletii]carbamate

- 5 (2S,4S)-tert-butil-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino) metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidine-1-carboxilatul

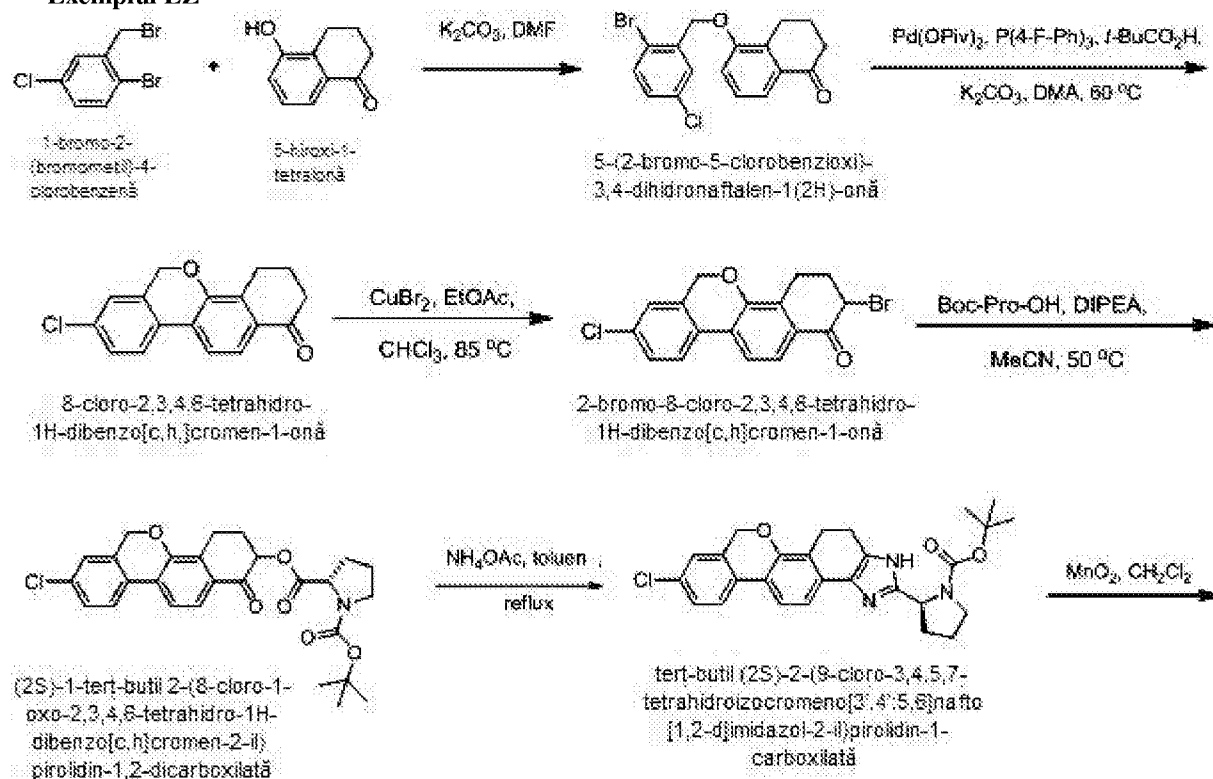
La o soluție de (2S,4S)-tert-butil 4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilat (557 mg, 0,91 mmol), metil (S)-1-((1S,3S,5S)-3-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamate (350 mg, 0,91 mmol) tetrakis(trifenilfosfină)palladiu(0) (53 mg, 0,04 mmol) și dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (67 mg, 0,07 mmol) într-un amestec de 1,2-dimetoxietan (11,0 mL) și dimetilformamidă (1,9 mL) se adaugă o soluție de carbonat de potasiu (2M în apă, 1,37 mL, 2,7 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește până la 85°C în atmosferă de argon timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei,

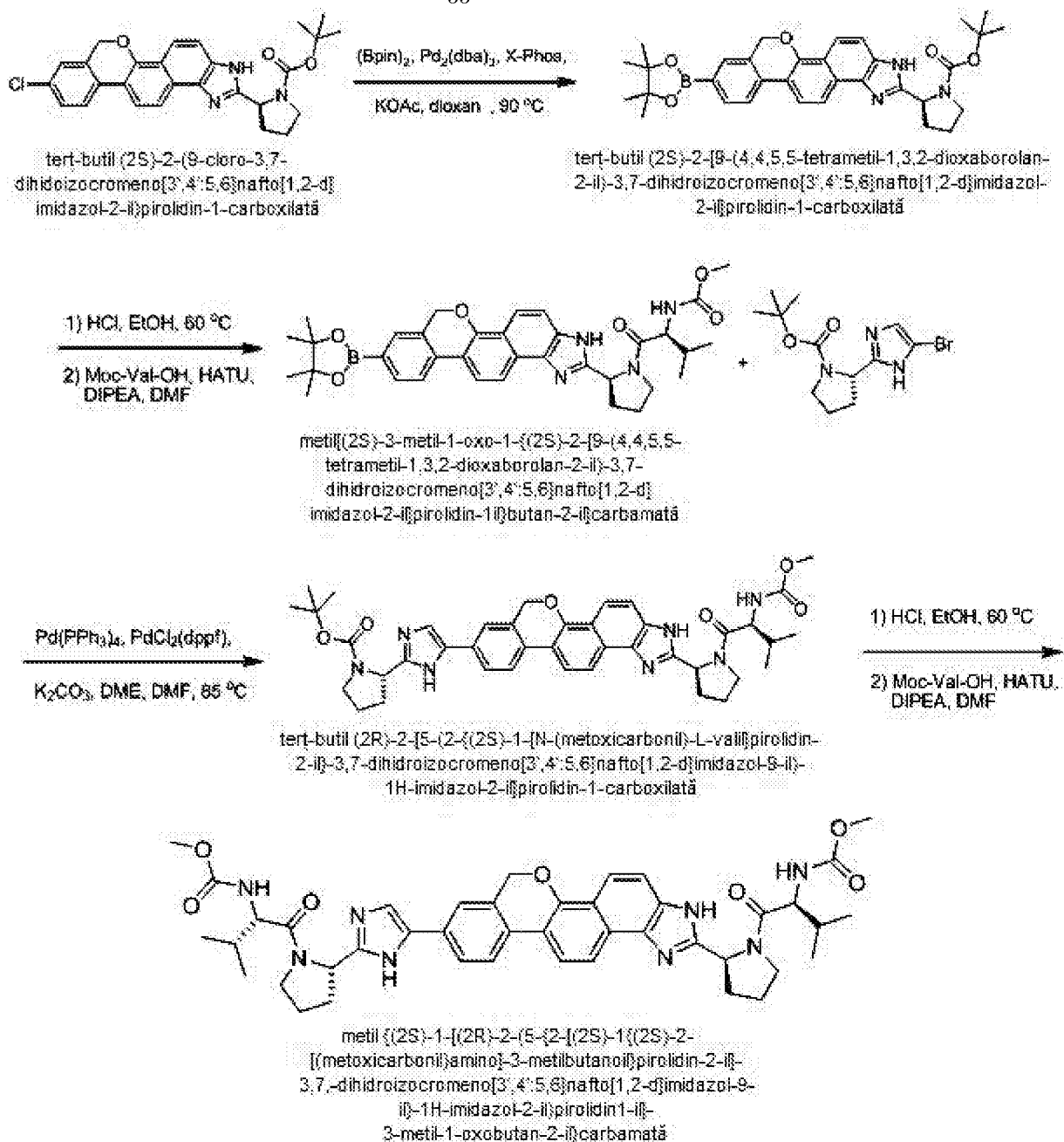
amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține (2S,4S)-tert-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (271 mg, 38%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_7$, 789,92; observat $[\text{M}+1]^+$: 790,76.

metil {2-[2-{9-[2-(2-{[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamate:

O soluție de (2S,4S)-tert-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (196 mg, 0,25 mmoli), etanol (3 mL) și acid clorhidric concentrat (1 mL) se încălzește la 60°C timp de 1 oră. Reacția se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (6 mL). Soluția dată se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (69 mg, 0,33 mmol) și COMU (124 mg, 029 mmol) în DMF (4 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (130 μL , 0,76 mmoli). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na_2SO_4), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază reversibilă (Gemeni, între 15 și 45% ACN/ H_2O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului se liofilizează pentru a obține metil {2-[2-{9-[2-(2-{[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (84 mg, 39%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru $\text{C}_{49}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_8$: 880,99; observat $[\text{M}+1]^+$: 882,09

Exemplul LZ





5-(2-bromo-5-clorobenziloxi)-3,4-dihidronaftalenă-1(2H)-ona

- 5 La o soluție agitată de 5-hidroxi-1-tetralonă (2,0 g, 12,3 mmol) și 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorbenzen (3,6 g, 12,7 mmol) în dimetilformamidă (125 mL) se adaugă carbonat de potasiu (3,5 g, 25,1 mmol). Reacția se agită în atmosferă de argon timp de 1 oră, apoi se diluează cu acetat de etil (1 L). Straturile organice se spală de trei ori cu apă și o dată cu soluție salină. Stratul organic se usucă apoi cu sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează. La uleiul rezultat se adaugă metanol (100 mL) și suspensia se agită timp de treizeci de minute. 5-(2-bromo-5-clorobenziloxi)-3,4-dihidro-naftalenă-1 (2H)-ona (4,25 g, cu un randament de 94%) se izolează prin filtrare.

8-cloro-2,3,4,6-tetrahidro-1H-dibenzo[c,h]cromen-1-ona

- 15 Intr-un flacon ce conține pivalat de paladiu(II) (68 mg, 0,22 mmol), tri-(4-fluorofenil)fosfină (70 mg, 0,22 mmol), acid pivalic (135 mg, 1,3 mmol) și carbonat de potasiu (1,83 g, 13,1 mmol) se adaugă o soluție de 5-(2-bromo-5-clorobenziloxi)-3,4-dihidro-naftalenă-1(2H)-onă (1,61 g, 4,4 mmol) în dimetiacetamidă (23 mL). Flaconul se evacuează și se re-umple cu argon de 5 ori și apoi se agită în atmosferă de argon la 60°C timp de 24 ore. Amestecul reacției se toarnă direct pe o coloană de silicagel și se purifică prin cromatografie rapidă pe coloană (hexani/DCM) pentru a

obține 8-cloro-2,3,4,6-tetrahidro-1*H*-dibenzo[c,h]cromeno-1-ona (1,22 g, cu un randament de 97%) sub forma unui solid alb-cenușiu.

2-bromo-8-cloro-2,3,4,6-tetrahidro-1*H*-dibenzo[c, h]cromen-1-ona

La un amestec de 8-cloro-2,3,4,6-tetrahidro-1*H*-dibenzo[c,h]cromeno-1-onă (2,58 g, 9,1 mmol) în cloroform (9,1 mL) și acetat de etil (9,1 mL) se adaugă bromură de cupru(II) (4,65 g, 19,9 mmol). Reacția se încălzește până la 80°C timp de 5 ore și apoi se răcește la temperatura camerei. Amestecul se diluează cu diclormetan și se spală de două ori cu o soluție 5:1 de clorură de sodiu saturată apoasă și hidroxid de amoniu apos (~ 28%), și se spală o dată cu apă. Stratul organic se usucă cu sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează. Materialul brut se purifică prin cromatografie rapidă pe coloană (hexani/DCM) pentru a obține 2-bromo-8-cloro-2,3,4,6-tetrahidro-1*H*-dibenzo[c,h]cromeno-1-ona (2,45 g, cu un randament de 75%).

(2*S*)-1-tert-butil 2-(8-cloro-1-oxo-2,3,4,6-tetrahidro-1*H*-dibenzo[c,h]cromen-2-il)-pirolidină-1,2-dicarboxilatul

La o soluție de 2-bromo-8-cloro-2,3,4,6-tetrahidro-1*H*-dibenzo[c,h]cromen-1-onă (1,05 g, 2,9 mmol) și Boc-Pro-OH (1,75 g, 8,1 mmol) în acetonitril (9,0 mL) se adaugă diizopropiletilamină (1,5 mL, 8,7 mmol). Soluția se agită în atmosferă de argon la 50°C timp de două ore. Extra Boc-Pro-OH (620 mg, 2,9 mmol) și diizopropiletilamină (0,5 mL, 2,9 mmol) se adaugă și amestecul reacției se agită la 50°C timp de 16 ore. Reacția se răcește la temperatura camerei și se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană, iar produsul de (2*S*)-1-tert-butil 2-(8-cloro-1-oxo-2,3,4,6-tetrahidro-1*H*-dibenzo[c,h]cromen-2-il)pirolidină-1,2-dicarboxilat se izolează ca un amestec de diastereomeri (0,99 g, cu un randament de 69%).

tert-butil(2*S*)-2-(9-cloro-3,4,5,7-tetrahidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de (2*S*)-1-tert-butil 2-(8-cloro-1-oxo-2,3,4,6-tetrahidro-1*H*-dibenzo[c,h]cromen-2-il)-pirolidină-1,2-dicarboxilat (2,2 g, 4,4 mmol) în toluen (40 mL) se adaugă acetat de amoniu (7 g, 91 mmol). Amestecul reacției se refluxează viguros timp de 3 ore, apoi se răcește la temperatura camerei și se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează. Materialul brut se purifică prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a obține tert-butil (2*S*)-2-(9-cloro-3,4,5,7-tetrahidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul (1,13 g, cu un randament de 54%), precum și (2*S*)-1-tert-butil 2-(8-cloro-1-oxo-2,3,4,6-tetrahidro-1*H*-dibenzo[c,h]cromen-2-il)pirolidină-1,2-dicarboxilatul recuperat (0,8 g, 36%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₂₇H₂₈N₃O₃: 477,98; observat [M+]⁺: 478,54.

tert-butil (2*S*)-2-(9-cloro-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de intermediar tert-butil (2*S*)-2-(9-cloro-3,4,5,7-tetrahidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilat (1,43 g, 3,0 mmol) în diclormetan (30 mL) se adaugă oxid de mangan(IV) (15 g, 198 mmol). Amestecul se agită timp de patru ore la temperatura camerei, apoi se filtrează prin celită. MnO₂ se clătește bine cu diclormetan și filtratul total se concentrează pentru a obține tert-butil (2*S*)-2-(9-cloro-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul (1,37 g, cu un randament de 96%). Acest material a fost utilizat fără purificare ulterioară.

tert-butil(2*S*)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de tert-butil (2*S*)-2-(9-cloro-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilat (1,4 g, 2,9 mmol) în dioxan (20 mL) se adaugă bis(pinacolato)dibor (1,5 g, 5,9 mmol), tris(dibenzilidenacetona)dipalladiu (0) (110 mg, 0,12 mmol), X-Phos (145 mg, 0,30 mmol) și acetat de potasiu (870 mg, 8,9 mmol). Amestecul se degazează cu un curent de argon timp de zece minute. Amestecul reacției degazat se încălzește în atmosferă de argon la 90°C timp de 2,5 ore, apoi se răcește la temperatura camerei și se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează. Materialul brut se purifică prin cromatografie rapidă pe coloană (DCM/EtOAc) pentru a obține tert-butil (2*S*)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul (1,5 g, cu un randament de 90%).

metil [(2*S*)-3-metil-1-oxo-1-[(2*S*)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]butan-2-il]carbamatul

O soluție de tert-butil (2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (0,98 g, 1,7 mmol), acid clorhidric concentrat (2 mL) și etanol (20 mL) se încălzește la 60°C timp de 2 ore. Reacția se concentrează și se redizolvă într-o cantitate minimă de metanol. Un volum egal de diclormetan se adaugă și soluția se re-concentrează. Se adaugă diclormetan la reziduul rezultat și se concentrează încă de două ori. Materialul brut rezultat se dizolvă în dimetilformamidă (17 mL). La această soluție se adaugă acid (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoic (455 mg, 2,6 mmol), HATU (955 mg, 2,5 mmol) și diizopropiletilamină (3 mL, 17 mmol). Amestecul reacției se agită la temperatura camerei timp de o oră, apoi se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă (de 2 ori) și soluție salină, se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează. Reziduul rezultat se purifică prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a obține intermediarul metil [(2S)-3-metil-1-oxo-1-[(2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]butan-2-il]carbammat I (780 mg, cu un randament de 72% peste 2 etape).

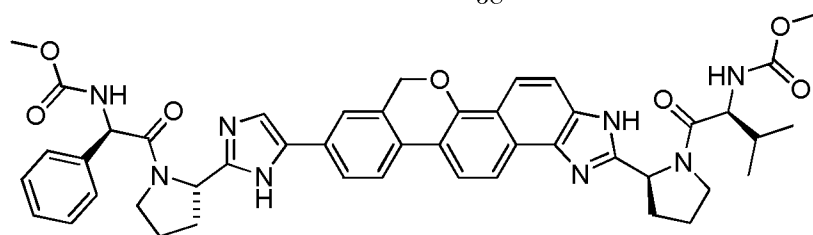
tert-butil (2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul

Un amestec de intermediar pentaciclic metil [(2S)-3-metil-1-oxo-1-[(2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]butan-2-il]carbammat (780 mg, 1,3 mmol), (S)-tert-butil 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilat (450 mg, 1,4 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (30 mg, 0,03 mmol), PdCl₂ (dppf) (60 mg, 0,08 mmol), carbonat de potasiu apos 2M (1,9 mL, 3,9 mmol), dimetoxietan (10 mL) și dimetilformamidă (2 mL) se degazează cu argon timp de 15 minute. Amestecul reacției se încălzește apoi la 85°C timp de 3 ore. După terminare, amestecul reacției se răcește la temperatura camerei, se diluează cu acetat de etil și se filtrează prin celită. Filtratul se spală cu apă și soluție salină, se usucă (MgSO₄) și se concentrează. Materialul brut rezultat se purifică prin cromatografie rapidă pe coloană (EtOAc/MeOH) pentru a obține intermediarul tert-butil (2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (390 mg, cu un randament de 43%).

metil {(2S)-1-[(2R)-2-(5-(2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirolidină-2-il]-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbammatul

Un amestec de intermediar tert-butil (2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (390 mg, 0,53 mmol), acid clorhidric concentrat (2 mL) și etanol (10 mL) se încălzește la 60°C timp de 2 ore. Amestecul reacției se concentrează și se redizolvă într-o cantitate minimă de metanol. Un volum egal de diclormetan se adaugă și soluția se concentrează din nou. Se adaugă diclormetan la reziduul rezultat și se concentrează încă de două ori. O jumătate din materialul brut (~ 0,27 mmol) se dizolvă în dimetilformamidă (2,5 mL). La această soluție se adaugă acid (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoic (66 mg, 0,38 mmol), HATU (140 mg, 0,37 mmol) și diizopropiletilamină (0,48 mL, 2,7 mmol). Amestecul reacției se agită la temperatura camerei timp de 2 ore și apoi se diluează cu acetonitril (2 mL) și metanol (2 mL). La această soluție se adaugă zece picături de soluție apoasă de 5M NaOH și se continuă agitarea timp de 30 min. Amestecul reacției se diluează cu acetat de etil și stratul organic se spală cu apă și soluție salină. Spălările apoase combinate se extrag de trei ori cu acetat de etil, iar straturile organice combinate se usucă (MgSO₄) și se concentrează. Materialul brut se purifică prin HPLC în fază inversă (Gemeni, între 15 și 45% ACN/H₂O + 0,1% TFA) pentru a obține metil {(2S)-1-[(2R)-2-(5-(2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirolidină-2-il]-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbammatul (140 mg, cu un randament de 67% peste 2 etape). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₃H₅₀N₈O₇: 790,91; observat [M+1]⁺: 791,71.

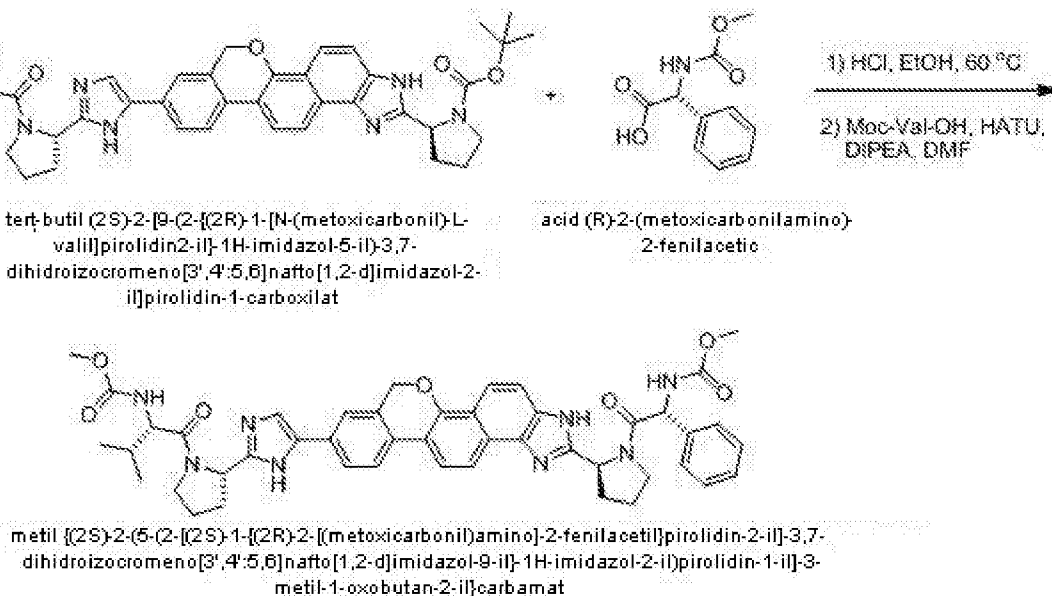
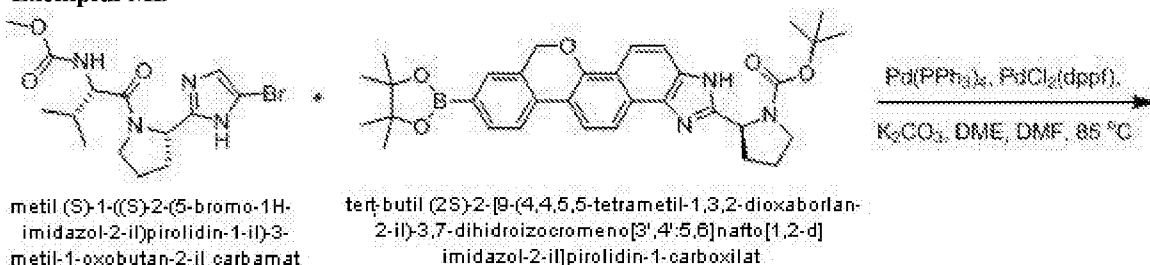
Exemplul MA



metil (1R)-2-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoil]pirolidin-2-il]-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)pirolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamata

Acest compus a fost preparat într-un mod analog cu metil {(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-
5 {(2S)-2-[(metoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoil]pirolidină-2-il]-3,7-
dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-3-metil-
1-oxobutan-2-il}carbamatul, substituind acidul (R)-2-(metoxycarbonylamino)-2-fenilacetic cu
acidul (S)-2-(metoxycarbonylamino)-3-metilbutanoic și substituind COMU cu HATU în etapa
finală de cuplare amidică. LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; observat [M+1]⁺:
10 825,72.

Exemplul MB



tert-butil (2S)-2-[9-(2-[(2R)-1-[N-(metoxycarbonyl)-L-valil]pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul
15 Un amestec de tert-butil (2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (450 mg, 0,79 mmoli), metil (S)-1-[(S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamata (325 mg, 0,87 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (30 mg, 0,02 mmol), PdCl₂(dppf) (35 mg, 0,05 mmol), carbonat de potasiu apos 2M (1,2 mL, 2,4 mmol), dimetoxietan (6,8 mL) și dimetilformamidă (1,2 mL) se degazează cu argon timp de 15 minute. Amestecul reacției
20 se încălzește apoi la 85°C timp de 2,5 ore. După terminare, amestecul reacției se răcește la

temperatura camerei, se diluează cu acetat de etil și se filtrează prin celită. Filtratul se spală cu apă și soluție salină, se usucă (MgSO_4) și se concentrează. Materialul brut rezultat se purifică prin cromatografie rapidă pe coloană (EtOAc/MeOH) pentru a obține tert-butil (2S)-2-[9-(2-

5 {2R)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul (270 mg, cu un randament de 46%).

metil {(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-2-fenilacetil]pirolidină-2-il]-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul:

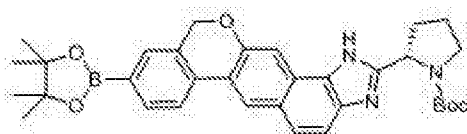
10 Un amestec de tert-butil (2S)-2-[9-(2-{(2R)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (270 mg, 0,37 mmol), acid clorhidric concentrat (1,5 mL) și etanol (8 mL) se încălzește la 60°C timp de 1 oră. Amestecul reacției se concentrează și se redizolvă într-o cantitate minimă de metanol. Un volum egal de diclormetan se adaugă și soluția se concentrează din nou. Se

15 adaugă diclormetan la reziduul rezultat și se concentrează pe două ori. Materialul brut se dizolvă în 5:1 diclormetan/dimetilformamidă (3,8 mL). La această soluție se adaugă acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (96 mg, 0,46 mmol), COMU (190 mg, 0,44 mmol) și diizopropiletilamină (0,20 mL, 1,1 mmol). Amestecul reacției se agită la 0°C timp de 30 min, apoi se încălzește la temperatura camerei. După terminare, amestecul reacției se diluează cu acetonitril (2 mL) și metanol (2 mL). La această soluție se adaugă zece picături de soluție apoasă de 5M NaOH și se continuă agitarea timp de 30 min. Amestecul reacției se diluează cu acetat de etil și stratul organic se spală cu apă și soluție salină. Spălările apoase combinate se extrag de trei ori cu acetat de etil, iar straturile organice combinate se usucă (MgSO_4) și se concentrează.

25 Materialul brut se purifică prin HPLC în fază inversă (Gemeni, între 15 și 45% ACN/ H_2O + 0,1% TFA) pentru a obține metil {(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-2-fenilacetil]pirolidină-2-il]-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (155 mg, cu un randament de 51% peste 2 etape). LCMS-ESI⁺: calculat pentru $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_7$: 824,92; observat $[\text{M}+1]^+$: 825,67.

30 **Exemplul MC**

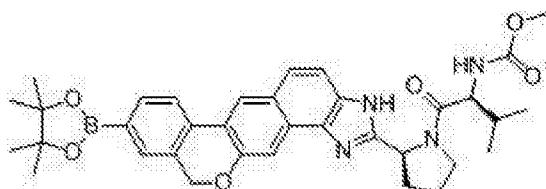
60



tert-butil 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidin-1-carboxilat

1) HCl, EtOH, 60 °C

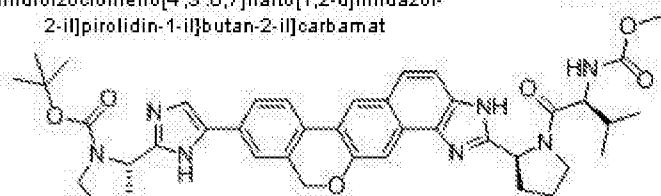
2) Moc-Val-OH, HATU, DIPEA, DMF



metil [(2S)-3-metil-1-oxo-1-[(2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidin-1-il]butan-2-il]carbamat

(S)-tert-butil 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirolidin-1-carboxilat

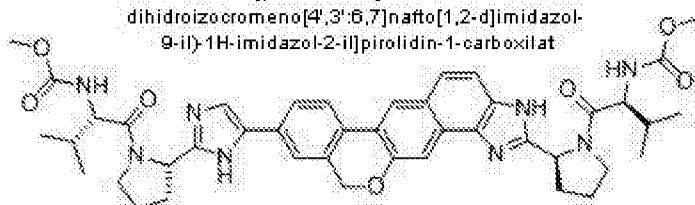
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$,
 K_2CO_3 , DME, DMF, 85 °C



tert-butil (2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirolidin-2-il]-3,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidin-1-carboxilat

1) HCl, EtOH, 60 °C

2) Moc-Val-OH, HATU, DIPEA, DMF



dimetil (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-l-pirolidin-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidin-1-il))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamat

dimetil (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-l-pirolidină-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamatul

5

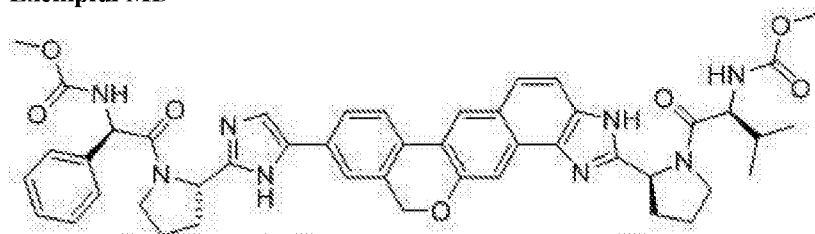
Acest compus a fost preparat într-un mod analog cu metil [(2S)-1-[(2R)-2-(5-(2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirolidină-2-il]-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul, substituind 7-hidroxi-1-tetralona cu 5-hidroxi-1-tetralona în primul pas al secvenței. Toate reacțiile în sinteză dau randamente ale produselor similare ca în sinteza metil [(2S)-1-[(2R)-2-(5-(2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirolidină-2-il]-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatului. LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₃H₅₀N₈O₇: 790,91; observat [M+1]⁺: 791,6.

15

20

25

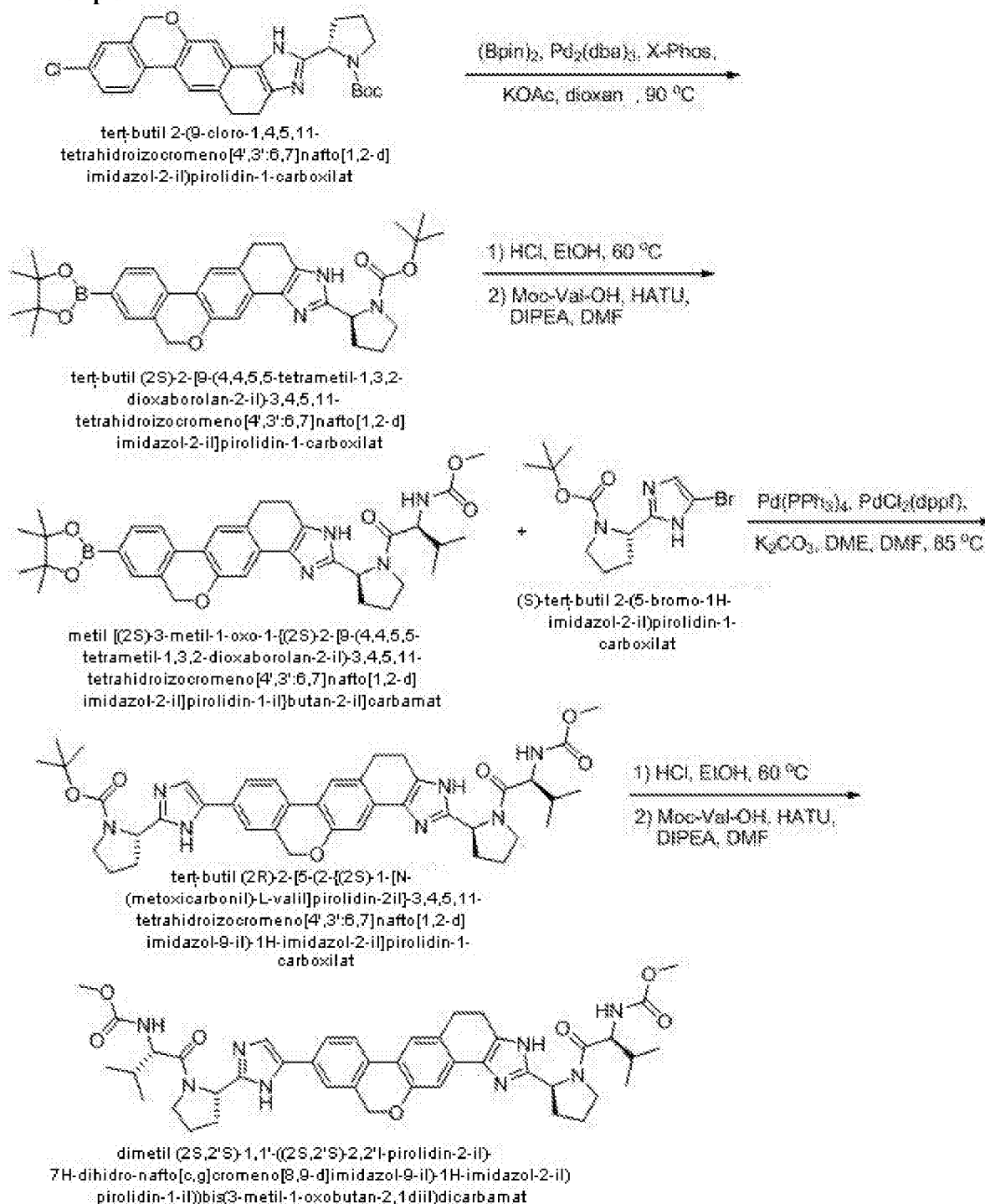
Exemplul MD



metil [1-(2-{5-[2-(1-[(metoxycarbonil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]pirolidin-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4,3-b:5,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il]-fenil-1-oxoacet-2-il]carbamat

Acest compus a fost preparat într-un mod analog cu dimetil (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-pirolidină-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il))bis(3-metil-1-oxobutane-2,1-diil)dicarbamatul, substituind acidul (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic cu acidul (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-methylbutanoic și substituind COMU cu HATU în etapa finală de cuplare amidică. LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; observat [M+1]⁺: 825,67.

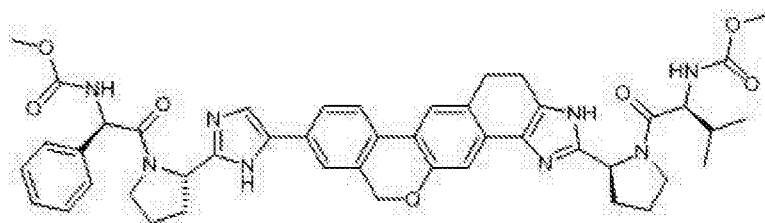
Exemplul ME



dimetil (2S,2'S)-1,1'-[(2S,2'S)-2,2'l-pirolidină-2-il)-7H-dihidro-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamatul

Acest compus a fost preparat intr-un mod analog cu dimetil (2S,2'S)-1,1'-[(2S,2'S)-2,2'l-pirolidină-2-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamatul omițând oxidarea cu MnO₂ a tert-butil 2-(9-chloro-1,4,5,11-tetrahidrozocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatului LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₃H₅₂N₈O₇: 792,40; observat [M+1]⁺: 793,69.

Exemplul MF

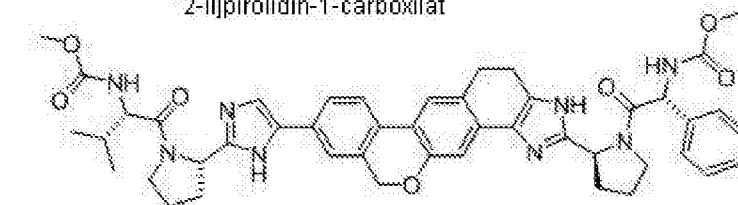
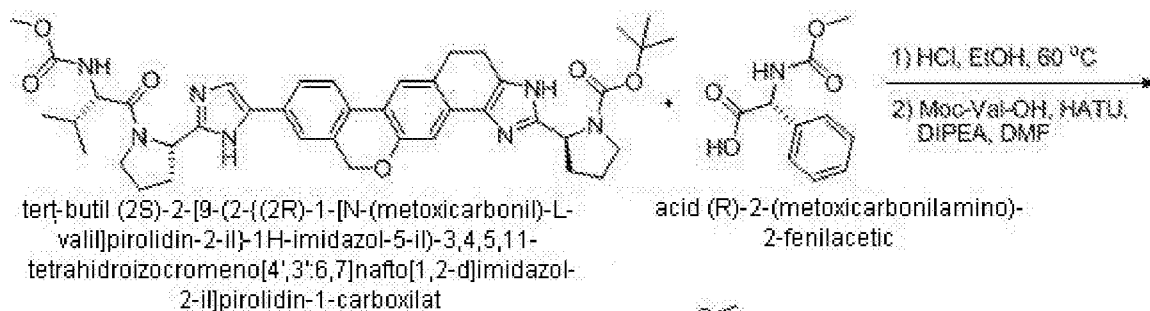
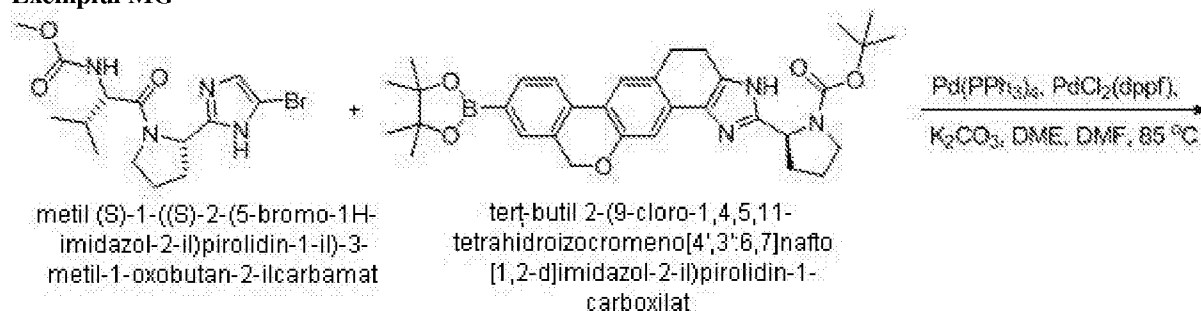


metil [1-(2-{5-[2-(1-[[metoxicarbonil]amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]pirolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirolidin-1-il)-fenil-1-oxoacet-2-il]carbamate

5 **metil[1-(2-{5-[2-(1-[[metoxicarbonil]amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]pirolidină-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirolidină-1-il)-fenil-1-oxoacet-2-il]carbamatul**

Acest compus a fost preparat într-un mod analog cu dimetil (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-pirolidină-2-il)-7H-dihidro-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamatul, substituind acidul (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetic cu acidul (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-methylbutanoic și substituind COMU cu HATU în etapa finală de cuplare amidică. LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₆H₅₀N₈O₇: 826,94; observat [M+1]⁺: 827,71.

Exemplul MG



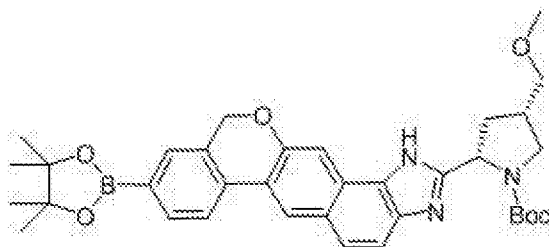
acid [1-(2-{5-[2-(1-[[metoxicarbonil]amino](fenil)acetil]pirolidin-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamic

15

Acest compus a fost preparat într-un mod analog cu metil {(2S)-1-[(2R)-2-(5-[2-((2S)-1-((2R)-2-[[metoxicarbonil]amino]-2-fenilacetil]pirolidină-2-il)-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul, substituind tert-butil (2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-

valil]pirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-3,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul cu tert-butil (2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3,7-dihidroizocromeno[3',4':5,6]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul. LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₆H₅₀N₈O₇: 826,94; observat [M+1]⁺: 827,64.

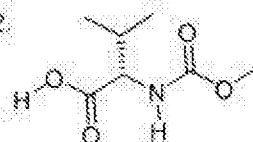
Exemplul MM



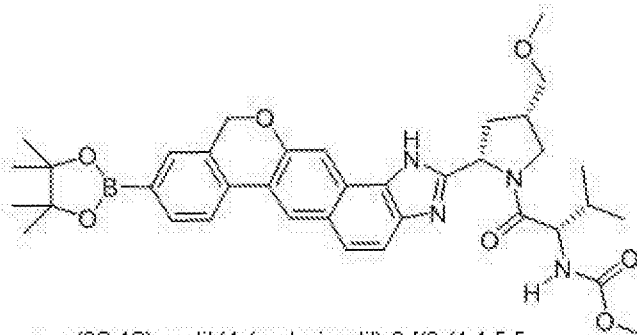
(2S,4S)-terț-butil 4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidin-1-carboxilat

1. HCl, EtOH, 60°C

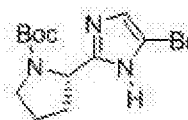
2.



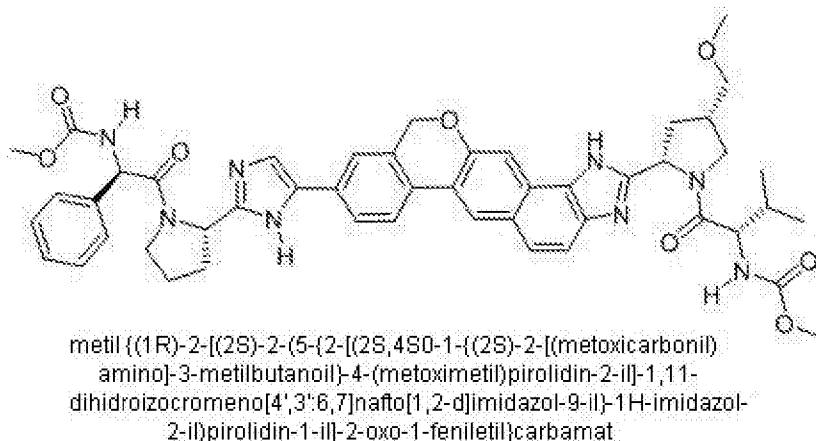
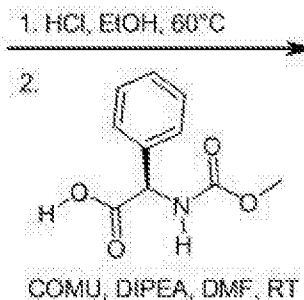
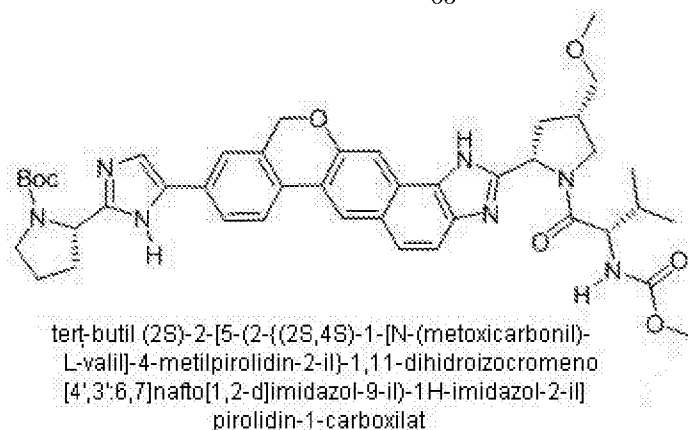
HATU, DIPEA, DMF, RT



(2S,4S)-metil (4-(metoximetil)-2-((9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamat



Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf), K₂CO₃, DME/DMF, 85°C



(2S,4S)-metil {4-(metoximetil)-2-[(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

- 5 O soluție de (2S,4S)-tert-butil 4-(metoximetil)-2-[(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilat (424 mg, 0,69 mmol), etanol (6 mL) și acid clorhidric concentrat (2 mL) se încălzește la 60°C timp de 1 oră. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (10 mL). Soluția dată se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid 2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiric (152 mg, 0,86 mmol) și HATU (303 mg, 0,79 mmol) în DMF (6 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (360 μL, 2,08 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu soluție de NaHCO₃ de 5%, apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se usucă în vid pentru a obține (2S,4S)-metil {4-(metoximetil)-2-[(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul.

ter-butil (2S)-2-[5-(2-(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul

- 20 La o soluție de (2S,4S)-metil{4-(metoximetil)-2-[(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamate (0,69 mmol), (S)-tert-butil 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilat (220 mg, 0,69 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (24 mg, 0,02 mmol) și dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (31 mg, 0,04 mmol) într-un amestec de 1,2-dimetoxietan (6,0 mL) și dimetilformamidă (1,0 mL) se adaugă o soluție de carbonat de potasiu (2M în apă, 1,04 mL, 2,0 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește la 85°C sub atmosferă de argon, timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține (tert-butil (2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxyarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il)-1,11-

dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul (145 mg, 27%).

metil{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul

O soluție de tert-butil (2S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (145 mg, 0,18 mmol), etanol (3 mL) și acid clorhidric concentrat (1 mL) se încălzește la 60°C timp de 1 oră. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (6mL). Soluția dată se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetic (51 mg, 0,24 mmol) și COMU (92 mg, 0,21 mmol) în DMF (3 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (100 μL, 0,56 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază reversibilă (Gemeni, între 15 și 43% ACN/H₂O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului se liofilizează pentru a obține metil {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (68 mg, 39%). MS (ESI) *m/z* 870 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, dmso) δ 8,71 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,09 (m, 1H), 7,88 – 7,63 (m, 6H), 7,36 – 7,29 (m, 6H), 5,41 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,30 – 5,24 (m, 2H), 5,14 – 5,10 (m, 1 H), 4,13 – 3,09 (m, 15H), 2,47 – 1,80 (m, 8H), 0,80 (dd, 6H, *J* = 6,4 Hz, *J* = 23 Hz).

25

30

35

40

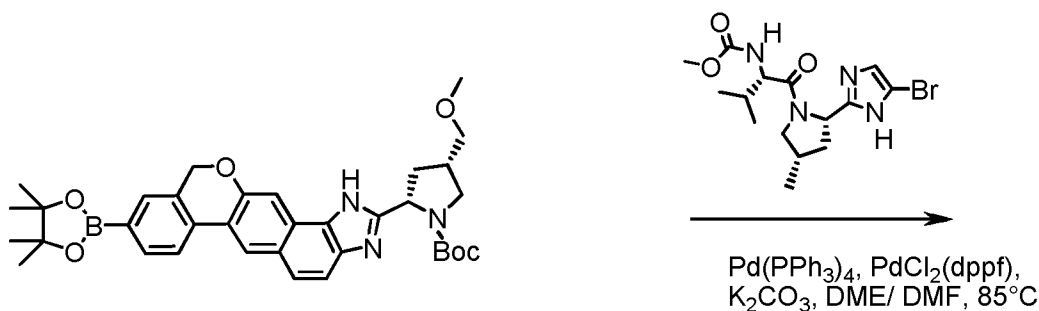
45

50

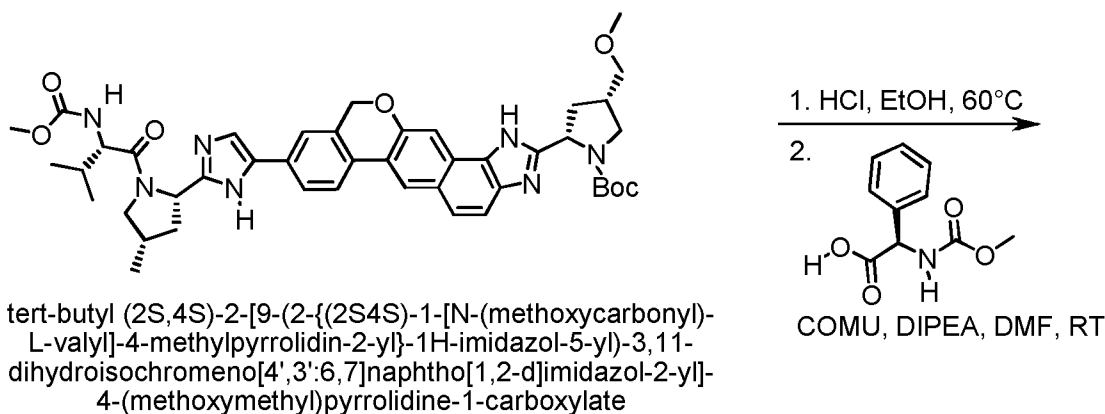
55

60

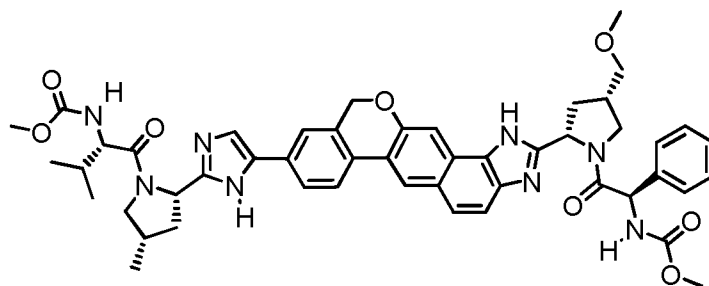
Exemplul MN



(2*S*,4*S*)-*tert*-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate



tert-butyl (2*S*,4*S*)-2-[9-(2-((2*S*,4*S*)-1-[*N*-(methoxycarbonyl)-*L*-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-3,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate



methyl {(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,4*S*)-1-[(2*R*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-*d*]imidazol-9-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

5

***tert*-butil (2*S*,4*S*)-2-[9-(2-((2*S*,4*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*L*-valil]-4-metil pirolidină-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)-3,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)-pirolidină-1-carboxilatul**

10

La o soluție de (2*S*, 4*S*)-*tert*-butil 4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilat (438 mg, 0,72 mmol), metil (276 mg, 0,72 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (41 mg, 0,04 mmol) și dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (52 mg, 0,07 mmol) într-un amestec de 1,2-dimetoxietan (8,6 mL) și dimetilformamidă (1,5 mL) se adaugă o soluție

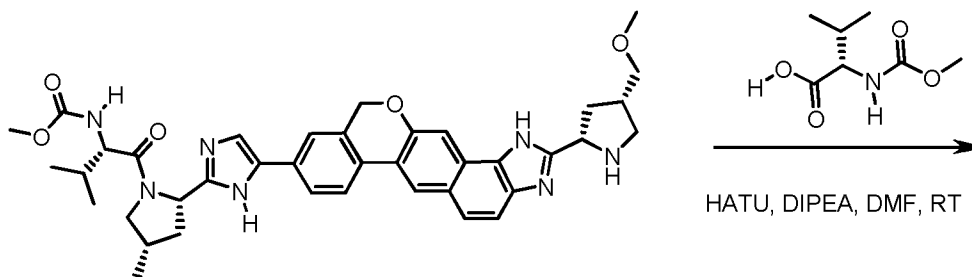
de carbonat de potasiu (2M în apă, 1,07 mL, 2,15 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește la 85°C în atmosferă de argon timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține tert-butil (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-3,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)-pirolidină-1-carboxilat (182 mg, 32%).

metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-yl}carbamatul

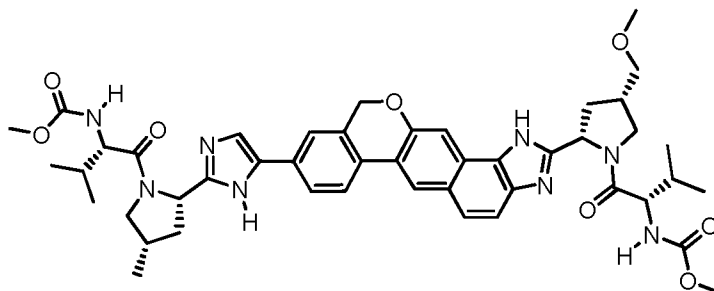
O soluție de tert-butil (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-3,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (182 mg, 0,18 mmol), etanol (3 mL) și acid clorhidric concentrat (1 mL) se încălzește la 60°C timp de 1 oră. Reacția se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (6 mL). Soluția dată se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetic (47 mg, 0,23 mmol) și COMU (85 mg, 0,2 mmol) în DMF (3 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (90 μL, 0,52 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază reversibilă (Gemeni, 15 și 49% ACN/H₂O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului se liofilizează pentru a obține metil{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-yl}carbamatul (32 mg, 39%). MS (ESI) *m/z* 884 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, dmsO) δ 8,70 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,90-7,64 (m, 6H), 7,34 – 7,31 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,47 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 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 Hz), 0,75 (dd, 6H, *J* = 6,8 Hz, *J* = 14 Hz).

Exemplul MO



metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-(methoxy methyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihidroisochromeno [4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxy)pyrrolidin-1-yl]-3-metil-1-oxobutan-2-yl} carbamate



metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-4-methoxy methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihidroisochromeno[4',3':6,7] naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metil-1-oxobutan-2-yl}carbamate

metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-4-metoximetilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

5

La o soluție de metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (57 mg, 0,08 mmol), se adaugă acid 2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiric (19 mg, 0,1 μL, mmol), HATU (303 mg, 0,79 mmol) în DMF (1 mL) diizopropiletilamină (43 0,24 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu soluție de NaHCO₃ de 5%, apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază reversibilă (Gemeni, 15 la 43% ACN / H₂O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului se liofilizează pentru a obține metil {(2S)-1- (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul. (13 mg, 19%) MS (ESI) *m/z* 850 [M+H]⁺.

15

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

20

25

30

35

40

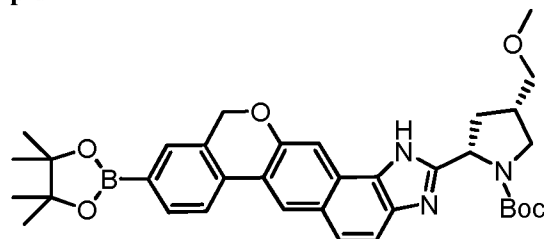
45

50

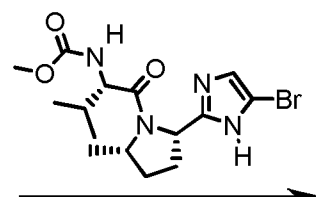
55

60

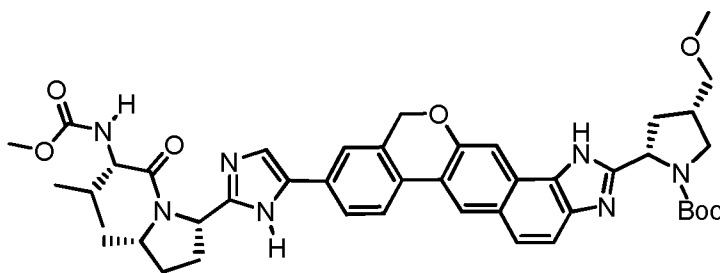
Exemplul MP



(2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate



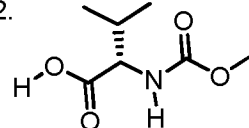
$\text{Pd(PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_2CO_3 , DME/DMF, 85°C



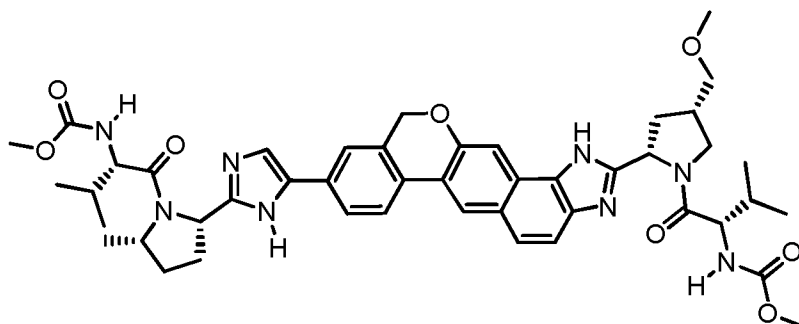
tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-3,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

1. HCl, EtOH, 60°C

2.



HATU, DIPEA, DMF, RT



methyl ((2S)-1-((2S,5S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-4-methoxymethylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate

- 5 **tert-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metil pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-3,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)-pirolidină-1-carboxilatul**

- 10 La o soluție de (2S,4S)-tert-butil 4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilatul (217 mg, 0,35 mmol), metil (170 mg, 0,39 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (21 mg, 0,02 mmol) și dicloro[1,1'-bis difenilfosfino]ferocen[1,2-d]imidazol-2-il) (26 mg, 0,04 mmol) într-un amestec de 1,2-dimetoxietan (4,3 mL) și dimetilformamidă (0,75 mL) se adaugă o soluție de carbonat de potasiu (2M în apă, 0,53 mL, 1,06 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește la 85°C în atmosferă de argon, timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține tert-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1H-

imidazol-5-il)-3,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (110 mg, 39%).

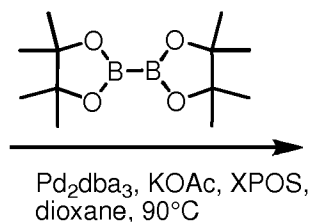
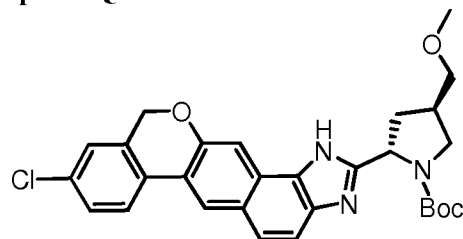
methyl{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-4-metoximetilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

O soluție de tert-butil (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-3,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (108 mg, 0,14 mmol), etanol (2 mL) și acid clorhidric concentrat (0,7 mL) se încălzește la 60°C timp de 1 oră. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (10 mL). Soluția dată se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid 2-metoxycarbonilamino-3-metilbutiric (31 mg, 0,18 mmol) și HATU (60 mg, 0,16 mmol) în DMF (2 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (70 μL, 0,41 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu soluție de NaHCO₃ de 5%, apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu soluție de NaHCO₃ de 5%, apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază reversibilă (Gemeni, între 15 și 43% ACN/H₂O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului se liofilizează pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-4-metoximetilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (52 mg, 45%). MS (ESI) *m/z* 850 [M+H]⁺.

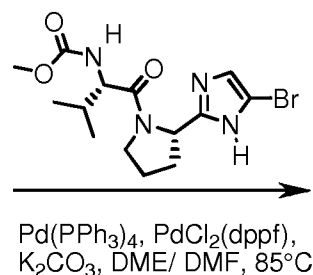
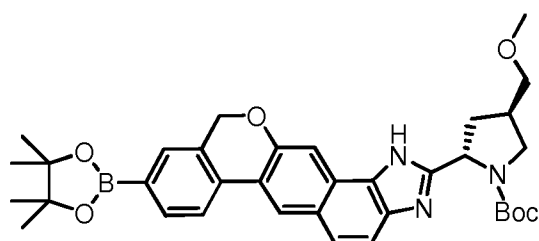
¹H RMN (400 MHz, dmsO) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,99-7,86 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,51 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,23 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,29 (s, 2H), 5,22 – 5,18 (m, 1H), 5,01 – 4,70 (m, 1H), 4,64 – 4,61 (m, 1H), 4,21 – 4,17 (m, 1H), 4,09 – 4,05 (m, 1H), 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).

72

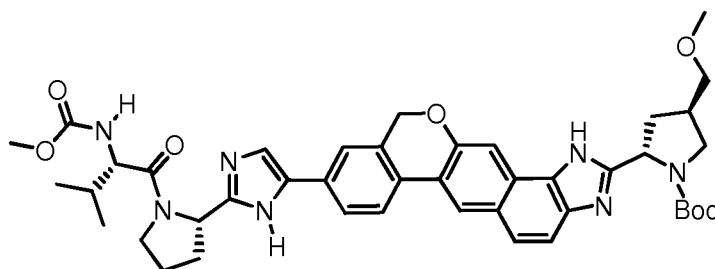
Exemplul MQ



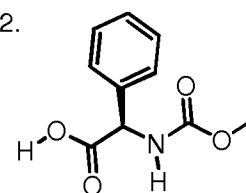
(2S,4R)-tert-butyl 2-(9-chloro-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate



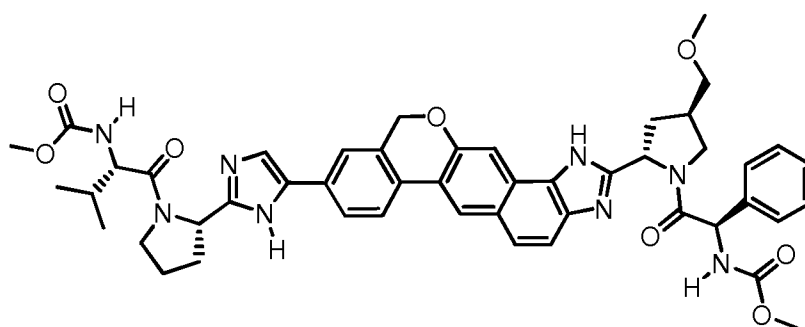
(2S,4R)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate



1. HCl, EtOH, 60°C
2.



COMU, DIPEA, DMF, RT



methyl {(1R)-2-[(2S,4R)-2-(9-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-phenylethyl} carbamate

Un amestec degazat de -(2S,4R)-tert-butil-2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (335 mg, 0,64 mmol), bis(pinacolato)dibor (246 mg, 0,96 mmol), acetat de potasiu (190 mg, 1,9 mmol), tris(dibenzilidenacetonă)paladiu (24 mg, 0,02 mmol) și 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil (31 mg, 0,06 mmol) în 1,4-dioxan (3,3 mL) se încălzește la 90°C timp de 3 ore, se răcește la temperatura camerei și se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține (2S,4R)-tert-butil 4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilatul (379 mg, 96%).

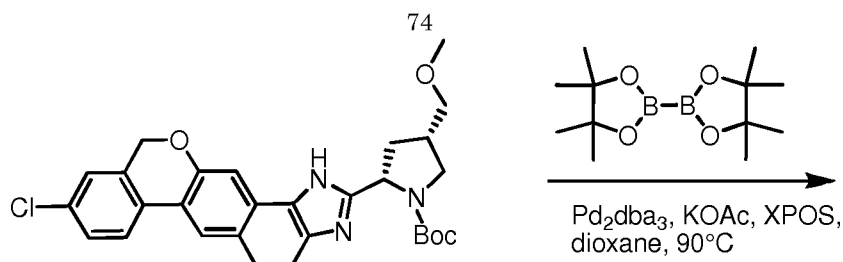
(2S,4R)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4(metoximetil)-pirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de (2S,4R)-tert-butil 4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilat (299 mg, 0,49 mmol), metil (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il)-3-metil--oxobutan-2-ilcarbamate (217 mg, 0,58 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (28 mg, 0,02 mmol) și dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (35 mg, 0,04 mmol) într-un amestec de 1,2-dimetoxietan (4,3 mL) și dimetilformamidă (0,75 mL) se adaugă o soluție de carbonat de potasiu (2M în apă, 0,73 mL, 1,46 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește la 85°C în atmosferă de argon, timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține (2S,4R)-tert-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (170 mg, 45%).

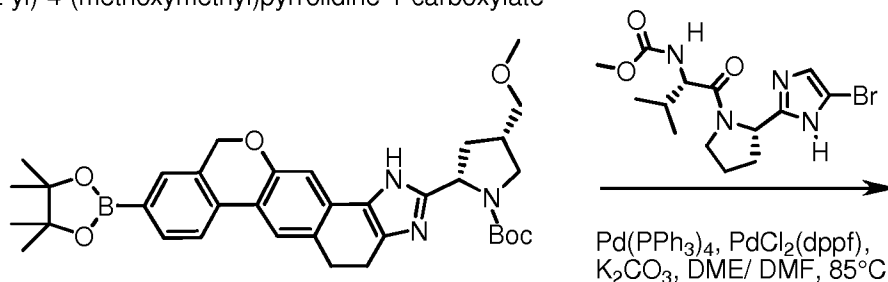
metil{(1R)-2-[(2S,4R)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-feniletil}carbamatul

O soluție de (2S,4S)-tert-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (170 mg, 0,22 mmol), etanol (3 mL) și HCl concentrat (1 mL) se încălzește la 60°C timp de 1 oră. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (6 mL). Soluția dată se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (59 mg, 0,28 mmol) și COMU (108 mg, 0,25 mmol) în DMF (3 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (110 μL, 0,66 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază inversă (Gemeni, 15 și 44% ACN/H₂O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului se liofilizează pentru a obține metil {(1R)-2-[(2S,4R)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-feniletil}carbamatul (67 mg, 35%). MS (ESI) *m/z* 870 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, dmso) δ 8,71 (s, 1H), 8,20 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 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 Hz), 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 Hz, *J* = 12,8 Hz).

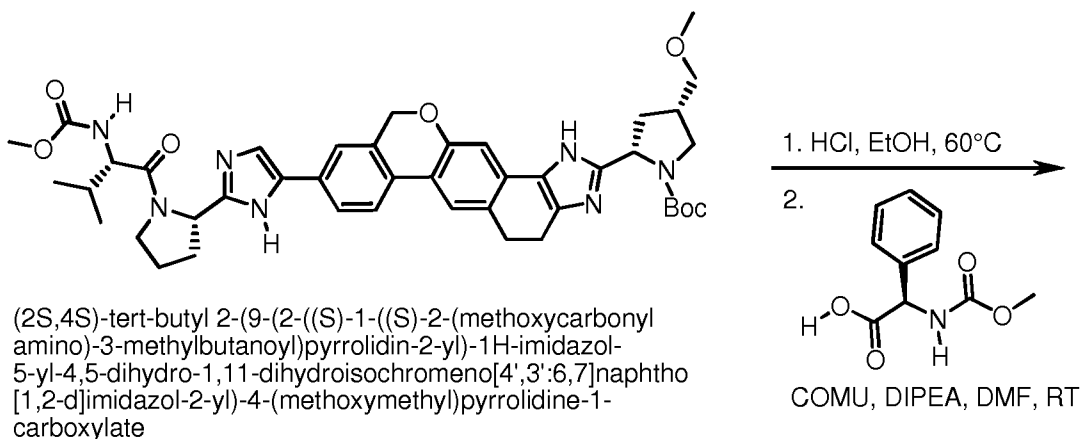
Exemplul MR



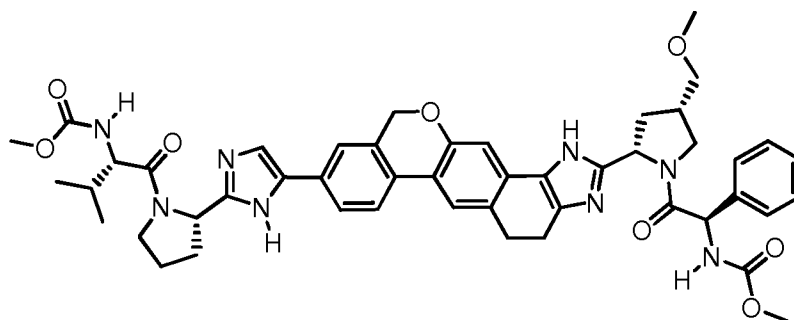
(2S,4S)-tert-butyl 2-(9-chloro-4,5-dihydro-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate



(2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate



(2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonyl amino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-4,5-dihydro-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate



methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]-4,5-dihydro-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate

(2S, 4S)-tert-butil 4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilatul

Un amestec degazat de (2S,4S)-tert-butil 2-(9-cloro-4,5-dihidro-1,1-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (322 mg, 0,61 mmol), bis(pinacolato)dibor (235 mg, 0,92 mmol), acetat de potasiu (182 mg, 1,9 mmol), tris(dibenzilidenacetona)paladiu (23 mg, 0,02 mmol) și 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil (29 mg, 0,06 mmol) în 1,4-dioxan (3,3 mL) se încălzește la 90°C timp de 3 ore, se răcește la temperatura camerei și se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține (2S,4S)-tert-butil 4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul (267 mg, 70%).

(2S,4S)-tert-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il-4,5-dihidro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de (2S, S)-tert-butil 4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilat (267 mg, 0,52 mmol), metil (S)-1-((S)-2-5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbammat (195 mg, 0,52 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (25 mg, 0,02 mmol) și dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (32 mg, 0,04 mmol) într-un amestec de 1,2-dimetoxietan (4,3 mL) și dimetilformamidă (0,75 mL) se adaugă o soluție de carbonat de potasiu (2M în apă, 0,65 mL, 1,3 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește la 85°C în atmosferă de argon, timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține (2S,4S)-tert-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il-4,5-dihidro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (75 mg, 22%).

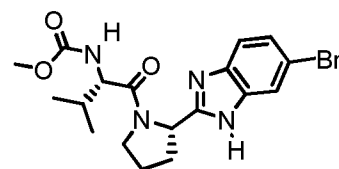
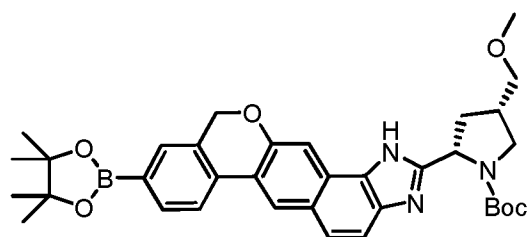
metil{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]-4,5-dihidro-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbammatul

O soluție de (2S,4S)-tert-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il-4,5-dihidro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (75 mg, 0,09 mmol), etanol (2 mL) și acid clorhidric concentrat (0,6 mL) se încălzește la 60°C timp de 1 oră. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (6 mL). Soluția dată se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetic (26 mg, 0,13 mmol) și COMU (47 mg, 0,11 mmol) în DMF (2 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (50 μL, 0,29 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC preparativă în fază inversă (Gemeni, 15 și 44% ACN/H₂O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului se liofilizează pentru a obține metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]-4,5-dihidro-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbammatul (15 mg, 18%).

MS (ESI) *m/z* 872 [M+H]⁺.

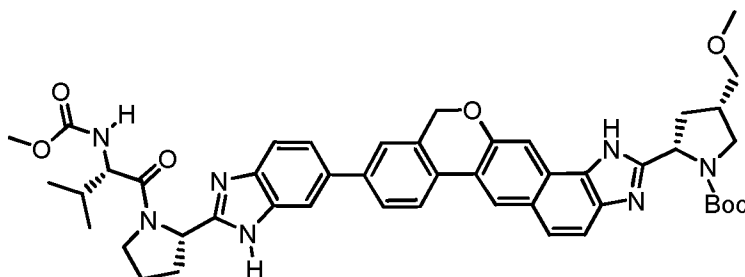
¹H RMN (400 MHz, dmso) δ 7,95 – 7,63 (m, 6H), 7,35 – 7,25 (m, 7H), 6,97 (s, 1H), 5,42 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 5,18 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,28 – 2,63 (m, 19H), 2,47 – 1,80 (m, 8H), 0,77 (dd, 6H, *J* = 4,8 Hz, *J* = 12,4 Hz).

Exemplul MS



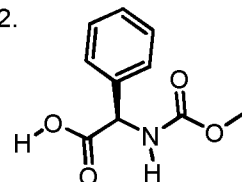
$\text{Pd(PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$,
 K_2CO_3 , DME/ DMF, 85°C

(2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate



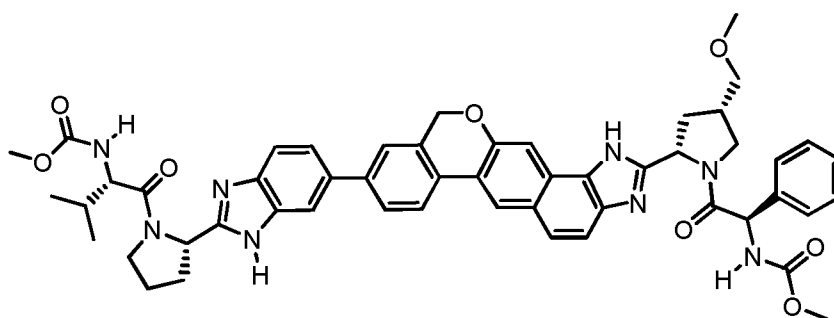
1. HCl, EtOH, 60°C

2.



COMU, DIPEA, DMF, RT

(2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate



methyl {(2S)-2-[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-((2S)-2-[(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate

(2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)-pirolidină-1-carboxilatul

- 5 La o soluție de (2S,4S)-tert-butyl 4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilat (400 mg, 0,85 mmol), metil (S)-1-((S)-2-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamate (360 mg, 0,85 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (38 mg, 0,03 mmol) și dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (48 mg, 0,07 mmol) într-un amestec de 1,2-dimetoxietan (8,0 mL) și dimetilformamidă (1,4 mL) se adaugă o soluție de carbonat de potasiu (2M în apă, 0,98 mL, 1,96 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește la 85°C în atmosferă de argon, timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține
- 15 (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)-pirolidină-1-carboxilatul

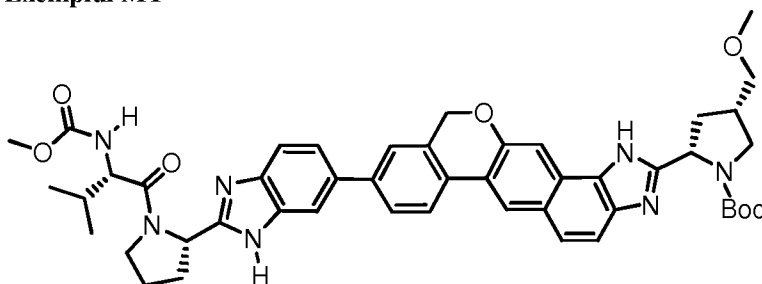
1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (156 mg, 29%).

5 **metil{(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul**

O soluție de (2S,4S)-tert-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (156 mg, 0,18 mmol), etanol (3 mL) și acid clorhidric concentrat (1 mL) se încălzește la 60°C timp de 1 oră. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (6 mL). Soluția dată se concentrează și la (90 mg, 0,12 mmol) de acest material se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (34 mg, 0,16 mmol) și COMU (61 mg, 0,14 mmol) în DMF (2 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (60 μL, 0,37 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază reversibilă (Gemeni, 15 și 49% ACN/H₂O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului se liofilizează pentru a obține metil {(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (62 mg, 56%). MS (ESI) *m/z* 920 [M+H]⁺.

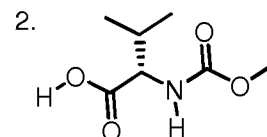
¹H RMN (400 MHz, dmsO) δ 8,73 (s, 1H), 8,17 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,94 (d, 3H, *J* = 8,8 Hz), 7,84 – 7,67 (m, 6H), 7,37 – 7,29 (m, 6H), 5,48 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 5,35 – 5,20 (m, 5H), 4,14 – 3,12 (m, 15H), 2,52 – 1,92 (m, 8H), 0,80 (dd, 6H, *J* = 6,8 Hz, *J* = 6,4 Hz).

Exemplul MT

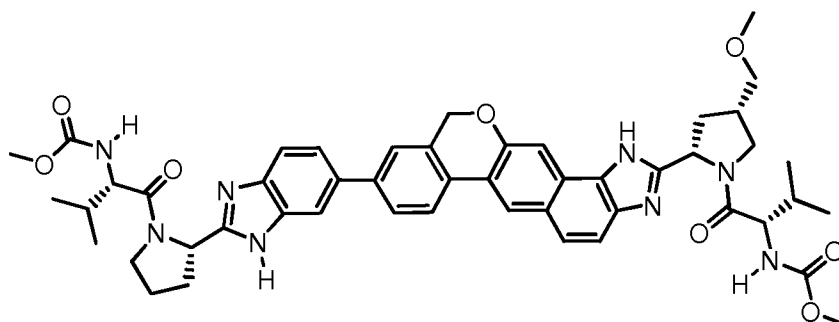


(2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonyl amino)-3-methylbutanoil)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

1. HCl, EtOH, 60°C



HATU, DIPEA, DMF, RT



methyl {(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pyrrolidină-1-yl]-2-oxo-1-feniletil}carbamate

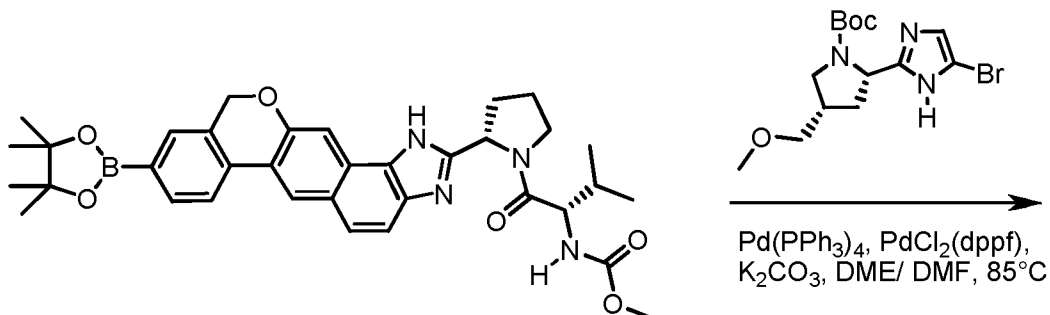
30 **metil{(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il]-1,11-**

dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il}-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

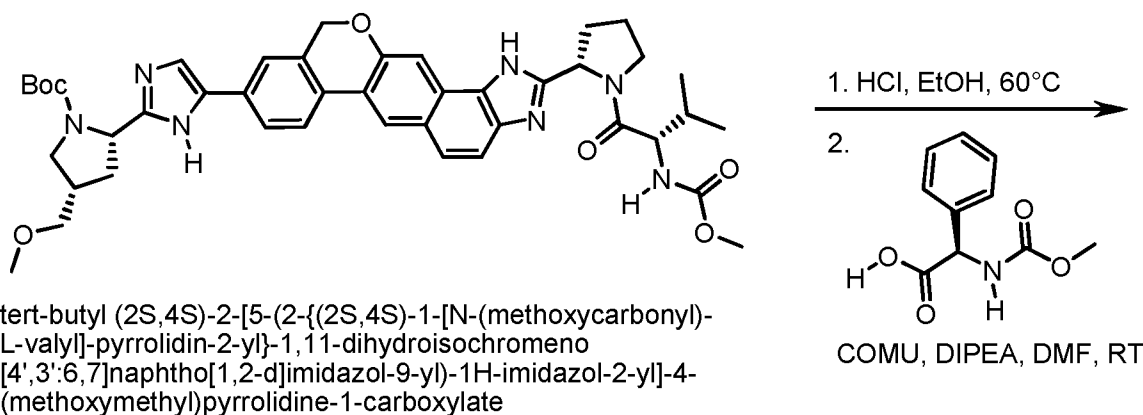
O soluție de (2S,4S)-tert-butil-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutan-2-il)pirolidină-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (156 mg, 0,18 mmol), etanol (3 ml) și acid clorhidric concentrat (1 mL) se încălzește la 60 °C timp de 1 oră. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (6 mL). Soluția dată se concentrează și la (68 mg, 0,09 mmol) de acest produs se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (21 mg, 0,12 mmol) și COMU (41 mg, 0,1 mmol) în DMF (1 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (50 μL, 0,28 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază reversibilă (Gemini, 15 și 44% ACN/H₂O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului se liofilizează pentru a obține metil {(2S)-2-[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutan-2-il)pirolidină-2-il]-1H-benzo[d]imidazol-6-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il}-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (32 mg, 40%). MS (ESI) *m/z* 886 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, dmsO) δ 8,71 (s, 1H), 8,15 (d, 1 H, *J* = 8 Hz), 7,95 – 7,64 (m, 8H), 7,28 (dd, 2H, *J* = 8,8 Hz, *J* = 14,4 Hz), 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).

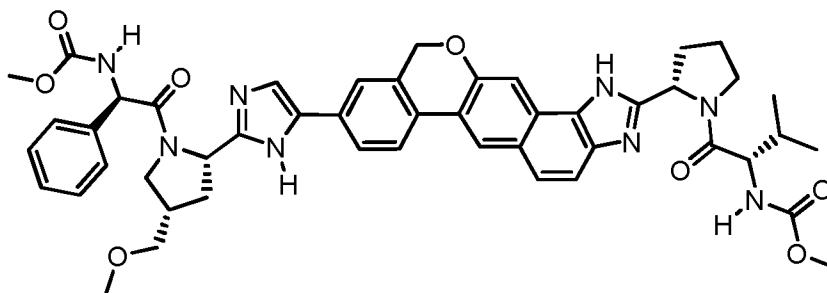
Exemplul MU



(2S)-methyl {2-[(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate



tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate



methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate

tert-butil (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de (2S)-metil {2-[(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbam (460 mg, 0,74 mmol), (2S,4S)-tert-butil 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)-pirolidină-1-carboxilat (250 mg, 0,61 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (35 mg, 0,03 mmol) și dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (45 mg, 0,06 mmol) într-un amestec de 1,2-dimetoxietan (9,0 mL) și dimetilformamidă (1,5 mL) se adaugă o soluție de

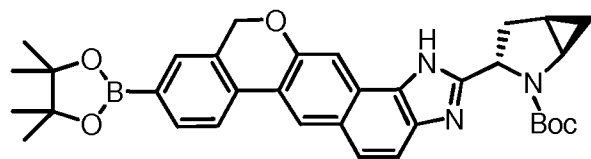
carbonat de potasiu (2M în apă, 0,92 mL, 1,84 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește la 85°C în atmosferă de argon, timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține tert-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-pirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)-pirolidină-1-carboxilatul (123 mg)

metil{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul

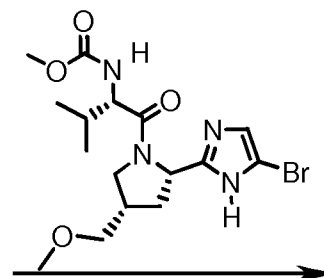
O soluție de tert-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxi carbonil)-L-valil]-pirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-carboxilat (122 mg, 0,16 mmol), etanol (3 mL) și acid clorhidric concentrat (1 mL) se încălzește până la 60°C timp de 1 oră. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (3 mL). Soluția dată se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetic (43 mg, 0,2 mmol) și COMU (77 mg, 0,18 mmol) în DMF (3 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (80 μL, 0,37 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază reversibilă (Gemeni, 15 și 44% ACN/H₂O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului se liofilizează pentru a obține metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (60 mg, 44%). MS (ESI) m/z 870 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, dmsO) δ 8,71 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,09 (m, 1H), 7,88 – 7,63 (m, 6H), 7,36 – 7,29 (m, 6H), 5,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 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 Hz, J = 23 Hz).

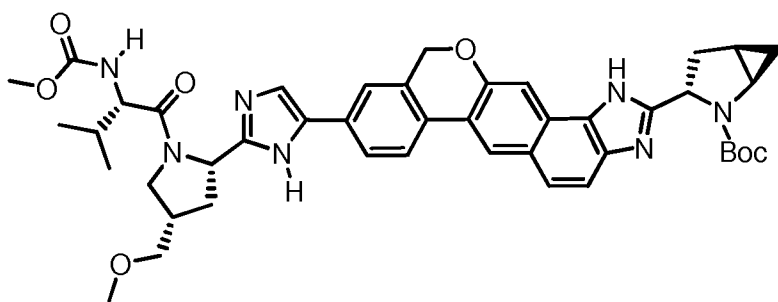
Exemplul MV



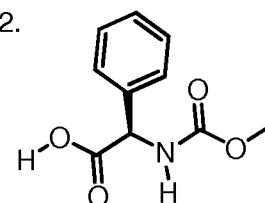
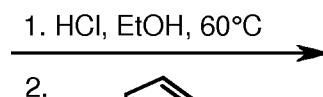
(1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylate



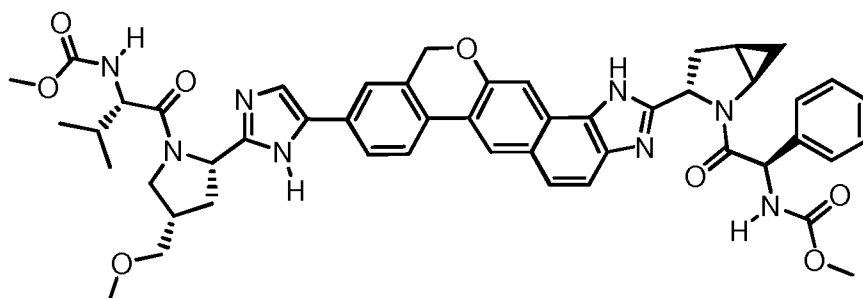
Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf), K₂CO₃, Dioxane/ DMSO, 95°C



(1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-methoxymethylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylate



COMU, DIPEA, DMF, RT



methyl ((1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl)-4-methoxymethylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-2-oxo-1-phenylethyl)carbamate

(1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-methoxymethylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylat

- 5 La o soluție de (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilat (213 mg, 0,37 mmol), metil (142 mg, 0,31 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (35 mg, 0,03 mmol) și dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (22 mg, 0,03 mmol) într-un amestec de 1,4-dioxan (3,0 mL) și dimetilsulfoxid (3,0 mL) se adaugă o soluție de carbonat de potasiu (2M în apă, 0,46 mL, 0,9 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește până la 95°C în atmosferă de argon, timp de 7 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține
- 10

(1R,3S,5R)-tert-butyl-3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonil amino)-3-metilbutanoil)-4-metoximetilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilatul (101 mg, 42%).

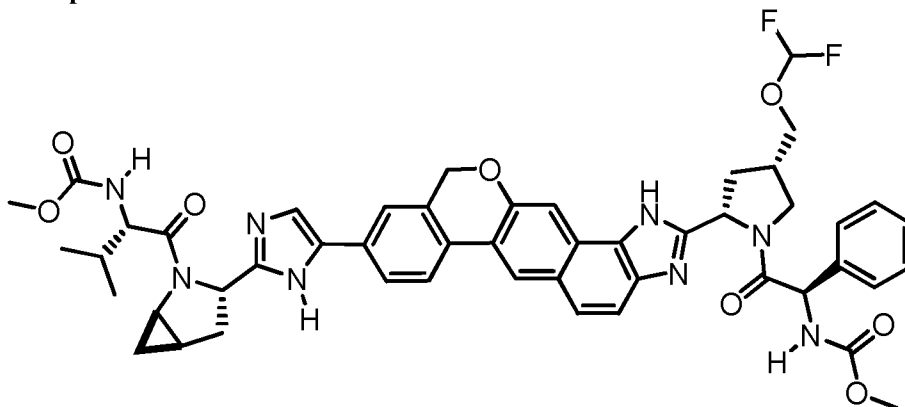
5 metil{(1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-4-metoximetilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul

10 O soluție de (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4-metoximetilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilat (101 mg, 0,16 mmol), etanol (3 mL) și acid clorhidric concentrat (1 mL) se încălzește până la 60°C timp de 1 oră. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (3 mL). Soluția dată se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (35 mg, 0,17 mmol) și COMU (63 mg, 015 mmol) în DMF (3 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (70 μL, 0,38 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază reversibilă (Gemeni, 15 și 44% ACN/H₂O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului se liofilizează

20 pentru a obține metil {(1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-4-metoximetilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5 il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0] hex-3-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (71 mg, 63). MS (ESI) *m/z* 882 [M+H]⁺.

25 ¹H RMN (400 MHz, dmsO) δ 8,66 (s, 1H), 8,17 (d, 1 H, *J* = 8,8 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,87 – 7,59 (m, 6H), 7,39 – 7,22 (m, 6H), 5,72 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 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).

Exemplul MW

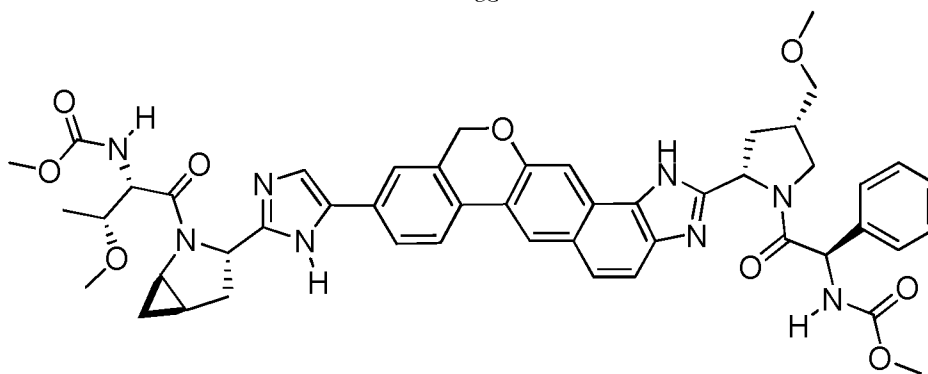


methil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(1R,3S,5R)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(difluoromethoxy)methylpyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate

30 Acest compus a fost sintetizat folosind aceleași condiții ca în exemplul OO substituind cu acidul (1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilic și, respectiv, acidul (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirolidina-2-carboxilic, după caz.

MS (ESI) *m/z* 918 [M+H]⁺.

35 Exemplul MX

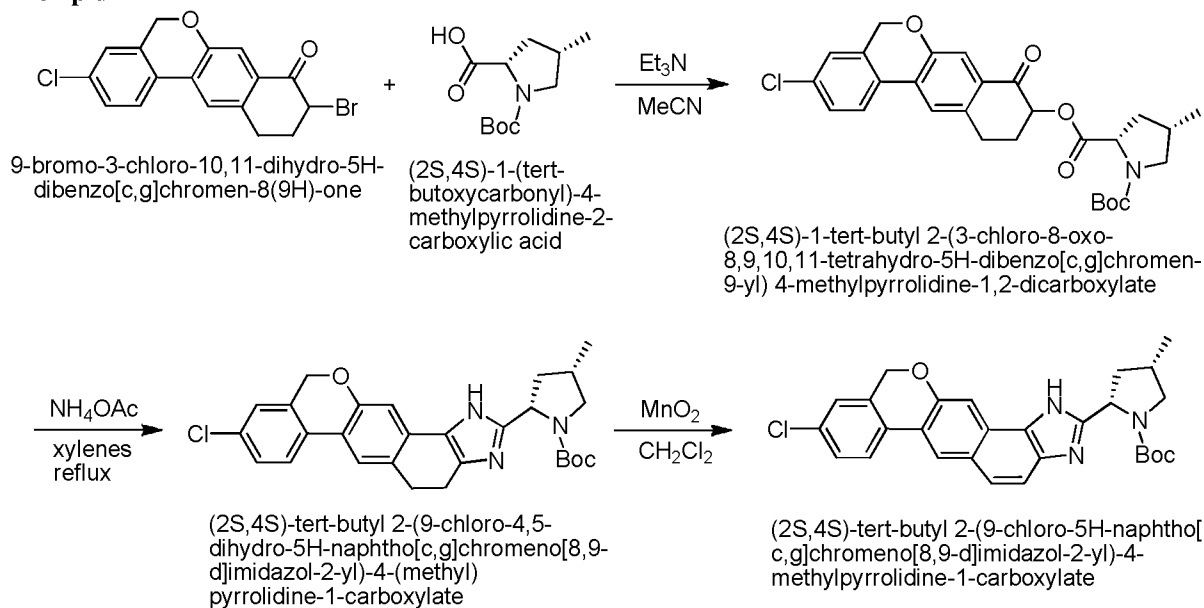


methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(1R,3S,5R)-1-{(2S,3S)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl}-5-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(difluoromethoxy)methylpyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate

Acest compus a fost sintetizat folosind aceleași condiții ca în exemplul OO substituind cu acidul (1R,3S,5R)-2-((2S, 3S)-3-metoxi-2 (metoxycarbonilamino)butanoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilic și, respectiv, acidul (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoic, după caz.

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

Exemplul MY

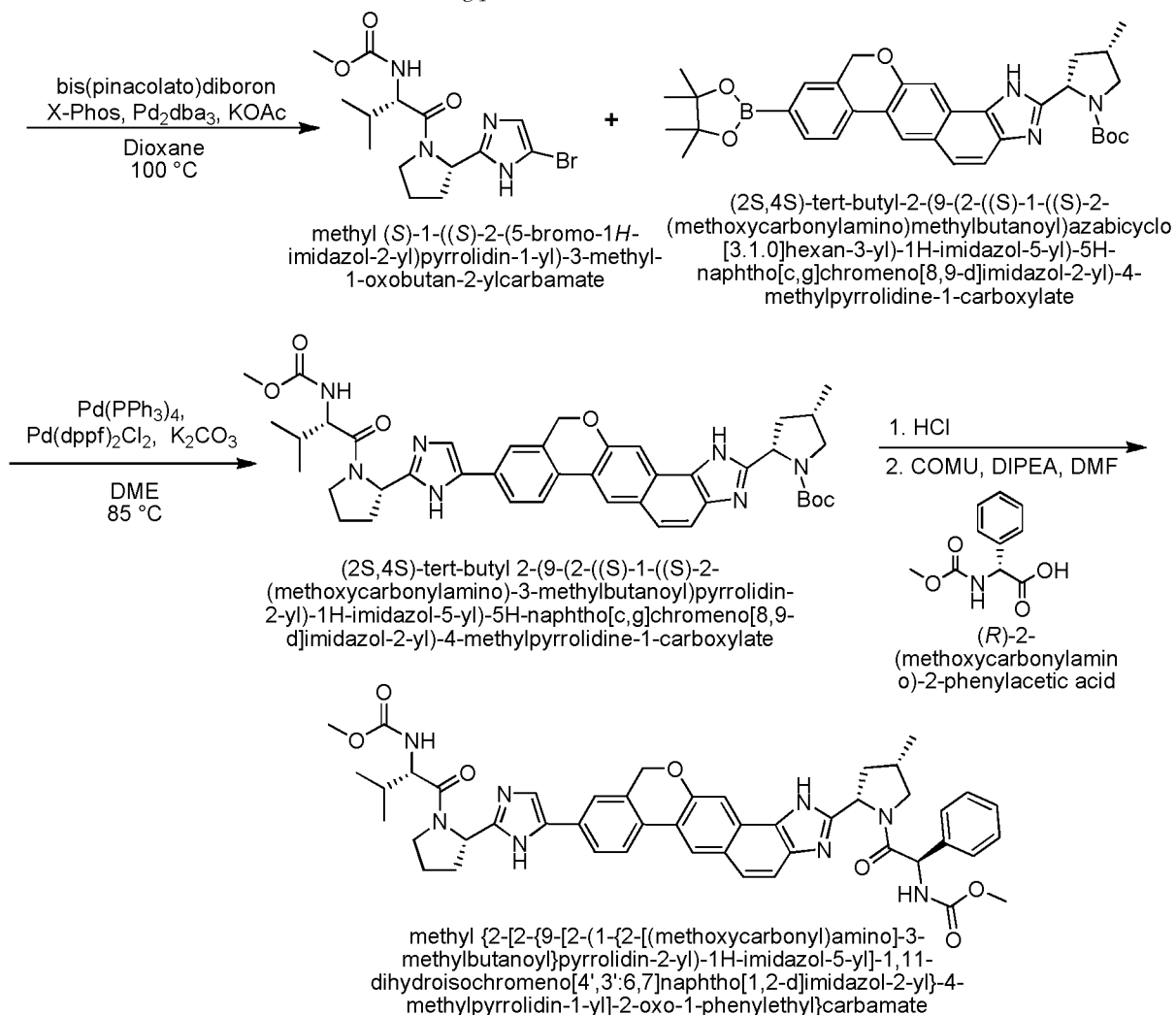


10

15

20

84



(2S,4S)-1-tert-butil 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c, g]cromen-9-il)-4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul

- 5 La o soluție de 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c, g]cromen-8(9H)-onă (1,32 g, 3,63 mmol) în MeCN (40 mL) se adaugă acid (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-metilpirolidină-2-carboxilic (1,0 g, 4,36 mmol) și DIPEA (0,7 mL, 3,99 mmol). După agitare timp de 18 ore, soluția se diluează cu EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă.
- 10 Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (10% până la 40% EtOAc/hexani) pentru a obține (2S,4S)-1-tert-butil 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il)-4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul (1,31 g, 70%).

(2S,4S)-tert-butil 2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul

- 15 La o soluție de (2S,4S)-1-tert-butil 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il)-4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilat (1,31 g, 2,56 mmol) se adaugă xilen (25 mL) și acetat de amoniu (3,95 g, 51,2 mmol) și soluția se încălzește până la 136 °C și se agită peste noapte. În dimineața următoare, soluția se răcește până la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc și se spală succesiv cu apă, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă cu MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă.
- 20 Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (60% până la 100% EtOAc/hexani) pentru a obține (2S,4S)-tert-butil 2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul (711 mg, 56%).

(2S,4S)-tert-butil 2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul

- 25 La o soluție de (2S,4S)-tert-butil 2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metil)pirolidină-1-carboxilat (935 mg, 1,9 mmol) în CH₂Cl₂ (20 mL) se

adaugă MnO_2 (8,25 g, 95 mmol). Amestecul reacției se agită timp de 3 ore, apoi se filtrează pe celită. Precipitatul se spală cu multă soluție de CH_2Cl_2 și MeOH, iar filtratul se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (0% până la 10% MeOH/AcOEt) pentru a obține (2S,4S)-*tert*-butil 2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno [8,9 -d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul (692 mg, 74%).

(2S,4S)-*tert*-butil-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de (2S,4S)-*tert*-butil 2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (692 mg, 1,41 mmol) în dioxan (15 ml) se adaugă bis(pinacolato)dibor (1,07 g, 4,23 mmol), KOAc (415 mg, 4,23 mmol), X-Phos (52 mg, 0,11 mmol) și Pd_2dba_3 (26 mg, 0,03 mmol). Soluția se degazează cu N_2 timp de 10 min, apoi se încălzește până la 100°C timp de 16 ore. Soluția se răcește la temperatura camerei, se diluează cu EtOAc, se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 , soluție salină, se usucă cu MgSO_4 și se concentrează. Apoi se purifică prin cromatografie pe silicagel (0% până la 30% MeOH/AcOEt) pentru a obține (2S,4S)-*tert*-butil-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul (în cantitate de 821 mg).

(2S,4S)-*tert*-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4(metil)pirolidină-1-carboxilatul

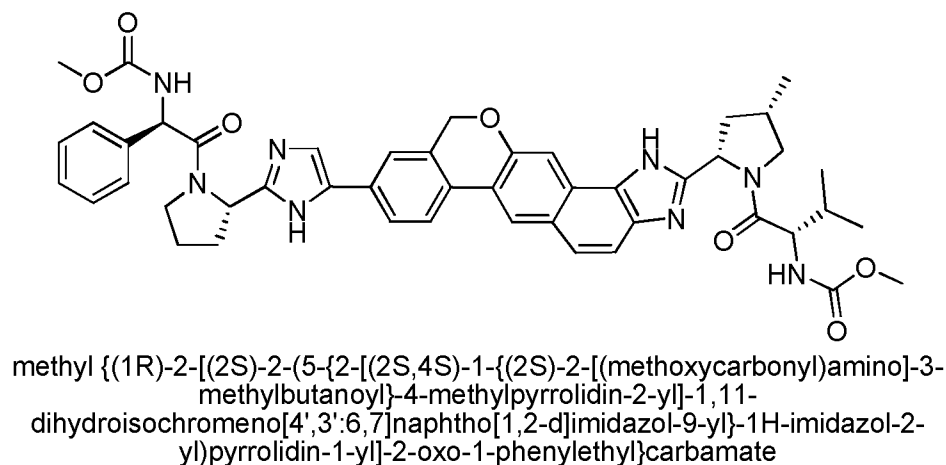
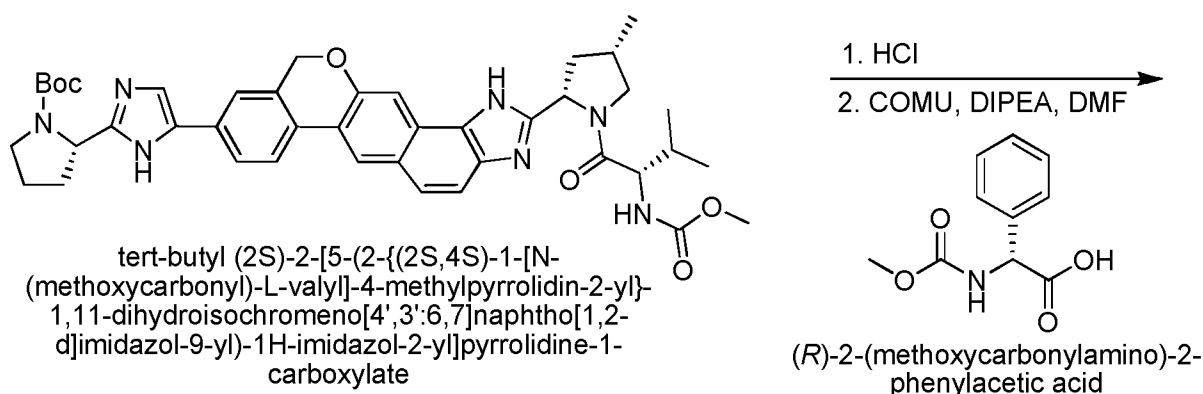
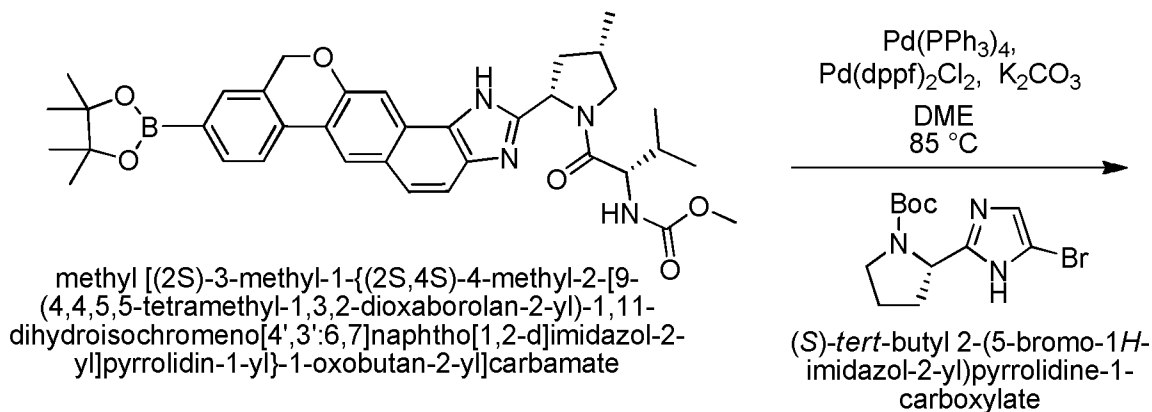
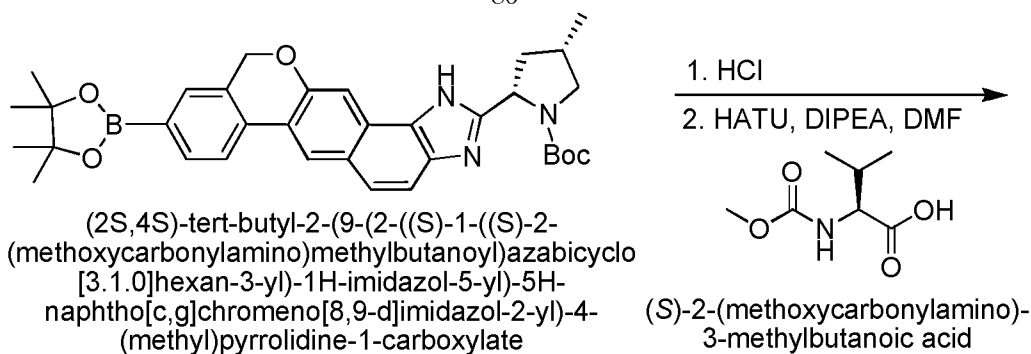
La o soluție de (2S,4S)-*tert*-butil-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (821 mg, 1,41 mmol), metil (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamit (1,05 g, 2,82 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (162 mg, 0,14 mmol) și dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (102 mg, 0,14 mmol) în DME (15 mL) se adaugă o soluție de carbonat de potasiu (2M în apă, 2,32 mL, 4,65 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește până la 85°C timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu bicarbonat de sodiu saturat și soluție salină, se usucă pe MgSO_4 și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă pentru a obține (2S,4S)-*tert*-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul (386 mg, 37%).

Metil {2-[2-{9-[2-(1-{2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-yl)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metil)pirolidină-1-il}-2-oxo-1-feniletil}carbamatul

O soluție de (2S,4S)-*tert*-butil 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (386 mg, 0,52 mmol), CH_2Cl_2 (8 mL), MeOH (2 mL) și HCl (4M în dioxan, 2 mL) și se agită peste noapte. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DMF (8 mL). Soluția dată se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (108 mg, 0,52 mmol) și COMU (248 mg, 0,52 mmol). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (0,45 mL, 2,6 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu 10% MeOH/AcOEt, se spală cu apă saturată de NaHCO_3 și soluție salină, se usucă (Na_2SO_4), se concentrează și se purifică prin HPLC pentru a obține metil {2-[2-{9-[2-(1-{2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il}-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (27 mg, 6%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru $\text{C}_{47}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_7$: 838,38; observat $[\text{M}+1]^+$: 840,12

Exemplul NB

86



Metil [(2S)-3-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbamatul

(2S,4S)-*tert*-butil-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-(metil)pirolidină-1-carboxilat (950 mg, 1,63 mmol) se dizolvă în DCM (12 mL), se adaugă MeOH (3 mL) și HCl (4 M în dioxan, 3 mL). Amestecul reacției se agită timp de 4 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoic (285 mg, 1,63 mmol), HATU (620 mg, 1,63 mmol) și DMF (15 mL), apoi se adaugă prin picurare DIPEA (1,42 mL, 8,15 mmol). După 1 oră, amestecul se diluează cu EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (0% până la 30% MeOH/EtOAc) pentru a obține metil [(2S)-3-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbamatul (596 mg, 57%).

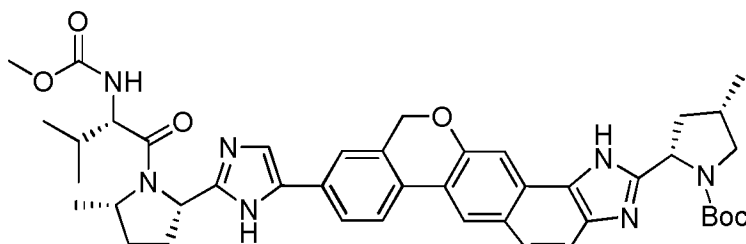
***Tert*-butil (2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul**

Metil [(2S)-3-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-yl]pirolidină-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbamatul (298 mg, 0,47 mmol), (S)-*tert*-butil 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilat (443 mg, 1,4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 0,05 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (36 mg, 0,05 mmol) și K₂CO₃ (2M în H₂O, 0,78 mL, 1,55 mmol) se combină în DME (5 mL). Amestecul se degazează cu barbotarea N₂ timp de 10 min, apoi se încălzește la 85°C timp de 16 ore. După răcire, amestecul reacției se diluează cu EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (0% până la 30% MeOH/EtOAc) pentru a obține *tert*-butil (2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul (84 mg, 24%).

Metil {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul

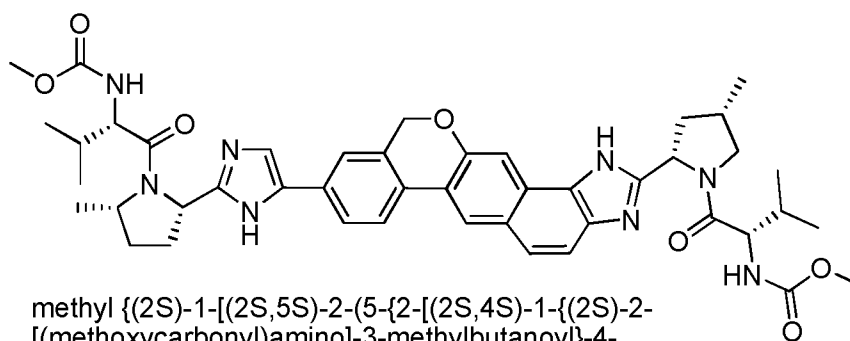
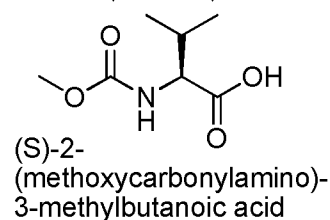
Tert-butil (2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (84 mg, 0,11 mmol) se dizolvă în DCM (2,5 mL), se adaugă MeOH (0,5 mL) și HCl (4 M în dioxan, 0,5 mL). Amestecul reacției se agită timp de 18 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (23 mg, 0,11 mmol), COMU (53 mg, 0,11 mmol) și DMF (3 mL), apoi se adaugă prin picurare DIPEA (0,10 mL, 0,56 mmol). După 30 min, amestecul se diluează cu 10% MeOH/EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (41 mg, 45%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₇H₅₀N₈O₇: 838,38; observat [M+1]⁺: 839,39

Exemplul NC



tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidine-1-carboxylate

1. HCl
2. HATU, DIPEA, DMF



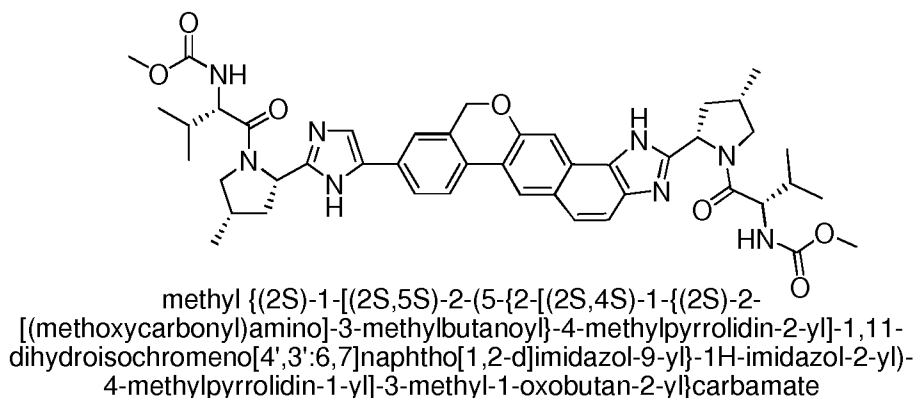
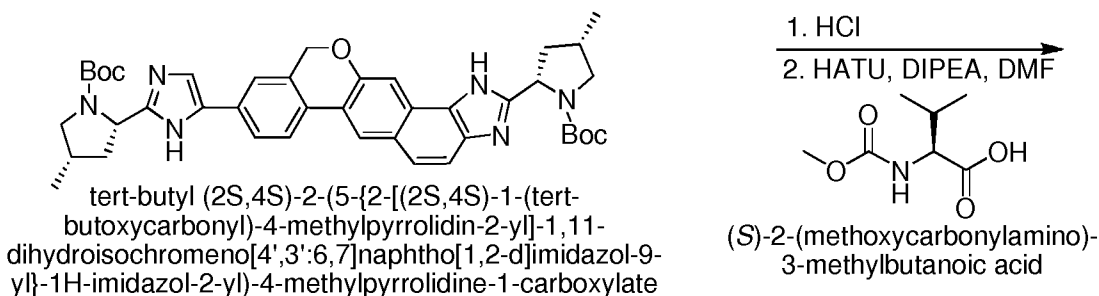
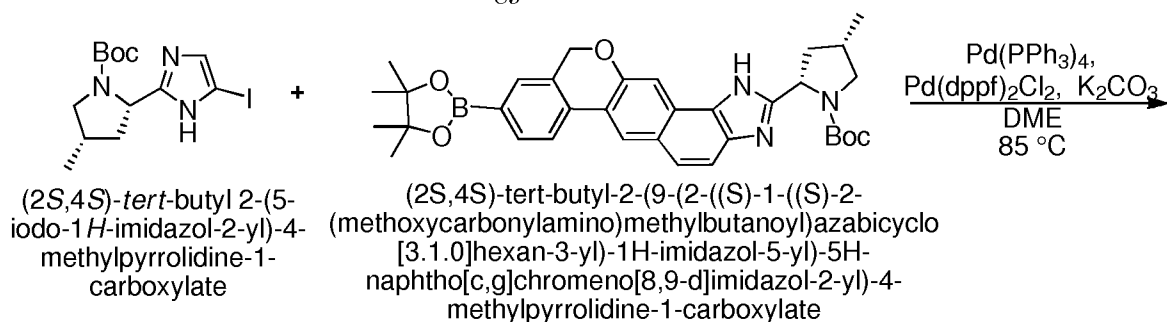
methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate

Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamatul

Tert-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilat (164 mg, 0,23 mmol) se dizolvă în DCM (2,57 mL), se adaugă MeOH (0,7 mL) și HCl (4 M în dioxan, 0,7 mL). Amestecul reacției se agită timp de 16 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoic (30 mg, 0,17 mmol), HATU (65 mg, 0,17 mmol) și DMF (3 mL), apoi se adaugă prin picurare DIPEA (0,15 mL, 0,85 mmol). După 45 min, amestecul se diluează cu 10% MeOH/EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamatul (23 mg, 16%).

LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; observat [M+1]⁺: 820,70.

Exemplul ND



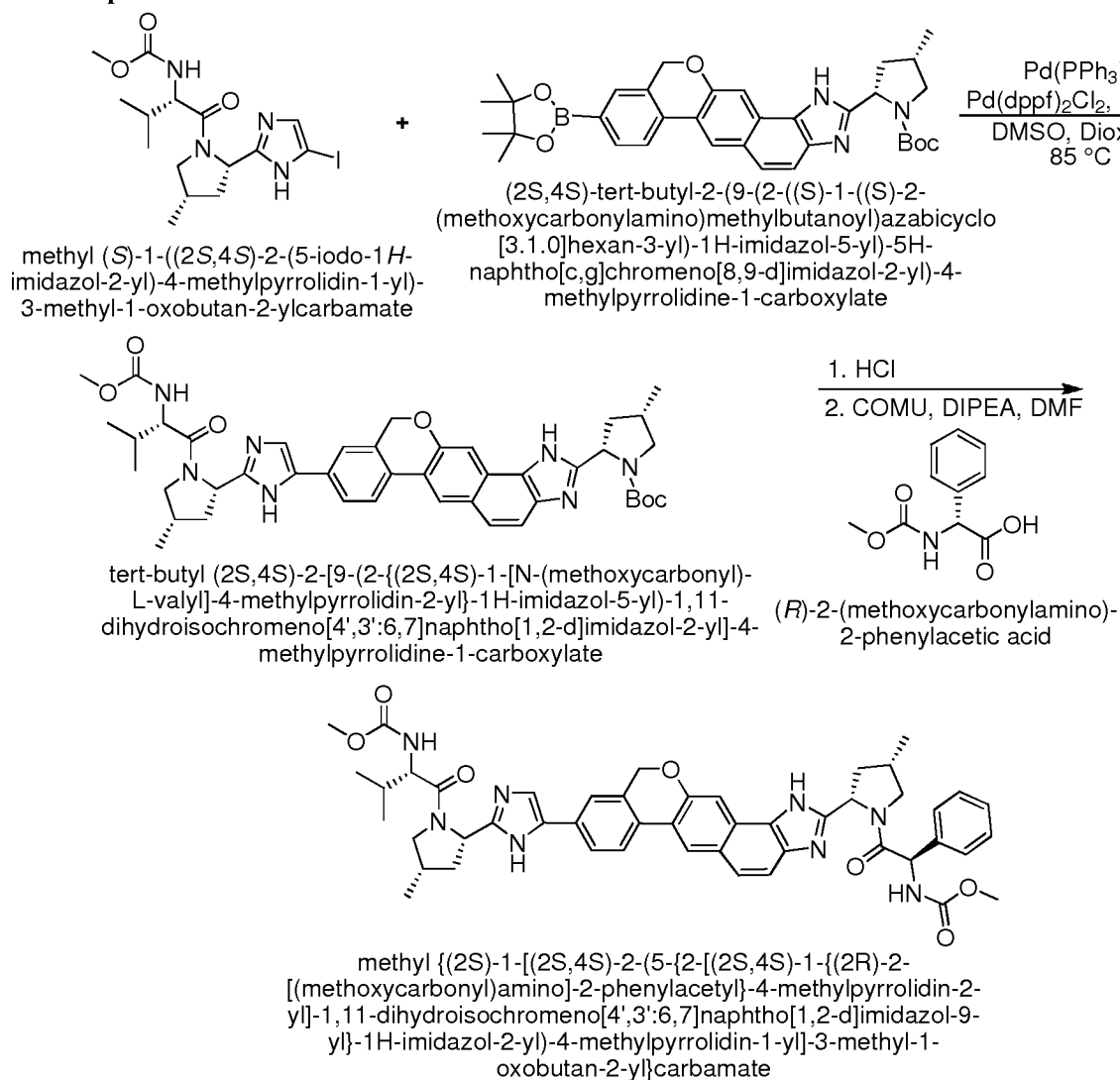
Tert-butil (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul

(2S,4S)-tert-butil-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)metilbutanoil)azabaciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (293 mg, 0,078 mmol), (2S,4S)-tert-butil 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (300 mg, 0,52 mmol), Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,052 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (38 mg, 0,052 mmol) și K₂CO₃ (2M in H₂O, 0,86 mL, 1,72 mmol) se combină în DME (6 mL). Amestecul se degazează cu barbotarea N₂ timp de 10 min și apoi se încălzește la 85°C timp de 16 ore. După răcire, amestecul reacției se diluează cu EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (100% EtOAc) pentru a obține tert-butil (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul (183 mg, 50%).

Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamatul

Tert-butil (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (183 mg, 0,26 mmol) se dizolvă în DCM (4 mL), se adaugă MeOH (1 mL) și HCl (4 M în dioxan, 1 mL). Amestecul reacției se agită timp de 2 ore și apoi se concentrează sub

presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-methylbutanoic (91 mg, 0,52 mmol), HATU (198 mg, 0,52 mmol) și DMF (5 ml), apoi se adaugă prin picurare DIPEA (0,45 mL, 2,6 mmol). După 1 oră, amestecul se diluează cu 10% MeOH/EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilprolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (6 mg, 3%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; observat [M+1]⁺: 819,41.

Exemplul NF

Tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilatul

(2S,4S)-tert-butyl-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)metilbutanoil)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (558 mg, 0,96 mmol), metil (501 mg, 1,15 mmol), Pd(PPh₃)₄ (111 mg, 0,096 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (70 mg, 0,096 mmol) și K₂CO₃ (2M în H₂O, 1,6 mL, 3,17 mmol) se combină în DMSO (6 mL) și dioxan (6 mL). Amestecul se degazează cu barbotarea N₂ timp de 10 min și apoi se încălzește la 95°C timp de 14 ore. După răcire, amestecul reacției se diluează cu EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de

silice (0%-30% MeOH/EtOAc) pentru a obține *tert*-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul (257 mg, 35%).

5 **Metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul**

Tert-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (257 mg, 0,34 mmol) se dizolvă în DCM (4 mL), se adaugă MeOH (1 mL) și HCl (4 M în dioxan, 1 mL). Amestecul reacției se agită timp de 3 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (71 mg, 0,34 mmol), COMU (161 mg, 0,34 mmol) și DMF (6 mL), apoi se adaugă prin picurare DIPEA (0,3 mL, 1,67 mmol). După 15 ore, amestecul se diluează cu 10% MeOH/EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (152 mg, 53%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₈H₅₂N₈O₇: 852,40; observat [M+1]⁺: 854,26. ¹H-RMN (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 Hz), 4,870 (m, 1H), 4,230 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 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 (cvint., 2H, *J* = 12 Hz), 1,249 – 1,151 (m, 6H), 0,974 la 0.890 (m, 6H).

Exemplul NG

30

35

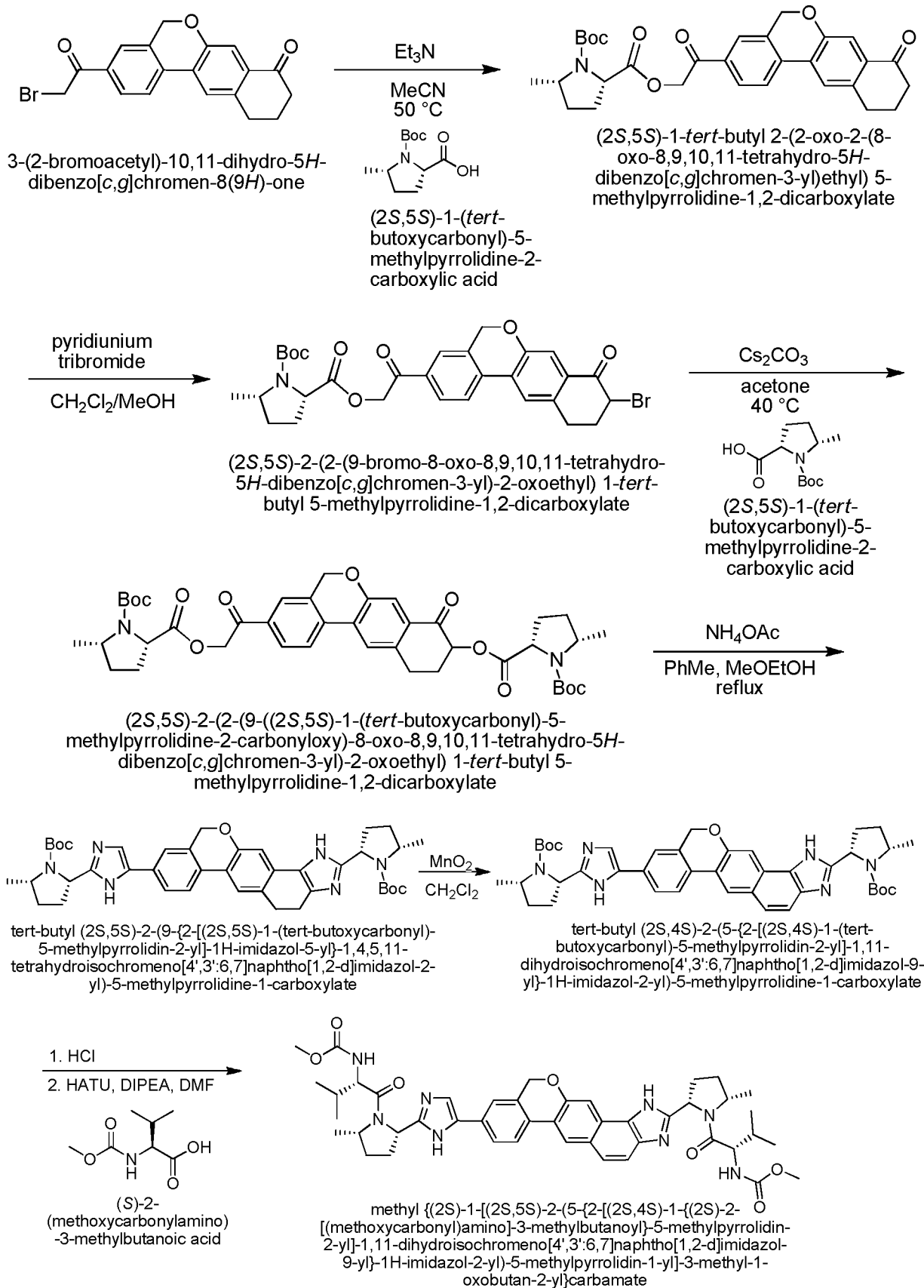
40

45

50

55

92



La o soluție de 3-(2-bromacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă în MeCN (30 mL) se adaugă acid (2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-carboxilic (1,2 g, 3,23 mmol) și trietilamină (0,48 mL, 3,55 mmoli) și soluția se încălzește până la 50°C. După agitare timp de 15 ore, soluția se răcește până la temperatura camerei, se diluează cu EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 20% până la 50% EtOAc/hexani) pentru a obține (2S,5S)-1-*tert*-butil 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c, g]cromen-3-il)etil) 5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul (1,09 g, 65%).

(2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butil-5 metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul

(2S,5S)-1-*tert*-butil 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil) 5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul (1,29 g, 2,48 mmol) se dizolvă într-o soluție de DCM (17,5 mL) și MeOH (7 mL), apoi se tratează cu tribromură de piridiniu (873 mg, 2,73 mmol). După agitare la temperatura camerei timp de 1 oră, amestecul reacției se diluează cu DCM și 10% de HCl, și se extrage cu DCM. Faza organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă și materialul brut prepară mai departe fără purificare ulterioară.

(2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5 metilpirolidina-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butil-5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul

(2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butil-5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul (700 mg, 1,17 mmol) se tratează cu o soluție de acid (2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-carboxilic (375 mg, 1,64 mmol) în acetonă (6 mL) și Cs₂CO₃ (267 mg, 0,82 mmol). Amestecul reacției agitat se încălzește până la 40°C timp de 16 ore, apoi se răcește la temperatura camerei, se diluează cu CH₂Cl₂ și se extrage de 3 ori. Faza organică se spală cu soluție salină, apoi se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (40% până la 100% EtOAc/hexani) pentru a obține (2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butil-5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul (464 mg, 53%).

***Tert*-butil (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul**

(2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butil-5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul (464 mg, 0,62 mmol) și NH₄OAc (8,48 g, 110,0 mmol) se suspendă într-o soluție de PhMe/2-metoxietanol într-un raport de 10:1 (22 mL). Amestecul reacției agitat se încălzește până la 110°C timp de 20 ore, apoi se răcește la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc. Faza organică se spală cu apă, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină, apoi se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 0% până la 30% MeOH/EtOAc) pentru a obține *tert*-butil (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul (393 mg, 90%).

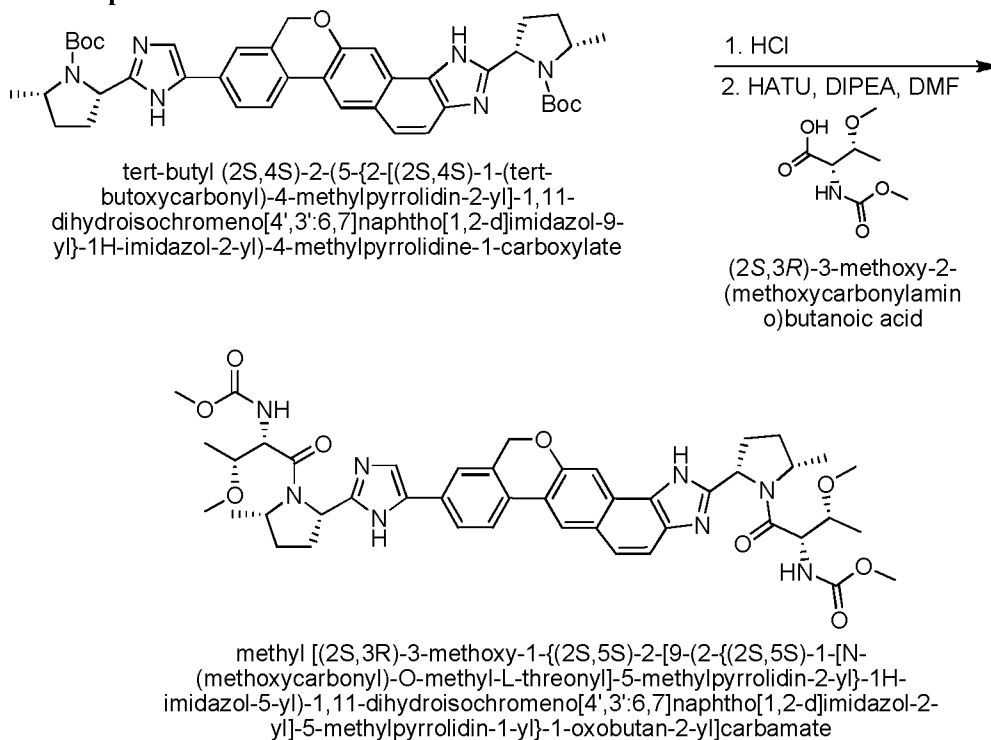
***Tert*-butil (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul**

Tert-butil (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul (393 mg, 0,55 mmol) se suspendă în DCM (7 mL) și se adaugă într-o singură porție MnO₂ activat (1,45 g, 16,7 mmol). Amestecul reacției se încălzește până la 40°C. După agitare timp de 2,5 ore, amestecul se răcește la temperatura camerei și suspensia se filtrează pe celită. Reziduul se spală cu multă soluție de CH₂Cl₂ și MeOH, iar filtratul se concentrează sub presiune redusă. Materialul brut se avansează la etapa următoare fără purificare ulterioară pentru a obține *tert*-butil (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul (328 g, 85%).

Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-

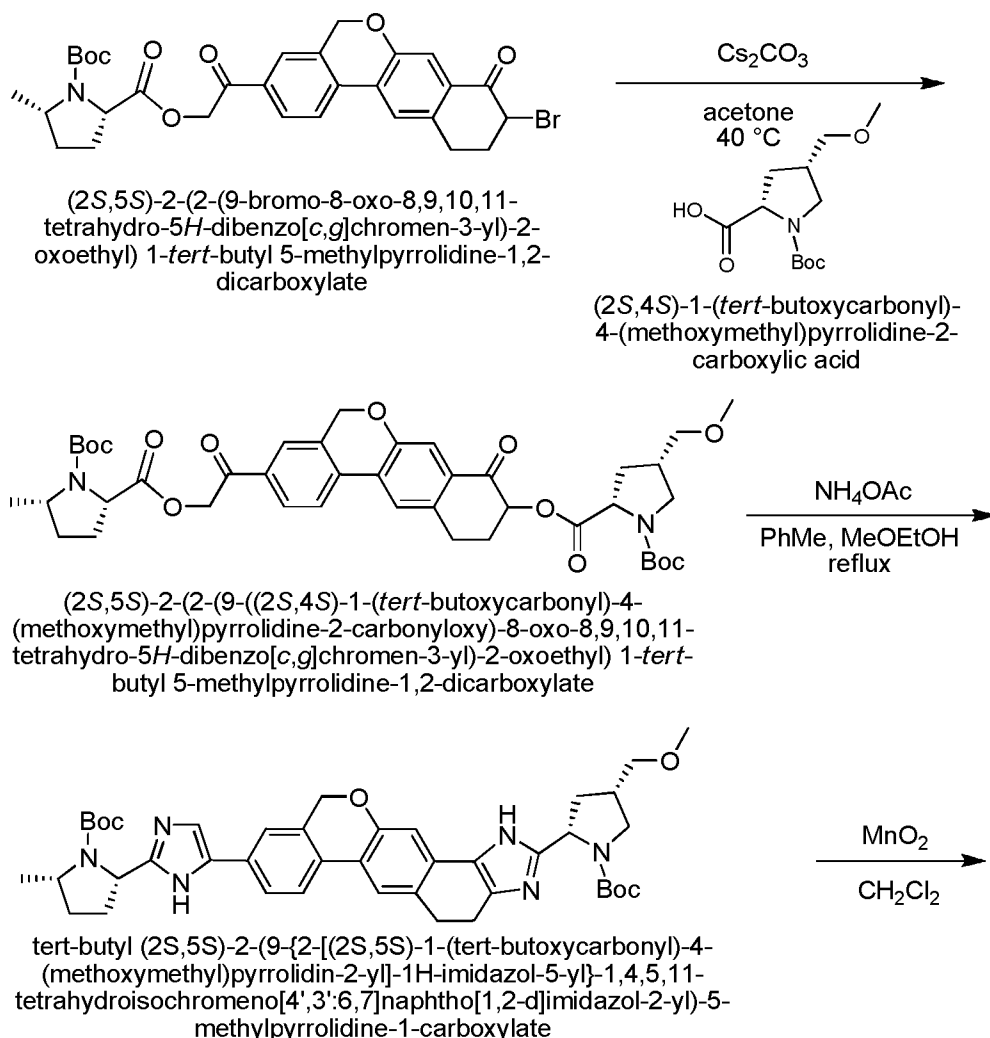
d[imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul

Tert-butil (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilat (164 mg, 0,23 mmol) se dizolvă în DCM (7 mL), se adaugă MeOH (1,5 mL) și HCl (4 M în dioxan, 1,5 mL). Amestecul reacției se agită timp de 16 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoic (81 mg, 0,46 mmol), HATU (175 mg, 0,46 mmol) și DMF (5 mL), apoi se adaugă prin picurare DIPEA (0,4 mL, 2,34 mmol). După 35 min, amestecul se diluează cu 10% MeOH/EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul (132 mg, 69%). LCMS- ESI⁺: calculat pentru C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; observat [M+1]⁺: 820,19. ¹H-RMN (CD₃OD): 8,492 (m, 1H), 8,179 – 7,538 (m, 7H), 5,267 – 5,201 (m, 3H), 5,125 – 5,082 (m, 1H), 4,070 (m, 1H), 3,383 – 3,592 (m, 4H), 3,225 (s, 3H), 2,466 – 2,249 (m, 5H), 1,992 – 1,892 (m, 3H), 1,568 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,490 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 1,266 (m, 2H), 1,020 – 0,806 (m, 14H).

Exemplul NI**Metil [(2S,3R)-3-metoxi-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-treonil]-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-5-metilpirolidină-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbamatul**

Tert-butil (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (164 mg, 0,23 mmol) se dizolvă în DCM (7 mL), se adaugă MeOH (1,5 mL) și HCl (4 M în dioxan, 1,5 mL). Amestecul reacției se agită timp de 16 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoic (90 mg, 0,46 mmol), HATU (175 mg, 0,46 mmol) și DMF (6 mL), apoi se adaugă prin picurare DIPEA (0,4 mL, 2,34 mmol). După 30 min, amestecul se diluează cu 10% MeOH/EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin HPLC pentru a obține metil [(2S,3R)-3-metoxi-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-treonil]-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-

5-yl)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-yl]-5-metilpirolidină-1-yl}-1-oxobutan-2-yl]carbamatul (97 mg, 50%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₅H₅₄N₈O₉: 850,40; observat [M+1]⁺: 851,58. ¹H-RMN (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 Hz), 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 Hz), 1,530 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 1,302 – 1,099 (m, 6H).

Exemplul NJ

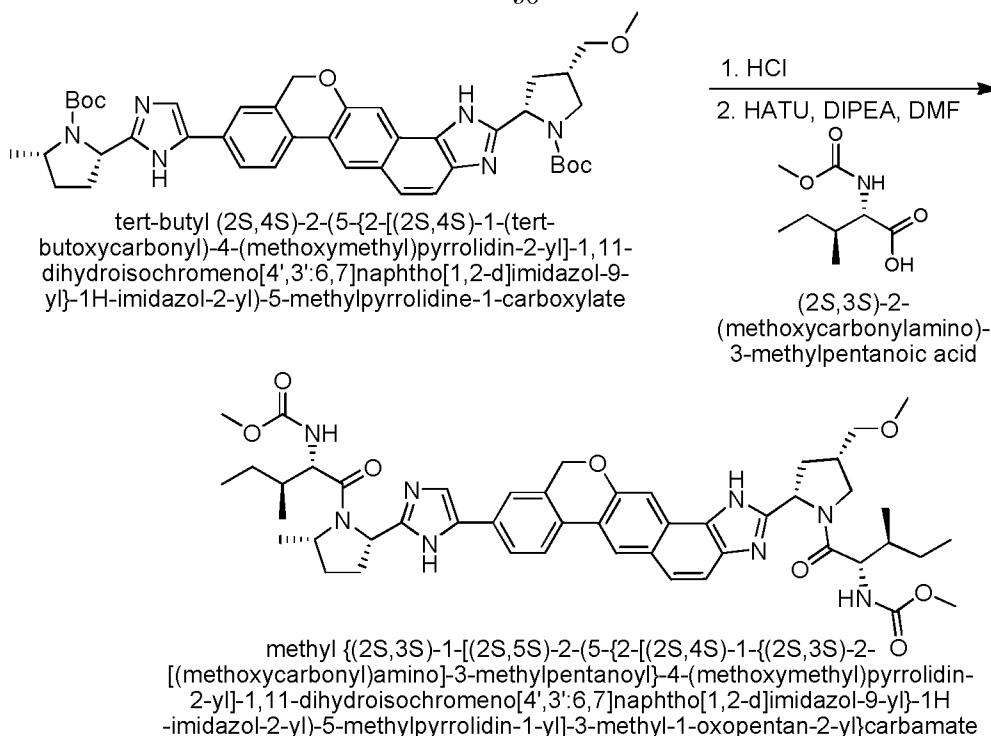
10

15

20

25

96



(2S,5S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-tert-butil-5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul

5 (2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-tert-butil-5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilat (800 mg, 1,34 mmol) se tratează cu o soluție de acid (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboxilic (485 mg, 1,87 mmol) în acetonă (6 mL) și Cs₂CO₃ (306 mg, 0,94 mmol). Amestecul reacției agitat se încălzește până la 40°C timp de 16 ore, apoi se răcește la temperatura camerei, se diluează cu CH₂Cl₂ și se extrage de 3 ori. Faza organică se spală cu soluție salină, apoi se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 40% până la 100% EtOAc/hexani) pentru a obține (2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-metilpirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-tert-butil-5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul (680 mg, 65%).

Tert-butil (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul

20 (2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-metilpirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-tert-butil-5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilat (680 mg, 0,87 mmol) și NH₄OAc (10,0 g, 130,0 mmol) se suspendă într-o soluție de PhMe/2-metoxietanol (22 mL) într-un raport de 10:1. Amestecul reacției agitat se încălzește până la 110°C timp de 24 de ore, apoi se răcește la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc. Faza organică se spală cu apă, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină, apoi se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 0% până la 30% MeOH/EtOAc) pentru a obține tert-butil (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul (461 mg, 72%).

30 **Tert-butil (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul**

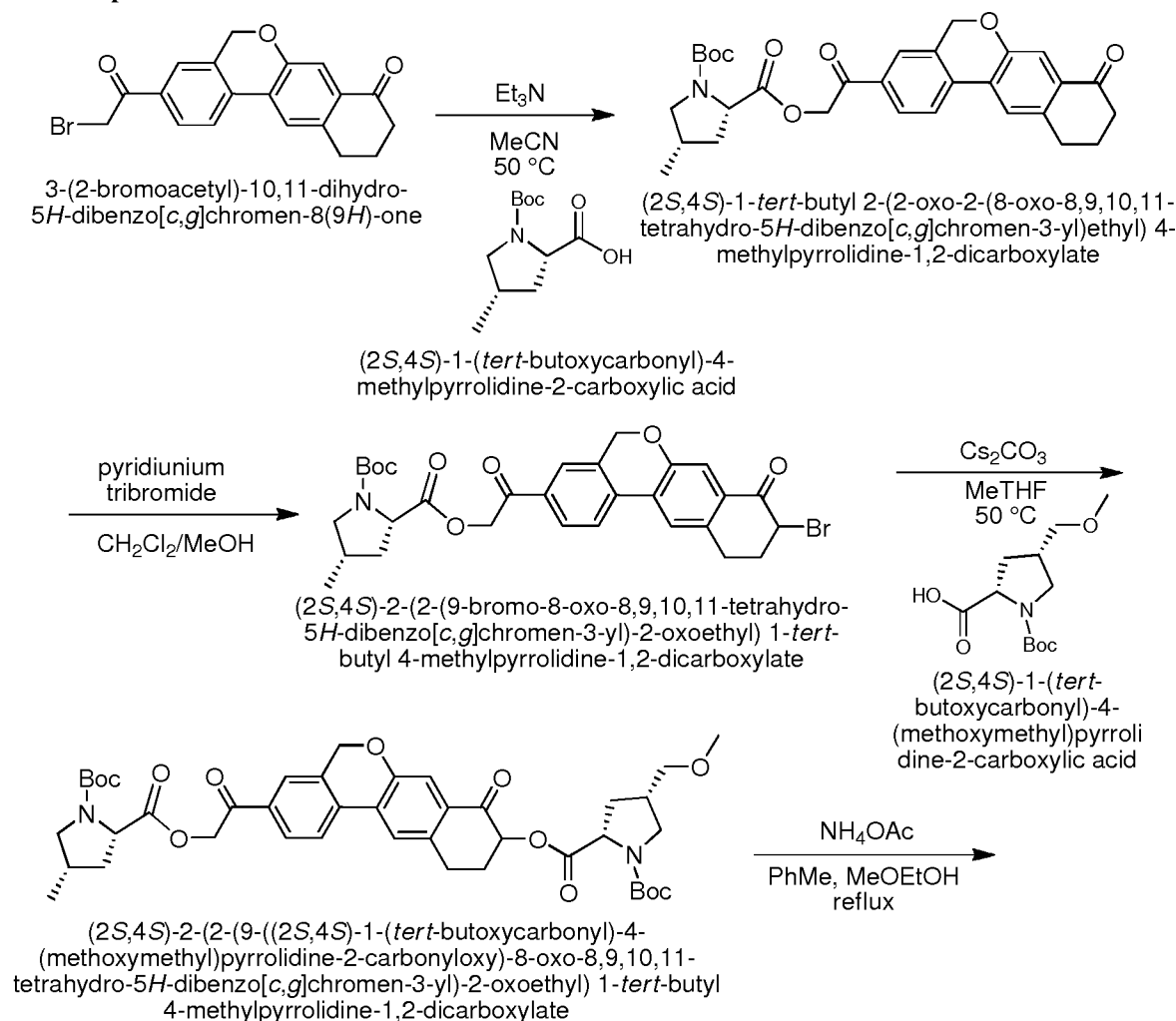
35 Tert-butil (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilat (461 mg, 0,62 mmol) se suspendă în DCM (7 mL) și se adaugă MnO₂ activat (1,6 g, 18,8 mmol) într-o singură porție. Amestecul reacției se încălzește până la 40°C. După agitare timp de 5,5 ore, amestecul se răcește la temperatura camerei și suspensia se

filtrează pe celită. Reziduul se spală cu multă soluție de CH_2Cl_2 și MeOH, iar filtratul se concentrează sub presiune redusă. Materialul brut se avansează la etapa următoare fără purificare ulterioară pentru a obține *tert*-butil (2*S*,4*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,4*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-9-il}-1*H*-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul (414 g, 90%).

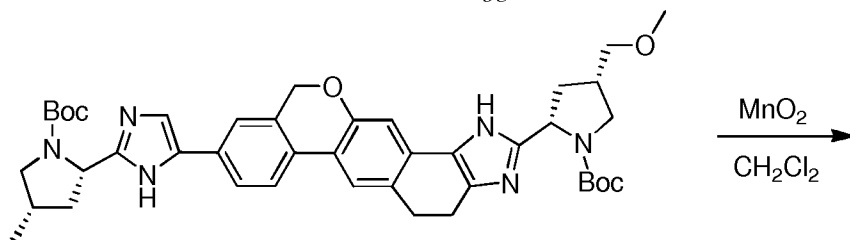
Metil {(2*S*,3*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*S*,3*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil}-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-9-il}-1*H*-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamatul

Tert-butil (2*S*,4*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,4*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-yl]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-9-il}-1*H*-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilat (207 mg, 0,28 mmol) se dizolvă în DCM (4 mL), se adaugă MeOH (1 mL) și HCl (4 M în dioxan, 1 mL). Amestecul reacției se agită timp de 1,5 oră și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (2*S*,3*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoic (106 mg, 0,56 mmol), HATU (214 mg, 0,56 mmol) și DMF (5 mL), apoi se adaugă prin picurare DIPEA (0,49 mL, 2,8 mmol). După 30 min, amestecul se diluează cu 10% MeOH/EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2*S*,3*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*S*,3*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil}-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-9-il}-1*H*-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamatul (132 mg, 69%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_7$: 876,45; observat $[\text{M}+1]^+$: 879,02

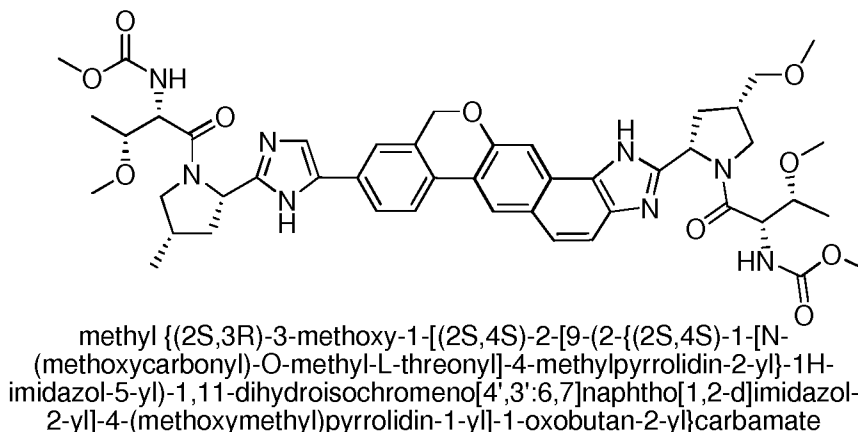
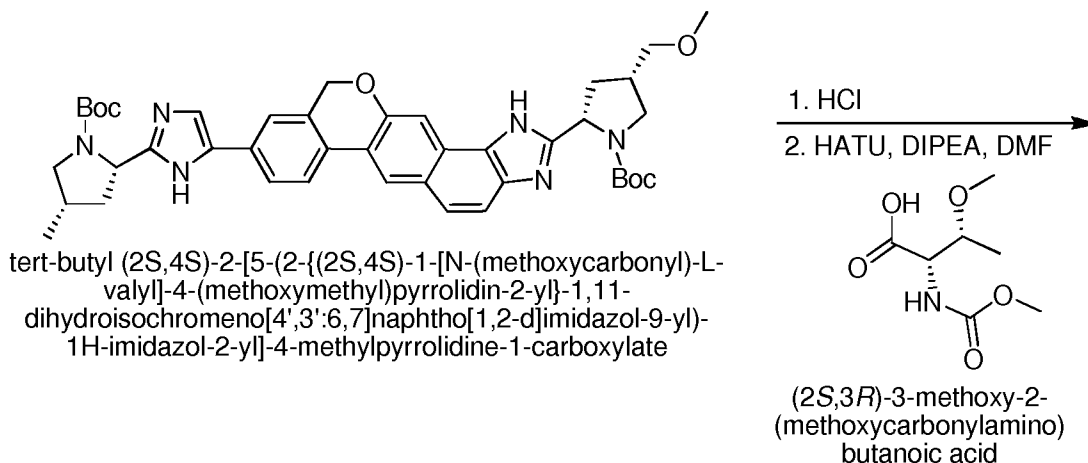
Exemplul NK



98



tert-butyl (2S,5S)-2-[9-[2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl]-1,4,5,11-tetrahydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidine-1-carboxylate



5 **(2S,4S)-1-tert-butyl 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil) 4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul**

La o soluție de 3-(2-bromacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (647 mg, 1,74 mmoli) în MeCN (20 mL) se adăugă acid ((2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-metilpirolidină-2-carboxilic (559 mg, 2,44 mmol) și DIPEA (0,36 mL, 2,09 mmol) și soluția se încălzește până la 60°C. După agitare timp de 3 ore, soluția se răcește la temperatura camerei, se diluează cu EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduu brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (20 % până la 50% EtOAc/hexani) pentru a obține (2S,4S)-1-tert-butyl 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil) 4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul (621 mg, 69%).

15 **(2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-tert-butyl-4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul**

(2S,4S)-1-tert-butyl 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil) 4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul (621 mg, 1,19 mmoli) se dizolvă într-o soluție de DCM (10 mL) și MeOH (4 mL), apoi se tratează cu tribromură de piridiniu (421 mg, 1,3 mmol). După

agitare la temperatura camerei timp de 1,5 oră, amestecul reacției se diluează cu DCM și 10% HCl și se extrage cu DCM. Faza organică se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub presiune redusă și materialul brut se avansează mai departe fără purificare ulterioară.

(2S,4S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-tert-butil-4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul

(2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-tert-butil-4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilat (709 mg, 1,18 mmoli) se tratează cu o soluție de acid (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboxilic (614 mg, 2,36 mmol) în Me-THF (12 mL) și Cs_2CO_3 (384 mg, 1,18 mmol). Amestecul reacției agitat se încălzește până la 50°C timp de 16 ore, apoi se răcește la temperatura camerei, se diluează cu CH_2Cl_2 și se extrage de 3 ori. Faza organică se spală cu soluție salină, apoi se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 40% până la 100% EtOAc/hexani) pentru a obține (2S,4S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-tert-butil-4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul (651 mg, 71%).

Tert-butil (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul

(2S,4S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-tert-butil-4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilat (651 mg, 0,84 mmol) și NH_4OAc (10,0 g, 129,7 mmol) se suspendă într-o soluție de PhMe/2-metoxietanol într-un raport de 10:1 (22 mL). Amestecul reacției agitat se încălzește până la 110°C timp de 20 de ore, apoi se răcește la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc. Faza organică se spală cu apă, soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și soluție salină, apoi se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 0% până la 30% MeOH/EtOAc) pentru a obține tert-butil (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,4,5,11-tetrahidroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul (382 mg, 62%).

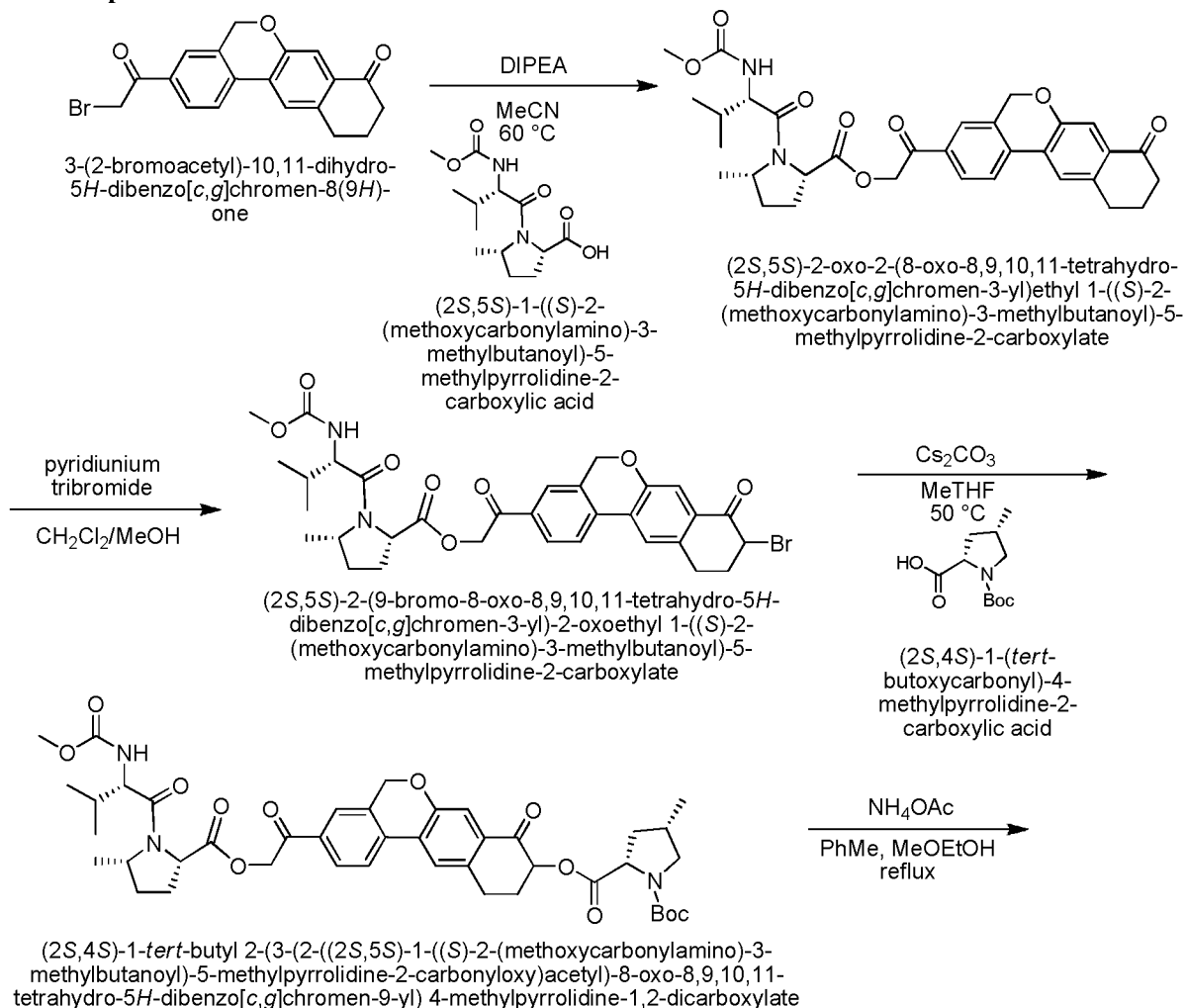
Tert-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilatul

Tert-butil (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (382 mg, 0,52 mmol) se suspendă în DCM (8 mL) și se adaugă într-o singură porție MnO_2 activat (1,35 g, 15,5 mmoli). Amestecul reacției se încălzește la 35°C. După agitare timp de 15 ore, amestecul se răcește la temperatura camerei și suspensia se filtrează pe celită. Reziduul se spală cu multă soluție de CH_2Cl_2 și MeOH și filtratul se concentrează sub presiune redusă. Materialul brut se avansează la etapa următoare fără purificare ulterioară pentru a obține tert-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilatul (347 g, 91%).

Metil {(2S,3R)-3-metoxi-1-[(2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]-4-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-1-oxobutan-2-il}carbamatul

Tert-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilat (174 mg, 0,24 mmoli) se dizolvă în DCM (4 mL), se adaugă MeOH (1 mL) și HCl (4 M în dioxan, 1 mL). Amestecul reacției se agită timp de 5 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid ((2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoic (92 mg, 0,48 mmol), HATU (182 mg, 0,48 mmol) și DMF (5 mL), apoi se adaugă prin picurare DIPEA (0,31 mL, 2,4 mmol). După 35 min, amestecul se diluează cu 10% MeOH/EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2S,3R)-3-metoxi-1-[(2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]-4-metilpirolidină-2-il)-1H-

imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-1-oxobutan-2-il} carbamatul (72 mg, 34%) LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₆H₅₆N₈O₁₀: 880,41; observat [M+1]⁺: 882,39 ¹H-RMN (CD₃OD): 8,558 (s, 1H), 8,123 – 7,572 (m, 7H), 5,436 – 5,391 (dd, 1H, *J* = 7,2, 3,6 Hz), 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, 1 H), 2,150 (m, 1H), 1,882 (m, 1H), 1,208 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,159 – 1,099 (m, 6H).

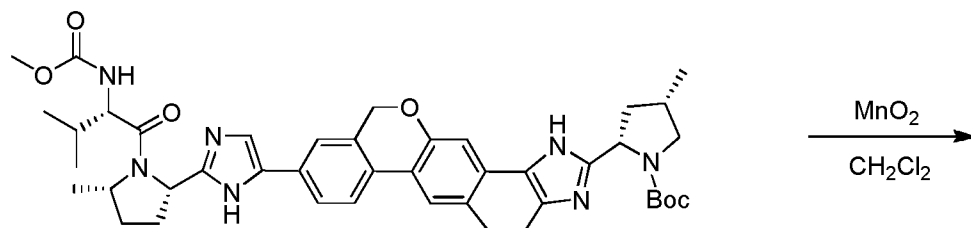
Exemplul NL

10

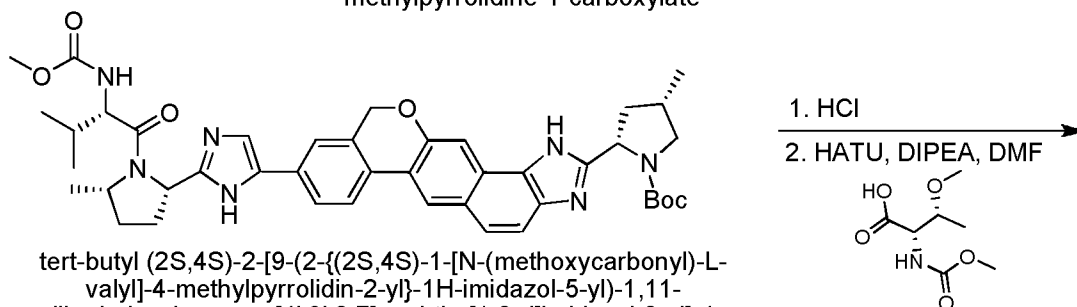
15

20

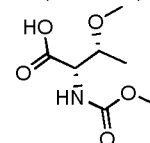
25



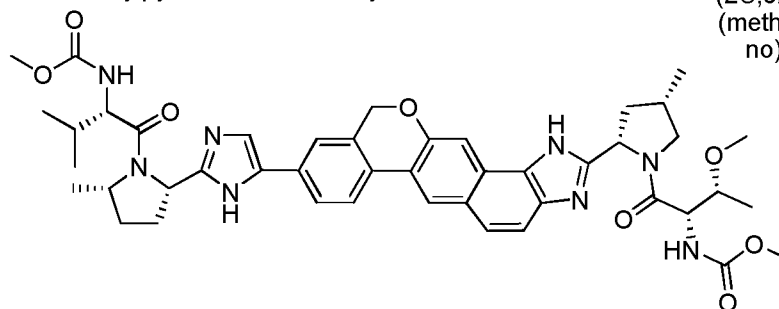
tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidine-1-carboxylate



tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidine-1-carboxylate



(2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic acid



methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

5 (2S,5S)-2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxilatul

La o soluție de 3-(2-bromacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (750 mg, 2,02 mmoli) în MeCN (20 mL) se adaugă acid (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxilic (600 mg, 2,09 mmol) și DIPEA (0,35 mL, 2,02 mmoli) și soluția se încălzește până la 60°C. După agitare timp de 4 ore, soluția se răcește la temperatura camerei, se diluează cu EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 40% arbonat de calciu, sulfat de amoniu, compuși coordinativi ai fierului(III) definiți în revendicarea]cromen-3-il)etil 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxilatul (în cantitate de 1,16 g).

15 (2S,5S)-2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxilatul

(2S,5S)-2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxilatul (400 mg, 0,61 mmoli) se dizolvă într-o soluție de DCM (15 mL) și MeOH (6 mL), apoi se tratează cu tribromură de piridiniu (409 mg, 1,28 mmol). După 2 ore se adaugă o porție suplimentară de piridiniu tribromură (40 mg). După agitare la temperatura camerei timp de 20 min, amestecul reacției se diluează cu DCM și 10% HCl și se extrage cu DCM. Faza organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, iar materialul brut se avansează mai departe fără purificare ulterioară.

(2S,4S)-1-*tert*-butil 2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboniloxi)acetil)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il) 4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul

5 (2S,5S)-2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil 1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxilat) se tratează cu o soluție de acid (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirolidină-2-carboxilic (280 mg, 1,22 mmol) în Me-THF (6 mL) și Cs₂CO₃ (199 mg, 0,61 mmol). Amestecul reacției agitat se încălzește până la 50°C timp de 2,5 ore, apoi se răcește la temperatura camerei, se diluează cu 10 CH₂Cl₂ și se extrage de 3 ori. Faza organică se spală cu soluție salină, apoi se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 50% până la 100% EtOAc/hexani) pentru a obține (2S,4S)-1-*tert*-butil 2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboniloxi)acetil)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il) 4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul (441 mg, 90%).

***Tert*-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilatul**

20 (2S,4S)-1-*tert*-butil 2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboniloxi)acetil)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il) 4-metilpirolidină-1,2-dicarboxilat (441 mg, 0,55 mmol) și NH₄OAc (5 g, 65,0 mmol) se suspendă într-o soluție de PhMe/2-metoxietanol într-un raport de 10:1 (11 mL). Amestecul reacției agitat se încălzește până la 110°C timp de 7 ore, apoi se răcește la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc. Faza organică se spală cu apă, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină, apoi se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 0% până la 30% MeOH/EtOAc) pentru a obține *tert*-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilatul (266 mg, 63%).

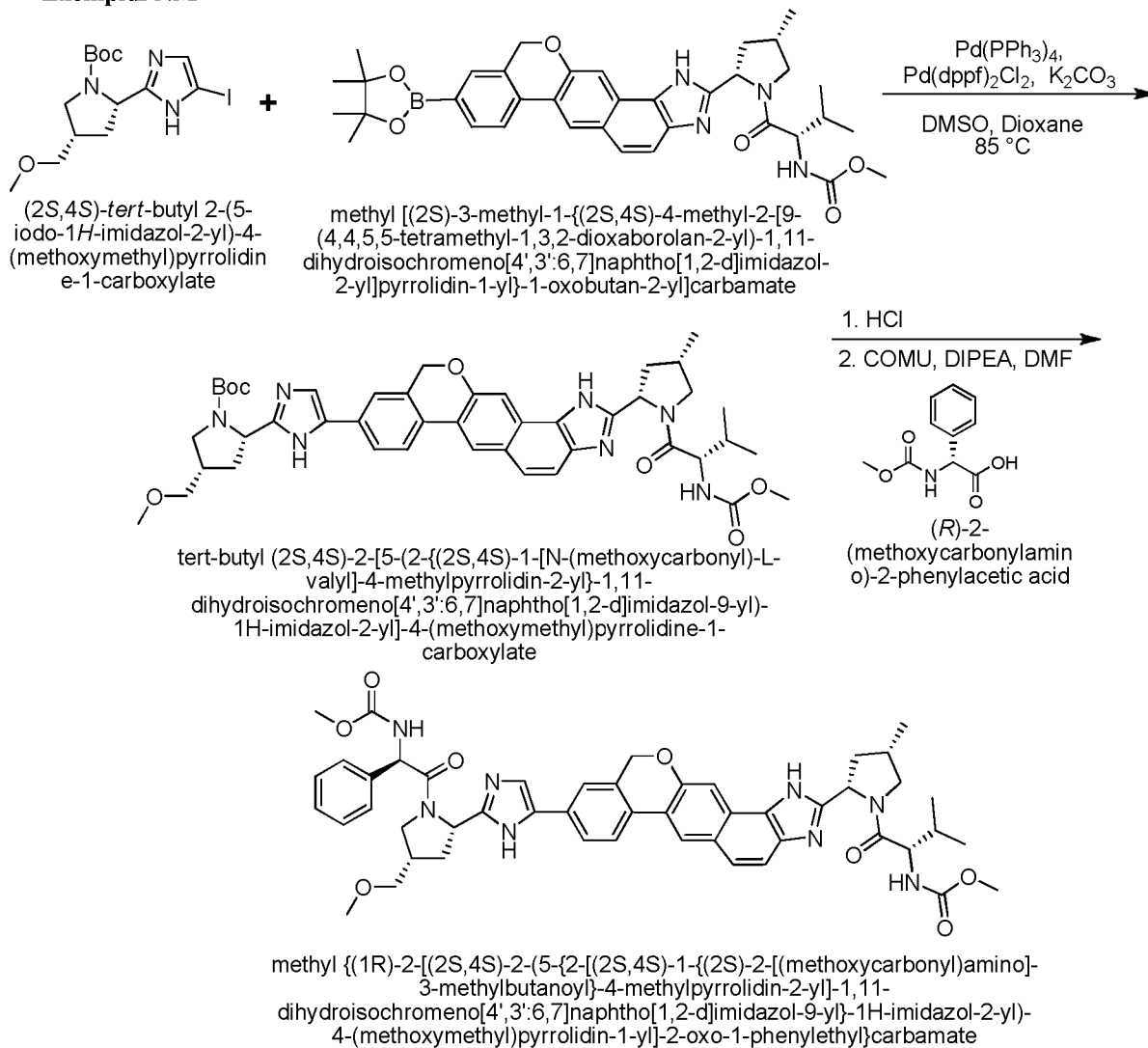
***Tert*-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilatul**

35 *Tert*-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilat (266 mg, 0,35 mmol) se suspendă în DCM (7 mL) și se adaugă într-o singură porție MnO₂ activat (908 mg, 10,45 mmol). Amestecul reacției se agită peste noapte. După agitare timp de 15 ore, se adaugă suplimentar într-o singură porție MnO₂ activat (500 mg, 5,75 mmol). După agitare timp de 2 ore la 35°C, amestecul se răcește la temperatura camerei și suspensia se filtrează pe celită. Reziduul se spală cu multă soluție de CH₂Cl₂ și MeOH și filtratul se concentrează sub presiune redusă. Materialul brut se avansează la etapa următoare fără purificare ulterioară pentru a obține *tert*-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilatul (în cantitate de 266 mg).

45 **Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-3-metoxi-2-[(metoxycarbonil)amino]butanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul**

50 *Tert*-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilat (266 mg, 0,23 mmol) se dizolvă în DCM (4 mL), se adaugă MeOH (1 mL) și HCl (4 M în dioxan, 1 mL). Amestecul reacției se agită timp de 1,5 oră și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoic (44 mg, 0,23 mmol), HATU (87 mg, 0,23 mmol) și DMF (5 mL), apoi se adaugă prin picurare DIPEA (0,3 mL, 1,75 mmol). Peste 30 min, amestecul se diluează cu 10% MeOH/EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (59 mg, 31%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,41; observat [M+1]⁺: 836,89. ¹H-RMN (CD₃OD): 8,186 (s, 1H), 7,800 – 7,291 (m, 7H), 5,258 – 5,213 (dd, 1H, *J* = 7,2, 3,6 Hz), 5,027 – 4,918 (m, 4H), 4,620 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz), 4,246 (m, 1H), 4,116 (m, 1H), 3,972 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 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 Hz), 1,113 – 0,728 (m, 12H).

Exemplul NM

10 ***Tert*-butil (2*S*,4*S*)-2-[5-(2-[(2*S*,4*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*L*-valil]-4-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-9-il)-1*H*-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul**

Metil [(2*S*)-3-metil-1-[(2*S*,4*S*)-4-metil-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbam (312 mg, 0,49 mmol), metil (219 mg, 0,54 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (36 mg, 0,05 mmol) și K₂CO₃ (2M în H₂O, 0,8 mL, 1,6 mmol) se combină în DMSO (5 mL) și dioxan (5 mL). Amestecul se degazează cu barbotarea N₂ timp de 10 min și apoi se încălzește până la 95°C, timp de 5 ore. După răcire, amestecul reacției se diluează cu EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (0% - 30% MeOH/EtOAc) pentru a obține *tert*-butil (2*S*,4*S*)-2-[5-(2-[(2*S*,4*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*L*-valil]-4-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-9-il)-1*H*-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (166 mg, 43%).

Metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul

5 *Tert*-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (166 mg, 0,21 mmol) se dizolvă în DCM (4 mL), se adaugă MeOH (1 mL) și HCl (4 M în dioxan, 1 mL). Amestecul reacției se agită timp de 2 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (R)-2-
10 (metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (44 mg, 0,21 mmol), COMU (100 mg, 0,21 mmol) și DMF (5 mL), apoi se adaugă prin picurare DIPEA (0,18 mL, 1,05 mmol). După 1 oră, amestecul se diluează cu 10% MeOH/EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-
15 [(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (71 mg, 38%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₉H₅₄N₈O₈: 882,41; observat [M+1]⁺: 884,34. ¹H-RMN (CD₃OD): 8,462 (s, 1H), 8,029 – 7,471 (m, 7H), 7,394 – 7,343 (m, 5H), 5,410 (d, 2H, *J* = 6,8 Hz), 5,300 (m, 1H), 5,233 (m, 2H),
20 4,341 (m, 1H), 4,236 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 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 Hz), 0,897 – 0,779 (dd, 6H, *J* = 19,2, 6,8 Hz).

Exemplul NO

25

30

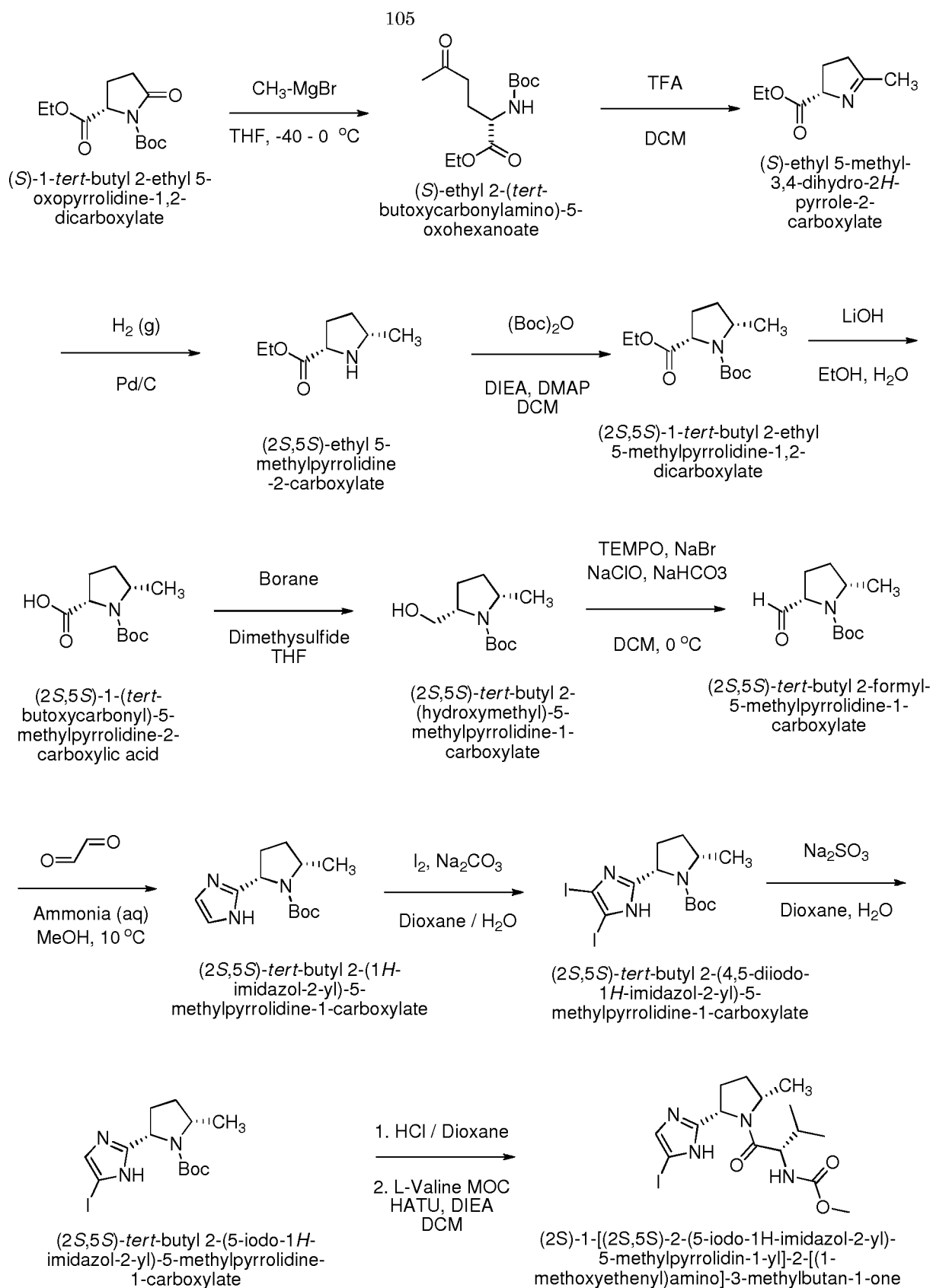
35

40

45

50

55

**(S)-etil-2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-oxohexanoatul**

- 5 O soluție de etil *N*-Boc (S)-piroglutamat (20,0 g, 77,7 mmol) în THF anhidru (150 mL) se răcește în atmosferă de argon într-un fund rotund cu gât dublu până la temperatura de -40°C. Soluție de bromură de metil-magneziu (3,0 M în eter, 28,5 mL, 85,5 mmol) se adaugă prin picurare la amestecul reacției timp de 30 min. Reacția se agită timp de 4 ore la temperatură de -

40°C, apoi timp de 1 oră la temperatură de 0°C. Reacția se porționează în acetat de etil și soluție saturată de clorură de amoniu și se acidulează cu 1 N HCl. Stratul apos se extrage de două ori cu acetat de etil. Straturile organice se combină și se usucă cu sulfat de sodiu. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană (20% - 40% EtOAc/hexani) pentru a obține (S)-etil 2-(tert-butoxicarbonilamino)-5-oxohexanoat sub forma unui ulei vâscos și se avansează direct la etapa următoare.

(S)-etil 5-metil-3,4-dihidro-2H-pirol-2-carboxilatul

(S)-etil 2-(tert-butoxicarbonilamino)-5-oxohexanoat într-un balon de 1 L se tratează cu o soluție de acid trifluoroacetic / diclormetan (amestec 1:1, 100 mL). Se observă efervescența și amestecul se lasă pentru agitare timp de 4 ore la temperatura camerei. După care substanțele volatile se evaporă în vid pentru a se obține (S)-etil 5-metil-3,4-dihidro-2H-pirol-2-carboxilatul sub formă de ulei și se utilizează direct în etapa următoare.

(2S,5S)-etil-5-metilpirolidină 2-carboxilatul

Imina brută 3 se dizolvă într-un balon de 1 L cu etanol (400 mL), se evacuează și se încălzește cu argon de trei ori. Se adaugă paladiu pe cărbune (aprox. 750 mg, 10% greutate/greutate, uscată), apoi amestecul reacției se purifică de gaz și se încălzește cu hidrogen gazos (de 3 ori). Reacția se lasă pentru agitare în hidrogen atmosferic timp de 16 ore. Amestecul se filtrează printr-un strat de celită, iar filtratul se concentrează în vid. Se adaugă dietileter la ulei și se formează un precipitat. Amestecul se filtrează pentru a obține (2S,5S)-etil-5-metilpirolidină-2-carboxilatul, ca un solid alb (10,6 g, 67,4 mmol, 86,7% în trei etape). ¹H RMN (400 MHz, cdcl₃) δ 4,48 (dd, 1H), 4,27 (c, 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-tert-butil 2-etil-5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul

La o soluție de (2S,5S)-etil-5-metilpirolidină-2-carboxilat (7,0 g, 44,5 mmol) în diclormetan (250 mL) se adaugă succesiv prin picurare ditertbutilanhidridă (10,7 g, 49,0 mmol), diizopropiletilamină (17,1 mL, 98,0 mmol) peste 10 minute și dimetil aminopiridină (0,27 g, 2,23 mmol). Se observă efervescența și amestecul se lasă pentru agitare timp de 16 ore la temperatura camerei. Amestecul reacției se spală cu HCl (250 mL, din 1N). Stratul organic se usucă apoi cu sulfat de sodiu. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană (5% - 25% EtOAc/hexani) pentru a obține (2S,5S)-1-tert-butil-2-etil-5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul sub formă de ulei (6,46 g, 25,1 mmol, 56%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₁₃H₂₃NO₄: 257,16 (M⁺); Găsit: 258,70 (M+H⁺).

Acidul (2S,5S)-1-(tert-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-carboxilic

La o soluție de (2S,5S)-1-tert-butil-2-etil-5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilat (6,46 g, 25,1 mmol) în etanol (20 mL) se adaugă monohidrat de hidroxid de litiu (2,11 g, 50,2 mmol) și apă deionizată (12 mL). Amestecul se lasă să se agite timp de 16 ore, apoi se porționează în acetat de etil și un amestec 1:1 de soluție salină saturată și 1N HCl. Stratul apos se extrage suplimentar cu acetat de etil. Straturile organice se combină, se usucă cu sulfat de sodiu și solventul se evaporă *in vid* pentru a obține acidul (2S,5S)-1-(tert-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-carboxilic sub forma unui solid alb (cant.) și se utilizează direct în etapa următoare.

(2S,5S)-tert-butil-2-(hidroximetil)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de acid (2S,5S)-1-(tert-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-carboxilic (5,91 g, 25,8 mmol) în tetrahidrofuran la temperatura de 0°C se adaugă prin picurare boran în sulfură de dimetil (1,0 M, 3,4 mL, 34 mmol). Amestecul reacției se agită timp de 4 ore la temperatura de 0°C, apoi timp de 18 ore la temperatura camerei. Amestecul se răcește apoi la temperatura de 0°C și se adaugă prin picurare metanol (70 mL). Amestecul reacției se încălzește la temperatura camerei, iar solvenții sunt evaporați *in vid*. Reziduul se reia în diclormetan (200 mL) și se extrage cu bicarbonat de sodiu saturat. Stratul organic se usucă cu sulfat de sodiu, iar solventul este eliminat în vacuum pentru a obține (2S,5S)-tert-butil-2-(hidroximetil)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul sub formă de ulei pur (5,15 g, 23,9 mmol, 93%) și se utilizează direct în etapa următoare.

(2S,5S)-tert-butil 2-formil-5-metilpirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de (2S,5S)-tert-butil-2-(hidroximetil)-5-metilpirolidină-1-carboxilat (5,15 g, 23,9 mmol) în diclormetan se adaugă TEMPO (0,075 g, 0,48 mmol), bromură de sodiu (0,246 g, 2,39 mmol) și bicarbonat de sodiu (0,442 g, 5,26 mmol). Se adaugă hipoclorit de sodiu (2,67 g, 35,9 mmol) al unei soluții de 6% și amestecul bifazic se agită viguros timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul reacției se extrage de două ori cu diclormetan (2x100 mL). Straturile organice se combină și se spală cu soluție saturată de tiosulfat de sodiu, se usucă cu sulfat de sodiu, iar solventul se evaporă în vid pentru a obține (2S,5S)-tert-butil-2-formil-5-

metilpirolidină-1-carboxilatul (3,9 g, 18,29 mmol, 77%), sub formă de ulei slab colorat și se folosește direct în etapa următoare.

(2S,5S)-tert-butil-2-(1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilat

La o soluție de (2S,5S)-tert-butil-2-formil-5-metilpirolidină-1-carboxilat (3,9 g, 18,30 mmoli) în MeOH (15 mL) și hidroxid de amoniu (15 mL, 99,9%) se adaugă prin picurare glioal (11,7 mL, 40% g/v în apă, 102,40 mmol). Amestecul bifazic devine portocaliu și tulbure. Amestecul reacției se agită viguros peste noapte la temperatura camerei. Solventul se evaporă în vid. Amestecul brut se redizolvă în acetat de etil și se spală cu apă. Stratul apos se spală suplimentar cu acetat de etil. Straturile organice se combine și se evaporă în vid. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de la 85% până la 100% acetat de etil în hexani pentru a obține (2S,5S)-tert-butil-2-(1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul sub forma unui solid alb (3,47 g, 13,8 mmol, 75%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₁₃H₂₁N₃O₂: 251,16 (M⁺); Găsit: 252,20 (M+H⁺).

(2S,5S)-tert-butil-2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul

Un balon cu fund rotund de 500 mL se încarcă cu (2S,5S)-tert-butil-2-(1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilat (3,47 g, 13,8 mmoli), iod (7,7 g, 30,4 mmol) și carbonat de sodiu (4,54 g, 42,8 mmol). Dioxan (70 mL) și apă (45 mL) se adaugă la amestec și amestecul reacției se agită viguros peste noapte la întuneric. Amestecul reacției se porționează apoi în acetat de etil și o soluție apoasă de tiosulfat de sodiu de 10% și se extrage. Stratul apos se extrage suplimentar cu acetat de etil. Straturile organice se combină, se usucă cu sulfat de sodiu, iar solventul se evaporă în vid. Materialul brut se filtrează printr-un strat de silice cu 25% acetat de etil în hexani pentru a obține (2S,5S)-tert-butil-2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul sub forma unui solid alb (4,28 g, 8,50 mmol, 62%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₁₃H₁₉I₂N₃O₂: 502,96 (M⁺); Găsit: 503,94 (M+H⁺).

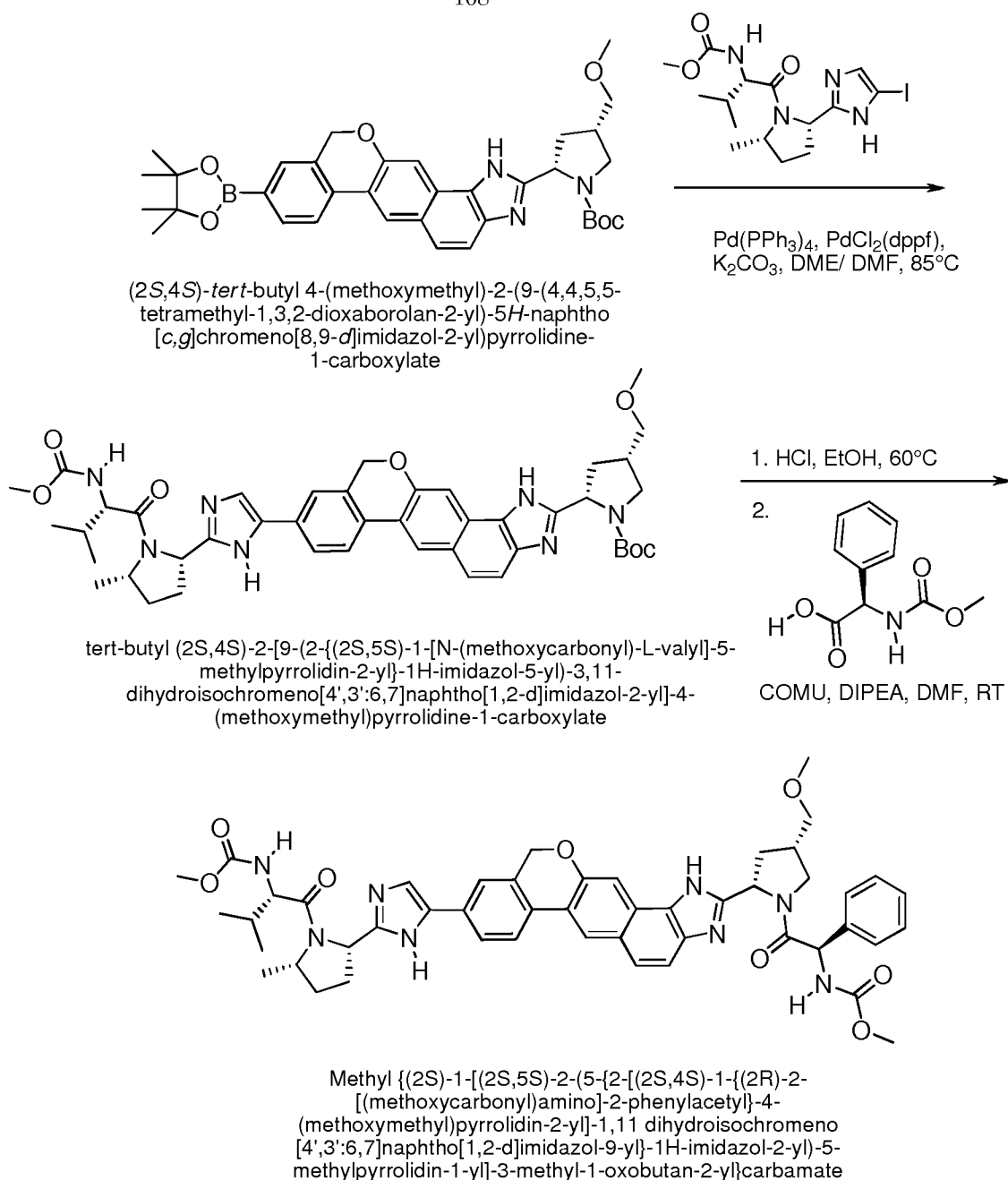
(2S,5S)-tert-butil-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de (2S,5S)-tert-butil-2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilat (4,28 g, 8,50 mmoli) în etanol (75 mL) și apă (75 mL) se adaugă tiosulfat de sodiu (10,72 g, 85,1 mmol) și amestecul reacției se agită viguros timp de 1 oră la temperatura de 100°C, apoi timp de 16 ore la temperatura de 90°C și timp de 5 ore la temperatura de 100°C. Amestecul reacției se porționează în acetat de etil și apă. Stratul apos se spală suplimentar cu acetat de etil, iar straturile organice se combină. Stratul organic se usucă cu sulfat de sodiu, se concentrează, iar materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană pentru a obține (2S,5S)-tert-butil-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul sub forma unui solid alb (2,34 g, 6,20 mmol, 73%). ¹H RMN (400 MHz, 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-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-ona

Un balon cu fund rotund se încarcă cu (2S,5S)-tert-butil-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilat (1,5 g, 3,98 mmol) și se tratează cu un exces de acid clorhidric (100 mL de 4,0 M în dioxan). Amestecul se agită viguros timp de 3 ore, pe parcursul cărora se formează un precipitat, iar solventul se evaporă în vid. La un amestec de intermediar brut se adaugă apoi prin picurare acid (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoic (0,836 g, 4,77 mmol), HATU (1,81 g, 4,77 mmol) în diclorometan (25 mL), diizopropiletilamină (3,46 mL, 19,9 mmol) și se agită peste noapte în atmosferă de azot. Amestecul reacției se porționează în acetat de etil și bicarbonat de sodiu saturat. Stratul organic se usucă cu sulfat de sodiu, solventul se evaporă în vid. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană pentru a obține (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-ona sub forma unui solid alb (1,63 g, 3,75 mmol, 94%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₁₅H₂₃I₂N₄O₅: 434,08 (M⁺); Găsit: 435,51 (M+H⁺).

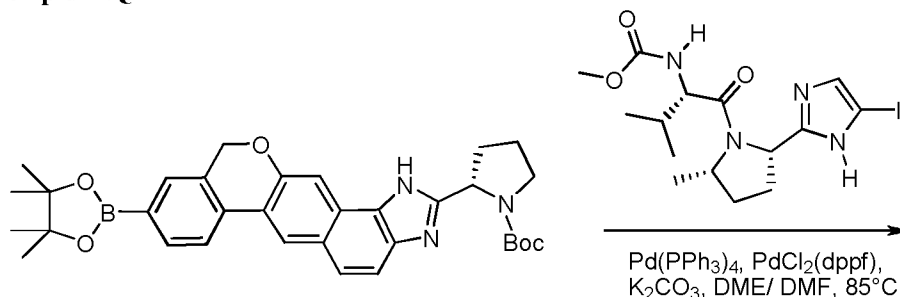
Exemplul NP



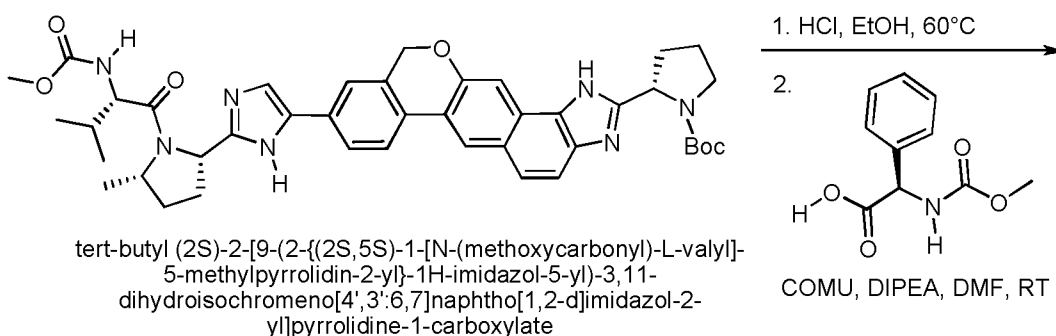
5 **Metil {(2*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,4*S*)-1-[(2*R*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11 dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-9-il)-1*H*-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul**

10 Sinteza acestui compus a fost preparată în conformitate cu procedura din exemplul LR-1 cu următoarea modificare. (2*S*)-[(2*S*,5*S*)-2-(5-iodo-1*H*-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-ona se utilizează în timpul legăturii Suzuki în locul (2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-bromo-1*H*-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-
15 onei. Materialul brut se purifică prin HPLC preparativă pentru a obține metil {(2*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,4*S*)-1-[(2*R*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-*d*]imidazol-9-il)-1*H*-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul sub forma unui solid alb (17 mg, 0,019 mmol, 17%).
¹H RMN (400 MHz, *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).

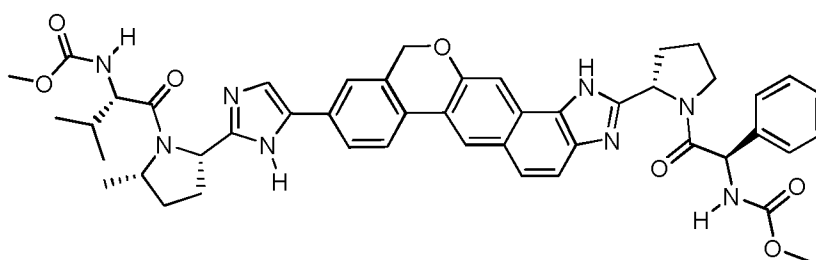
Exemplul NQ



tert-butyl 2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylate



tert-butyl (2S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-3,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylate

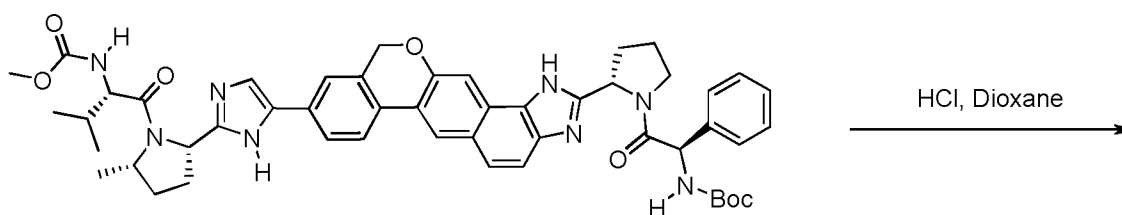
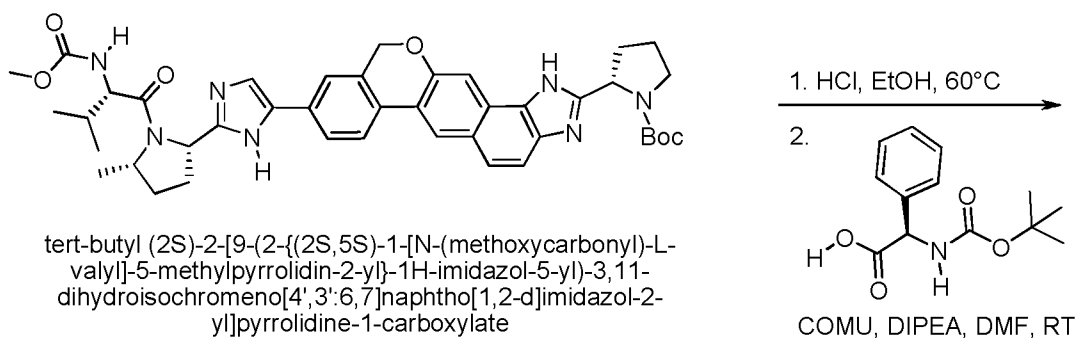


methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetil]pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate

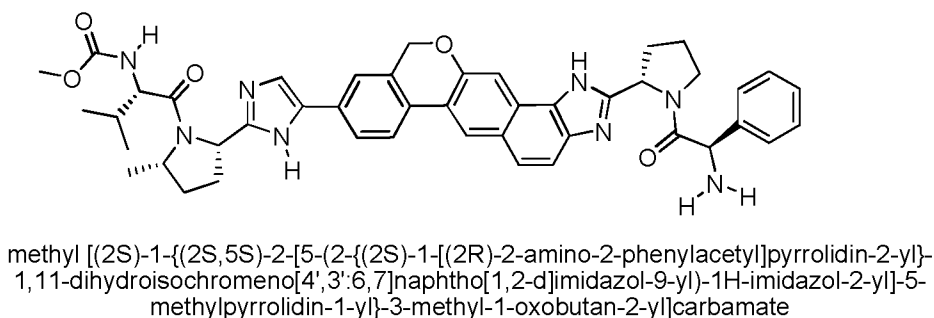
5 **Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil}pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamatul**

Sinteza acestui compus a fost preparată în conformitate cu procedura din exemplul LQ cu următoarea modificare. (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-ona se utilizează în timpul legăturii Suzuki în locul (2S)-1-[(2S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-2-[(1-metoxietenil)amino]-3-metilbutan-1-onei. Materialul brut se purifică prin HPLC preparativă pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamatul sub forma unui solid alb (110 mg, 0,131 mmol, 57%). ¹H RMN (400 MHz, cd₃od) δ 8,65 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,46 (m, 6H), 5,59 (s, 1H), 5,50 (dd, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,22 – 5,09 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,65 (m, 6H), 3,52-3,37 (m, 2H), 2,60 – 1,89 (m, 11H), 1,56 (d, 3H), 1,29 (d, 1H), 0,99 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

Exemplul NR



methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl]pyrrolidin-2-yl]-3,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate



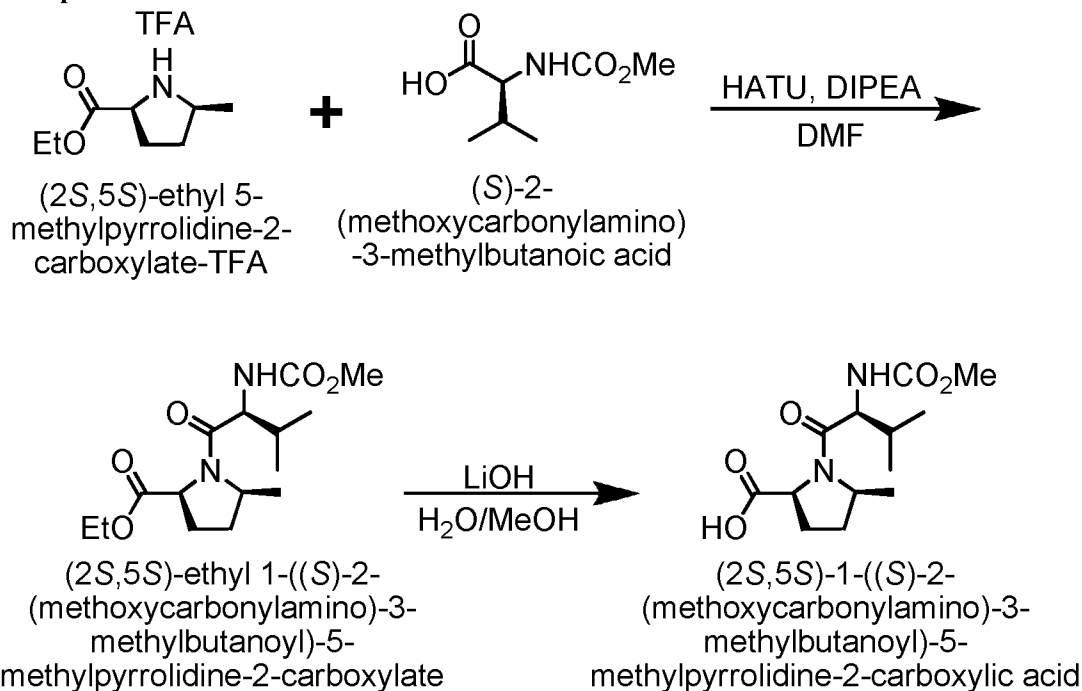
5

Metil [(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S)-1-[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul

Sinteza acestui compus a fost preparată în conformitate cu procedura din exemplul NQ cu următoarele modificări. Acidul (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-fenilacetic se utilizează în timpul legăturii amidice în locul acidului (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetic. Acesta este apoi tratat cu un exces de acid clorhidric (15 mL, 4,0 M în dioxan) timp de 2 ore. Produsul brut se purifică prin HPLC pentru a obține metil [(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S)-1-[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul sub forma unui solid alb (153 mg, 0,196 mmol, 74%). ¹H RMN (400 MHz, 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).

25

Exemplul OE



5 **(2S,5S)-Etil 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxilatul**

10 (2S,5S)-Etil 5-metilpirolidină-2-carboxilat-TFA (10.0 g, 39.3 mmol), acidul (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoic (6,88 g, 39,3 mmol) și HATU (14,9 g, 39,3 mmol) se combină în DMF (100 mL) și se adaugă DIPEA (15,0 mL, 86,5 mmol). După agitare timp de 1 oră la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu EtOAc. Faza organică se spală succesiv cu 10% de HCl, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină, apoi se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă pentru a obține (2S,5S)-etil-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxilatul. Materialul brut se folosește în continuare fără purificare ulterioară.

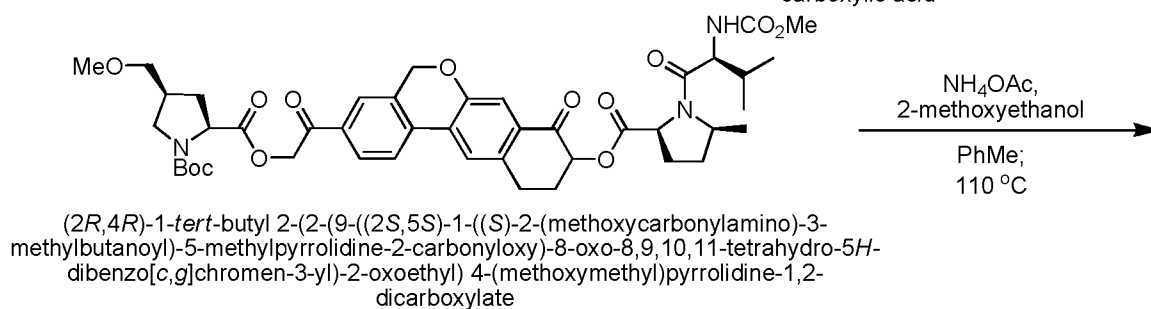
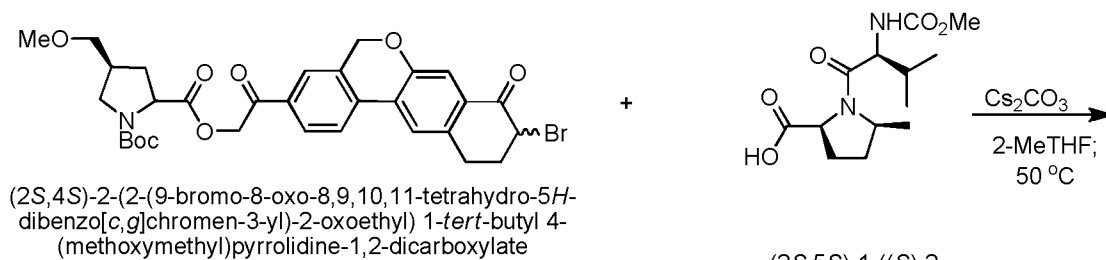
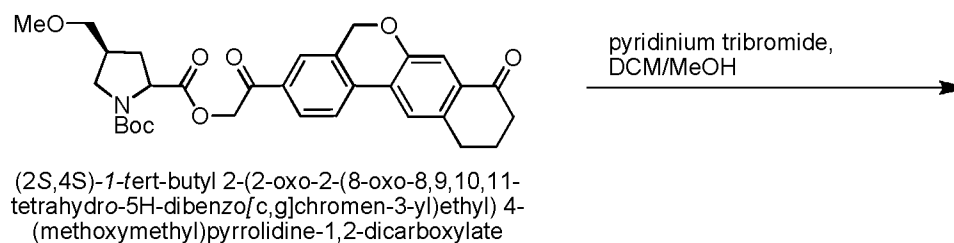
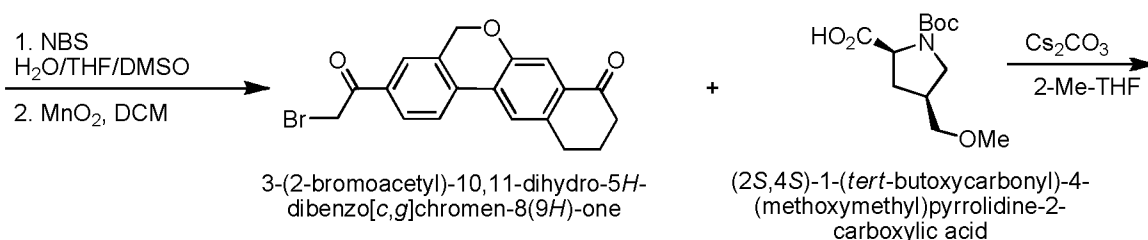
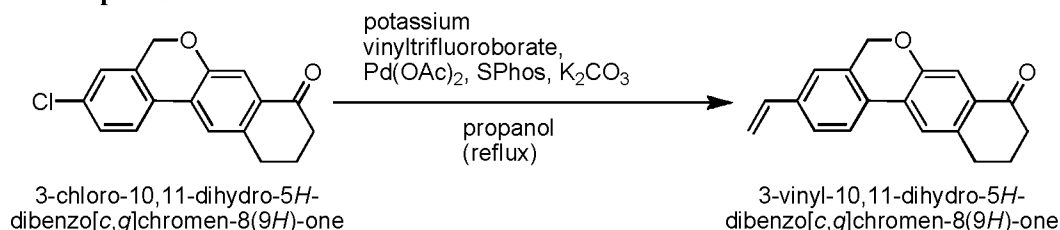
15 **Acidul (2S,5S)-1-((S)-2)-(Metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxilic**

20 (2S,5S)-Etil 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidina-2-carboxilat (39,3 mmol, presupunând conversia completă de la transformarea precedentă) se suspendă în MeOH (200 mL) și soluție apoasă (1,0 M, 100 mL, 100 mmol). Amestecul reacției se agită peste noapte, apoi se concentrează sub presiune redusă pentru a îndepărta cea mai mare parte de MeOH. Soluția apoasă se spală de 2 ori cu DCM înainte de a fi acidulată la pH~1-2 cu 10% de HCl. Faza apoasă acidă se extrage apoi cu EtOAc de 5 ori. Extractele EtOAc combinate se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă pentru a obține acidul (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxilic (6,89 g, 56% peste 2 etape).

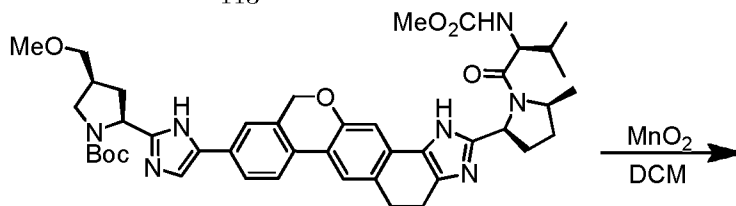
30

35

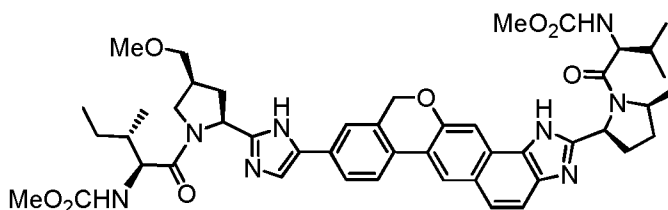
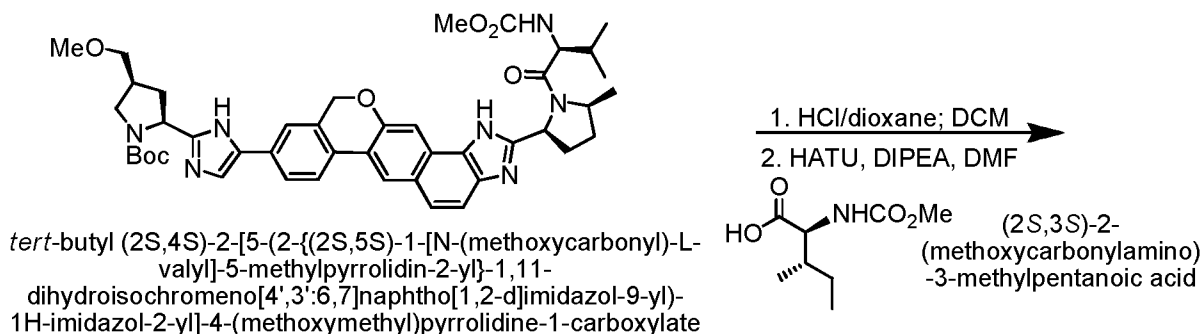
Exemplul OF



113



tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate



methyl ((2S,3S)-1-((2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate)-3-methylbutanoyl)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylpentanoic acid

3-Vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

- Un balon de 500 ml cu fund rotund cu gat triplu uscat într-un cuptor se răcește cu Ar, apoi se
- 5 încarcă cu 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8 (9H)-onă (12,0 g , 42,1 mmol), viniltrifluoroborat de potasiu (8,47 g, 6,32 mmol), Pd(OAc)₂ (473 mg, 2,11 mmol), SPhos (1,74 g, 4,25 mmol), K₂CO₃ (17,5 g, 126 mmol) și propanol anhidru (120 mL). Amestecul reacției se barbotează cu Ar timp de 16 min, apoi se încălzește la reflux timp de 5,5 ore. După finisare, amestecul reacției se răcește la temperatura camerei și se concentrează sub presiune redusă.
- 10 Reziduul brut se suspendă în DCM, apoi se spală cu H₂O și soluție salină. Soluția organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul rezultat se purifică în continuare prin intermediul unui tampon de silice, eluând cu DCM pentru a se obține 3-vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (10,2 g, 87%).

3-(2-Bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

- 15 3-Vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (9,98 g, 36,1 mmol) se dizolvă într-o soluție agitată de THF (70 mL), DMSO (70 mL) și H₂O (35 mL). NBS (6,75 g, 37,9 mmol) se adaugă într-o singură porție și amestecul reacției se agită la temperatura camerei timp de 33 min. La finisare, mediul reacției se diluează cu EtOAc și se spală de două ori cu H₂O și o dată cu soluție salină. Faza organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Bromohidrinul brut rezultat se suspendă în DCM (200 mL) și se tratează cu
- 20 MnO₂ activat (62,7 g, 722 mmol). După agitare timp de 15 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se filtrează pe celită, iar reziduul se spală de mai multe ori cu DCM. Filtratul combinat (~400 mL) se tratează cu MeOH (~100 mL) și amestecul se concentrează treptat sub presiune redusă, cauzând ca materialul solid să precipite din soluție. Când volumul lichidului atinge ~200
- 25 mL, solidul se filtrează și se clătește cu MeOH. Secvența de concentrație/precipitare/filtrare/clătire se efectuează încă de 2 ori, rezultând în colectarea a 3

culturi de pulbere de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (7,49 g, 56% peste 2 etape).

(4S)-1-tert-Butil 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il) etil) 4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul

5 3-(2-Bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (7,47 g, 20,1 mmol) și acid (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboxilic (5,22 g, 20,1 mmol) se suspendă în 2-Me-THF (75 mL) și se tratează cu Cs_2CO_3 (3,27 g, 10,1 mmol). După agitare timp de 4 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu DCM. Stratul organic se spală cu H_2O . Stratul apos se re-extrage de 2 ori cu DCM. Straturile organice combinate se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 10% până la 50% EtOAc/DCM) pentru a obține (4S)-1-tert-butil-2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil)-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul (7,73 g, 70%).

(2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)-1-tert-butil-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul

15 (4S)-1-tert-Butil 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil)-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul (7,66 g, 13,9 mmol) se dizolvă într-o soluție de DCM (100 mL) și MeOH (40 mL), apoi se tratează cu tribromură de piridiniu (4,90 g, 15,3 mmol). După agitare la temperatura camerei timp de 1,75 oră, amestecul reacției se diluează cu DCM și se spală succesiv cu 10% de HCl, soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și soluție salină. Faza organică se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, iar materialul brut se folosește în continuare fără purificare ulterioară.

(2R,4R)-1-tert-Butil 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul

25 (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)-1-tert-butil-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul (8,76 g, 13,94 mmol) se tratează cu o soluție de acid (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxilic (6,85 g, 23,92 mmol) în 2-Me-THF (70 mL) și Cs_2CO_3 (3,63 g, 11,15 mmol). Amestecul reacției agitat se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 20 de ore, apoi se răcește la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc. Faza organică se spală cu H_2O și soluție salină, apoi se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 0% până la 30% MeOH/AcOEt) pentru a se obține (2R, R)-1-tert-butil-2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul (10,47 g, 90%).

tert-Butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul

40 (2R,4R)-1-tert-Butil 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul (10,47 g, 12,56 mmol) și NH_4OAc (50,9 g, 660 mmol) se suspendă într-o soluție de 10:1 PhMe/2-metoxietanol (132 mL). Amestecul reacției agitat se încălzește până la temperatura de 110°C timp de 4,5 ore, apoi se răcește la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc. Faza organică se spală de 3 ori cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 , apoi se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 0% până la 30% MeOH/EtOAc) pentru a obține tert-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (8,33 g, 84%).

tert-Butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul

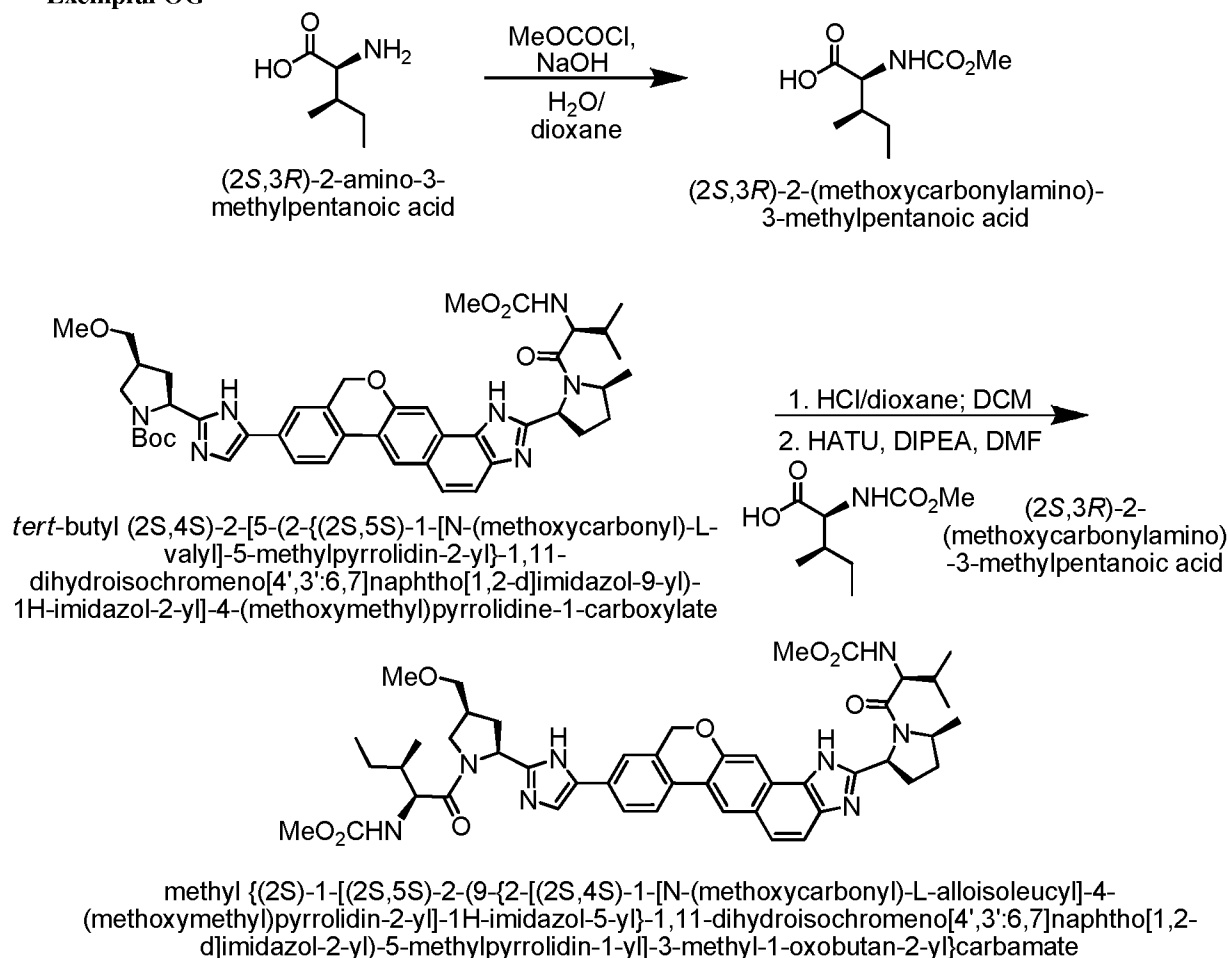
55 tert-Butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (8,33 g, 1,049 mmol) se suspendă în DCM și se adaugă într-o singură porție MnO_2 activat (55,0 g, 630 mmol). După 13 ore se adaugă MeOH (200 mL) și suspensia se filtrează pe celită. Reziduul se spală cu MeOH (600 mL), iar filtratul se concentrează sub presiune redusă. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de

silice (de la 0% până la 45% MeOH/EtOAc) pentru a obține *tert*-butil (2*S*,4*S*)-2-[5-(2-[(2*S*,5*S*)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (4,85 g, 58%).

5 **Metil** {(2*S*,3*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-(5-[2-[(2*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamatul

10 *tert*-Butil (2*S*,4*S*)-2-[5-(2-[(2*S*,5*S*)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (179 mg, 0,226 mmol) se dizolvă în DCM (4 mL) și se adaugă HCl (4,0 M în dioxan, 1 ml). Amestecul reacției se agită timp de 1 oră la temperatura camerei, apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul rezultat se tratează cu acid (2*S*,3*S*)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilpentanoic (51 mg, 0,27 mmol), HATU (95 mg, 0,25 mmol), DMF (2 mL) și DIPEA (0,39 mL, 2,3 mmol). După agitare timp de 6 min, reacția se stinge cu H₂O, se filtrează și se purifică prin HPLC în fază inversă pentru a obține metil {(2*S*,3*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-(5-[2-[(2*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamatul (116 mg, 59%). MS (ESI) *m/z* 864 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cd₃od) δ 8,57 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 8,15 – 7,98 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* = 21,8, 14,1 Hz, 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 Hz, 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 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, *J* = 24,6 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,23 – 1,01 (m, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,90 (dd, *J* = 13,1, 5,9 Hz, 10H).

Exemplul OG



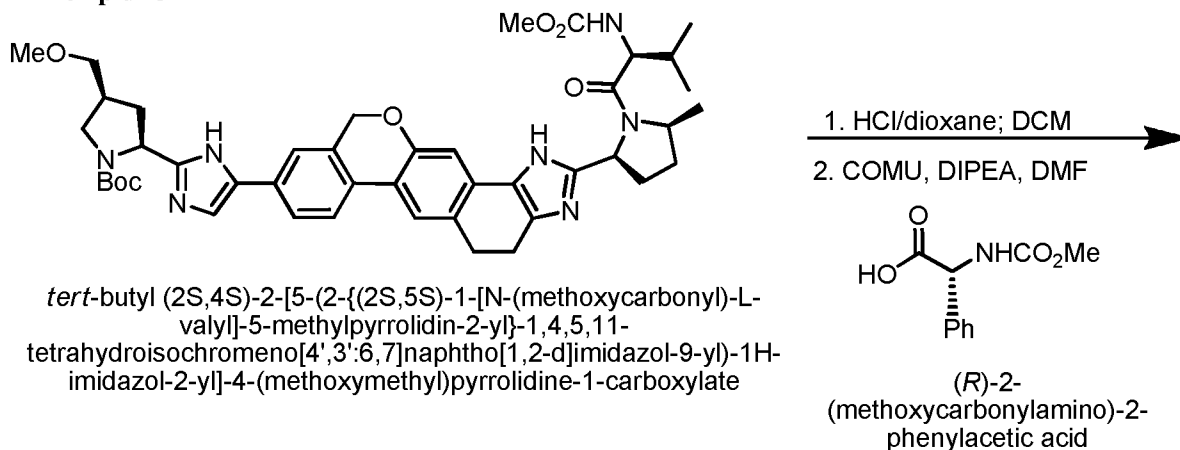
Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-alloizoleucil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul se prepară din tert-butil

5 (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat prin aceeași metodă utilizată în sinteza {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamatului, substituind acidul (2S,3S)-

10 2-(metoxycarbonilamino)-3-metilpentanoic cu acidul (2S,3R)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilpentanoic. MS (ESI) m/z 864 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cd₃od) δ 8,62 – 8,41 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (dt, J = 20,1, 10,0 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 35,6, 15,6 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 20,3, 7,0 Hz, 2H), 7,68 – 7,48 (m, 2H), 5,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,42 – 5,13 (m, 4H), 4,47 (t, J = 5,5 Hz, 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 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 18,4, 12,5 Hz, 1H), 2,63 (td, J = 13,3, 6,8 Hz, 2H), 2,55 – 2,18 (m, 2H), 2,16 – 1,77 (m, 4H), 1,65 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,50 – 1,31 (m, 1H), 1,26 (dd, J = 15,6, 6,7 Hz, 2H), 1,17 – 1,03 (m, 2H), 0,98 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 5H), 0,89 (dd, J = 15,5, 7,8 Hz, 3H), 0,86 – 0,74 (m, 3H).

15

Exemplul OH

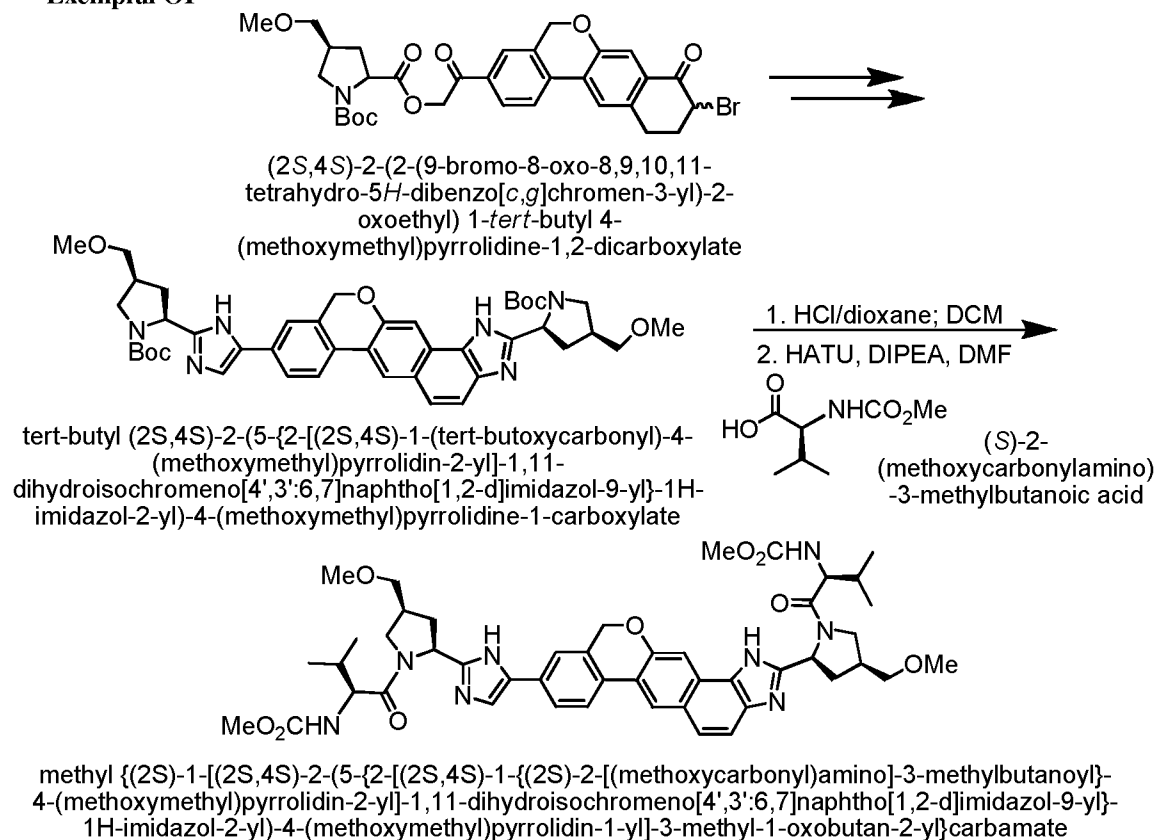


20 methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoil]-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,4,5,11-tetrahydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate

25 Metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul

30 tert-Butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (102 mg, 0,128 mmol) se dizolvă în DCM (4 mL) și HCl (4,0 M în dioxan, 2,0 mL, 8,0 mmol). După agitare la temperatura camerei timp de 30 min,

soluția se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se tratează cu acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (29 mg, 0,141 mmol), COMU (60 mg, 0,141 mmol), DMF (3,0 mL) și DIPEA (0,223 mL, 1,28 mmol). După agitare la temperatura camerei timp de 20 min, amestecul reacției se diluează cu EtOAc. Soluția organică se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină, apoi se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Materialul brut se purifică prin HPLC în fază inversă pentru a obține metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul în calitate de sare de bis-TFA (82,4 mg, 60%). MS (ESI) *m/z* 866 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cd₃od) δ 7,94 – 7,67 (m, 4H), 7,59 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 – 7,33 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 18,7 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,48 – 5,33 (m, 1H), 5,23 (dd, *J* = 24,1, 15,7 Hz, 1H), 5,17 – 5,03 (m, 3H), 4,22 (dd, *J* = 17,0, 9,6 Hz, 1H), 4,16-4,01 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 24,1 Hz, 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 Hz, 2H), 3,28 – 3,14 (m, 5H), 3,10 (dd, *J* = 14,0, 8,2 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J* = 17,8, 9,6 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 14,5, 6,7 Hz, 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 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 0,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H).

Exemplul OI

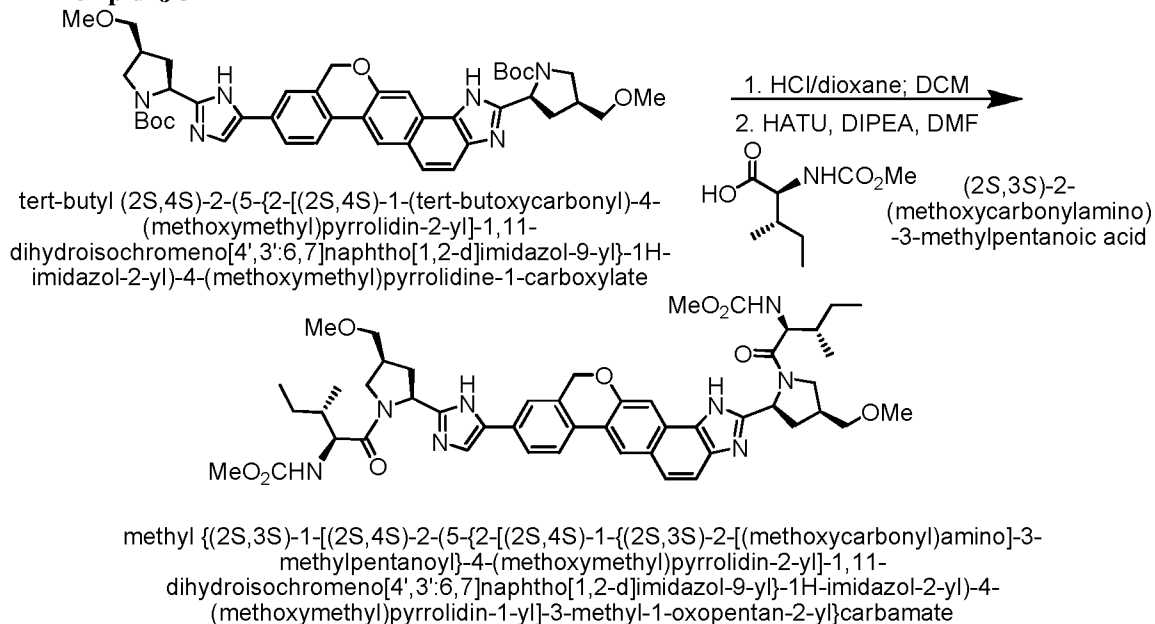
tert-Butil (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul se prepară din (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-tert-butyl 4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilat prin aceeași metoda utilizată în sinteza tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatului, substituind acidul (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxilic cu acidul (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboxilic.

Metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-

d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

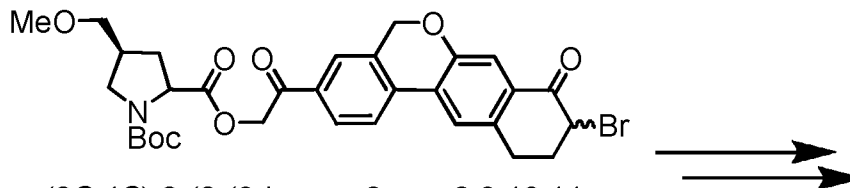
tert-Butil (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidin-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (137 mg, 0,179 mmol) se dizolvă în DCM (5 mL) și se adaugă HCl (4,0 M în dioxan, 1 mL). După agitare la temperatura camerei timp de 1,5 oră, amestecul reacției se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoic (69 mg, 0,39 mmol), HATU (149 mg, 0,393 mmol), DMF (2,0 mL) și DIPEA (0,31 mL, 1,8 mmol). După agitare timp de 15 min la temperatura camerei, amestecul reacției se răcește cu apă și se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (123 mg). MS (ESI) m/z 880 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ 8,48 (s, 1H), 8,05 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 19,7, 10,1$ Hz, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,59 – 7,44 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 5,40 (dt, $J = 16,3, 8,1$ Hz, 1H), 5,31 – 5,15 (m, 3H), 4,47 – 4,10 (m, 4H), 3,86 – 3,44 (m, 12H), 3,39 (dd, $J = 13,2, 7,1$ Hz, 6H), 2,94 – 2,57 (m, 4H), 2,25 – 1,94 (m, 4H), 1,02 – 0,82 (m, 12H).

Exemplul JO

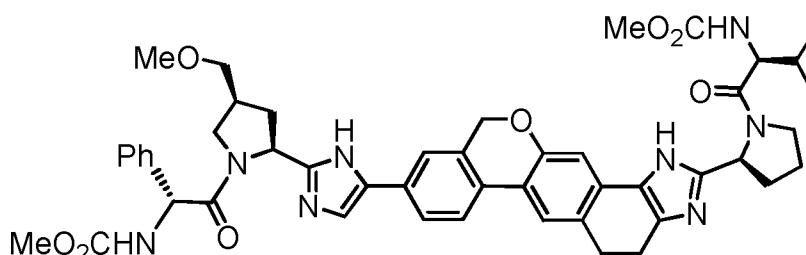
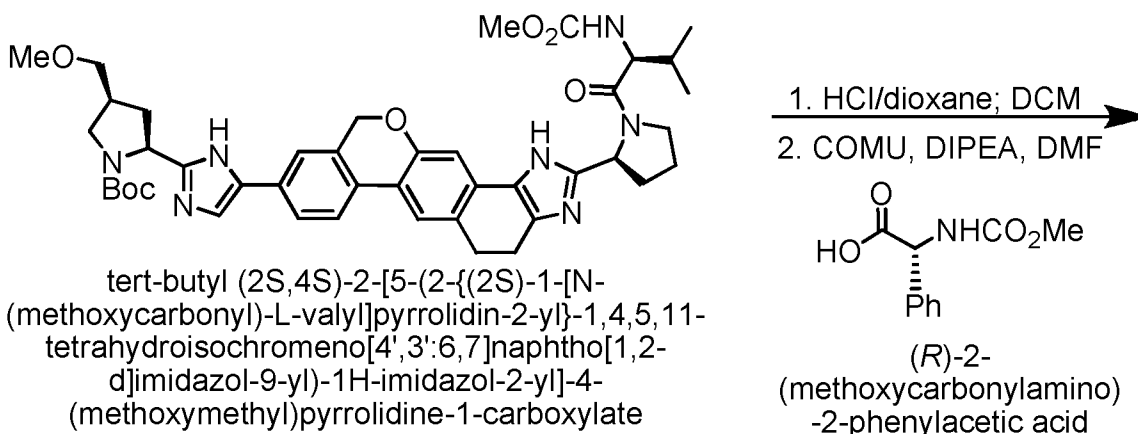


Metil {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilpentanoil}-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamatul se prepară din tert-Butil (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat prin aceeași metodă utilizată în sinteza metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatului, substituind acidul (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoic cu acidul (2S,3S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilpentanoic. MS (ESI) m/z 908 $[M+H]^+$.

Exemplul OK



(2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]chromen-3-yl)-2-oxoethyl) 1-tert-butyl 4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate



methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1,4,5,11-tetrahydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate

5

tert-Butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il))-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul se sintetizează din (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-tert-butil 4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilat prin aceleași metode descrise pentru sinteza tert-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il))-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatului, substituind acidul (S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanol)pirolidină-2-carboxilic cu acidul (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanol)-5-metilpirolidină-2-carboxilic.

Metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoyl}pirolidină-2-il]-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul se sintetizează din tert-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il))-1,4,5,11-

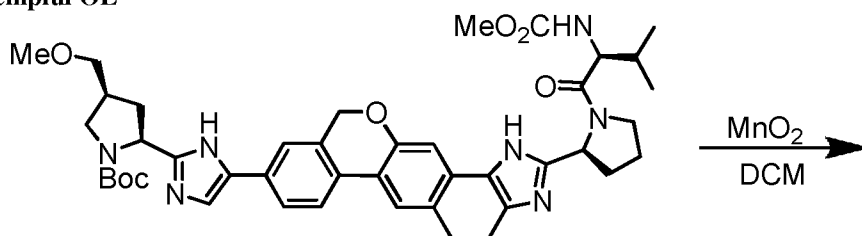
20

tetrahydroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat prin aceeași metodă utilizată pentru sinteza metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,4,5,11-tetrahydroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil} carbamatului, substituind tert-butil

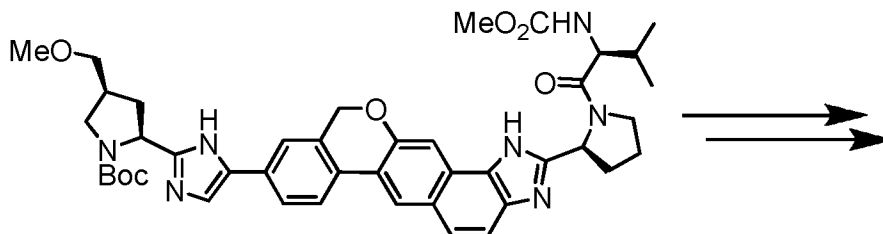
5 (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-1,4,5,11-tetrahydroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul cu tert-Butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,4,5,11-

10 tetrahydroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul. MS (ESI) m/z 871 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cd₃od) δ 7,87 (ddd, $J = 20,5, 15,3, 6,8$ Hz, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 5,41 (d, $J = 24,5$ Hz, 1H), 5,28 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 4,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 1H), 3,89 (dd, $J = 15,4, 8,6$ Hz, 1H), 3,77 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 4H), 3,63 – 3,52 (m, 4H), 3,43 (qd, $J = 9,5, 5,6$ Hz, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,24 – 3,08 (m, 2H), 2,97 (dd, $J = 11,6, 5,4$ Hz, 2H), 2,59 (dt, $J = 21,1, 7,8$ Hz, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,24 – 2,14 (m, 2H), 2,11 – 1,85 (m, 2H), 0,92 (dd, $J = 15,8, 6,7$ Hz, 6H).

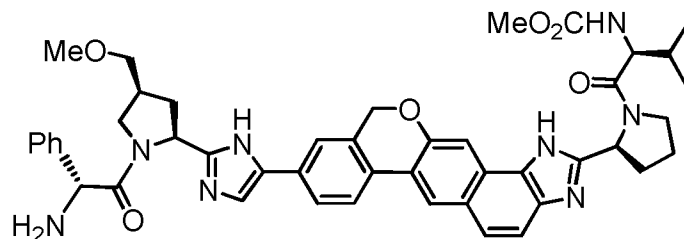
15

Exemplul OL

tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl]-1,4,5,11-tetrahydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate



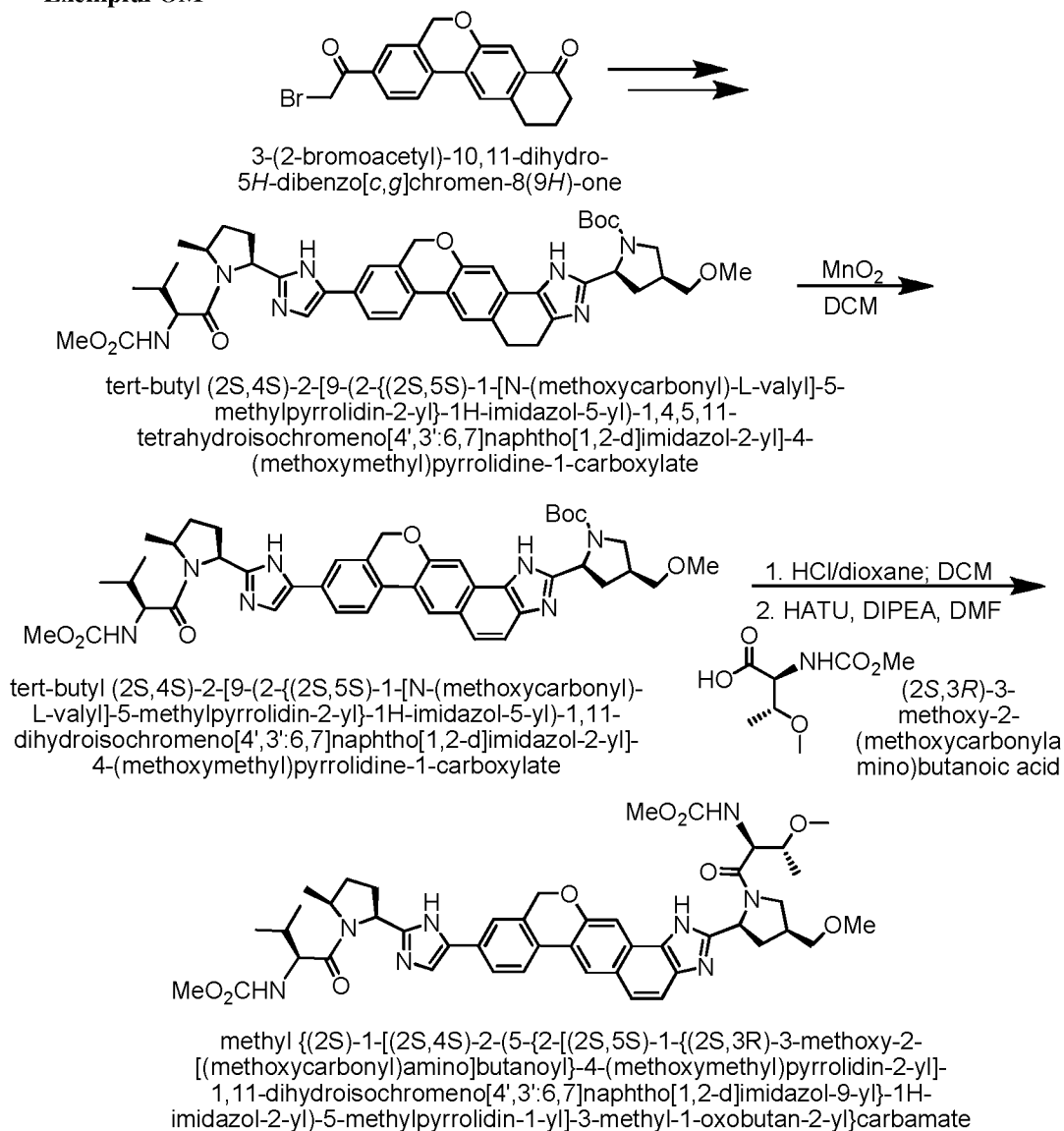
tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate



methyl {(2S)-1-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-amino-2-phenylacetyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate

tert-Butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-

- (metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul se prepară conform metodei descrise pentru sinteza *tert*-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatului, substituind *tert*-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul cu *tert*-Butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,4,5,11-tetrahydroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul.
- Metil (2S)-1-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamatul se prepară conform metodei descrise pentru sinteza metil (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-amino-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il)-1H,1'H-7,7'-binafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamatului, substituind metil (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-tert-butoxicarbonilamino-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il)-1H,1'H-7,7'-binafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamatul cu *tert*-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul. MS (ESI) m/z 811 [M+H]⁺.

Exemplul OM

tert-Butil (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-

(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul se sintetizează de la 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă, prin aceleași metode utilizate în sinteza tert-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatului, substituind acidul (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxylic cu acidul (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboxylic și acidul (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboxylic cu acidul (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxylic.

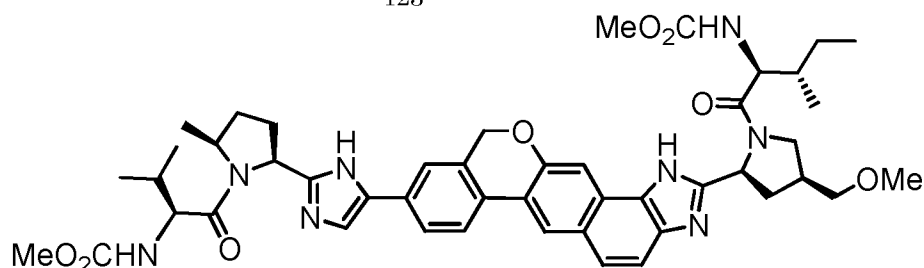
tert-Butil (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pirolidină-1-carboxilatul se prepară conform metodei descrise pentru sinteza tert-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatului, substituind tert-butil (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul cu tert-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul.

Metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3R)-3-metoxi-2-[(metoxycarbonil)amino]butanoil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul se prepară din tert-butil (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat în conformitate cu aceeași metodă descrisă pentru sinteza metil (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-metoxycarbonilamino-3-metoxibutanoil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il)-1H,1'H-7,7'-binafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamatului, substituind (2S,4S)-tert-Butil 2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4-metilpirolidină-2-il)-1H,1'H-7,7'-binafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul cu tert-butil (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul. MS (ESI) m/z 866 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cd₃od) δ 8,44 (d, J = 19,8 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,98 – 7,81 (m, 3H), 7,74 (dd, J = 22,2, 13,6 Hz, 2H), 7,63 – 7,41 (m, 2H), 5,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,42 (dt, J = 43,3, 21,5 Hz, 2H), 5,31 – 5,10 (m, 5H), 4,85 – 4,70 (m, 1H), 4,52 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 20,8, 8,8 Hz, 1H), 3,80 (dt, J = 19,0, 7,3 Hz, 2H), 3,73 – 3,63 (m, 7H), 3,63 – 3,49 (m, 3H), 3,39 (d, J = 9,7 Hz, 4H), 3,35 (s, 5H), 3,28 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 12,5, 6,6 Hz, 1H), 2,59 – 2,45 (m, 1 H), 2,45 – 2,11 (m, 4H), 2,11 – 1,82 (m, 2H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,35 – 1,21 (m, 1 H), 1,22 – 1,12 (m, 4H), 1,10 – 1,01 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Exemplul ON

50

55



methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl]-4-(methoxymethyl)-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate

- Metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-(metoximetil)-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamatul se prepară conform metodei descrise pentru sinteza metil {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il} carbamatului, substituind tert-butil (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul cu *tert*-Butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul. MS (ESI) m/z 863 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ 8,43 (d, $J = 24,6$ Hz, 1H), 8,01 (dt, $J = 16,1, 8,0$ Hz, 1H), 7,95 – 7,78 (m, 2H), 7,77 – 7,64 (m, 2H), 7,59 – 7,41 (m, 2H), 5,79 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,39 (dt, $J = 46,2, 23,1$ Hz, 1H), 5,27 – 5,07 (m, 3H), 4,85 – 4,72 (m, 1H), 4,42 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 19,7, 8,7$ Hz, 1H), 3,81 (dd, $J = 23,6, 13,3$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 10,0$ Hz, 5H), 3,60 (dd, $J = 14,7, 7,8$ Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,17 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,99 – 2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,73 (dd, $J = 12,5, 6,4$ Hz, 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, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H), 1,20 – 0,96 (m, 5H), 0,90 (dt, $J = 14,8, 6,7$ Hz, 9H).

25

30

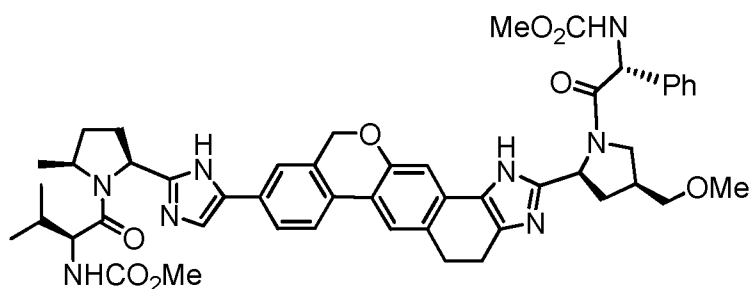
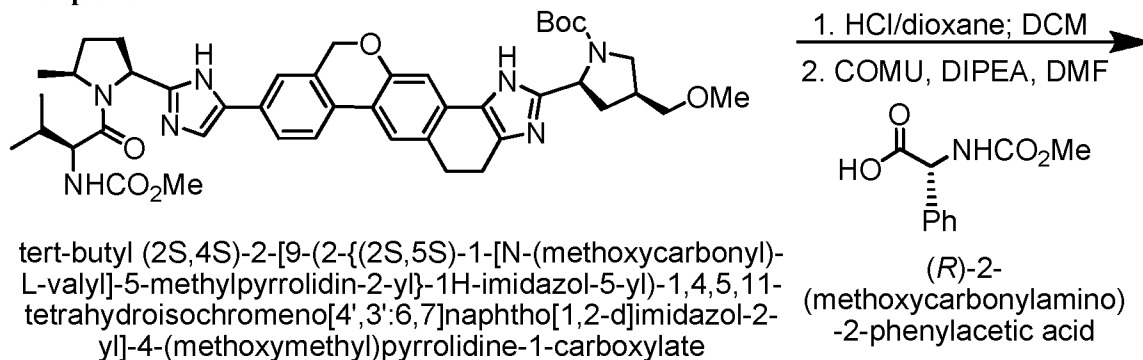
35

40

45

25

Exemplul OP



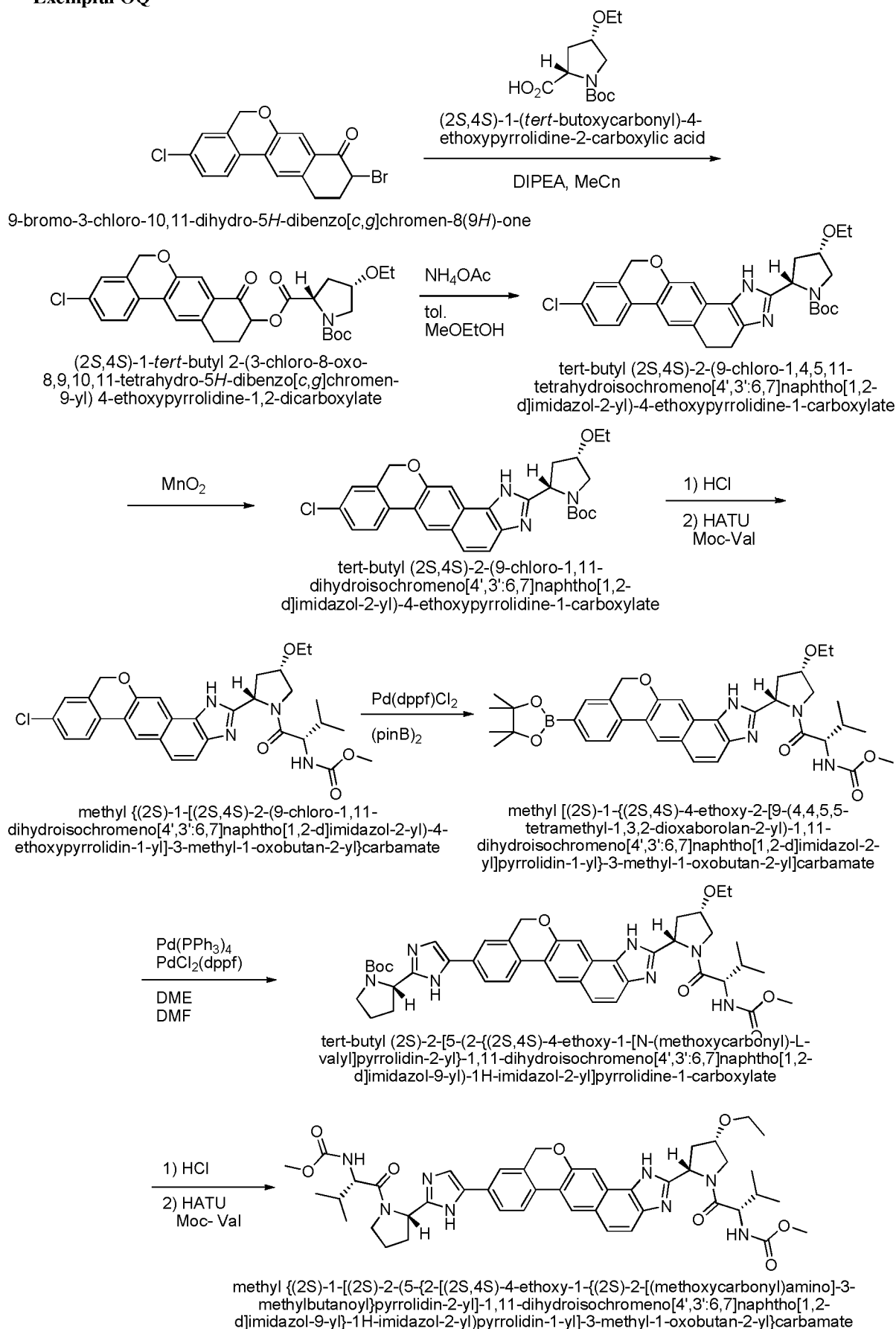
methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl]-1,4,5,11-tetrahydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl} carbamate

- 5 Metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,4,5,11-tetrahidrozocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil} carbamatul se sintetizează conform protocolului descris pentru prepararea metil
- 10 {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil} pirolidină-2-il]-1,4,5,11-tetrahidrozocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil} carbamatului, substituind terț-butil (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,4,5,11-tetrahidrozocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul cu terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-1,4,5,11-tetrahidrozocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pyrrolidine-1-carboxilatul. MS (ESI) m/z 886 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ 8,02 – 7,85 (m, 2H), 7,85 – 7,68 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 21,5$ Hz, 1H), 7,55 – 7,35 (m, 4H), 7,31 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 19,1$ Hz, 1H), 5,28 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,25 – 5,10 (m, 3H), 4,13 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,93 – 3,54 (m, 7H), 3,42 (qd, $J = 9,5, 5,5$ Hz, 2H), 3,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,74 – 2,46 (m, 3H), 2,44 – 2,15 (m, 2H), 2,12 – 1,86 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,29 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,15 – 1,01 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H).

25

30

Exemplul OQ



(2S,4S)-1-Terț-butil 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il)-4-etoxipirolidină-1,2-dicarboxilatul

5 La o suspensie de 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (2,50 g, 6,8 mmol) în MeCN (20 mL) se adaugă acid (2S,4S)-1-(terț-butoxicarbonil)-4-etoxipirolidină-2-carboxilic (2,68 g, 10,3 mmol) și DIPEA (1,3 mL, 7,5 mmol). Amestecul reacției se încălzește cu agitare până la 50°C timp de 18 ore. Amestecul reacției se răcește apoi până la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc. Soluția se spală cu HCl (1N) și soluție salină. Straturile apoase se re-extrag cu EtOAc, iar straturile organice rezultate se combină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 15% până la 50% EtOAc/hexani) pentru a se obține (2S,4S)-1-terț-butil 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il) 4-etoxipirolidină-1,2-dicarboxilatul (2,08 g, 56%).

15 Terț-butil (2S,4S)-2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirolidină-1-carboxilatul

20 La o soluție de (2S,4S)-1-terț-butil 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il) 4-etoxipirolidină-1,2-dicarboxilat (2,08 g, 3,8 mmol) într-un amestec de toluen (30 mL) și metoxietanol (4 mL) se adaugă acetat de amoniu (2,90 g, 37,7 mmol). Soluția se încălzește cu agitare până la 80°C timp de 18 ore. Amestecul reacției se răcește apoi până la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc. Soluția se spală cu soluție salină, iar stratul apos rezultat se re-extrage cu EtOAc. Straturile organice rezultate se combină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 10% până la 75% EtOAc (g/5% MeOH)/hexani) pentru a se obține terț-butil (2S,4S)-2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirolidină-1-carboxilatul (0,99 g, 50%).

30 Terț-butil (2S,4S)-2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirolidină-1-carboxilatul

35 La o soluție de (2S,4S)-2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirolidină-1-carboxilat (0,99 g, 1,9 mmol) în CH₂Cl₂ (18 mL) se adaugă MnO₂ (4,52 g, 52,0 mmol). Suspensia rezultată se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul reacției se filtrează prin celită, se spală cu CH₂Cl₂ și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 10% până la 75% EtOAc (g/5% MeOH)/hexani) pentru a se obține terț-butil (2S,4S)-2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirolidină-1-carboxilatul (0,71 g, 72%).

Metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

45 La o soluție de (2S,4S)-2-(9-chloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirolidină-1-carboxilat (0,46 g, 0,9 mmol) într-un amestec de CH₂Cl₂ (9,0 mL) și MeOH (1,5 mL) se adaugă HCl (în dioxani, 4M, 6,5 mL, 26,0 mmol). Soluția rezultată se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Soluția se concentrează până la uscare sub presiune redusă. La intermediarul brut în CH₂Cl₂ (10,0 mL) se adaugă acid (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoic (0,17 g, 0,9 mmol), HATU (0,41 g, 1,1 mmol) și DIPEA (0,5 mL, 2,9 mmol). Soluția rezultată se agită la temperatura camerei timp de 48 ore și se diluează cu CH₂Cl₂. Soluția se spală cu soluție apoasă de HCl (1N) și soluție salină. Straturile apoase se re-extrag cu CH₂Cl₂ (de 2 ori). Straturile organice rezultate se combină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 20% până la 100% EtOAc(g/5% MeOH)/hexani la 80% MeOH/EtOAc) pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (0,46 g, 90%).

Metil [(2S)-1-[(2S,4S)-4-etoxi-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul

5 La o soluție de metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-chloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-etoxipirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul (0,46 g, 0,84 mmol) în dioxan (8,5 mL) se adaugă 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,32 g, 1,3 mmol), acetat de potasiu (0,25 g, 2,5 mmol), bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,032 g, 0,035 mmol) și 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (Xphos, 0,032 g, 0,067 mmol). Soluția rezultată se degazează cu argon timp de 10 5 min și se încălzește, cu agitare, până la 90°C timp de 6 ore. Amestecul reacției se răcește până la temperatura camerei, se diluează cu EtOAc și se filtrează prin celită. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 20% până la 100% EtOAc(g/5% MeOH)/hexani la 90% MeOH/EtOAc) pentru a obține metil [(2S)-1-[(2S,4S)-4-etoxi-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul (0,41 g, 73%).

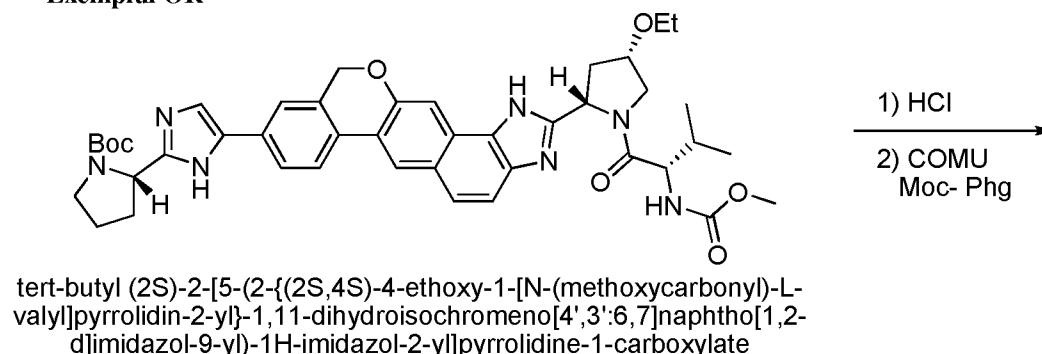
Terț-butil (2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul

20 La o soluție de metil [(2S)-1-[(2S,4S)-4-etoxi-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul (0,41 g, 0,61 mmol) într-un amestec de DME (6,1 mL) și DMF (1,0 mL) se adaugă (S)-terț-butil 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-1-pirolidină-1-carboxilat (0,39 g, 1,2 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0,021 g, 0,018 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (0,030 g, 0,041 mmol) și carbonat de potasiu apos (2M, 1,0 mL, 2,0 mmol). Soluția se degazează cu argon timp de 5 min și se încălzește, cu agitare, până la 85°C timp de 6 ore. Soluția se răcește până la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc. 30 Stratul organic se spală cu apă și soluție salină. Straturile apoase se re-extrag cu EtOAc (de 3 ori). Straturile organice combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 20% până la 100% EtOAc(g/5% MeOH)/hexani la 80% MeOH/EtOAc) pentru a obține terț-butil (2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul (0,16 g, 33%).

Metil {(2S)-1-[(2S)-2-(5-[2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul

40 La o soluție de terț-butil (2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (0,048 g, 0,062 mmol) într-un amestec de CH₂Cl₂ (1,0 mL) și MeOH (0,25 mL) se adaugă HCl (în dioxani, 4M, 0,47 mL, 1,9 mmol). Soluția se agită la temperatura camerei timp de 3 ore, apoi se concentrează până la uscare sub presiune redusă. La intermediarul brut suspendat în CH₂Cl₂ (1,5 mL) se adaugă acid (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoic (0,012 g, 0,069 mmol), HATU (0,029 g, 0,076 mmol) și DIPEA (0,050 mL, 0,28 mmol). Soluția rezultată se agită la temperatura camerei timp de 1,5 oră. Amestecul reacției se diluează cu DMF 50 și se adaugă soluție apoasă de LiOH (2,5 M, 4 picături). Soluția se concentrează pentru a îndepărta CH₂Cl₂, iar reziduul brut se purifică prin HPLC preparativă în fază inversă (de la 10% până la 52% MeCN/apă cu 0,1% TFA). Frațiunile dorite se combină și se concentrează sub presiune redusă, pentru a îndepărta produsele organice volatile. Adăugarea bicarbonatului de sodiu apos cu agitare a dus la precipitarea unui solid alb. Precipitatul se filtrează printr-un filtru 55 cu membrană și se spală cu apă. Prin uscarea sub presiune redusă se obține metil {(2S)-1-[(2S)-2-(5-[2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul (0,008 g, 17%). 1H-RMN: 400 MHz, (MeOD) δ: (amestec de rotomeri) 8,37 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,37 – 7,76 (m, 5H), 5,38 – 5,54 (m, 1 H), 5,18 (s, 2H), 5,14 – 5,16 (m, 1H), 4,21 – 4,31 (m, 4H), 3,87 – 4,09 (m, 1H), 3,79 – 3,85 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,64

(s, 3H), 3,46 – 3,55 (m, 2H), 2,30 – 2,35 (m, 3H), 2,04 – 2,06 (m, 3H), 1,11 (m, 2H), 0,95 (d, 3H), 0,88 (d, 3H). MS (ESI) m/z 836,02 $[M+H]^+$.

Exemplul OR

5

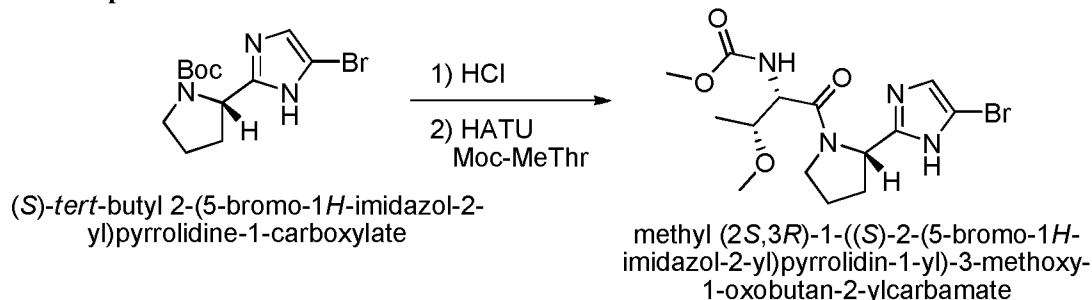
Metil {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il}pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul

10

La o soluție de terț-butil (2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-4-etoxi-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (0,11 g, 0,14 mmol) într-un amestec de CH_2Cl_2 (2,0 mL) și MeOH (0,5 mL) se adaugă HCl (în dioxani, 4M, 1,0 mL, 4,0 mmol). Soluția se agită la temperatura camerei timp de 3 ore, apoi se concentrează până la uscare sub presiune redusă. La intermediarul brut suspendat în CH_2Cl_2 (1,5 mL) se adaugă acid (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetic (0,044 g, 0,21 mmol) și DIPEA (0,075 mL, 0,43 mmol). Soluția rezultată se răcește până la -40°C și se adaugă COMU (0,096 g, 0,22 mmol). Amestecul reacției se lasă să se încălzească lent până la 0°C, timp de 1 oră. Amestecul reacției se diluează cu DMF. Soluția se concentrează pentru a îndepărta CH_2Cl_2 , iar reziduul brut se purifică prin HPLC preparativă în fază inversă (de la 10% până la 55% MeCN/apă cu 0,1% TFA). Frațiunile dorite se combină și se concentrează sub presiune redusă, pentru a îndepărta produsele organice volatile. Adăugarea bicarbonatului de sodiu apos, cu agitare, a dus la precipitarea unui solid alb. Precipitatul se filtrează printr-un filtru cu membrană și se spală cu apă. Prin uscarea sub presiune redusă se obține metil {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-etoxi-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il}pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (0,022 g, 18%). 1H -RMN: 400 MHz, (MeOD) δ : (Amestec de rotomeri) 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, 1 H), 3,62 – 3,76 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,42 – 2,57 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,81 – 2,41 (m, 5H), 1,04 (t, 3H), 0,87 (d, 3H), 0,81 (d, 3H). MS (ESI) m/z 869,55 $[M+H]^+$.

30

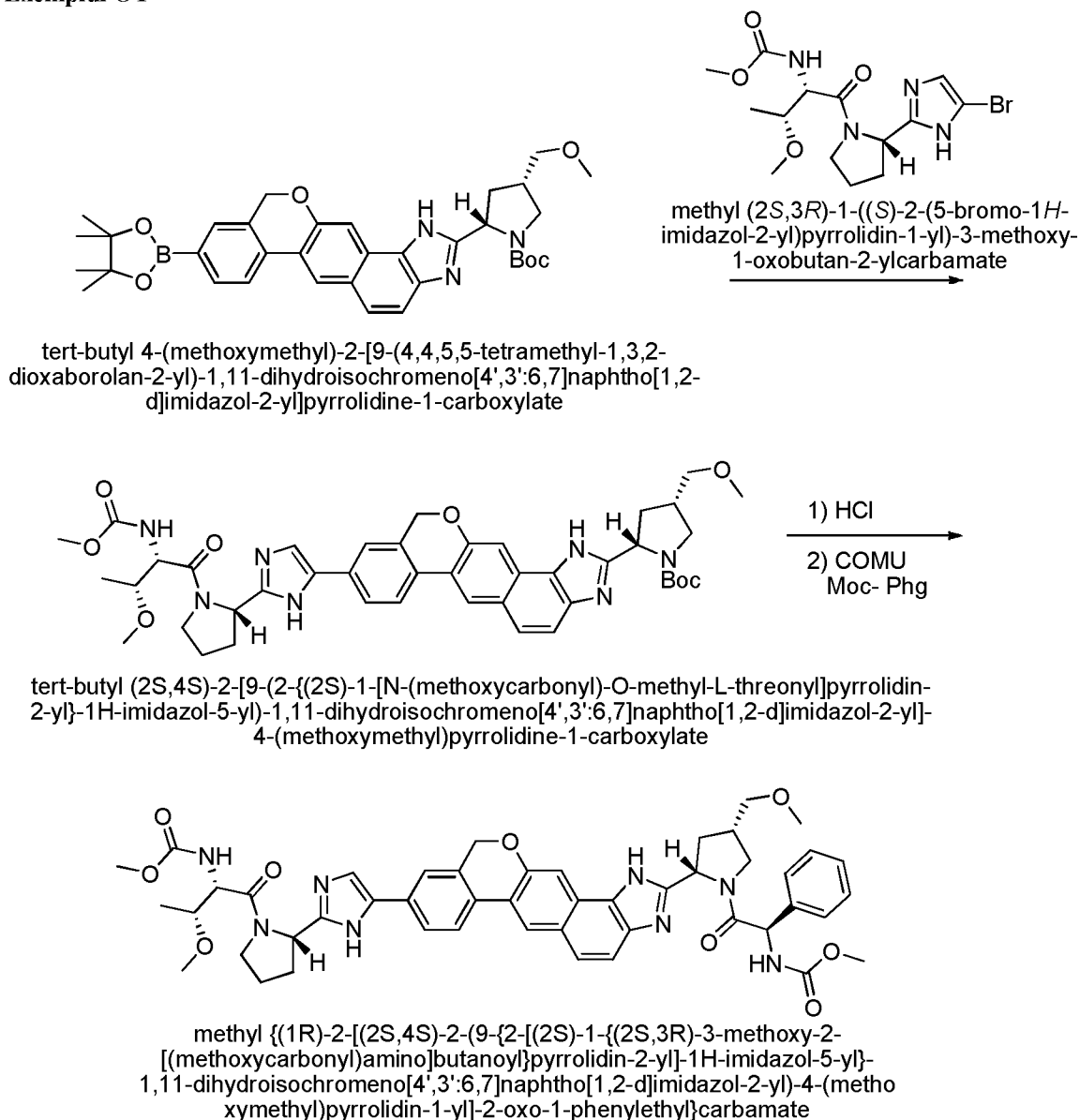
Exemplul OS



Metil (2*S*,3*R*)-1-((*S*)-2-(5-bromo-1*H*-imidazol-2-il)pirolidină-1-il)-3-metoxi-1-oxobutan-2-ilcarbamatul

La o soluție de (*S*)-*terț*-butil 2-(5-bromo-1*H*-imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilat (1,00 g, 3,2 mmol) într-un amestec de CH₂Cl₂ (30 mL) și MeOH (5 mL) se adaugă HCl (în dioxan, 4 M, 11,5 mL, 46,0 mmol). Soluția se agită la 40°C timp de 1 oră, se răcește până la temperatura camerei și se concentrează până la uscare sub presiune redusă. La intermediarul brut suspendat în CH₂Cl₂ (30 mL) se adaugă acid (2*S*,3*R*)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoic (0,67 g, 3,5 mmol), HATU (1,47 g, 3,8 mmol) și DIPEA (1,00 mL, 6,0 mmol), soluția rezultată se agită la temperatura camerei timp de 24 de ore. Se adaugă DMF (2 mL) și soluție apoasă de LiOH (2,5 M, 1 mL) și amestecul reacției se concentrează până la uscare sub presiune redusă. Materialul brut se diluează cu EtOAc și se spală cu H₂O și soluție salină. Straturile apoase se re-extrag cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 20% până la 100% EtOAc(g/5% MeOH)/CH₂Cl₂) pentru a se obține metil (2*S*,3*R*)-1-((*S*)-2-(5-bromo-1*H*-imidazol-2-il)pirolidină-1-il)-3-metoxi-1-oxobutan-2-ilcarbamatul (1,2 g, 100%).

Exemplul OT



5 **Terț-butil (2S,4S)-2-[9-(2-[(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-methi-L-treonil]pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul**

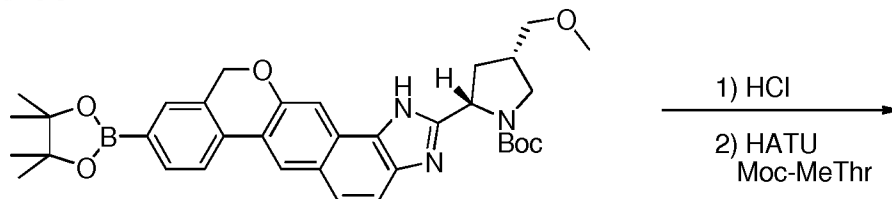
- La o soluție de terț-butil 4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]-nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (1,0 g, 3,2 mmol) într-un amestec de DMSO (2,0 mL) și dioxani (2,0 ml) se adaugă metil (2S,3R)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il) pirolidină-1-il)-3-metoxi-1-oxobutan-2-ilcarbam (0,24 g, 0,62 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0,050 g, 0,043 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (0,030 g, 0,041 mmol) și carbonat de potasiu apos (2M, 0,65 mL, 1,3 mmol). Soluția se degazează cu argon timp de 5 min și se încălzește, cu agitare, până la 85°C timp de 6 ore. Soluția se răcește până la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc. Stratul organic se spală cu apă și soluție salină. Straturile apoase se re-extrag cu EtOAc (de 3 ori). Straturile organice combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează sub presiune redusă. Reziđuul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 20% până la 100% EtOAc(g/5% MeOH)/hexani la 60% MeOH/EtOAc) pentru a se obține terț-butil (2S,4S)-2-[9-(2-[(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-teonil]pirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-

dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (0,20 g, 63%).

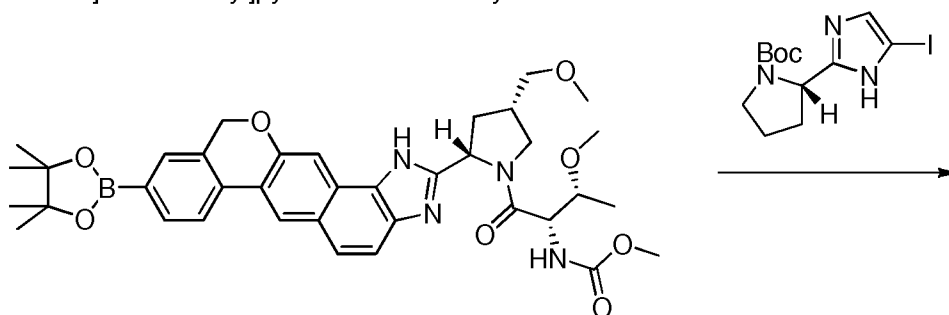
Metil **{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-[(2S,3R)-3-metoxi-2-[(metoxycarbonil)amino]butanoil}pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul**

La o soluție de terț-butil (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-treonil]pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (0,20 g, 0,26 mmol) într-un amestec de CH₂Cl₂ (3,0 mL) și MeOH (0,5 mL) se adaugă HCl (în dioxani, 4M, 2,0 mL, 8,0 mmol). Soluția se agită la temperatura de 40°C timp de 1 oră, apoi se răcește până la temperatura camerei și se concentrează până la uscare sub presiune redusă. La intermediarul brut suspendat în CH₂Cl₂ (3,0 mL) se adaugă acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (0,081 g, 0,39 mmol) și DIPEA (0,150 mL, 0,86 mmol). Soluția rezultată se răcește până la -40°C și se adaugă COMU (0,180 g, 0,42 mmol). Amestecul reacției se lasă să se încălzească lent până la temperatura camerei timp de 30 min și se menține timp de 1,5 oră. Soluția se diluează cu CH₂Cl₂ și se spală cu bicarbonat apos. Stratul apos se re-extrage cu CH₂Cl₂. Straturile organice combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin HPLC preparativă în fază inversă (de la 10% până la 50% MeCN/apă cu 0,1% TFA). Frațiunile dorite se combină și se concentrează sub presiune redusă, pentru a îndepărta produsele organice volatile. Adăugarea bicarbonatului de sodiu apos, cu agitare, a dus la precipitarea unui solid alb. Precipitatul se filtrează printr-un filtru cu membrană și se spală cu apă. Prin uscarea sub presiune redusă se obține metil **{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-[(2S,3R)-3-metoxi-2-[(metoxycarbonil)amino]butanoil}pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul** (0,10 g, 46%). ¹H-RMN: 400 MHz, (MeOD) δ: (amestec de rotomeri) 8,34 (s, 1H), 7,92 – 7,97 (m, 2H), 7,33 – 7,69 (m, 10H), 5,53 (s, 1H), 5,36 – 5,39 (m, 1H), 5,15 – 5,21 (m, 3H), 4,44 (d, 1H), 3,86 – 3,93 (m, 2H), 3,68 – 3,75 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,46 – 3,57 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,47 – 2,60 (m, 3H), 2,22 – 2,36 (m, 4H), 1,99 – 2,08 (m, 3H), 1,15 (d, 3H). MS (ESI) *m/z* 886,19 [M+H]⁺.

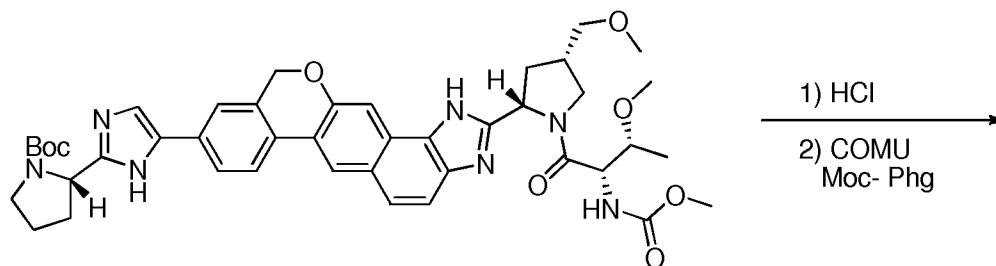
Exemplul OU



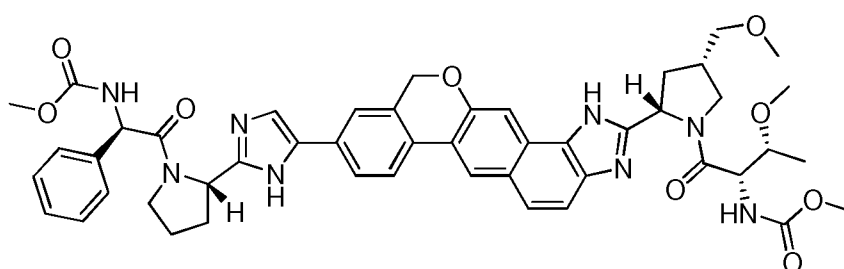
tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylate



methyl (1-{4-(methoxymethyl)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-methoxy-1-oxobutan-2-yl)carbamate



tert-butyl (2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate



methyl {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methoxybutanoyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate

5 **Metil** **(1-{4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il)carbamatul**

La o soluție de terț-butil 4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-

10 La o soluție de terț-butil 4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (0,25 g, 0,41 mmol) într-un amestec de CH₂Cl₂ (4,0 mL) și MeOH (1,0 mL) se adaugă HCl (în dioxani, 4M,

3,0 mL, 12,0 mmol). Soluția rezultată se agită la temperatura de 40°C timp de 45 min. Soluția se răcește până la temperatura camerei și se concentrează până la uscare sub presiune redusă. La intermediarul brut în CH_2Cl_2 (4,0 mL) se adaugă acid (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoic (0,08 g, 0,42 mmol), HATU (0,17 g, 0,45 mmol) și DIPEA (0,4 mL, 2,3 mmol). Soluția rezultată se agită la temperatura camerei timp de 48 de ore și se diluează cu CH_2Cl_2 . Soluția se spală cu o soluție salină. Stratul apos se re-extrage cu CH_2Cl_2 (de 2 ori). Straturile organice rezultate se combină, se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 30% până la 100% EtOAc(g/5% MeOH)/hexani la 80% MeOH/EtOAc) pentru a obține metil (1-{4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il)carbamatul (0,24 g, 92%).

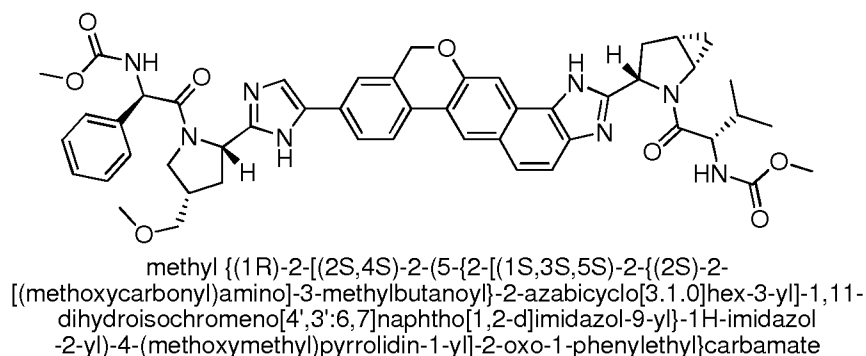
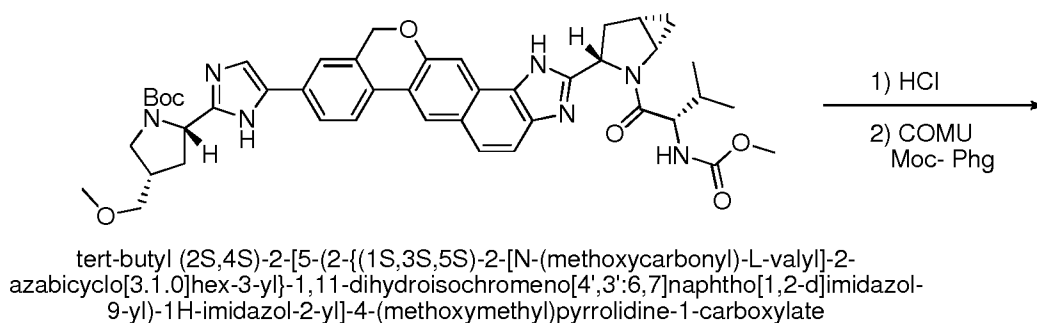
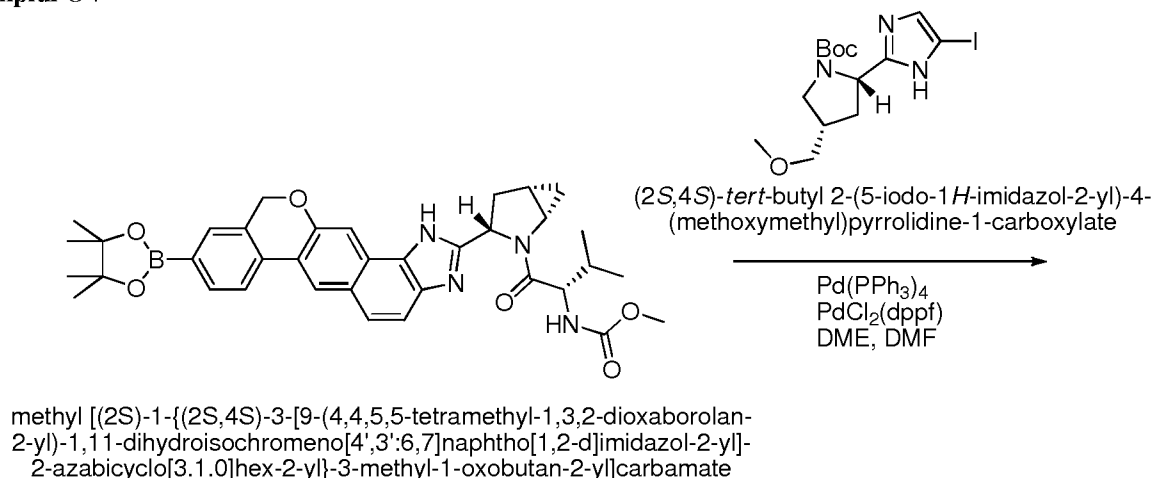
Terț-butil (2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-treonil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de metil (1-{4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il)carbamatul (0,15 g, 0,22 mmol) într-un amestec de DMSO (2,0 mL) și dioxan (2,0 mL) se adaugă (S)-terț-butil 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-il)-1-pirolidină-1-carboxilat (0,15 g, 0,40 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0,028 g, 0,024 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (0,018 g, 0,025 mmol) și carbonat de potasiu apos (2M, 0,35 mL, 0,70 mmol). Soluția se degazează cu argon timp de 5 min și se încălzește, cu agitare, până la temperatura de 90°C timp de 6 ore. Soluția se răcește până la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc. Stratul organic se spală cu apă și soluție salină. Straturile apoase se re-extrag cu EtOAc (de 3 ori). Straturile organice combinate se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin HPLC preparativă în fază inversă (de la 10% până la 55% MeCN/apă cu 0,1% TFA). Frațiunile dorite se combină și se concentrează sub presiune redusă, pentru a îndepărta produsele organice volatile. Soluția rămasă se alcalinizează cu bicarbonat apos și se extrage cu CH_2Cl_2 (de 3 ori). Straturile organice combinate se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează sub presiune redusă, pentru a obține terț-butil (2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-treonil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul (0,013 g, 7%).

Metil {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metoxibutanoil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul

La o soluție de terț-butil (2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul (0,013 g, 0,016 mmol) într-un amestec de CH_2Cl_2 (0,5 mL) și MeOH (0,02 mL) se adaugă HCl (în dioxani, 4M, 0,20 mL, 0,80 mmol). Soluția se agită la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi se concentrează până la uscare sub presiune redusă. La intermediarul brut suspendat în CH_2Cl_2 (0,5 mL) se adaugă acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (0,006 g, 0,029 mmol) și DIPEA (0,05 mL, 0,28 mmol). Soluția rezultată se răcește până la temperatura de 0°C și se adaugă COMU (0,012 g, 0,028 mmol). Amestecul reacției se agită la temperatura de 0°C timp de 30 min. Soluția se diluează cu DMF și soluție apoasă de LiOH (2,5 M, 2 picături) și se concentrează sub presiune redusă, pentru a îndepărta CH_2Cl_2 . Reziduul brut se purifică prin HPLC preparativă în fază inversă (de la 10% până la 55% MeCN/apă cu 0,1% TFA). Frațiunile dorite se combină și se concentrează sub presiune redusă, pentru a îndepărta produsele organice volatile. Adăugarea bicarbonatului de sodiu apos, cu agitare, a dus la precipitarea unui solid alb. Precipitatul se filtrează printr-un filtru cu membrană și se spală cu apă. Prin uscarea sub presiune redusă se obține metil {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metoxibutanoil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (0,008 g, 61%). $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (MeOD) δ : (amestec de rotomeri) 8,37 (m, 1H), 7,96 – 7,98 (m, 2H), 7,60 – 7,79 (m, 3H), 7,35 – 7,52 (m, 6H), 6,98 –

7,03 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,26 – 5,39 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,64 (s, 6H), 3,50 – 3,57 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,29 – 3,44 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,68 – 2,72 (m, 2H), 2,57 – 2,62 (m, 2H), 1,89 – 2,15 (m, 6H), 1,18 (d, 3H). MS (ESI) m/z 885,73 [M+H]⁺.

Exemplul OV

5

Metil [(2S)-1-[(2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-2-azabicio[3.1.0]hex-2-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul

10

Metil [(2S)-1-[(2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-2-azabicio[3.1.0]hex-2-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul se prepară respectând procedura pentru obținerea metil [(2S)-1-[(2S,4S)-4-etoxi-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatului prin substituirea acidului (1S,3S,5S)-2-(tert-butoxicarbonil)-2-azabicio[3.1.0]hexan-3-carboxilic cu acidul (2S,4S)-1-(terț-butoxicarbonil)-4-etoxipirolidină-2-carboxilic.

15

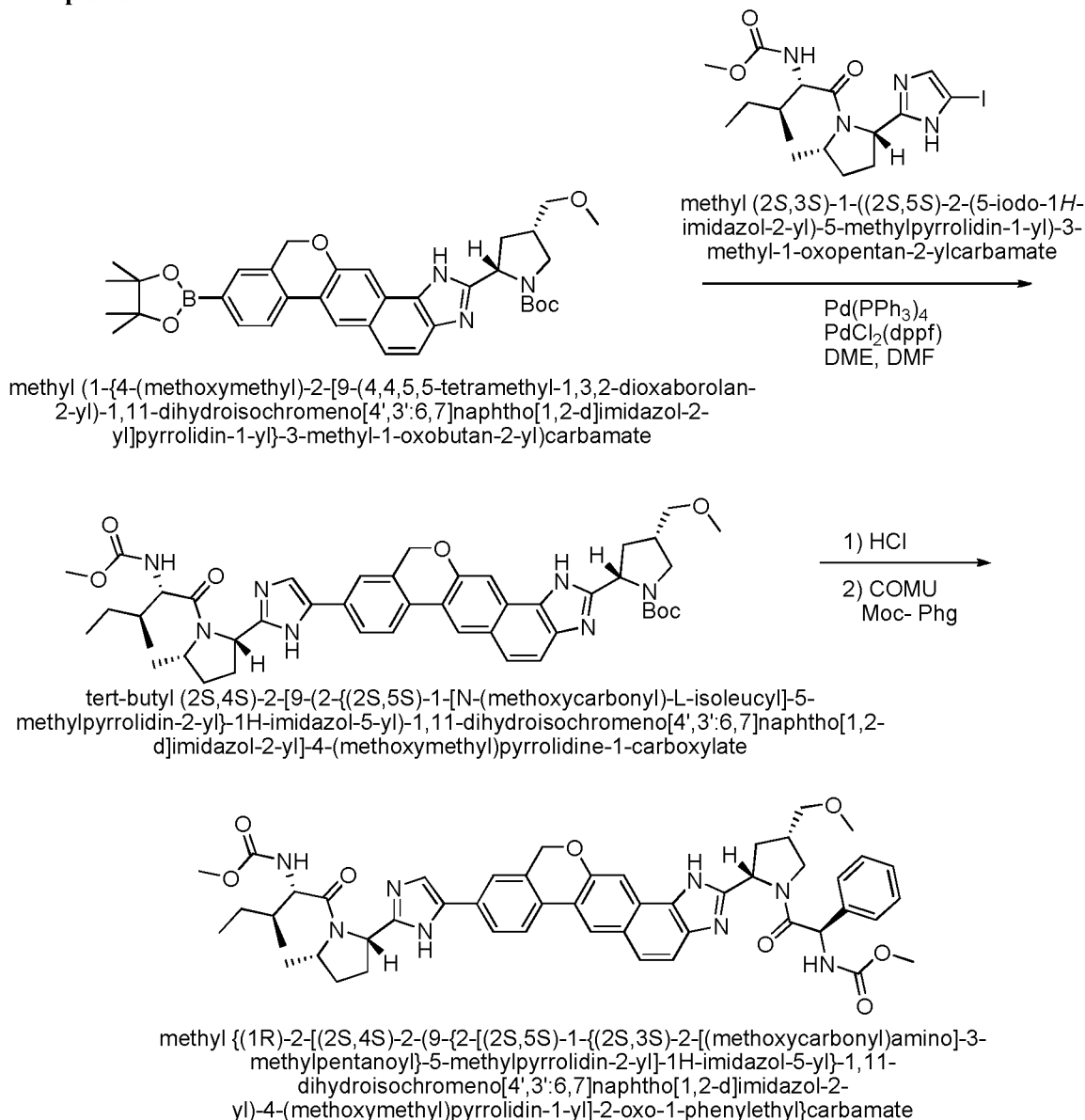
Terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((1S,3S,5S)-2-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul

5 La o soluție de metil [(2S)-1-((2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbammat (0,19 g, 0,30 mmol) într-un amestec de DMSO (2,0 mL) și dioxan (2,0 mL) se adaugă (2S,4S)-terț-butil 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)-pirolidină-1-carboxilat (0,20 g, 0,55 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0,035 g, 0,030 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (0,025 g, 0,034 mmol) și carbonat de potasiu apos (2M, 0,5 mL, 1,0 mmol). Soluția se degazează cu argon timp de 5 min și se încălzește, cu agitare, până la temperatura de 90°C timp de 6 ore. Soluția se răcește până la temperatura camerei, se diluează cu EtOAc și se filtrează prin celită. Filtratul se concentrează sub presiune redusă și se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 2% până la 25% CH₂Cl₂/MeOH) și HPLC preparativă în fază inversă (de la 10% până la 55% MeCN/apă cu 0,1% TFA). Frațiunile dorite se combină și se concentrează sub presiune redusă, pentru a îndepărta produsele organice volatile. Stratul apos se alcalinizează cu bicarbonat de sodiu apos și se extrage cu CH₂Cl₂ (de 3 ori). Straturile organice se combină, se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează sub presiune redusă pentru a se obține terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((1S,3S,5S)-2-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (0,025 g, 11%).

Metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul

30 La o soluție de terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((1S,3S,5S)-2-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (0,025 g, 0,032 mmol) într-un amestec de CH₂Cl₂ (1,0 mL) și MeOH (0,25 mL) se adaugă HCl (în dioxani, 4M, 0,50 mL, 2,0 mmol). Soluția se agită la temperatura camerei timp de 12 ore, apoi se concentrează până la uscare sub presiune redusă. La intermediarul brut suspendat în CH₂Cl₂ (0,5 mL) se adaugă acid (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetic (0,012 g, 0,057 mmol) și DIPEA (0,05 mL, 0,28 mmol). Soluția rezultată se răcește până la temperatura de 0°C și se adaugă COMU (0,023 g, 0,054 mmol). Amestecul reacției se agită la temperatura de 0°C timp de 30 min. Soluția se diluează cu DMF și soluție apoasă de LiOH (2,5 M, 2 picături) și se concentrează sub presiune redusă pentru a îndepărta CH₂Cl₂. Reziduul brut se purifică prin HPLC preparativă în fază inversă (de la 10% până la 55% MeCN/apă cu 0,1% TFA). Frațiunile dorite se combină și se concentrează sub presiune redusă pentru a îndepărta produsele organice volatile. Adăugarea bicarbonatului de sodiu apos, cu agitare, a dus la precipitarea unui solid alb. Precipitatul se filtrează printr-un filtru cu membrană și se spală cu apă. Prin uscarea sub presiune redusă se obține metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (0,015 g, 55%). ¹H-RMN: 400 MHz, (MeOD) δ: (amestec de rotomeri) 8,35 (m, 1H), 7,94 – 7,96 (m, 2H), 7,54 – 7,78 (m, 6H), 6,93 – 7,00 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,14 – 5,16 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,42 – 3,49 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,67 – 2,78 (m, 2H), 2,41 – 2,62 (m, 3H), 2,01 – 2,13 (m, 2H), 1,86 – 1,99 (m, 3H), 0,99 – 1,03 (m, 2H), 0,90 (d, 3H). MS (ESI) *m/z* 882,23 [M+H]⁺.

Exemplul OW



5 **Terț-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-izoleucil]-5-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul**

La o soluție de metil (1-{4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbam (0,47 g, 0,78 mmol) într-un amestec de DMSO (4,0 mL) și dioxan (4,0 mL) se adaugă metil (2S,3S)-1-((2S,5S)-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-ilcarbam (0,26 g, 0,72 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0,090 g, 0,078 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (0,061 g, 0,083 mmol) și carbonat de potasiu apos (2M, 1,2 mL, 2,4 mmol). Soluția se degazează cu argon timp de 5 min și se încălzește, cu agitare, până la temperatura de 90°C timp de 6 h.. Soluția se răcește până la temperatura camerei, se diluează cu EtOAc și se filtrează prin celită. Filtratul se concentrează sub presiune redusă și se diluează cu EtOAc. Soluția organică se spală cu apă și soluție salină, iar straturile apoase se re-extrag cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 10% până la 100% EtOAc(5% MeOH)/CH₂Cl₂) pentru a se obține terț-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-izoleucil]-5-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul.

1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (0,25 g, 40%).

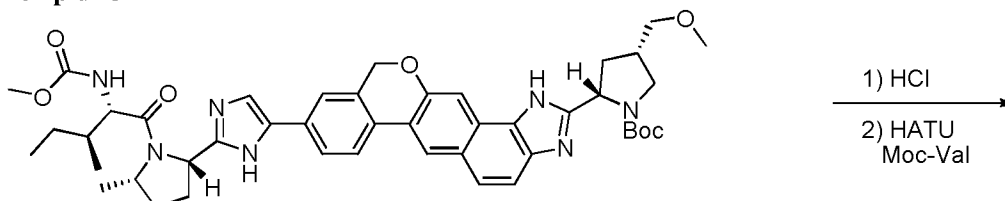
5 **Metil** {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul

10 La o soluție de terț-butil (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-izoleucil]-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (0,175 g, 0,21 mmol) într-un amestec de CH₂Cl₂ (2,0 mL) și MeOH (0,5 mL) se adaugă HCl (în dioxani, 4m, 1,6 mL, 6,4 mmol). Soluția se agită la temperatura de 40°C timp de 1 oră, se răcește până la temperatura camerei și apoi se concentrează până la uscare sub presiune redusă. La intermediarul brut suspendat în CH₂Cl₂ (3,0 mL) se adaugă acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (0,070 g, 0,34 mmol) și DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmol). Soluția rezultată se răcește până la temperatura de -40°C și se adaugă COMU (0,15 g, 0,35 mmol). Amestecul reacției se încălzește până la temperatura camerei timp de 30 min și se diluează cu CH₂Cl₂. Soluția se spală cu o soluție saturată de bicarbonat de sodiu apos. Stratul apos se re-extrage cu CH₂Cl₂ și straturile organice combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin HPLC preparativă în fază inversă (de la 10% până la 58% MeCN/apă cu 0,1% TFA). Frațiunile dorite se combină și se concentrează sub presiune redusă pentru a îndepărta produsele organice volatile. Adăugarea bicarbonatului de sodiu apos, cu agitare, a dus la precipitarea unui solid alb. Precipitatul se filtrează printr-un filtru cu membrană și se spală cu apă. Prin uscarea sub presiune redusă se obține metil

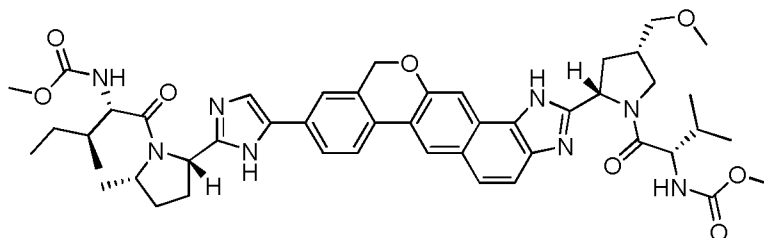
25 {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (0,079 g, 41%). 1H-RMN: 400 MHz, (MeOD) δ: (amestec de rotomeri) 8,36 (m, 1H), 7,93 – 7,98 (m, 2H), 7,66 – 7,84 (m, 3H), 7,35 – 7,48 (m, 7H), 5,53 (s, 1H), 5,36 – 5,39 (m, 1H), 5,17 (d, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,14 – 4,35 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,46 – 2,60 (m, 3H), 2,24 – 2,35 (m, 1H), 2,08 – 2,18 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,61 – 1,87 (m, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,13 – 1,21 (m, 3H), 0,80 – 0,97 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* 898,24 [M+H]⁺.

30

Exemplul OX



tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-isoleucyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

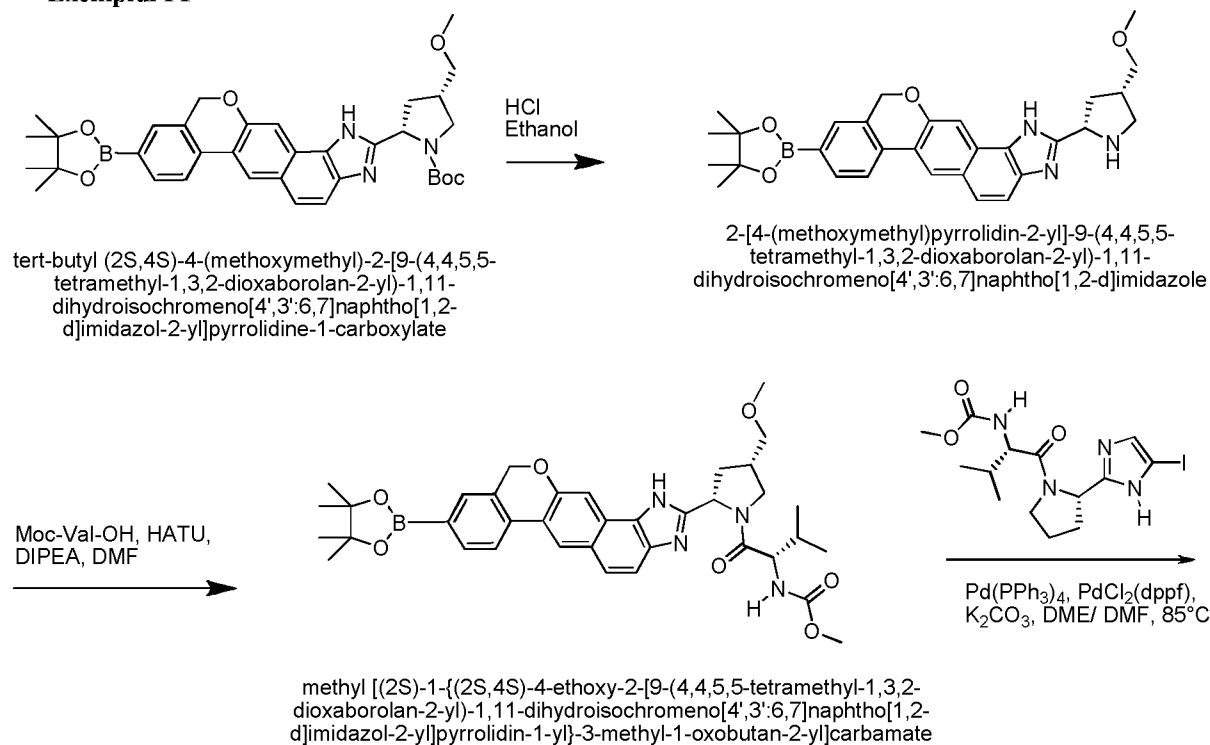


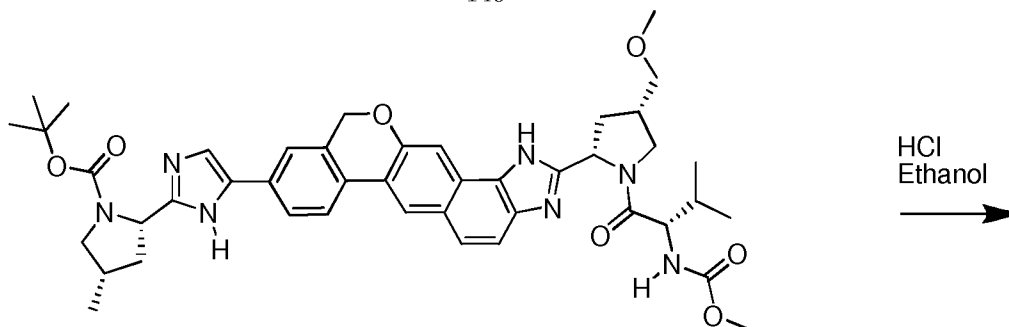
35 methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul

Metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-

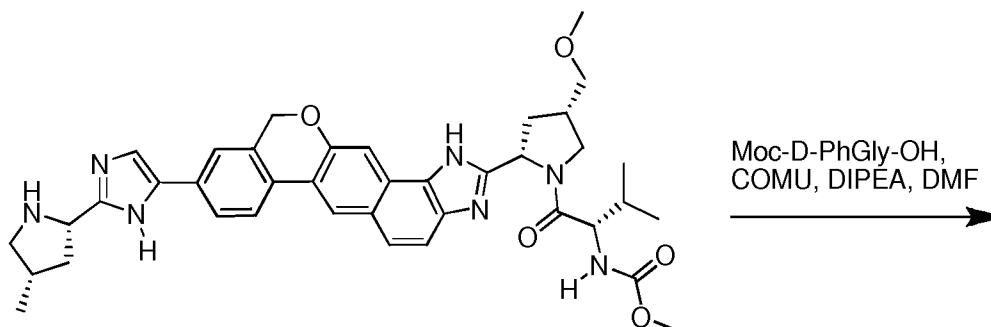
dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

La o soluție de terț-butil (2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-izoleucil]-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (0,075 g, 0,09 mmol) într-un amestec de CH₂Cl₂ (1,0 mL) și MeOH (0,25 mL) se adaugă HCl (în dioxani, 4M, 0,7 mL, 2,8 mmol). Soluția se agită la temperatura de 40°C timp de 1 oră, se răcește până la temperatura camerei, apoi se concentrează până la uscare sub presiune redusă. La intermediar brut suspendat în CH₂Cl₂ (3,0 mL) se adaugă acid (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoic (0,020 g, 0,14 mmol), HATU (0,043 g, 0,11 mmol) și se adaugă DIPEA (0,10 mL, 0,57 mmol). Amestecul reacției se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul reacției se diluează cu DMF și soluție apoasă de LiOH (2,5 M, 3 picături) și CH₂Cl₂ se îndepărtează sub presiune redusă. Reziuul brut se purifică prin HPLC preparativă în fază inversă (de la 10% până la 58% MeCN/apă cu 0,1% TFA). Frațiunile dorite se combină și se concentrează sub presiune redusă, pentru a îndepărta produsele organice volatile. Adăugarea bicarbonatului de sodiu apos, cu agitare, a dus la precipitarea unui solid alb. Precipitatul se filtrează printr-un filtru cu membrană și se spală cu apă. Prin uscarea sub presiune redusă se obține metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-[2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (0,031 g, 38%). 1H-RMN: 400 MHz, (MeOD) δ: (amestec de rotomeri) 8,34 (m, 1H), 7,91 – 9,97 (m, 2H), 7,50 – 7,81 (m, 3H), 7,35 – 7,38 (m, 2H), 5,17 – 5,26 (m, 3H), 5,08 (m, 1H), 4,14 – 4,33 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,51 – 3,59 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,55 – 2,59 (m, 1H), 2,23 – 2,33 (m, 1H), 1,92 – 2,10 (m, 2H), 1,77 – 1,89 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,48 (d, 1H), 1,11 – 1,22 (m, 2H), 0,81 – 0,98 (m, 12H). MS (ESI) *m/z* 864,27 [M+H]⁺.

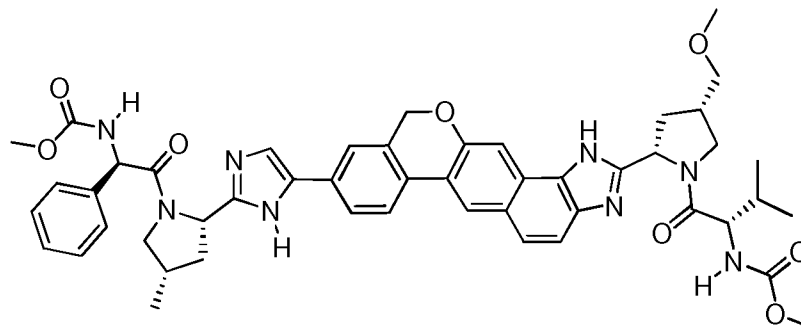
Exemplul PF



tert-butyl 2-[5-(2-{1-[N-(methoxycarbonyl)valyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidine-1-carboxylate



methyl {1-[4-(methoxymethyl)-2-{9-[2-(4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate



methyl {1-[2-{9-[2-(1-[(methoxycarbonyl)amino](phenyl)acetyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

5

terț-butil (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul

10 Compusul din titlu este obținut ca în exemplul LQ, dar utilizând acidul (2S,4S)-1-(terț-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboxilic în locul acidului (S)-1-(terț-butoxicarbonil)pirolidină-2-carboxilic.

15 **2-[4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazolul**

Terț-butil (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxylatul (310 mg, 0,507

mmol) se tratează cu 2 ml de 1,25N HCl în etanol și se agită la temperatura camerei timp de 2 ore, apoi la temperatura de 50°C timp de 2 ore. Amestecul reacției se concentrează sub presiune redusă pentru a se obține un solid galben-închis, care se utilizează direct în etapa următoare.

5 **Metil** [(2S)-1-[(2S,4S)-4-etoxi-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul

10 Un amestec de acid (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoic (107 mg, 0,608 mmol), HATU (231 mg, 0,608 mmol) și 6 ml de 10% DIPEA în DMF se activează preliminar timp de 5 min, apoi se adaugă la sarea aminei din etapa menționată mai sus și se agită peste noapte. Amestecul reacției se porționează între acetat de etil și bicarbonat de sodiu saturat. Faza organică se concentrează și se purifică prin cromatografie pe silicagel. (103 mg)

15 **terț-butil** 2-[5-(2-{1-[N-(metoxicarbonil)valil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilatul

20 Compusul din titlu este obținut ca în exemplul LQ, dar folosind metil [(2S)-1-[(2S,4S)-4-etoxi-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul (103 mg, 0,154 mmol) în loc de terț-butil 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat și metil (S)-1-((S)-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamatul (58 mg, 0,154 mmol) în loc de metil (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamatul. (50,0 mg)

30 **Metil** {1-[4-(metoximetil)-2-{9-[2-(4-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul

35 terț-butil 2-[5-(2-{1-[N-(metoxicarbonil)valil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilatul (50 mg, 0,063 mmol) se tratează cu 2 ml de 1,25N HCl în etanol și se încălzește până la temperatura de 60°C timp de 2 ore, apoi se concentrează sub presiune redusă și se pompează uscat în vid înalt și se utilizează direct în etapa următoare.

40 **metil** {1-[2-{9-[2-(1-[(metoxicarbonil)amino](fenil)acetil)-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul

45 Un amestec de acid (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetic (13 mg, 0,063 mmol), COMU (30 mg, 0,069 mmol) în 0,500 mL de DMF și DIPEA (0,033 mL, 0,189 mmol) se lasă să se activeze preliminar timp de 15 minute înainte de a fi adăugat la sarea amină solidă brută din etapa anterioară și se agită peste noapte. Produsul se purifică prin HPLC în fază inversă. Produsul se transformă în bază liberă prin dizolvarea în 2 mL de 1:1 acetonitril:metanol și trecerea printr-un cartuș preambalat de carbonat pe suport de polimer. Concentrarea și uscarea oferă un praf alburiu. (23,3 mg).

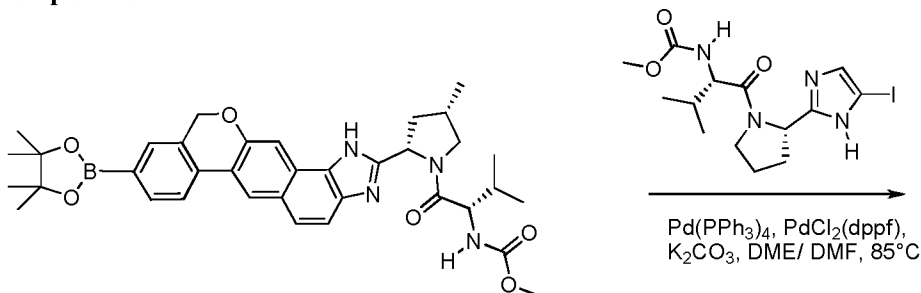
MS (ESI) m/z 883,8 $[M+H]^+$

50 ¹H-NMR (CD₃CN) 8,176 (s, 1H), 7,778 (m, 1H), 7,596 – 7,521 (m, 4H), 7,455 – 7,347 (m, 6H), 7,218 (s, 1H), 5,482 (s, 1H), 5,310 (m, 1H), 5,192 (m, 1H), 4,999 (q, 2H, $J = 14$ Hz), 4,372 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 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, $J = 6,4$ Hz), 1,020 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 0,898 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz).

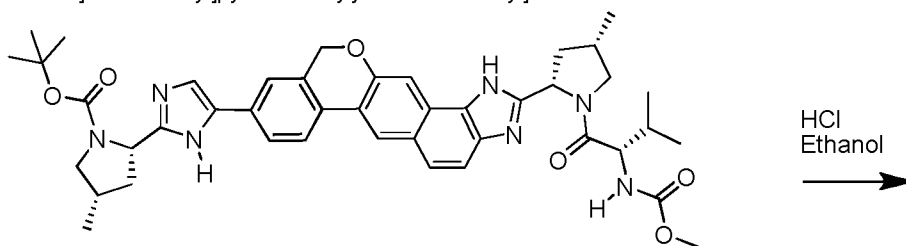
55

60

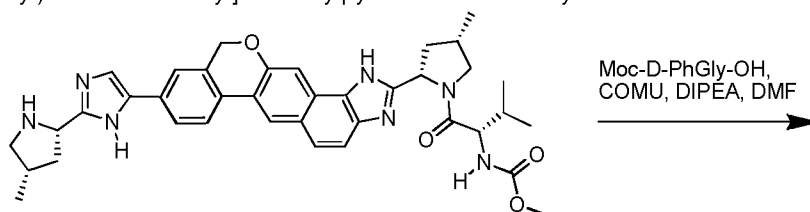
Exemplul PG



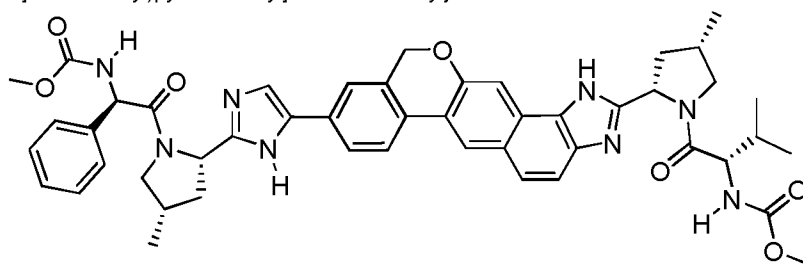
methyl [(2S)-3-methyl-1-[(2S,4S)-4-methyl-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-1-oxobutan-2-yl]carbamate



tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidine-1-carboxylate



methyl [(2S)-3-methyl-1-[(2S,4S)-4-methyl-2-(9-[2-[(2S,4S)-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-1-oxobutan-2-yl]carbamate



methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate

5

terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilatul

10

Compusul din titlu este obținut ca în exemplul LQ, dar folosind metil [(2S)-3-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbam

(307 mg, 0,481 mmol) în loc de terț-butil 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat și metil (S)-1-((S)-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbammat (181 mg, 0,481 mmol) în loc de metil (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il) pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbammat. (200,8 mg)

metil **{(2S)-3-metil-1-[(2S,4S)-4-metil-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-1-oxobutan-2-il}carbamatul**

Terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-metilpirolidină-2-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilat (200 mg, 0,262 mmol) se tratează cu 2 ml de 1,25N HCl în etanol și se încălzește până la temperatura de 60°C timp de 2 ore, apoi se concentrează sub presiune redusă și se pompează uscat în vid înalt și se utilizează direct în etapa următoare.

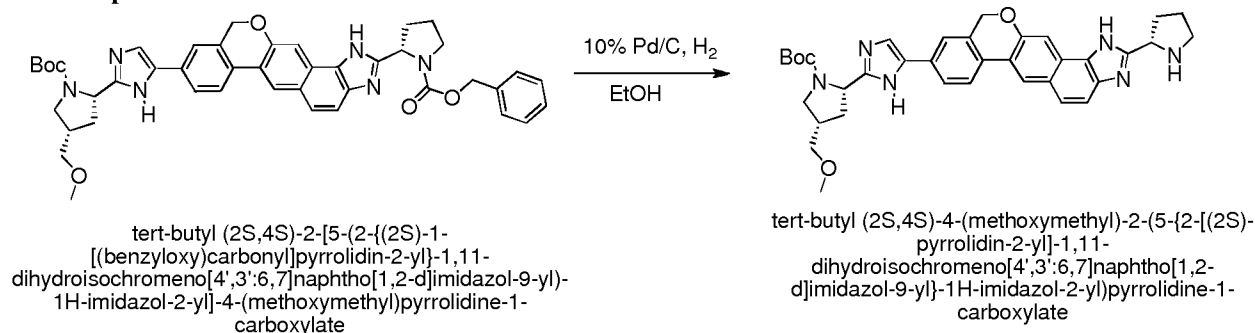
metil **{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanol]-4-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul**

Un amestec de acid (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetic (13 mg, 0,063 mmol), COMU (30 mg, 0,069 mmol) în 1,5 mL de DMF se lasă să se preactiveze timp de 5 minute înainte de a fi adăugat la o soluție de amină din sarea precedentă în 1,5 mL de DMF și DIPEA (0,137 mL, 0,786 mmol) și se agită peste noapte. Produsul se purifică prin HPLC în fază inversă. Produsul se transformă în bază liberă prin dizolvarea în 2 mL de 1:1 acetonitril: metanol și trecerea printr-un cartuş preambalat de carbonat pe suport de polimer. Concentrarea și uscarea oferă un praf alburiu. (25,8 mg).

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

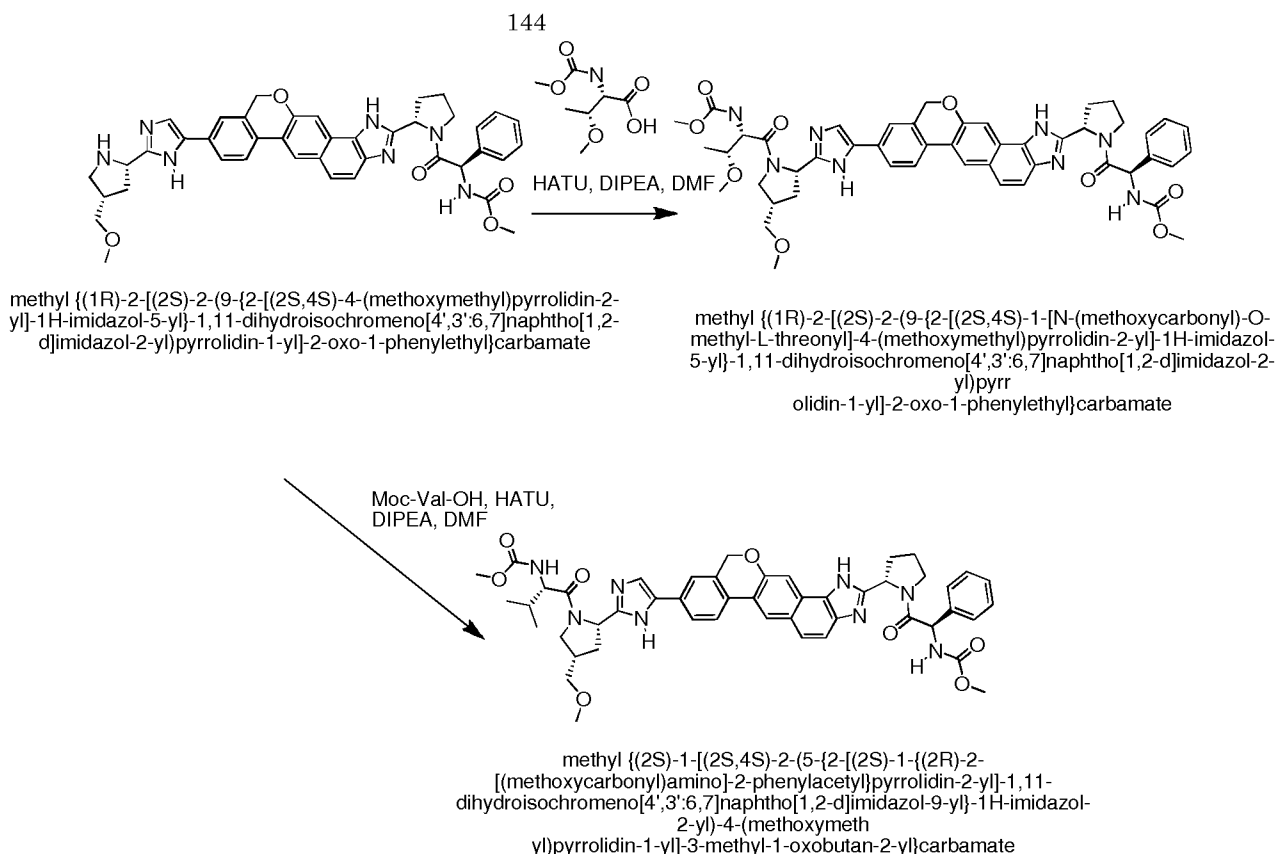
¹H-RMN (CD₃CN) 8,164 (s, 1H), 7,781 (m, 1H), 7,609 (m, 2H), 7,535 (m, 2H), 7,433 – 7,305 (m, 6H), 7,229 (s, 1H), 5,482 (s, 1H), 5,290 (m, 1H), 5,191 (m, 1H), 4,997 (m, 2H), 4,372 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 4,267 (m, 1H), 3,735 – 3,445 (m, 10H), 2,573 (m, 4H), 2,197 (m, 2H), 2,017 (m, 1H), 1,760 (m, 1H),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

Exemplul PH



1) Moc-D-PhGly-OH, COMU, DIPEA, DMF

2) HCl, EtOH



5 **terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[(benziloxi)carbonil]pirolidină-2-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul**

Compusul din titlu este obținut ca în exemplul OF (compusul terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat), dar folosind acid (S)-1-(benziloxycarbonil)pirolidină-2-carboxilic în loc de acid (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanol)-5-metilpirolidină-2-carboxilic în etapa 6.

15 **terț-butil (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(5-{2-[(2S)-pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul**

Un amestec de terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[(benziloxi)carbonil]pirolidină-2-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (724 mg, 0,96 mmol) și 70 mg de 10%Pd/C în 20 mL de etanol se hidrogenează la 1atm peste noapte. Se adaugă suplimentar 10%Pd/C (300 mg) și o porțiune de NaHCO₃ solid și se continuă hidrogenarea timp de 4 ore. Filtrarea prin celită și concentrarea filtratului sub presiune redusă oferă produsul sub forma unui solid cafeniu-inchis, 454 mg. Purificarea prin HPLC în fază inversă oferă 65 mg de produs purificat.

30 **metil {(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul**

Un amestec de acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (22 mg, 0,105 mmol), COMU (45 mg, 0,069 mmol) și terț-butil (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(5-{2-[(2S)-pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilat (65 mg, 0,105 mmol) în 1,5 mL de 10% DIPEA în DMF se agită timp de 1,5 oră. Amestecul

reacției se porționează între acetat de etil și bicarbonat de sodiu saturat. Faza organică se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Intermediarul brut se tratează cu 8 mL de 1,25N HCl în etanol, la temperatura de 50°C timp de 4 ore. Se adaugă bicarbonat de sodiu saturat și se extrage baza liberă în diclormetan. (106 mg).

5

metil **{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-2-fenilacetil]pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul**

10

Un amestec de metil {(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il})-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamat (55 mg, 0,077 mmol), acid (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoic (14 mg, 0,077 mmol), HATU (32 mg, 0,085 mmol) și 0,4 mL de 10% DIPEA în DMF se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Produsul se purifică prin HPLC în fază inversă. Produsul se transformă în bază liberă prin dizolvarea în 2 mL de 1:1 acetonitril: metanol și trecerea printr-un

15

cartuș preambalat de carbonat pe suport de polimer. Eluentul se concentrează, apoi se preia în 1% TFA în 1:1 acetonitril: apă, se congelează și se liofilizează pentru a obține produsul sub formă de sare trifluoroacetat. (30,7 mg)

MS (ESI) m/z 869,9 [M+H]⁺.

20

metil **{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-treonil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il})-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul**

25

Un amestec de metil {(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il})-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamat (51 mg, 0,072 mmol), acid (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoic (14 mg, 0,072 mmol), HATU (30 mg, 0,079 mmol) și 0,4 mL de 10% DIPEA în DMF se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Produsul se purifică prin HPLC în fază inversă. Produsul se transformă în bază liberă prin dizolvarea în 2 mL de 1:1 acetonitril: metanol și trecerea printr-un cartuș preambalat de carbonat pe suport de polimer. Eluentul se concentrează, apoi se preia în 1% TFA în 1:1 acetonitril: apă, se congelează și se liofilizează pentru a obține produsul sub formă de sare de trifluoroacetat. (24 mg)

30

MS (ESI) m/z 885,8 [M+H]⁺;

35

¹H-RMN (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 Hz), 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 Hz).

40

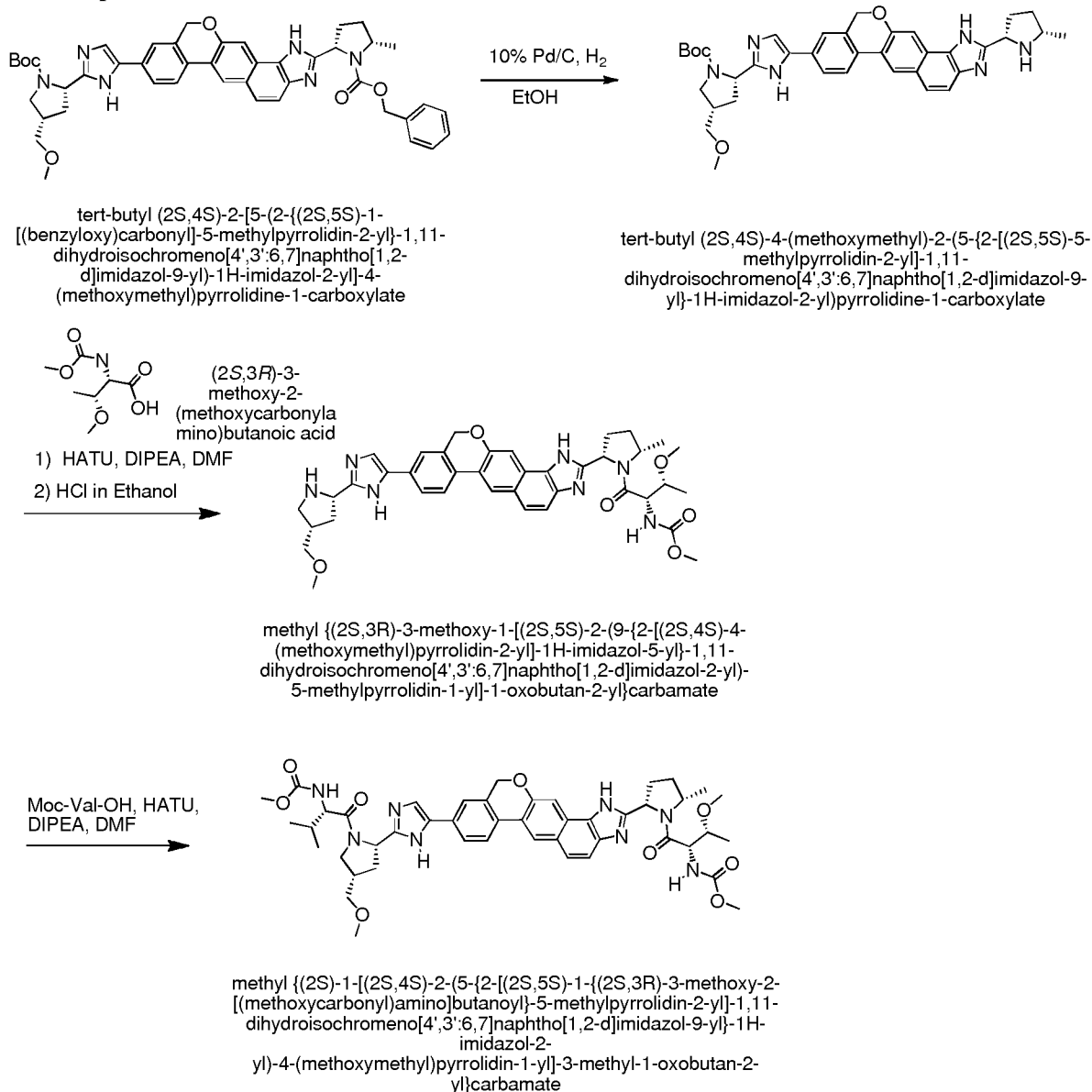
45

50

55

60

Exemplul PI



- 5 **terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[(benziloxi)carbonil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul**

10 Compusul din titlu este obținut ca în exemplul OF (compusul terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat), dar folosind acid (2S,5S)-1-(benziloxycarbonil)-5-metilpirolidina-2-carboxilic în loc de acid (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanol)-5-metilpirolidină-2-carboxilic.

- 15 **terț-butil (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(5-{2-[(2S,5S)-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il}pirolidină-1-carboxilatul**

20 Un amestec de terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[(benziloxi)carbonil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (830 mg, 1,08 mmol) și 100 mg de 10%Pd/C în 20 mL de

etanol se hidrogenează la 1atm peste noapte. Suplimentar se adaugă 10%Pd/C (300 mg) și o porțiune de NaHCO₃ solid și se continuă hidrogenarea timp de 4 ore. Filtrarea prin celită și concentrarea filtratului sub presiune redusă oferă produsul sub forma unui solid cafeniu-inchis, 722 mg. Purificarea prin HPLC în fază inversă oferă 100 mg de produs purificat.

5

terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul

10 Un amestec de terț-butil (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-(5-{2-[(2S,5S)-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilat (101mg, 0,159 mmol), acid (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoic (30 mg, 0,159 mmol), HATU (61 mg, 0,159 mmol) și 2 mL de 10% DIPEA în DMF se agită la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Se adaugă bicarbonat de sodiu saturat și produsul se extrage în diclormetan, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Acest produs brut se tratează cu 5 mL de 1,25N HCl în etanol, la temperatura de 50°C timp de 4 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Se adaugă bicarbonat de sodiu saturat și produsul se extrage în diclormetan, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. (74,6 mg)

20

metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S,3R)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

25

Un amestec de metil {(2S,3R)-3-metoxi-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-1-oxobutan-2-il}carbamat (74,6 mg, 0,105 mmol), acid (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoic (18,5 mg, 0,105 mmol), HATU (44 mg, 0,116 mmol) și 0.6 mL de 10% DIPEA în DMF se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Produsul se purifică prin HPLC în fază inversă. (48,1 mg)
MS (ESI) *m/z* 866,1 [M+H]⁺.

35

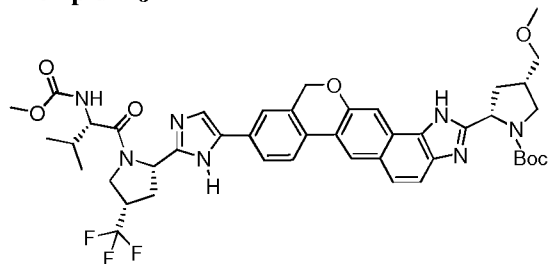
40

45

50

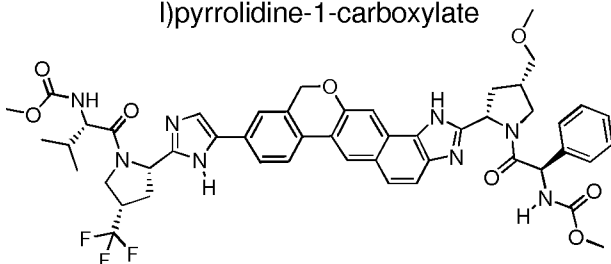
55

60



1. 4N HCl in dioxane
2. HATU, DIPEA, DMF

 (S)-3-methyl-2-(methylperoxymethylamino)butanoic acid



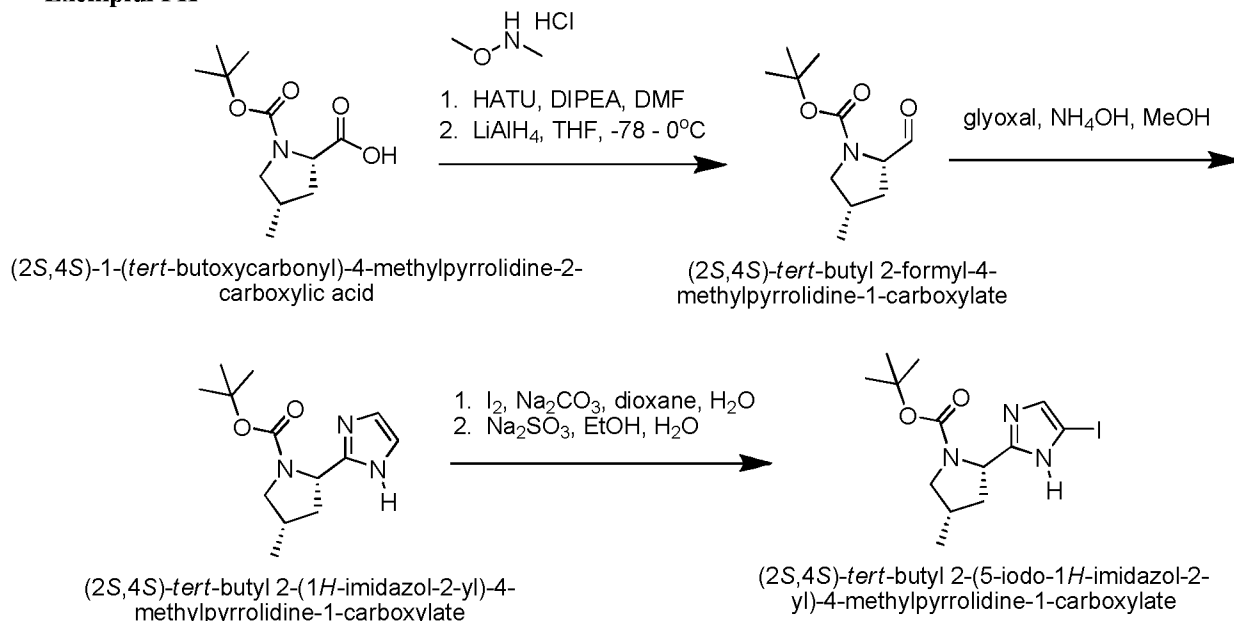
- terț-butil** (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-(trifluorometil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul
- Compusul din titlu se prepară ca în exemplul OF pentru compusul terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat utilizand acid (2S,4S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4-(trifluorometil)pirolidină-2-carboxylic in loc de acid (2S,4S)-1-(terț-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboxylic și acid (2S,4S)-1-(terț-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină -2-carboxylic in loc de acid (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-metilpirolidină-2-carboxylic.
- metil** {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)-4-(trifluorometil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletile}carbamatul
- terț-butil** (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-4-(trifluorometil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (<0,412 mmol, brut din etapa anterioară) se tratează cu 6 mL de 4N HCl în dioxan, la temperatura camerei, peste noapte și apoi la temperatura de 50°C timp de 1 oră. Se adaugă eter dietilic (20 mL) și precipitatul de sare de clorhidrat se colectează prin filtrare în vid. (126 mg, 0,16 mmol). Acest material se combină cu acid (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetic (34 mg, 0,16 mmol), COMU (70 mg, 0,16 mmol) și 1.6mL de 10% DIPEA în DMF. După 1 oră la temperatura camerei, amestecul se

adaugă prin picurare în 25 mL de bicarbonat de sodiu saturat, cu agitare și precipitatul rezultat se colectează prin filtrare în vid și se spală cu 2 mL de apă. Produsul se purifică, apoi se re-purifică prin HPLC în fază inversă. (3,5 mg).

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

5

Exemplul PK



(2S,4S)-*terț*-butil 2-formil-4-metilpirolidină-1-carboxilatul:

10

Un amestec de acid (2S,4S)-1-(*terț*-butoxicarbonil)-4-metilpirolidina-2-carboxilic (5,2 g, 22,7 mmol), clorhidrat de O,N-dimetilhidroxilamină (2,4 g, 24,9 mmol), HATU (10,4 g, 27,2 mmol) și DIPEA (9,5 mL, 54,5 mmol) în 114 mL de DMF se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se extrage cu acetat de etil și se spală cu bicarbonat saturat și apă, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează. Acesta este apoi dizolvat în eter dietilic (100 mL) și se spală cu apă pentru a îndepărta DMF rezidual, se usucă, se filtrează și se concentrează până la un ulei galben pal (5,30 g, 19,5 mmol) de (2S,4S)-*terț*-butil 2-(metoxi(metil)carbamoil)-4-metilpirolidină-1-carboxilat.

15

(2S,4S)-*terț*-butil 2-(metoxi(metil)carbamoil)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (5,30 g, 19,5 mmol) se dizolvă în 120 mL de THF, se răcește până la temperatura de -78°C și se tratează cu hidruură de litiu și aluminiu (1 M în THF, 19,5 mL, 19,5 mmol) prin picurare prin intermediul unei pâlnii adiționale. După 1 oră, amestecul este adus la temperatura de 0°C și menținut la această temperatură timp de 2 ore. Acesta se stinge prin adăugarea prin picurare a 50 mL de soluție de 3,0 g de KHSO_4 în apă, se elimină din baia de gheață și se agită 15 min, la temperatura camerei. Produsul se extrage cu trei porțiuni de 75 mL de acetat de etil și se spală cu soluție salină. Faza organică se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează pentru a obține (2S,4S)-*terț*-butil 2-formil-4-metilpirolidină-1-carboxilatul brut. (4,89 g)

25

(2S,4S)-*terț*-butil 2-(1*H*-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul:

30

La o soluție de (2S,4S)-*terț*-butil 2-formil-4-metilpirolidină-1-carboxilat (4,89 g, 22,9 mmol), hidroxid de amoniu (17 mL) și apă (17 mL) se adaugă, prin picurare, glioxal (40 % în apă, 14,6 mL, 128 mmol) și amestecul rezultat se agită la temperatura camerei peste noapte. Se adaugă bicarbonat de sodiu saturat (100 mL) și amestecul se extrage cu patru porțiuni de 75 mL de diclorometan. Faza organică se spală cu apă, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează, apoi se purifică prin cromatografie pe silicagel pentru a obține un total de 3,76 g de produs.

35

(2S,4S)-*terț*-butil 2-(5-iodo-1*H*-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilatul:

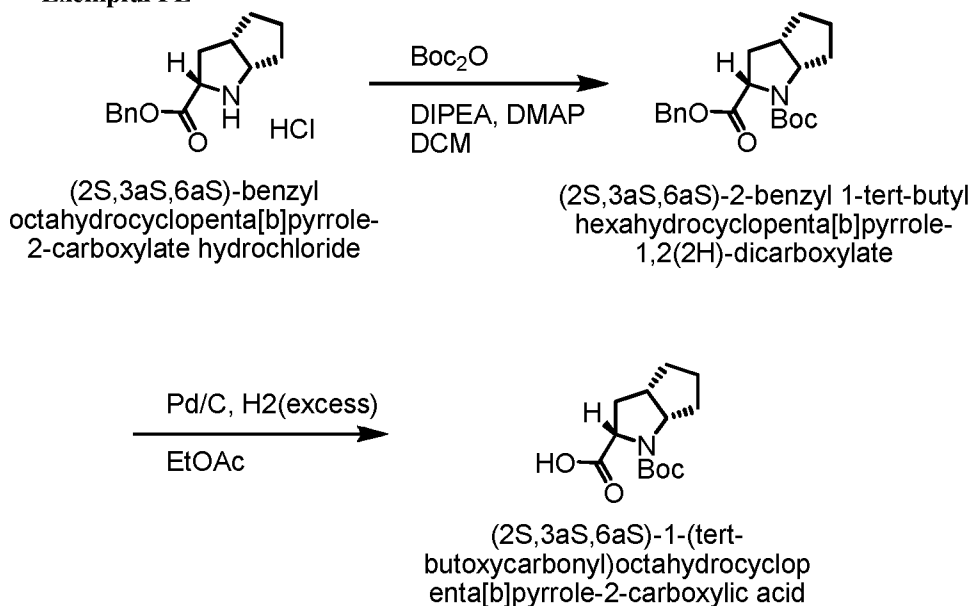
40

Un amestec de (2S,4S)-terț-butil 2-(1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (1,0 g, 3,97 mmol), iod (2,22 g, 8,75 mmol) și carbonat de sodiu (1,3 g, 12,31 mmol) în 20 mL de dioxan și 13,25 mL apă se acoperă în folie și se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se diluează cu acetat de etil și se tratează cu 10% de tiosulfat de sodiu (5 mL) și se

agită timp de 10 min. Faza organică se spală cu soluție salină, apoi faza apoasă se re-extrage cu acetat de etil. Fazele organice combinate se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează pentru a se obține (2S,4S)-terț-butil 2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat brut (2,25 g) ca un solid galben pal.

O soluție de (2S,4S)-terț-butil 2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (2,25 g, 4,4 mmol) în 18 mL de etanol și 18 mL de apă se tratează cu sulfat de sodiu (5,59 g, 44,4 mmol) și se încălzește până la temperatura de 90°C peste noapte. Amestecul se porționează între acetat de etil și apă. Faza apoasă se extrage cu mai mult acetat de etil, iar faza organică combinată se spală cu soluție salină, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe silicagel pentru a obține 766 mg de (2S,4S)-terț-butil 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat.

Exemplul PL



(2S,3aS,6aS)-2-benzil 1-terț-butil hexahidrociclopenta[b]pirol-1,2(2H)-dicarboxilatul

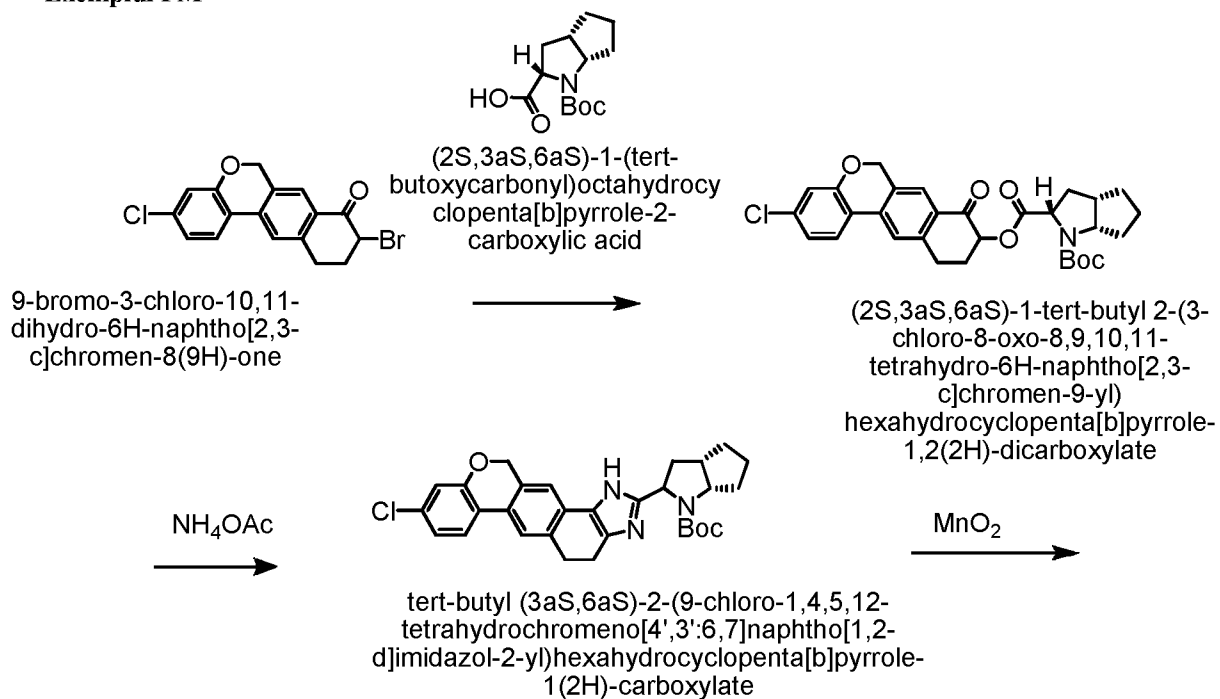
La o soluție de (2S,3aS,6aS)-2-benzil 1-terț-butil hexahidrociclopenta[b]pirol-1,2(2H)-dicarboxilat disponibil în comerț (4,70 g, 16,68 mmol) în clorură de metilen (42 mL) se adaugă Di-terț-butil dicarbonat (7,28 g, 33,36 mmol), N, N-diizopropiletilamină (5,82 mL, 33,36 mmol) și 4 - (Dimetilamino)piridină (0,20 g, 1,67 mmol). Soluția se agită în aer timp de 16 ore. După terminare, amestecul reacției se concentrează în vid, se diluază cu acetat de etil și se spală cu soluție de 1N HCl. Straturile apoase se re-extrag de două ori cu acetat de etil, iar straturile organice combinate se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează. Reziduul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel (5-40% acetat de etil în hexani) pentru a se obține (2S,3aS,6aS)-2-benzil 1-terț-butil hexahidrociclopenta[b]pirol-1,2(2H)-dicarboxilatul care se utilizează fără purificare ulterioară. MS (ESI) m/z 368,47 $[M+Na]^+$.

Acidul (2S,3aS,6aS)-1-(terț-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[b]pirol-2-carboxilic

Intr-un balon cu fund rotund de 250 mL prevăzut cu un bețișor de amestecare magnetică și (2S,3aS,6aS)-2-benzil 1-terț-butil hexahidrociclopenta[b]pirol-1,2(2H)-dicarboxilat (5,76 g, 16,68 mmol) se adaugă 10% de paladiu pe carbon (1,77 g). Peste amestecul reacției se toarnă etanol și amestecul reacției se evacuează și se spală cu hidrogen gazos de trei ori. Suspensia se agită la temperatura camerei în atmosferă de hidrogen timp de 24 de ore. După terminare, amestecul reacției se filtrează prin celită și se concentrează pentru a se obține acidul (2S,3aS,6aS)-1-(terț-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[b]pirol-2-carboxilic (4,45g, > 99%). MS (ESI) m/z 256,21 $[M+H]^+$.

151

Exemplul PM



5

10

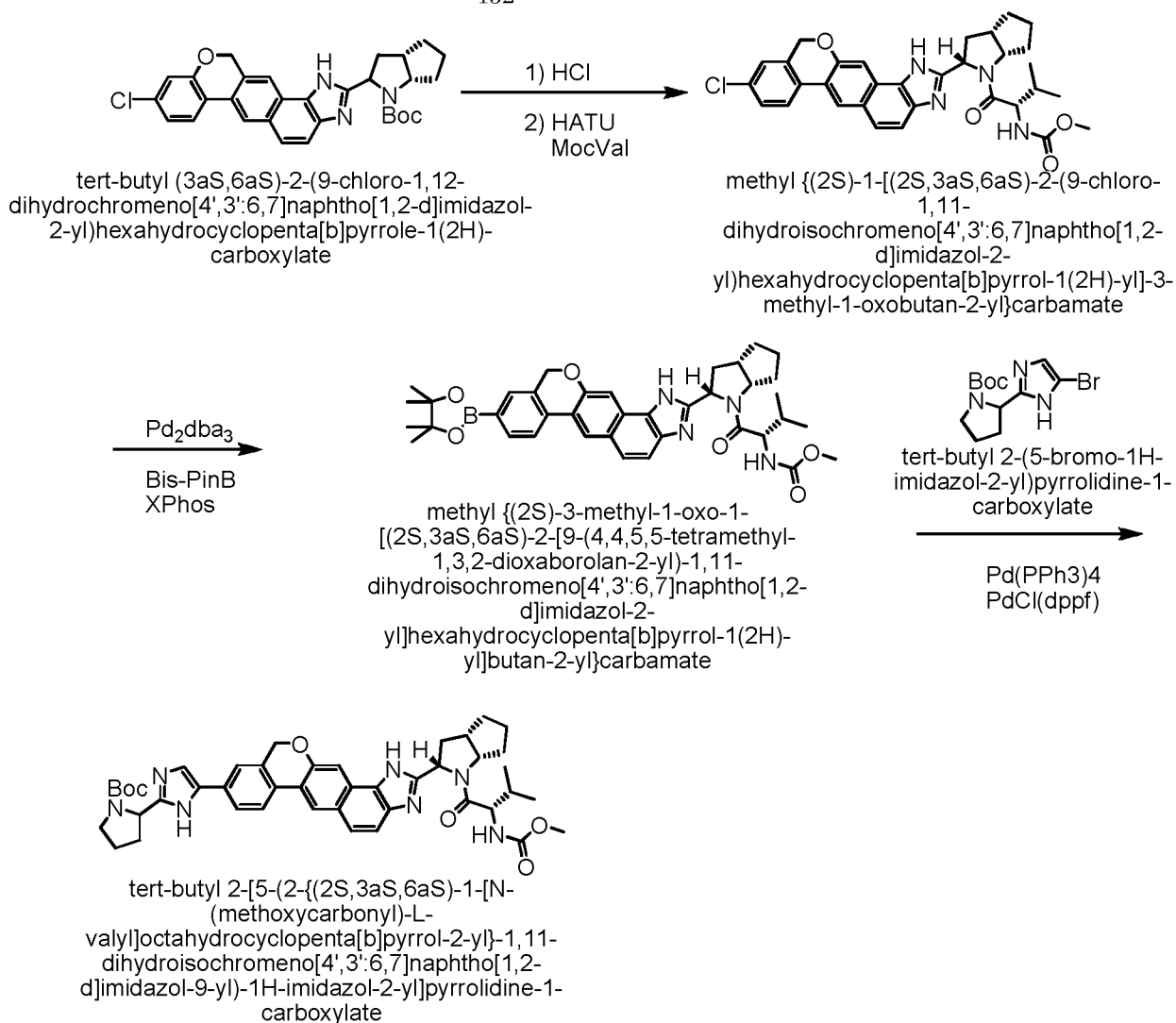
15

20

25

30

152

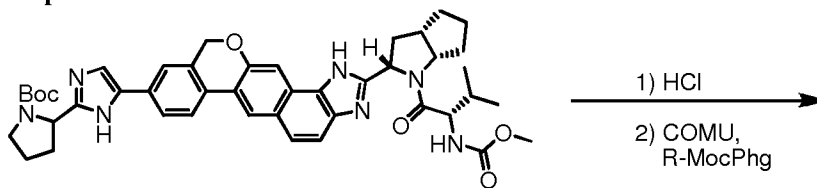


tert-butyl 2-[5-(2-[(2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]octahidroiciclopenta[b]pirol-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul

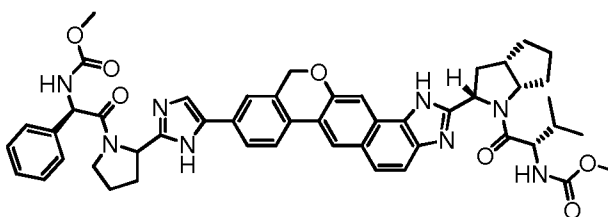
Acest compus se prepară într-un mod analog cu tert-butyl (2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirolidin-2-il]-3,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul substituind acidul (2S,3aS,6aS)-1-(tert-butoxicarbonil)octahidroiciclopenta[b]pirol-2-carboxilic pentru alchilarea inițială a 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromen-8(9H)-onei. Reacțiile în sinteza tert-butyl 2-[5-(2-[(2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]octahidroiciclopenta[b]pirol-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-yl]pirolidină-1-carboxilatului dau randamente de produse similare ca în sinteza tert-butyl (2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-3,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatului. MS (ESI) m/z 774,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

153

Exemplul PN



tert-butyl 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylate



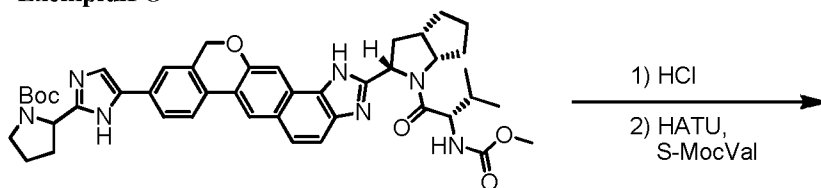
methyl ((1R)-2-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl)carbamate

- 5 **metil** **{{(1R)-2-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)octahidrociclopenta[b]pirol-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul**

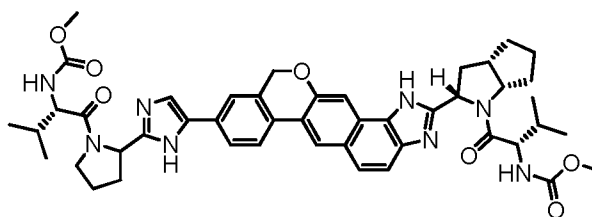
La o soluție de terț-butil 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-vali]octahidrociclopenta[b]pirol-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (0,128 g, 0,165 mmol) într-un amestec de CH₂Cl₂ (1,6 mL) și MeOH (0,33 mL) se adaugă HCl (4M în 1,4-dioxan, 1,24 mL, 4,9 mmol). Soluția se agită la temperatura camerei timp de 1,5 ore și se concentrează până la uscare.

Intermediarul se dizolvă în CH₂Cl₂ (1,6 mL). Acid (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetic (0,052 g, 0,25 mmol) și DIPEA (0,087 mL, 0,496 mmol) se adaugă apoi la soluție. Amestecul reacției se răcește până la temperatura de -40°C (temperatura externă, MeCN/CO₂ (s) baie). Apoi se adaugă COMU (0,113 g, 0,265 mmol) și soluția obținută se lasă să se încălzească până la temperatura de 0°C, timp de 1,5 ore. După finalizarea prin LCMS, soluția se diluează cu DMF și se concentrează. Produsul brut se purifică prin HPLC preparativă (coloană Gemeni, 10-47% MeCN/H₂O cu 0,1% TFA) și fracțiunile dorite se combină. Soluția se concentrează până ce rămâne stratul apos și se adaugă lent bicarbonat apos (saturat) până la soluția de bază. Suspensia rezultată se agită la temperatura camerei timp de 2 ore și se filtrează. Solidul rezultat este uscat în vid pentru a se obține metil {{(1R)-2-[2-(5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)octahidrociclopenta[b]pirol-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (0,068 g, 48%).

MS (ESI) *m/z* 865,7 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, 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).

Exemplul PO

tert-butyl 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylate



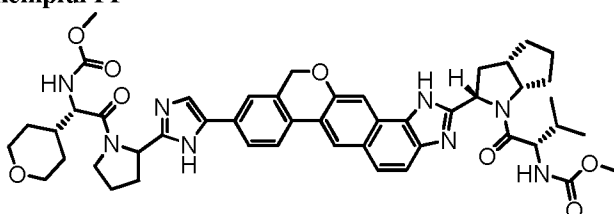
methyl {(2S)-1-[2-(5-[2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

5

metil {(2S)-1-[2-(5-[2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]octahidrociclopenta[b]pirol-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

10 La o soluție de terț-butil 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]octahidrociclopenta[b]pirol-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (0,030 g, 0,039 mmol) într-un amestec de CH₂Cl₂ (0,39 mL) și MeOH (0,078 mL) se adaugă HCl (4M în 1,4-dioxan, 0,29 mL, 1,16 mmol). Soluția se agită la temperatura camerei timp de 1,5 ore și se concentrează până la uscare.

15 Intermediarul se dizolvă în CH₂Cl₂ (0,39 mL). Apoi la soluție se adaugă acid (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoic (0,007 g, 0,043 mmol) și DIPEA (0,020 mL, 0,116 mmol). Se adaugă HATU (0,018 g, 0,047 mmol) și soluția se lasă să se agite la temperatura camerei. După terminare, soluția se diluează cu DMF și se concentrează. Produsul brut se purifică prin HPLC preparativă (coloană Gemeni, 10-47% MeCN/H₂O cu 0,1% TFA) și
20 fracțiunile dorite se combină și se liofilizează pentru a obține metil {(2S)-1-[2-(5-[2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]octahidrociclopenta[b]pirol-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)pirolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (0,010 g, 31%). MS (ESI) *m/z* 832,2 [M+H]⁺.

Exemplul PP

methyl [(1S)-2-[2-(5-[2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl]carbamate

25

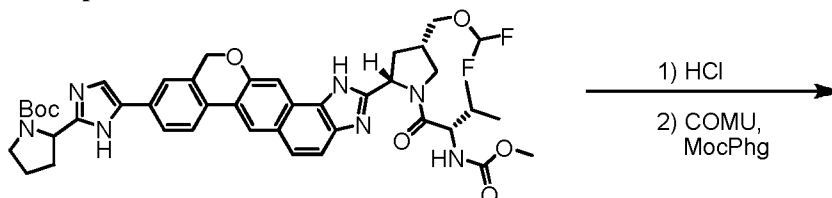
metil [(1S)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]octahidrociclopenta[b]pirol-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]carbamatul

5

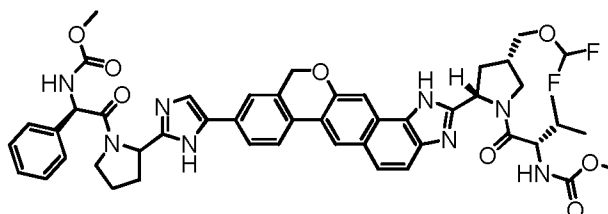
Acest compus se prepară într-un mod analog cu metil {(2S)-1-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]octahidrociclopenta[b]pirol-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul substituind acidul (S)-2-(metoxycarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetic cu acidul (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoic pentru a obține metil [(1S)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]octahidrociclopenta[b]pirol-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]carbamatul (0,039, 56%). MS (ESI) m/z 874,34 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cd₃od) 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).

15

Exemplul PQ



tert-butyl 2-[5-(2-{(2S,4S)-4-[(difluoromethoxy)methyl]-1-[N-(methoxycarbonil)-L-valil]pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylate



methyl {(1R)-2-[2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(difluoromethoxy)methyl]-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihidroisochromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamate

20

terț-butil 2-[5-(2-{(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul

25

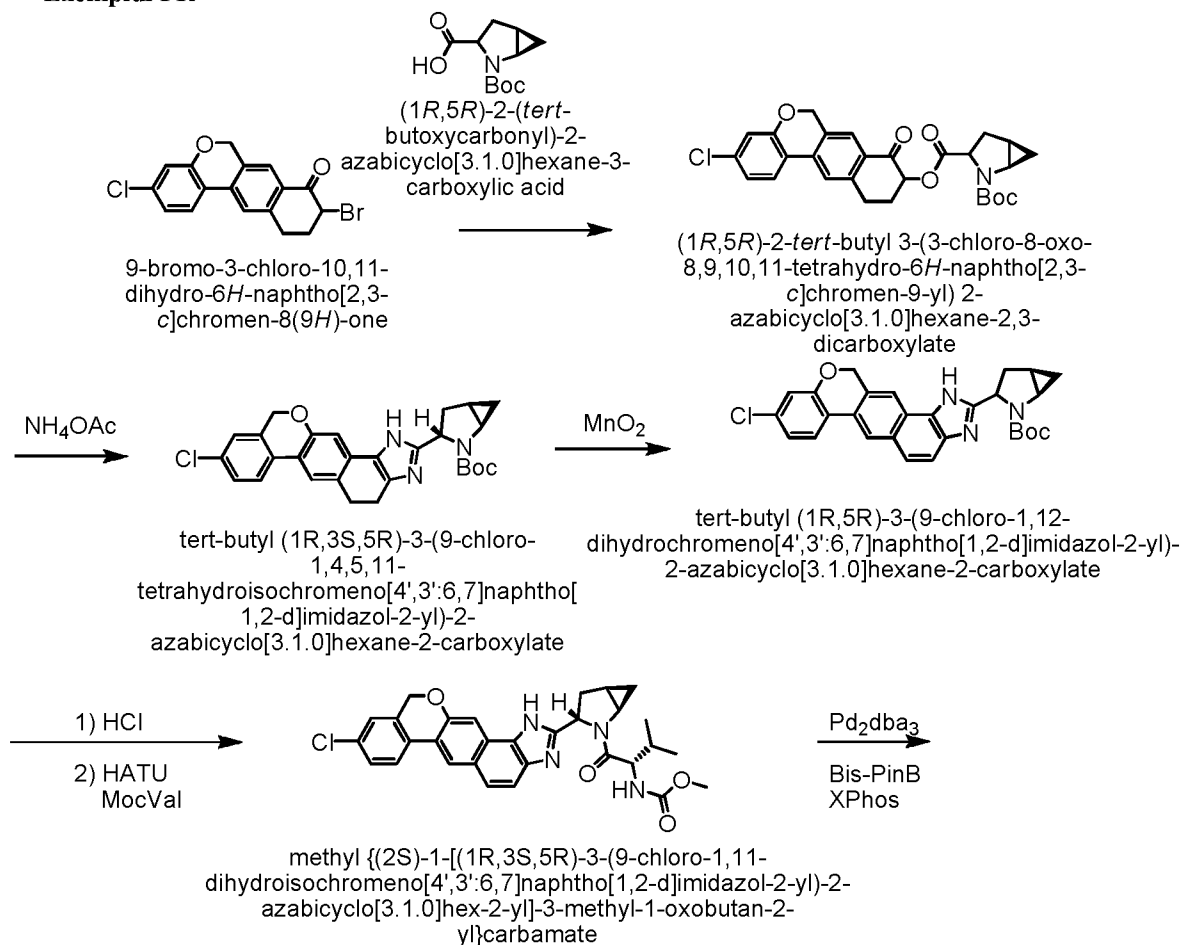
Acest compus se prepară într-un mod analog cu terț-butil 2-[5-(2-{(2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]octahidrociclopenta[b]pirol-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul substituind acidul (2S,4S)-1-(terț-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirolidină-2-carboxilic pentru alchilarea inițială a 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromen-8(9H)-onei. Reacțiile în sinteza terț-butil 2-[5-(2-{(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul dau randamente de produse similare ca în sinteza terț-butil 2-[5-(2-{(2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]octahidrociclopenta[b]pirol-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul. MS (ESI) m/z 815,04 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cd₃od) 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,

35

156

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).

5

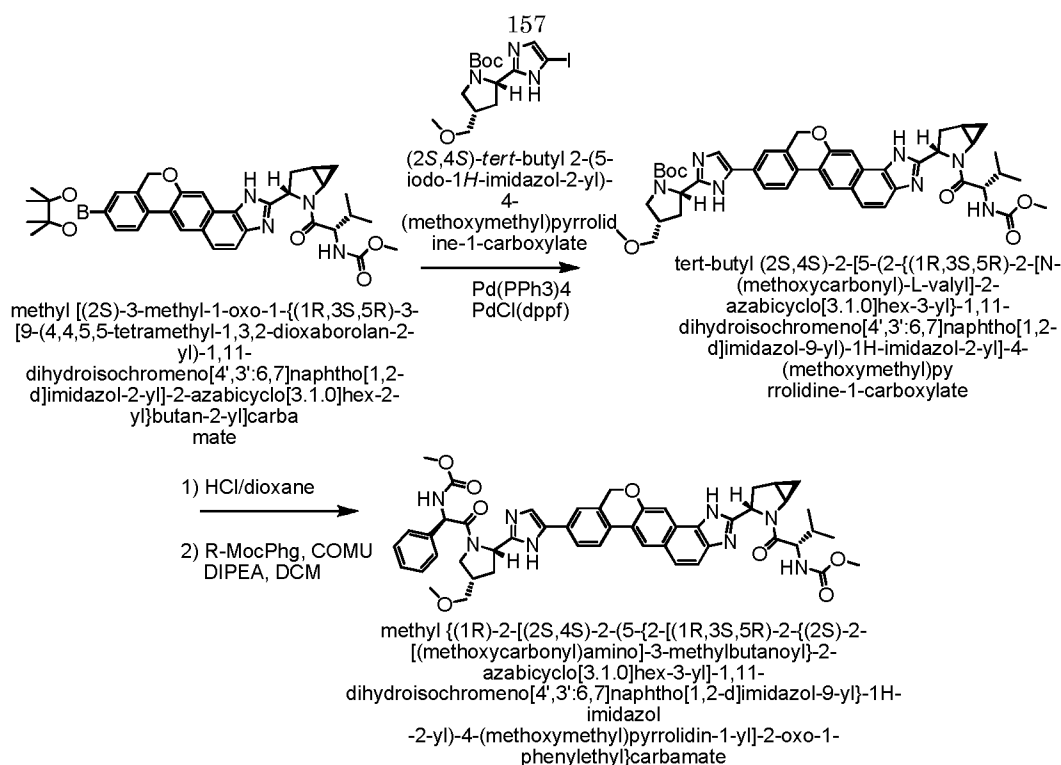
Exemplul PR

10

15

20

25



5 **terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[N-(metoxicarbonyl)-L-valil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul**

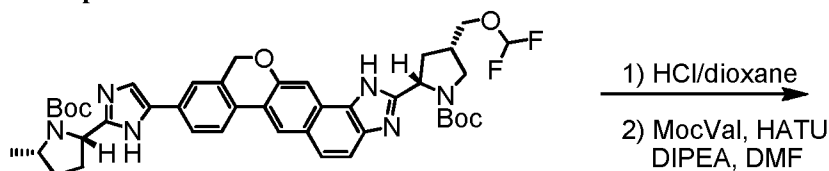
Acest compus se prepară într-un mod analog cu terț-butil (2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxicarbonyl)-L-valil]pirolidină-2-il]-3,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul substituind acidul (1R,5R)-2-(terț-butoxicarbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilic pentru alchilarea inițială a 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromen-8 9H)-onei, și substituind (2S,4S)-terț-butil 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul cu legătura Suzuki-Miyara. Reacțiile în sinteza terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[N-(metoxicarbonyl)-L-valil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul dau randamente de produse similare ca în sinteza terț-butil (2R)-2-[5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxicarbonyl)-L-valil]pirolidină-2-il]-3,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatului. MS (ESI) m/z 791,0 [M+H]⁺.

25 **metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[(2S)-2-[(metoxicarbonyl)amino]-3-metilbutanoyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul**

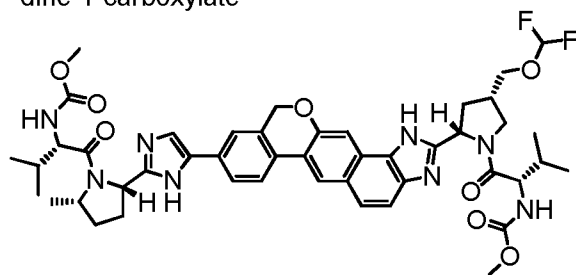
La o soluție de terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[N-(metoxicarbonyl)-L-valil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (0,060 g, 0,076 mmol) într-un amestec de CH₂Cl₂ (0,76 mL) și MeOH (0,15 mL) se adaugă HCl (4M în 1,4-dioxan, 0,570 mL, 2,28 mmol). Soluția se agită la temperatura camerei timp de 2 ore și se concentrează până la uscare.

Intermediarul se dizolvă în CH₂Cl₂ (0,76 mL). Acid (R)-2-(metoxicarbonylamino)-2-fenilacetic (0,024 g, 0,114 mmol) și DIPEA (0,040 mL, 0,228 mmol) se adaugă apoi la soluție. Amestecul reacției se răcește până la temperatura de -40°C (temperatura externă, MeCN/CO₂ (s) baie). Apoi se adaugă COMU (0,052 g, 0,122 mmol) și soluția obținută se lasă să se încălzească până la temperatura de 0°C, timp de 1,5 ore. După finalizarea prin LCMS, soluția se diluează cu DMF și se concentrează. Produsul brut se purifică prin HPLC preparativă (coloană Gemeni, 10-45% MeCN/H₂O cu 0,1% TFA) și se liofilizează pentru a obține metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-(2-

[(1R,3S,5R)-2-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamatul (0,028 g, 42%). MS (ESI) m/z 881,8 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, 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).

Exemplul PS

tert-butyl (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-metilpirolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihidroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-[(difluorometoxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate



methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxy)methyl]-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihidroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl)-5-metilpirolidin-1-yl]-3-metil-1-oxobutan-2-yl]carbamate

terț-butil (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(terț-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-[(difluorometoxi)metil]pirolidină-1-carboxilatul

Acest compus se prepară într-un mod analog cu terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul substituind acidul (2S,5S)-1-(terț-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-carboxilic pentru alchilarea inițială a 3-(2-bromacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*c,g*]cromen-8(9H)-onei și substituind acidul (2S,4S)-1-(terț-butoxicarbonil)-4-[(difluorometoxi)metil]pirolidină-2-carboxilic pentru altă alchilare în secvență. Reacțiile în sinteza terț-butil (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(terț-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-[(difluorometoxi)metil]pirolidină-1-carboxilatului dau randamente de produse similare ca în sinteza terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatului. MS (ESI) m/z 772,03 $[M+H]^+$.

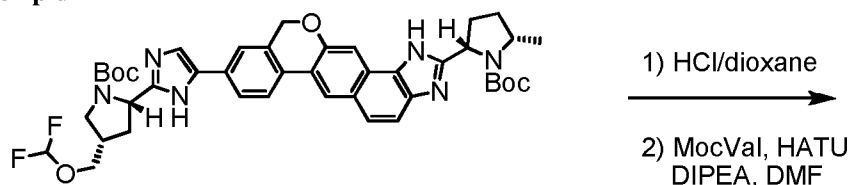
metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoyl]pyrrolidină-2-il]-1,11-

dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

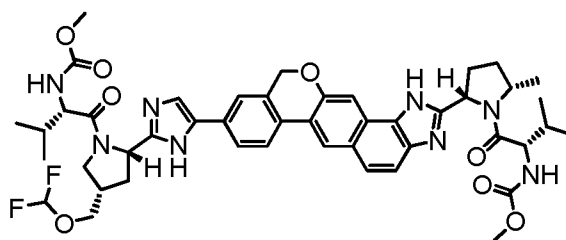
La o soluție de *tert*-butil (2*S*,4*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,5*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-[(difluorometoxi)metil]pirolidină-1-carboxilat (0,081 g, 0,105 mmol) într-un amestec de CH₂Cl₂ (1,05 mL) și MeOH (0,210 mL) se adaugă HCl (4M în 1,4-dioxan, 0,788 mL, 3,15 mmol). Soluția se agită la temperatura camerei timp de 2 ore și se concentrează până la uscare.

Intermediarul se dizolvă în CH₂Cl₂ (1,05 mL). Acid (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoic (0,040 g, 0,231 mmol) și DIPEA (0,055 mL, 0,315 mmol) se adaugă apoi la soluție. Se adaugă HATU (0,176 g, 0,462 mmol) și soluția se lasă să se agite la temperatura camerei. După terminare, soluția se diluează cu DMF și se concentrează. Produsul brut se purifică prin HPLC preparativă (coloană Gemeni, 10-45% MeCN/H₂O cu 0,1% TFA) și fracțiunile dorite se combină. Soluția se concentrează până ce rămâne stratul apos și se adaugă lent bicarbonat apos (saturat) până la formarea soluției de bază. Suspensia rezultată se agită la temperatura camerei timp de 2 ore și se filtrează. Solidul rezultat este uscat *in vacuo* pentru a obține metil

{(2*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,4*S*)-4-[(difluorometoxi)metil]-1-{(2*S*)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (0,025 g, 27%). MS (ESI) *m/z* 886,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cd₃od) δ 8,49 – 8,25 (m, 2H), 8,08 – 7,82 (m, 2H), 7,79 – 7,27 (m, 5H), 6,45 (t, 1H), 5,36 – 5,26 (m, 1H), 5,22 – 5,07 (m, 3H), 4,78 – 4,49 (m, 2H), 4,45 – 4,19 (m, 3H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,85 – 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).

Exemplul PT

tert-butyl (2*S*,4*S*)-2-(5-{2-[(2*S*,5*S*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-[(difluoromethoxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate



methyl {(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-[(difluoromethoxy)methyl]-2-(5-{2-[(2*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

Metil {(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-[(difluorometoxi)metil]-2-(5-{2-[(2*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il}pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

5

10

15

20

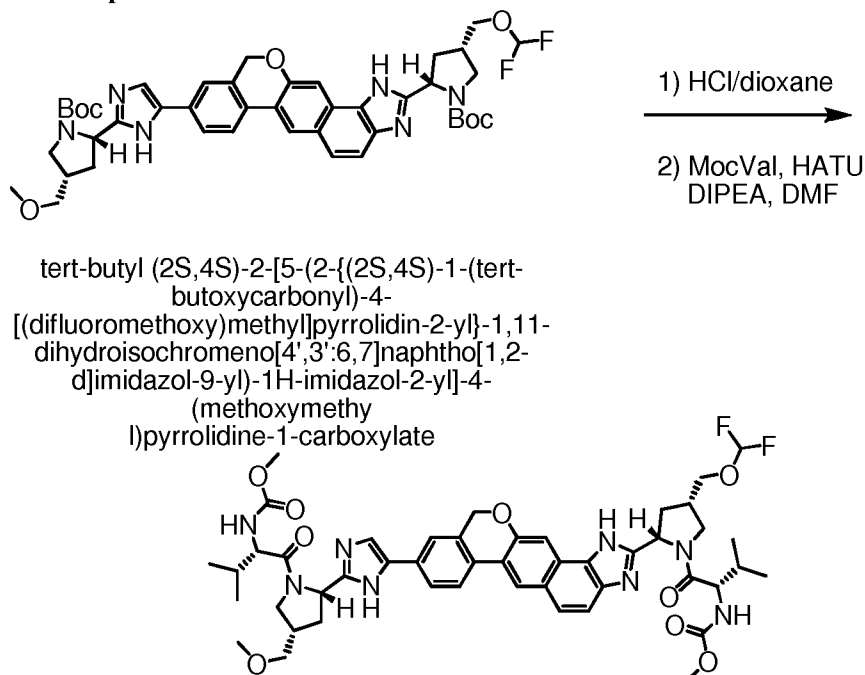
25

45

55

60

Exemplul PU



tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[(difluoromethoxy)methyl]pyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(difluoromethoxy)methyl]-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

- 5 **terț-butil** (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-(terț-butoxicarbonil)-4-[(difluorometoxi)metil]pirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul

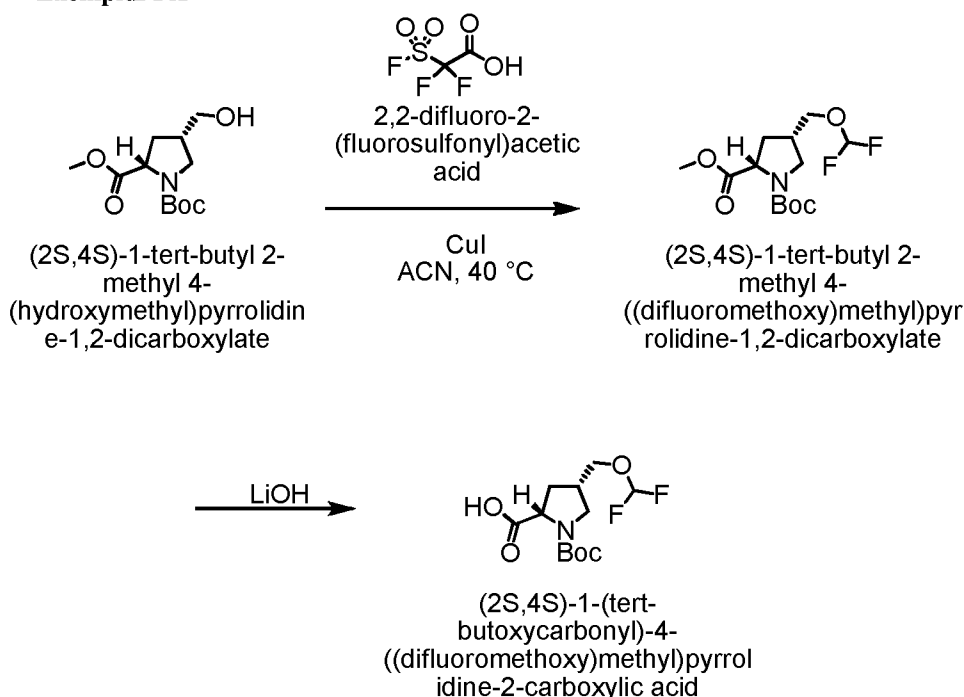
Acest compus se prepară într-un mod analog cu terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul substituind acidul (2S,4S)-1-(terț-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboxilic pentru alchilarea inițială a 3-(2-bromacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onei și substituind acidul (2S,4S)-1-(terț-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirolidină-2-carboxilic pentru altă alchilare în secvență. Reacțiile în sinteza terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-(terț-butoxicarbonil)-4-[(difluorometoxi)metil]pirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatului dau randamente de produse similare ca în sinteza terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilateului. MS (ESI) m/z 801,1 [M+H]⁺.

- 25 **metil** {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoyl}pirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

La terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-(terț-butoxicarbonil)-4-[(difluorometoxi)metil]pirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (0,092 g, 0,115 mmol) într-un amestec de CH₂Cl₂ (1,15 mL) și MeOH (0,230 mL) se adaugă HCl (4M în 1,4-dioxan, 0,862 mL, 3,446 mmol). Soluția se agită la temperatura camerei timp de 2 ore și se concentrează până la uscare.

Intermediarul se dizolvă în CH_2Cl_2 (1,149 mL). Acid (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-methylbutanoic (0,044 g, 0,253 mmol) și DIPEA (0,060 mL, 0,345 mmol) se adaugă apoi la soluție. Se adaugă HATU (0,192 g, 0,505 mmol) și soluția se lasă să se agite la temperatura camerei. După terminare, soluția se diluează cu DMF și se concentrează. Produsul brut se purifică prin HPLC preparativă (coloană Gemeni, 10-45% MeCN/ H_2O cu 0,1% TFA) și fracțiunile dorite se combină. Soluția se concentrează până ce rămâne stratul apos și se adaugă lent bicarbonat apos (saturat) până la formarea soluției de bază. Suspensia rezultată se agită la temperatura camerei timp de 2 ore și se filtrează. Solidul rezultat este uscat in vid pentru a obține metil

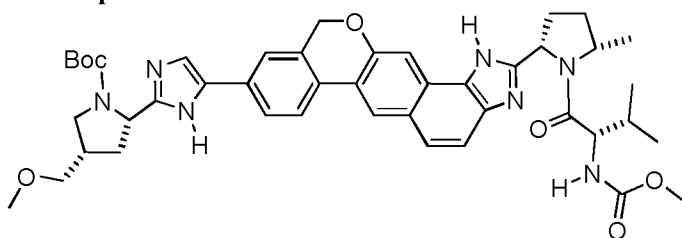
{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(difluorometoxi)metil]-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il}-1H-imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (0,042 g, 40%). MS (ESI) m/z 916,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cd_3od) 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).

Exemplul PX**(2S,4S)-1-terț-butil 2-metil 4-((difluorometoxi)metil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul**

Un balon cu fund rotund de 100 mL se încarcă cu (2S,4S)-1-terț-butil 2-metil 4-(hidroximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilat (3,33 g, 12,84 mmol), CuI (0,489 g, 2,56 mmol) și acetonitril anhidru (57,1 mL). Amestecul reacției se încălzește până la temperatura de 45°C (ext. baie de ulei). Acid 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetic (2,655 mL, 25,68 mmol) se adaugă la temperatura de 45°C timp de 30 min prin intermediul unei pompe cu seringă. Amestecul reacției se încălzește timp de 30 min. După finalizarea monitorizată prin TLC, amestecul reacției se răcește până la temperatura camerei și se concentrează in vid. Reziduul brut se diluează în EtOAc și se spală cu bicarbonat de sodiu (apos). Stratul de bicarbonat se re-extrage de două ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate se spală cu soluție salină, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează. Reziduul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel (de la 10 până la 40% EtOAc/hexani) pentru a se obține (2S,4S)-1-terț-butil 2-metil 4-((difluorometoxi)metil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul (2,41 g, 61%). MS (ESI) m/z 210,21 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

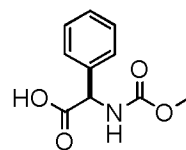
Acidul (2S,4S)-1-(terț-butoxycarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirolidină-2-carboxilic

La o soluție de (2S,4S)-1-terț-butil 2-metil 4-((difluorometoxi)metil)pirolidină-1,2-dicarboxilat (2,41 g, 7,79 mmol) într-un amestec de THF (39 mL) și MeOH (15,6 mL) se adaugă soluție apoasă de LiOH (2,5 M, 15,6 mL, 38,9 mmol). Soluția rezultată se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. După finalizare prin TLC amestecul reacției se acidulează cu soluție apoasă de HCl (1N). Produsul dorit se extrage cu CH₂Cl₂ (de 3 ori). Straturile organice combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează pentru a obține acidul (2S,4S)-1-(terț-butoxicarbonil)-4-((difluorometoxi)metil)pirolidină-2-carboxilic (2,4 g, 99%). MS (ESI) *m/z* 294,96 [M - H]⁻. ¹H-RMN: 400 MHz, (acetonă-d₆) δ (amestec de rotomeri): 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).

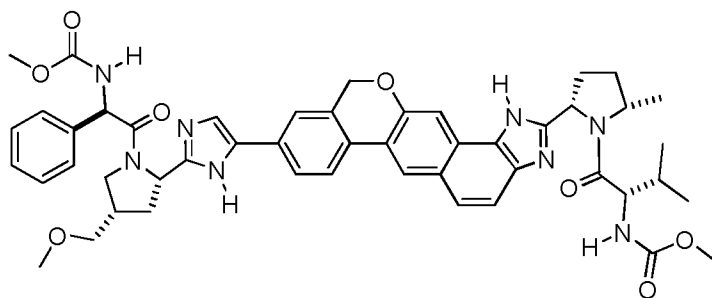
Exemplul PY

tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

1. HCl
2. COMU, DIPEA, DMF



(R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic acid

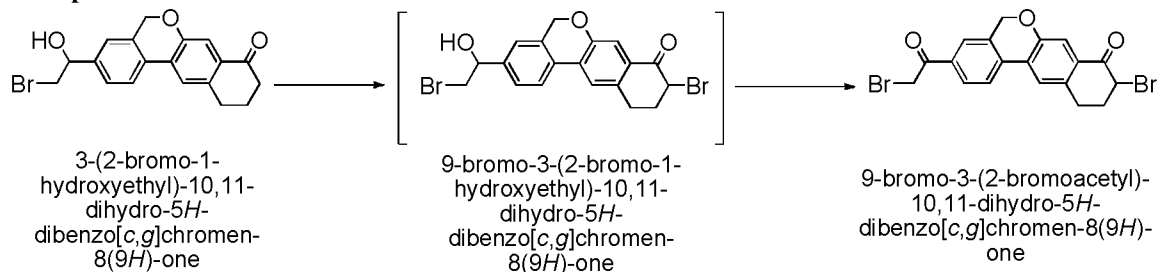


methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

15 **Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonyl)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul**

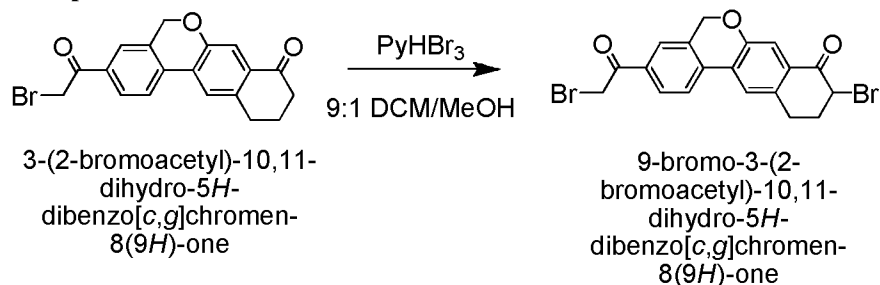
20 O soluție de terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonyl)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (150 mg, 0,19 mmol) în 1,25 N HCl în EtOH (3 mL) se agită peste noapte, apoi se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 3 ore. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DMF (2 mL). La această soluție se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxicarbonylamino)-2-fenilacetic (52 mg, 0,25 mmol) și COMU (90 mg, 0,21 mmol). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (0,099 mL, 0,57 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se stinge cu 1N HCl (0,200 mL) și se purifică prin HPLC. După liofilizare, sarea de TFA se dizolvă în acetat de etil și se spală cu soluție saturată de NaHCO₃. Faza organică se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează. Baza liberă se dizolvă apoi în MeCN/H₂O și se liofilizează pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonyl)amino]-2-fenilacetil]-4-

(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamatul (65 mg, 39%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₉H₅₄N₈O₈: 882,4; [M+1]⁺ înregistrat: 884,1. Punctele diagnostice în RMN ¹H-RMN (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).

Exemplul PY-1**9-bromo-3-(2-bromacetyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona**

La 3-(2-brom-1-hidroxietyl)-10,1-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (20,3 g, 54,4 mmol) în DCM (365 mL) se adaugă MeOH (22 mL) și tribromură de piridiniu (18,24 g, 57,0 mmol). După 2 ore, se adaugă apă (100 mL) și după o agitare scurtă straturile se separă și se colectează stratul organic inferior. Stratul organic se spală apoi cu 1M HCl (100 mL) și se colectează stratul organic inferior care conține 9-bromo-3-(2-bromo-1-hidroxietyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă. 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,99 – 4,96 (m, 1H), 4,73 (dd, *J* = 4,1, 4,1 Hz, 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 nu s-a observat.

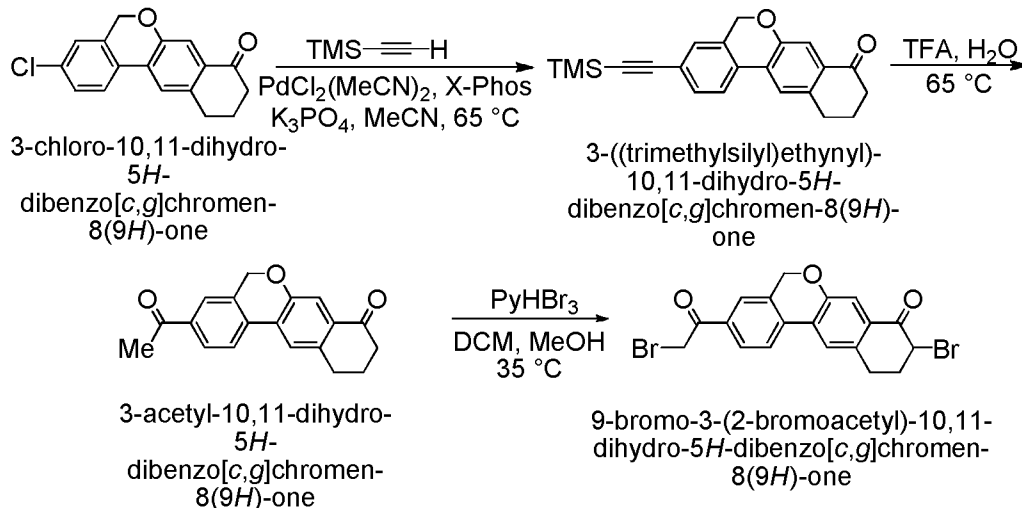
La 9-bromo-3-(2-bromo-1-hidroxietyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (aprox. 54,4 mmol) în DCM (365 mL) se adaugă bicarbonat de sodiu (5,45 g), bromură de sodiu (6,14 g), TEMPO (16,55 mg) și apă (60 mL). Soluția se răcește între 0-5°C și se adaugă înălbitor de 6% (91,5 mL). După 1 oră se adaugă alcool izopropilic (20 mL) și amestecul reacției se încălzește până la temperatura camerei. Se stopează agitația, straturile se separă, apoi se colectează și se concentrează stratul organic inferior, eliminand aproximativ 345 g de solvent. Suspensia se filtrează și reziduul se spală cu 50 mL de apă și apoi cu 50 mL de DCM (pre-răcit până la temperatura de 5°C). Produsele solide se colectează și se usucă în vid, pentru a obține 9-bromo-3-(2-bromacetyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (18,6 g, cu un randament de 76%). 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,03 – 8,01 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 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 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37 – 3,29 (m, 1H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,59 – 2,46 (m, 2H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) 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.

Exemplul PY-2**9-bromo-3-(2-bromacetyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona**

Un amestec de 3-(2-bromacetyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (2,58 g, 6,95 mmol), tribromură de piridiniu (2,56 g, 8,0 mmol), diclormetan (22 mL) și metanol (2,5 mL) se agită la temperatura de aproximativ 20°C timp de 3 ore pentru a obține un precipitat. Produsul precipitat se filtrează, se spală cu diclormetan (10 mL) și se usucă într-un cuptor cu vid.

la temperatura de 40°C pentru a obține 9-bromo-3-(2-bromoacetyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (2,62 g, cu un randament de 84%). 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,03 – 8,01 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 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 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37 – 3,29 (m, 1H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,59 – 2,46 (m, 2H).

Exemplul PY-3



3-((trimethylsilyl)etinin)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

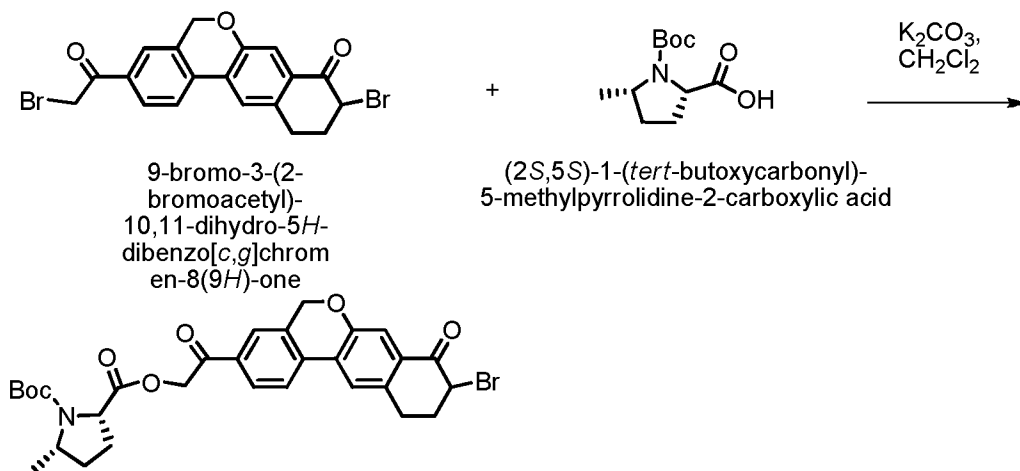
Un balon de 300 mL prevăzută cu un bețisor de amestecare magnetică suspendat și un condensator de reflux într-o atmosferă de azot se încarcă cu 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (10,0 g, 35,12 mmol), pulbere de fosfat tripotasiu anhidru (22,4 g, 105,4 mmol), XPhos (1,34 g, 2,81 mmol) și PdCl₂(MeCN)₂ (364 mg, 1,40 mmol). Se adaugă acetonitril (140 mL), urmat de TMSacetenă (18 mL, 141 mmol). Amestecul se încălzește până la temperatura de 65°C. După 6 ore, reacția se consideră completă, iar amestecul se răcește până la temperatura de 20°C. Amestecul se filtrează printr-o pâlnie frită, iar precipitatul de pe filtru se spală cu acetonitril. Filtratul se concentrează până la circa 150 mL sub presiune redusă și se extrage cu heptan (50 mL, 3×100 mL). N-acetilcisteină (15 g) se adaugă la faza acetonitrilică, iar amestecul se agită timp de 5 ore la temperatura de 45°C. Amestecul se răcește până la temperatura ambiantă, se filtrează printr-o pâlnie frită, iar precipitatul de pe filtru se spală cu acetonitril. Filtratul se concentrează până la circa 120 mL sub presiune redusă. Se adaugă apă (120 mL) și amestecul se agită timp de 40 min la temperatura de 45°C și apoi se răcește până la temperatura ambiantă. După 30 min, amestecul se filtrează printr-o pâlnie frită pentru a obține 3-((trimethylsilyl)etinin)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (4,07 g, cu un randament de 33,4%), sub forma unui solid galben: 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,95 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,67 – 2,59 (m, 2H), 2,18 – 2,08 (m, 2H), 0,26 (s, 9H).

3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

Un balon de 20 mL cu un bețisor de amestecare magnetică se încarcă cu 3-((trimethylsilyl)etinin)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (850 mg, 2,44 mmol) și acid formic (9,8 mL). Soluția se încălzește până la temperatura de 65°C. După 3 ore, reacția se consideră completă. Amestecul se concentrează sub presiune redusă; reziduul rezultat se preia în CH₂Cl₂ și se încarcă pe un cartridge preambalat cu 25 g de silicagel. Produsul se purifică prin cromatografie pe un cartridge preambalat cu 80 g de silicagel eluand cu un gradient de solvent de la 5% la 85% EtOAc/hexani. Frațiunile, conținând produsul, se combină și se concentrează pentru a obține 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (616 mg, 86%): 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,00 – 7,94 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,69 – 2,64 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,21 – 2,09 (m, 2H).

9-bromo-3-(2-bromacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

Un balon de 20 mL cu un bețișor de amestecare magnetică se încarcă cu 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (100 mg, 0,366 mmol), 9:1 CH₂Cl₂/MeOH (3,4 mL) și tribromură de piridiniu (246 mg, 0,769 mmol). Soluția se încălzește până la temperatura de 5°C. După 30 min, reacția se consideră completă. Amestecul se răcește până la temperatura ambiantă, se diluează cu EtOAc (50 mL) și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de Na₂S₂O₃ (20 mL), soluție apoasă de NaHCO₃ de 2% (20 mL), apă (20 mL) și soluție salină (10 mL). Faza organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă rezultând în 9-bromo-3-(2-bromacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (68 mg, 41%): 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,03 – 8,01 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 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 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37 – 3,29 (m, 1H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,59 – 2,46 (m, 2H).

Exemplul PY-4

15

(2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]chromen-3-yl)-2-oxoethyl) 1-tert-butyl 5-methylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate

20

(2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-tert-butil 5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul

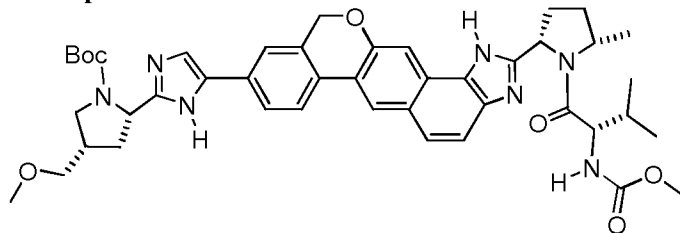
9-bromo-3-(2-bromacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8 (9H)-ona (1,43 g, 3,17 mmol) se tratează cu o soluție de acid (2S,5S)-1-(tert-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-carboxilic (800 mg, 3,49 mmol) în diclormetan (14 mL) și K₂CO₃ (658 mg, 1,18 mmol). Amestecul reacției agitat se agită la temperatura camerei și se diluează cu CH₂Cl₂ și se extrage de 3 ori. Faza organică se spală cu soluție salină, apoi se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă pentru a obține ((2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-tert-butil 5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul (1,61 g, 84%).

Această sinteză poate fi folosit pentru a prepara o varietate de compuși descriși aici, inclusiv compusul exemplificat în PY.

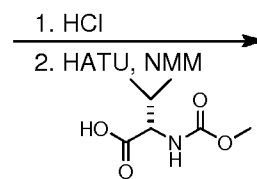
35

40

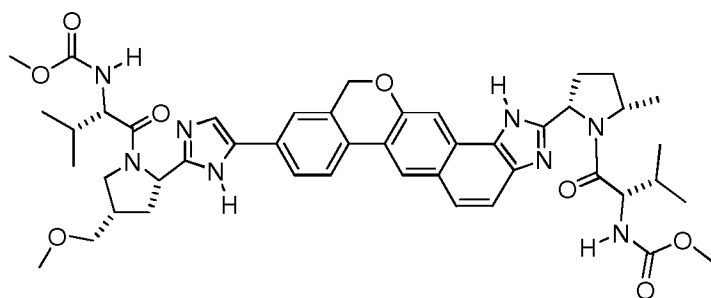
167

Exemplul PZ

tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate



(S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic acid



methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate

5 **Metil** {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamatul

10 *Terț*-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (100 mg, 0,13 mmol) in 1,25 N HCl in EtOH (3 mL) se încălzește până la temperatura 50°C timp de 3 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă.

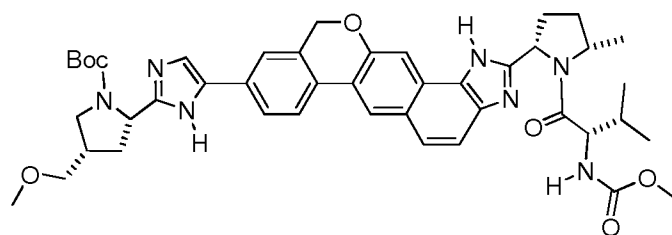
15 Reziduul brut se tratează cu acid (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoic (34 mg, 0,20 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol) și DMF (1,3 mL), apoi se adaugă prin picurare N-metilmorfolină (0,043 mL, 0,39 mmol). După 3 ore, amestecul se stinge cu 1N HCl (0,100 mL) și apoi se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamatul (91 mg, 82%).

20 LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₆H₅₆N₈O₈: 848,4; [M+1]⁺ înregistrat: 850,2.

25

30

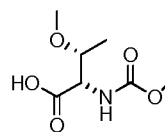
Exemplul QA



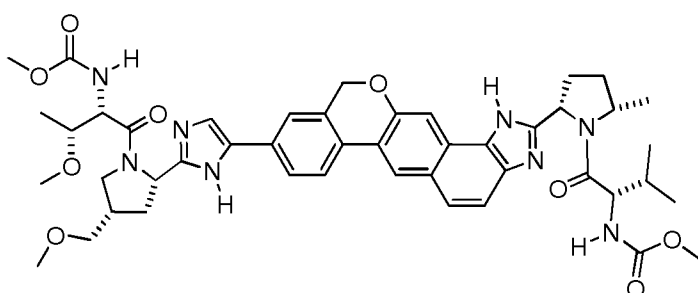
tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

1. HCl

2. HATU, NMM, DMF



(2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic acid



methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-[2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate

5

Metil { (2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-[2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamatul

10

Terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (119 mg, 0,15 mmol) în 1,25 N HCl în EtOH (3 mL) se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 3 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoic (43 mg, 0,23 mmol), HATU (63 mg, 0,17 mmol) și DMF (2 mL), apoi se adaugă prin picurare N-metilmorfolină (0,050 mL, 0,45 mmol). După 3 ore, amestecul se stinge cu 1N HCl (0,100 mL) și apoi se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-[2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamatul (76 mg, 59%).

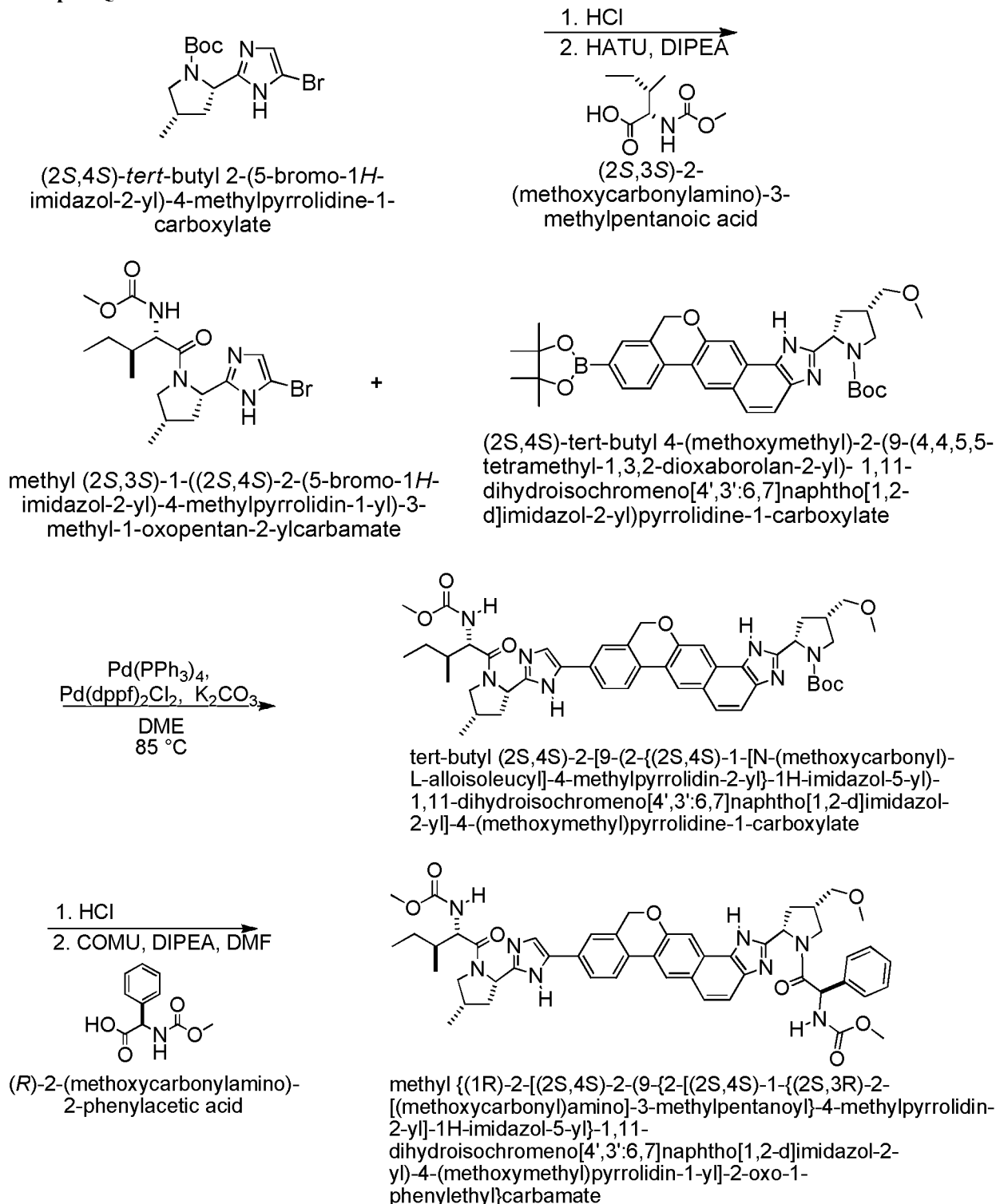
20

LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₆H₅₆N₈O₉: 864,4; [M+1]⁺ înregistrat: 866,1.

25

30

Exemplul QB



Metil (2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidiă-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamatul

- 10 (2S,4S)-terț-butil 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-carboxilat (100 mg, 0,13 mmol) în 1,25 N HCl în EtOH (15 mL) se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 3 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduu brut se tratează cu acid (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoic (625 mg, 3,30 mmol), HATU (1,05 g, 2,77 mmol) și DMF (10 mL), apoi se adaugă prin picurare DIPEA (1,33 mL, 7,62 mmol). După 2 ore,

amestecul se toarnă în soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și apoi se extrage cu acetat de etil. Faza organică se spală succesiv cu soluție apoasă de LiCl de 5% și soluție salină. Fazele organice se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 30 până la 90% de 10% MeOH/EtOAc la hexani) pentru a se obține metil (2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamatul (932 mg, 81%).

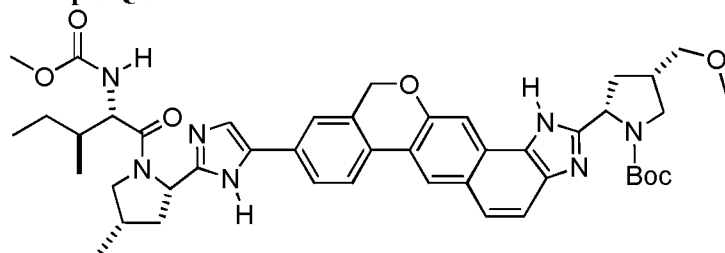
terț-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-alloizoleucil]-4-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul

(2S,4S)-terț-butil 4-(metoximetil)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilat (856 mg, 1,4 mmol), metil (2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamatul (932 mg, 2,1 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (162 mg, 0,14 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (102 mg, 0,14 mmol) și K_2CO_3 (2M în H_2O , 2,31 mL, 4,62 mmol) se combină în DMSO (8 mL) și dioxani (8 mL). Amestecul se degazează cu barbotarea Argonului timp de 10 min apoi se încălzește până la temperatura de 95°C timp de 1 oră. După răcire, amestecul reacției se diluează cu EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și soluție salină. Fazele organice se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de 1% până la 20% de MeOH/EtOAc) pentru a se obține terț-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-alloizoleucil]-4-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (701 mg, 62%).

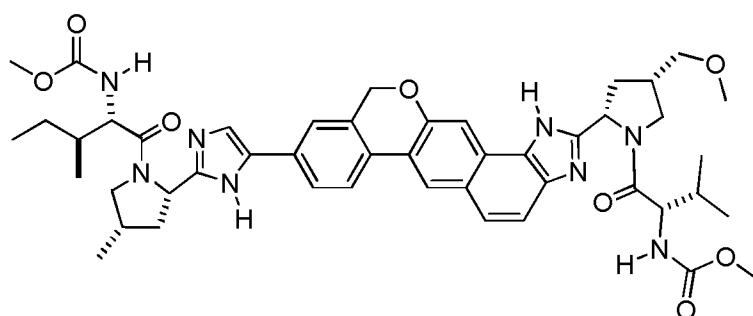
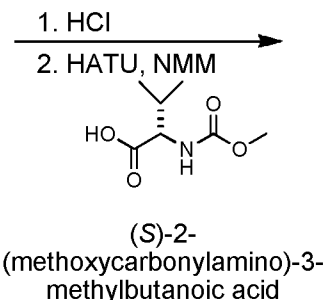
Metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul

O soluție de terț-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-alloizoleucil]-4-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (218 mg, 0,27 mmol) în 1,25 N HCl în EtOH (3 mL) se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 3 ore. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DMF (3 mL). La această soluție se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (73 mg, 0,35 mmol) și COMU (127 mg, 0,30 mmol). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (0,141 mL, 0,81 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se stinge cu 1N HCl (0,200 mL) și se purifică prin HPLC. După liofilizare, sarea TFA se dizolvă în EtOAc și se spală cu soluție saturată de NaHCO_3 . Faza organică se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează. Baza liberă se dizolvă apoi în $\text{MeCN/H}_2\text{O}$ și se liofilizează pentru a obține metil {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamatul (121 mg, 50%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_8$: 896,4; $[\text{M}+1]^+$ înregistrat: 897,5.

Exemplu QC



tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-alloisoleucyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate



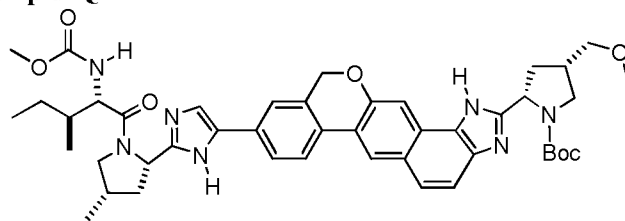
methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

5 **Metil** {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

10 *terț*-butil (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-alloizoleucil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (105 mg, 0,13 mmol) în 1,25 N HCl în EtOH (3 mL) se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 3 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (S)-2- metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoic (32 mg, 0,18 mmol), HATU (59 mg, 0,16 mmol) și DMF (1,3 mL), apoi se adaugă prin picurare N-metilmorfolină (0,043 mL, 0,39 mmol). După 3 ore, amestecul se stinge cu 1N HCl (0,100 mL) și apoi se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (80 mg, 71%).

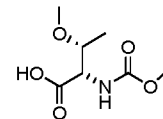
LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₇H₅₈N₈O₈: 862,4; [M+1]⁺ înregistrat: 864,2.

Exemplul QD

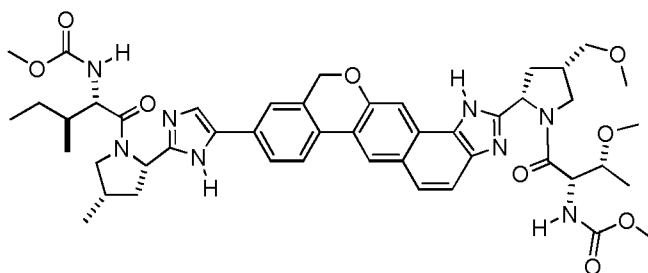


tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-alloisoleucyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

1. HCl
2. HATU, NMM, DMF



(2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic acid



methyl {(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-alloisoleucyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl}carbamate

5 **Metil {(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-alotreonil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamatul**

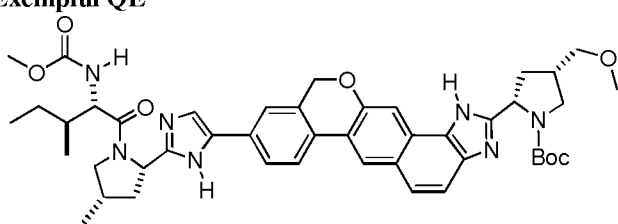
10 *terț*-butil (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-alloisoleucil]-4-metilpirolidină-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (105 mg, 0,13 mmol) în 1,25 N HCl în EtOH (3 mL) se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 3 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoic (35 mg, 0,18 mmol), HATU (59 mg, 0,16 mmol) și DMF (1,3 mL), apoi se adaugă prin picurare N-metilmorfolină (0,043 mL, 0,39 mmol). După 3 ore, amestecul se stinge cu 1N HCl (0,100 mL) și apoi se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-alotreonil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamatul (92 mg, 81%).

20 LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₇H₅₈N₈O₉: 878,4; [M+1]⁺ înregistrat: 879,3.

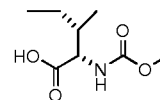
25

30

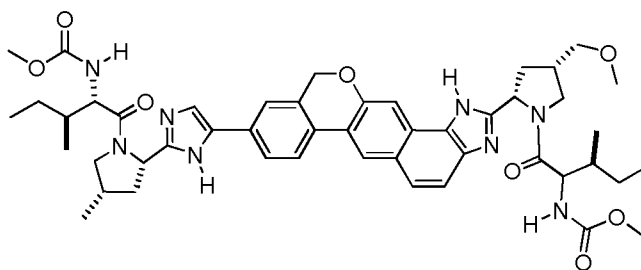
Exemplul QE



tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-alloisoleucyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate



(2S,3S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylpentanoic acid



methyl {(3R)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl} carbamate

5 **Metil** {(3R)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafo[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il} carbamatul

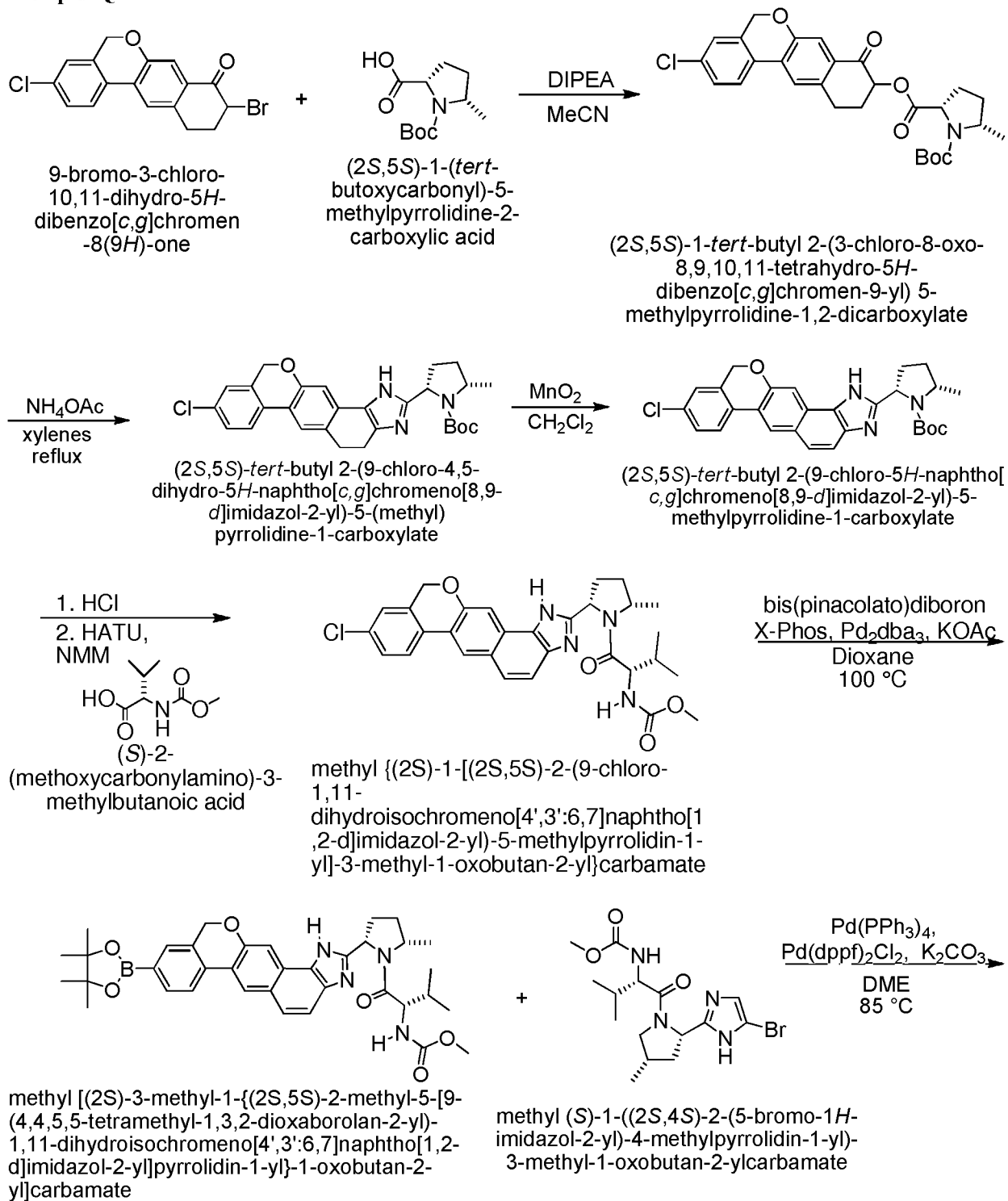
10 *terț*-butil (2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,4S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-alloisoleucil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafo[1,2-d]imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (105 mg, 0,13 mmol) in 1,25 N HCl in EtOH (3 mL) se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 3 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoic (34 mg, 0,18 mmol), HATU (59 mg, 0,16 mmol) and DMF (1,3 mL), apoi se adaugă prin picurare N-metilmorfolină (0,043 mL, 0,39 mmol). După 3 ore, amestecul se stinge cu 1N HCl (0,100 mL) și apoi se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(3R)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafo[1,2-d]imidazol-2-il)-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il} carbamatul (98 mg, 86%).

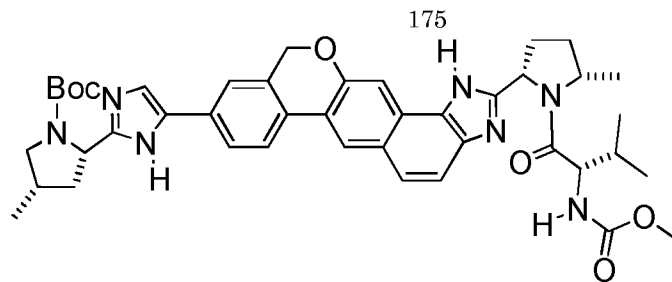
20 LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₈H₆₀N₈O₈: 876,5; [M+1]⁺ înregistrat: 878,2.

25

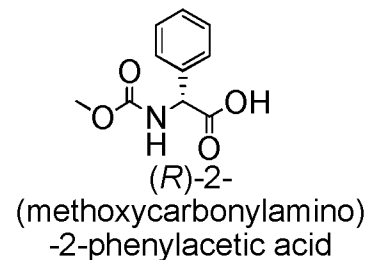
30

Exemplul QF

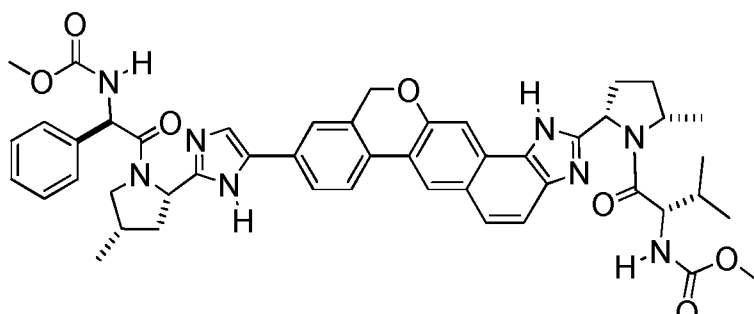




1. HCl
2. COMU, DIPEA, DMF



tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidine-1-carboxylate



methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate

5 **(2S,5S)-1-terț-butil 2-(3-clor-8-oxo-8 ,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il)-5-metilpirolidină 1,2-dicarboxilatul**

La o soluție de 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (1,41 g, 3,88 mmol) în MeCN (17 mL) se adaugă acid (2S,5S)-1-(terț-butoxicarbonil)-5-metilpirolidină-2-carboxilic (980 mg, 4,27 mmol) și DIPEA (1,49 mL, 8,54 mmol). După agitare timp de 18 ore la temperatura de 50°C, soluția se diluează cu EtOAc și se spală succesiv cu 1N HCl, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 10% până la 30% de EtOAc/hexani) pentru a se obține (2S,5S)-1-terț-butil 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il) 5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilatul (1,63 g, 81%).

20 **(2S,5S)-terț-butil 2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-5-(metil)pirolidină-1-carboxilatul**

La o soluție de (2S,5S)-1-terț-butil 2-(3-cloro-8-oxo-8 ,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-il)-5-metilpirolidină-1,2-dicarboxilat (1,63 g, 3,18 mmol) se adaugă toluen (30 mL), 2-metoxietanol (3 mL) și acetat de amoniu (3,68 g, 77,1 mmol) și soluția se încălzește la reflux peste noapte. În dimineața următoare, soluția se răcește la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc, apoi se spală succesiv cu apă, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Fazele organice se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 40% până la 80% EtOAc/hexani) pentru a se obține (2S,5S)-terț-butil 2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul (1,13 g, 72%).

30 **((2S,5S)-terț-butil 2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilatul**

La o soluție de (2S,5S)-terț-butil 2-(9-cloro-4,5-dihidro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-5-(metil)pirolidină-1-carboxilat (1,13 g, 2,3 mmol) în CH₂Cl₂ (25 mL) se adaugă MnO₂ (9,98 g, 115 mmol). Amestecul reacției se agită peste noapte, apoi se filtrează pe celită. Reziduul se spală cu multă soluție de CH₂Cl₂ și MeOH, iar filtratul se concentrează sub presiune redusă pentru a obține produsul brut (2S,5S)-terț-butil 2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilat (931 mg, 83%).

Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

(2S,5S)-terț-butil 2-(9-cloro-5H-nafto[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-carboxilat (931 mg, 1,9 mmol) în 1,25 N HCl în EtOH (8 mL) se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 3 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoic (499 mg, 2,9 mmol), HATU (795 mg, 2,1 mmol) și DMF (10 mL), apoi se adaugă prin picurare N-metilmorfolină (0,627 mL, 5,7 mmol). După agitare timp de 1 oră, amestecul reacției se diluează cu EtOAc și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, 5% de LiCl și soluție salină. Fazele organice se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 50% până la 100% de EtOAc/hexani) pentru a se obține metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (950 mg, 91%).

Metil [(2S)-3-metil-1-[(2S,5S)-2-metil-5-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbamatul

La o soluție de metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (950 mg, 1,74 mmol) în dioxan (17 mL) se adaugă bis(pinacolato)dibor (662 mg, 2,61 mmol), KOAc (512 mg, 5,22 mmol), X-Phos (25 mg, 0,05 mmol) și Pd₂dba₃ (80 mg, 0,08 mmol). Soluția se degazează cu N₂ pentru 10 min, apoi se încălzește până la temperatura de 90°C timp de 16 ore. Soluția se răcește la temperatura camerei, se diluează cu EtOAc, se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină, se usucă cu Na₂SO₄, și se concentrează, apoi se purifică prin cromatografie pe silicagel (cu un gradient de la 30% până la 75% utilizând 5% de MeOH/EtOAc la hexan) pentru a obține metil [(2S)-3-metil-1-[(2S,5S)-2-metil-5-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbamatul (800 mg, 72%).

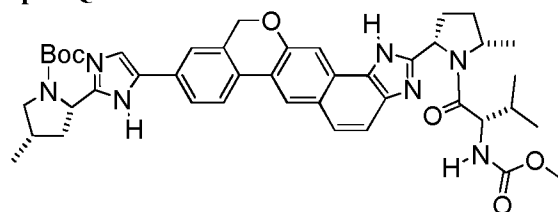
terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de [(2S)-3-metil-1-[(2S,5S)-2-metil-5-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbamatul (269 mg, 0,42 mmol), metil (S)-1-((2S,4S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamatul (206 mg, 0,54 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (49 mg, 0,042 mmol) și dicloro[1,1'-bis-(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (31 mg, 0,042 mmol) în DMSO (3 mL) și dioxani (3 mL) se adaugă o soluție de carbonat de potasiu (2M în apă, 0,69 mL, 1,39 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește până la temperatura de 95°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu bicarbonat de sodiu saturat și soluție salină, se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă (de la 1 până la 20% de MeOH/AcOEt) pentru a obține terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilatul (202 mg, 63%).

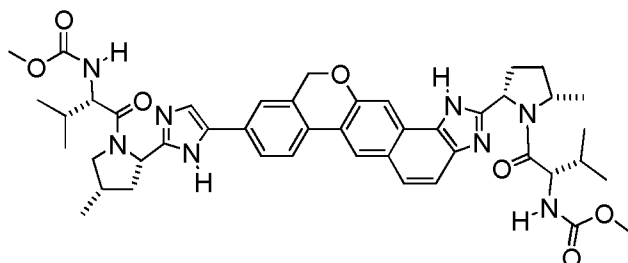
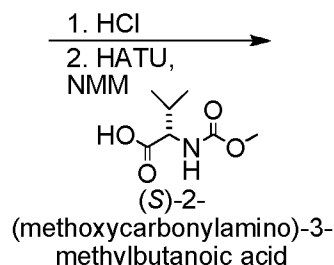
Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

- 5 O soluție de terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilat (80 mg, 0,11 mmol) în 1,25 N HCl în EtOH (2 mL) se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 3 ore. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DMF (1,5 mL). La această soluție se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (29 mg, 0,14 mmol) și COMU (52 mg, 0,12 mmol). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (0,057 mL, 0,33 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se stinge cu 1N HCl (0,200 mL) și se purifică prin HPLC. După liofilizare, sarea TFA se dizolvă în EtOAc și se spală cu soluție saturată de NaHCO₃. Faza organică se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează. Baza liberă se dizolvă apoi în MeCN/H₂O și se liofilizează, obținându-se metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (42 mg, 45%). LCMS-ESI+: calculat pentru C₄₈H₅₂N₈O₇: 852,4; [M+1]⁺ înregistrat: 854,2.

20 **Exemplul QG**



tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidine-1-carboxylate



methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metil-1-oxobutan-2-yl}carbamate

- 25 **Metil** {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

- 30 terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilat (60 mg, 0,079 mmol) în 1,25 N HCl în EtOH (2 mL) se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 3 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduu brut se tratează cu acid (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoic (21 mg, 0,12 mmol), HATU (36

178

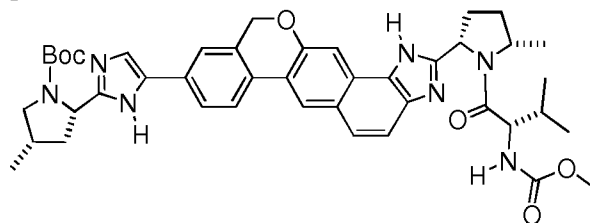
mg, 0,095 mmol) și DMF (1,5 mL), apoi se adaugă prin picurare N-metilmorfolină (0,027 mL, 0,24 mmol). După 3 ore, amestecul se stinge cu 1N HCl (0.100 mL) și apoi se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-

5

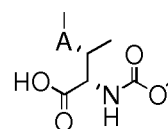
dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (33 mg, 51%).

LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,4; [M+1]⁺ înregistrat: 820,2.

Exemplul QH

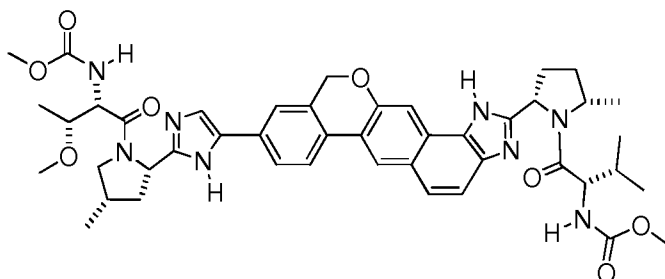


1. HCl
2. HATU, NMM, DMF



tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidin-2-yl}-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-metilpirolidine-1-carboxylate

A name could not be generated for this structure.



methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3S)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonil)amino]butanoil]-4-metilpirolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-metilpirolidin-1-yl]-3-metil-1-oxobutan-2-yl}carbamate

10

Metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul

15

terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilpirolidină-1-carboxilat (20 mg, 0,079 mmol) în 1,25 N HCl în EtOH (2 mL) se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 3 ore și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se tratează cu acid (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoic (8 mg, 0,04 mmol), HATU (12 mg, 0,03 mmol) și DMF (0,5 ml), apoi se adaugă prin picurare N-metilmorfolină (0,009 mL, 0,078 mmol). După 3 ore, amestecul se stinge cu 1N HCl (0.100 ml) și apoi se purifică prin HPLC pentru a obține metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-4-metilpirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamatul (7,5 mg, 35%).

20

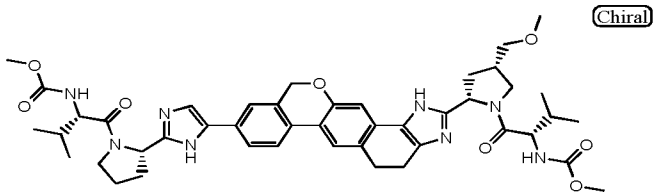
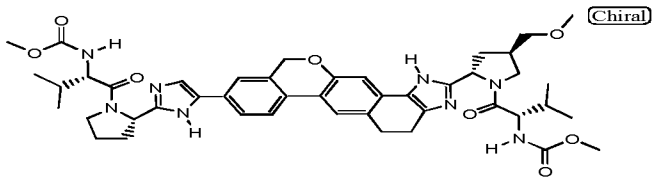
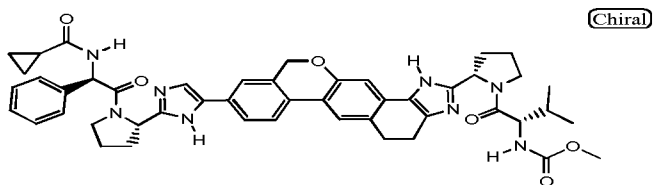
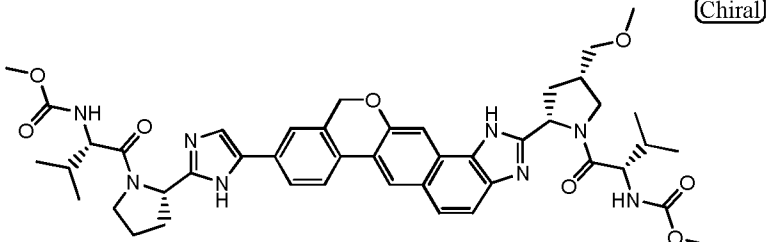
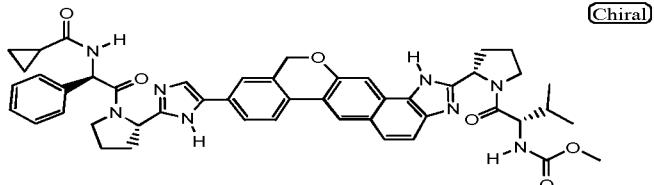
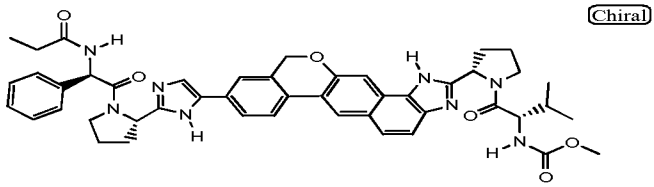
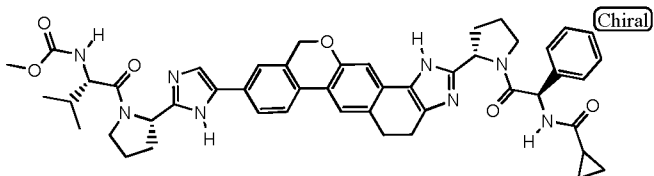
25

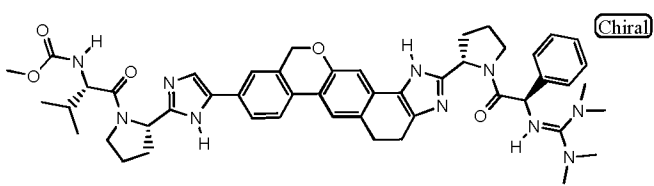
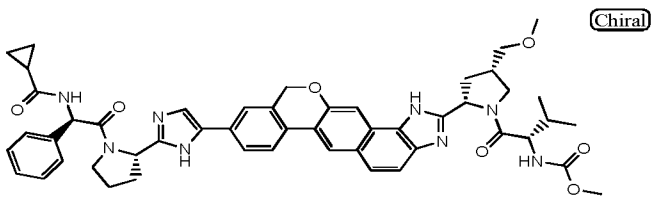
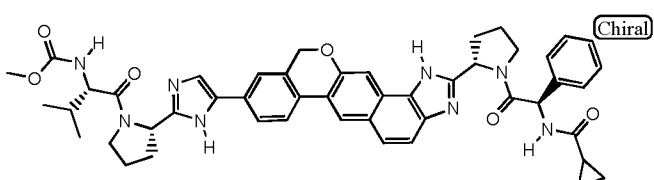
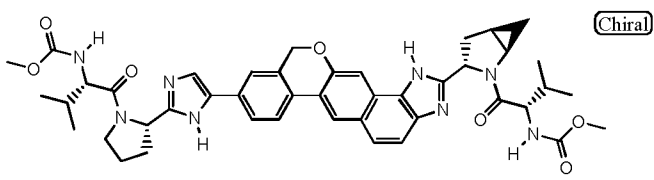
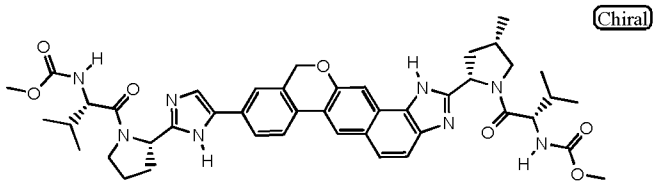
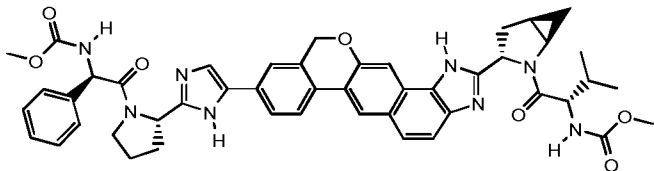
CMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,4; [M+1]⁺ înregistrat: 835,7.

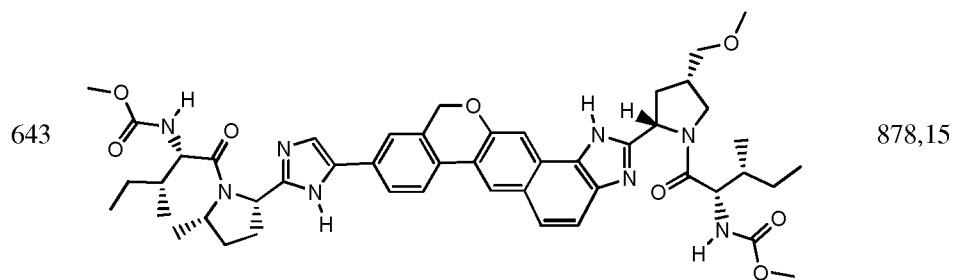
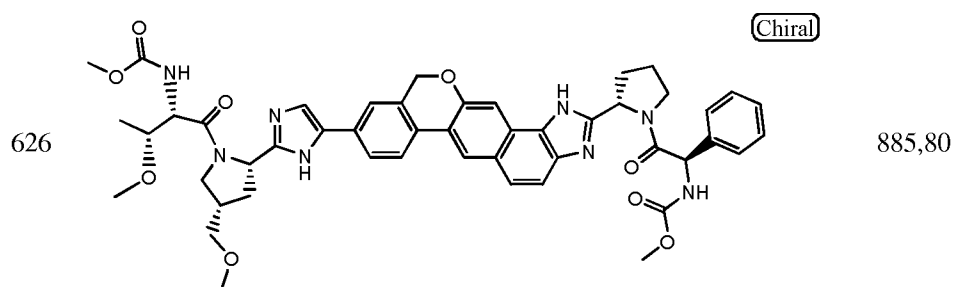
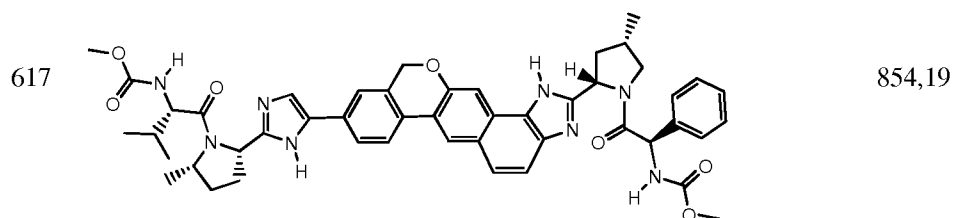
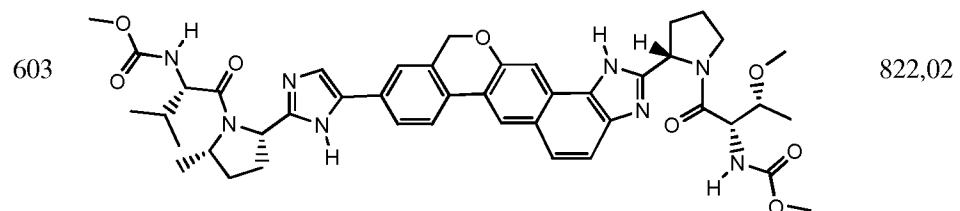
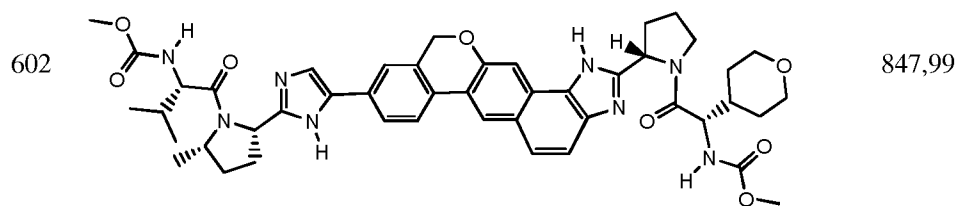
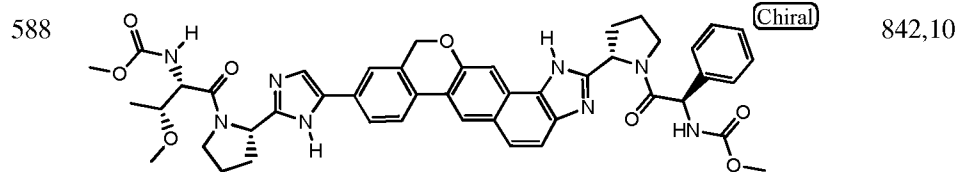
30

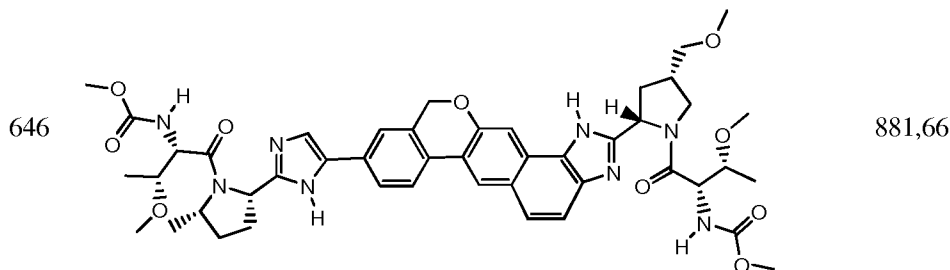
Compușii 478-647

Folosind procedee similare celor descrise aici, s-au preparat următorii compuși ai invenției.

#	Compusul	LCMS (M+H) ⁺ observat)
478		879,4
493		838,2
494		837,3
495		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





TESTE BIOLOGICE

Efectul proteinei serice asupra potenței repliconului: testele de replicare sunt efectuate într-un mediu normal de cultură celulară (DMEM + 10% FBS) suplimentat cu concentrații fiziologice ale albuminei serice umane (40 mg/mL) sau glicoproteinei α -acide (1 mg/mL). EC₅₀ în prezența proteinelor serice umane sunt comparate cu EC₅₀ în mediu normal pentru a determina migrația în direcția potenței.

Citotoxicitatea celulei MT-4: celulele MT4 sunt tratate cu diluții seriale de compuși pentru o perioadă de cinci zile. Viabilitatea celulară se măsoară la sfârșitul perioadei de tratament folosind testul Promega CellTiter-Glo, iar regresia neliniară se efectuează pentru a calcula CC₅₀.

Concentrația compusului asociată cu celulele la EC₅₀: culturile Huh-luc sunt incubate cu compusul la concentrații egale cu EC₅₀. La mai multe intervale de timp (0-72 ore), celulele se spală de 2 ori cu mediu rece și se extrag cu 85% de acetonitril; de asemenea, o probă a mediilor la fiecare interval de timp se va extrage. Extractele din celule și medii sunt analizate prin LC/MS/MS pentru a determina concentrația molară a compușilor în fiecare fracțiune. Compușii reprezentativi ai invenției au arătat activitate.

Solubilitatea și stabilitatea: Solubilitatea este determinată prin luarea unui aliovot de soluție stoc de 10 mM DMSO și prepararea compusului la o concentrație finală de 100 μ M în soluțiile mediilor de testare (PBS, pH 7,4 și 0,1N HCl, pH 1,5) cu o concentrație totală a DMSO de 1%. Soluțiile mediilor de testare sunt incubate la temperatura camerei, cu agitare timp de 1 oră. Apoi soluțiile sunt centrifugate, iar supernatanții recuperați sunt analizați prin HPLC/UV. Solubilitatea se calculează prin compararea cantității compusului detectat în soluția de testare definită în comparație cu cantitatea detectată în DMSO la aceeași concentrație. Stabilitatea compușilor după o oră de incubare cu PBS la temperatura de 37°C va fi, de asemenea, determinată.

Stabilitatea în hepatocitele crioconservate ale omului, câinelui și șobolanului: Fiecare compus este incubat timp de până la 1 oră în suspensii hepatocitare (100 μ L, 80,000° celule per alveolă), la temperatura de 37°C. Hepatocitele crioconservate sunt reconstituite în mediul de incubare fără ser. Suspensia este transferată în plăci cu 96 de alveole (50 μ L/alveolă). Compușii se diluează la 2 μ M în mediul de incubare și apoi se adaugă la suspensiile hepatocitare pentru a începe incubarea. Probele sunt luate la 0, 10, 30 și 60 minute de la începerea incubării și reacția se stinge cu un amestec format din 0,3% de acid formic în 90% de acetonitril/10% de apă. Concentrația compusului în fiecare probă este analizată prin LC/MS/MS. Perioada de descompunere a compusului în suspensia hepatocitară este determinată de selectarea datelor de concentrație-timp printr-o ecuație exponențială monofazică. Datele vor fi de asemenea extinse pentru a reprezenta clearance-ul hepatic intrinsec și/sau clearance-ul hepatic total.

Stabilitatea în fracțiunea S9 hepatică la om, câine și șobolan: Fiecare compus este incubat timp de până la 1 oră în suspensie S9 (500 μ L, 3 mg proteină/mL) la temperatura de 37°C (n = 3). Compușii se adaugă la suspensia S9 pentru a începe incubarea. Probele sunt luate la 0, 10, 30 și 60 minute după începerea incubării. Concentrația compusului în fiecare probă este analizată prin LC/MS/MS. Perioada de descompunere a compusului în suspensia S9 este determinată de selectarea datelor de concentrație-timp printr-o ecuație exponențială monofazică.

Permeabilitatea Caco-2: Compușii se analizează prin intermediul unui serviciu contractual (Absorption Systems, Exton, PA). Compușii sunt furnizați contractantului într-o manieră orbită. Atât permeabilitatea directă (A-to-B), cât și cea invers (B-to-A) va fi măsurată. Monostraturile Caco-2 sunt crescute la confluență pe membrane de polycarbonat microporoase acoperite cu collagen în cutii Costar TRANSWELL® cu 12 alveole. Compușii sunt dozați pe partea apicală pentru permeabilitatea directă (A-to-B) și sunt dozați pe partea basolaterală pentru permeabilitatea inversă (B-to-A). Celulele sunt incubate la temperatura de 37°C cu 5% de CO₂ într-un incubator umidificat. La începutul incubării și la 1 oră și 2 ore după incubare, un aliovot de 200 μ L este luat din camera de recepție și înlocuit cu un tampon de testare proaspătă.

Concentrația compusului în fiecare probă este determinată prin LC/MS/MS. Se calculează permeabilitatea aparentă Papp.

- 5 **Legarea de proteinele plasmatică:** Legarea de proteinele plasmatică este măsurată prin dializa echilibrată. Fiecare compus este îmbogățit într-o plasmă imaculată la o concentrație finală de 2 μM. Plasma îmbogățită și tampon fosfatic se plasează în părțile opuse ale celulelor de dializă asamblate, care apoi se rotesc lent într-o baie de apă la temperatura de 37°C. La sfârșitul incubării este determinată concentrația compusului în plasmă și tampon fosfatic. Procentajul nelegat este calculat folosind următoarea ecuație:

$$\% \text{ Nelegat} = 100 \bullet \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

- 10 unde C_f și C_b sunt concentrațiile libere și legate determinat ca concentrații ale plasmă și tamponului post-dializă, respectiv.

- 15 **Profilarea CYP450:** Fiecare compus este incubat cu fiecare dintre cele 5 enzime CYP450 umane recombinante, inclusiv CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 și CYP2C19 în prezența și absența NADPH. Probele de serie vor fi luate din amestecul de incubare la începutul incubării și la 5, 15, 30, 45 și 60 de minute după începutul incubării. Concentrația compusului în amestecul de incubare se determină prin LC/MS/MS. Procentajul compusului rămas după incubare la fiecare interval de timp este calculat prin compararea cu eșantionarea la începutul incubării.

- 20 **Stabilitatea în plasma omului, câinelui, maimuței și șobolanului:** Compușii se vor incuba timp de până la 2 ore în plasma (șobolanului, câinelui, maimuței sau omului) la temperatura de 37°C. Compușii se adaugă la plasmă în concentrații finale de 1 și 10 μg/mL. Aliquotele sunt luate la 0, 5, 15, 30, 60 și 120 min după adăugarea compusului. Concentrația compușilor și metaboliților principali la fiecare interval de timp este măsurată prin LC/MS/MS.

- 25 **Evaluarea activității anti-VHC celulare:** Potența antivirală (EC_{50}) a fost determinată cu ajutorul unui test al reporterului repliconului VHC pe baza (RLuc) luciferazei *Renilla*. Pentru a efectua testul pentru genotipul 1 și 2a JFH-1, celulele VHC la RLuc replicante stabile (adăpostirea unui replicon 1a H77 al genotipului dicistronic care codifica un reporter RLuc), celulele VHC 1b RLuc replicante stabile (adăpostirea unui replicon 1b Con1 al genotipului dicistronic care codifica un reporter RLuc) sau celulele VHC 2a JFH-1 RLuc replicante stabile (adăpostirea unui replicon 2a JFH-1 al genotipului dicistronic care codifica un reporter RLuc; cu L31 prezent în NS5A) au fost distribuite în cutii cu 384 de alveole pentru testele EC_{50} . Pentru a efectua testul pentru genotipul 2a (cu M31 prezent în NS5A) sau 2b, repliconii 2a JFH-1 genotipului himeric NS5A care codifica un reporter RLuc-Neo și fie genotipul genei 2a J6 tulpinii NS5A sau genotipul genei NS5A tulpinii 2b MD2b-1 (ambele cu M31 prezent),
35 respectiv, fie au fost temporar transfectate (t) în celule Huh-Lunet sau au fost stabilite ca celule ale repliconului de replicare stabile). Fie celulele au fost repartizate în cutii cu 384 de alveole pentru testele EC_{50} . Pentru a efectua testul pentru genotipul 3 și 4, repliconii 1b Con1 genotipului NS5A himeric care codifică un reporter Pi-RLuc și fie genotipul tulpinii 3a S52 genei NS5A sau genotipul 4a ED43 tulpinei genei NS5A respectiv, au fost temporar transfectate (t) în celule Huh-Lunet, care au fost ulterior distribuite în cutii cu 384 de alveole. Compușii se dizolvă în DMSO, la o concentrație de 10 mM și se diluează în DMSO fie manual, fie cu ajutorul unui instrument pentru picurare automatizat. Compușii diluați serial de 3 ori sunt fie amestecați manual cu medii de cultură de celule și adăugați la celulele înșămânțate sau adăugați direct la celule folosind un instrument automatizat. DMSO se utilizează ca un control negativ (solvent; nici o inhibare), iar inhibitorul ITMN-191 proteazei se include într-o concentrație > 100 x EC_{50} ca un control pozitiv.
45 72 ore mai târziu, celulele au fost lizate și activitatea luciferazei *Renilla* cuantificată astfel cum a recomandat producătorul (Promega-Madison, WI). Regresia neliniară a fost efectuată pentru a calcula valorile EC_{50} .

- 50 Pentru a determina potența antivirală (EC_{50}) împotriva mutațiilor rezistenței, mutații de rezistență, inclusiv M28T, Q30R, Q30H, L31M și Y93C în genotipul 1a NS5A și Y93H în genotipul 1b NS5A, au fost introduse în mod individual fie în repliconii 1a Pi-RLuc sau 1b Pi-RLuc prin mutageniza cu site specific. Repliconul ARN fiecărui mutant rezistent a fost transfectat în celule tratate-51 derivate din Huh-7 și a fost determinată potența antivirală pe aceste celule transfectate așa cum este descris mai sus.

- 55 **Diapazoanele EC_{50} pentru genotipul 1a, 1a Q30R și 2a JFH sunt după cum urmează:** A ≥ 44 nM, B = 1 nM la 43,99 nM, c <1 nM. Diapazoanele EC_{50} pentru genotipul 2a J6, 2b, 3a și 4a sunt după cum urmează: A ≥ 5 nM, B = 1 nM la 4,99 nM, c <1 nM. Diapazoanele EC_{50} pentru

genotipul 2a J6, 2b și 4a corespund analizei celulelor transfectate (t) temporar. Dacă aceste date nu sunt disponibile, se aplică diapazonul EC_{50} pentru celulele de replicare stabilă (s).

- Studiile farmacocinetice ale dozei unice IV și PO la șobolani SD:** Farmacocinetica compușilor selectați a fost caracterizată în șobolani masculi Sprague-Dawley (SD) (250-300g).
- 5 În acest studiu, două grupe de șobolani naivi de rasa SD ($N = 3$ per grupă, poziți peste noapte) au primit compusul selectat fie ca perfuzie intravenoasă (IV) (1 mg/kg timp de 30 de minute) prin vena jugulară sau prin alimentație artificială orală (2 mg/kg). Transportorul intravenos (IV) fost 5% etanol, 35% de polietilenglicol 400 (PEG 400) și 60% de apă pH 2,0. Transportorul oral a fost 5% de etanol, 55% de PEG 400 și 40% de tampon citrat pH 2,2.
- 10 Probe de sânge de serie (aproximativ 0,3 mL fiecare) au fost colectate din vena jugulară sau altă venă adecvată la intervale de timp specificate. Pentru grupa IV de perfuzie, probele de sânge au fost colectate înainte de dozare și la 0,25, 0,48, 0,58, 0,75, 1,5, 3, 6, 8, 12 și 24 ore după începerea perfuziei. Pentru grupul orală, probele de sânge au fost colectate înainte de dozare și la 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 și 24 ore după dozare. Probele de sânge au fost colectate în tuburi
- 15 Vacutainer™ care conțin EDTA- K_3 ca anticoagulant și au fost centrifugate la aproximativ 4°C pentru a obține plasmă. Probele de plasmă au fost depozitate la temperatura de -20°C până la analiza prin LC/MS/MS.
- O metodă bioanalitică care utilizează cromatografia în fază lichidă de înaltă performanță cuplată cu spectrometria de masă tandem (LC/MS/MS) a fost elaborată pentru analiza
- 20 compusului selectat din plasma de șobolan. Detectarea a fost realizată utilizând monitorizarea reacției selectate (MRS); Ionii care reprezintă speciile precursorare ($M+H$)⁺ au fost selectați în cvadripolul 1 (Q1) și s-au ciocnit cu gaz de argon în celula de coliziune (Q2) pentru a genera ioni produși specific, care au fost monitorizați ulterior prin cvadripolul 3 (T3). Probe de control al calității și curbei standard au fost preparate în plasma de șobolan mascul și prelucrate în același
- 25 mod ca și probele de testare pentru a genera date cantitative.
- Parametrii farmacocinetici au fost generate folosind analiza farmacocinetică necompartimentală (Phoenix WinNonlin, versiunea 6.3). Valorilor sub limita inferioară de cuantificare (LIC) li s-au atribuit o valoare de zero în cazul dozei preliminare și au fost tratate ca lipsă ulterior. Aria de sub curbă (ASC) a fost calculată prin regula trapezoidală lineară.
- 30 Biodisponibilitatea orală (F %) a fost determinată prin compararea ariei de sub curbă (AUC) a compusului și/sau a unui metabolit generat în plasmă după administrarea orală cu cea generată după administrarea intravenoasă.

#	Exemplul nr.,	Ib (mM)	Ia	Ia Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a	Ia (mM)	Ia Q30R (mM)	2a JFH (mM)	2a J6 (t) (mM)	2a J6 (s) (mM)	2b (t) (mM)	2b (s) (mM)	3a (mM)	4a (t) (mM)	4a (s) (mM)	% F _{gobolanului}
422	MC	0,017	C	C	C	B	C	C	C	0,016	0,990	0,004	0,004	1,155	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		0,048	C		C	B	C	C	C	0,045		0,011		3,654		0,820	0,065	0,023	0,019	
493		0,030	C		C	A	C	C	C	0,036		0,008		5,036		0,650	0,050	0,013	0,018	
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		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		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		0,032	C		C	C	C	C	C	0,057		0,008		0,206		0,040	0,010	0,021	0,005	
503		0,041	C		C	C	C	C	C	0,062		0,012		0,155		0,037	0,016	0,028	0,025	
507		1,503	B		C	A	B	C	C	3,698		0,297		20,096		1,561	0,382	0,594	0,025	
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		0,024	C		C	C	C	C	C	0,015		0,009		0,043		0,013	0,005	0,010	0,025	
518		0,010	C		C	B	C	C	C	0,005		0,006		2,493		0,643	0,005	0,004	0,011	
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		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-I	0,016	C	C	C	C	C	C	C	0,011	0,015	0,005	0,018	0,048	0,010	0,024	0,013	0,010	0,012	
539	LT	0,016	C	C	C	C	C	C	C	0,009	0,010	0,004	0,010	0,047	0,009	0,039	0,012	0,015	0,009	
543	MY	0,015	C	C	C	C	C	C	C	0,016	0,024	0,005	0,047	0,165	0,016	0,047	0,010	0,008	0,02	
544	MM	0,026	C	C	C	C	C	C	C	0,022	0,044	0,007	0,018	0,064	0,015	0,042	0,020	0,017	0,016	
551	OQ	0,018	C	C	C	C	C	C	C	0,015	0,102	0,007	0,378	1,492	0,265	0,982	0,048	0,020	0,016	
552	OR	0,033	C	C	C	C	C	C	C	0,030	0,059	0,011	0,068	0,160	0,037	0,109	0,031	0,036	0,006	
555	MN	0,021	C	C	C	C	C	C	C	0,014	0,018	0,008	0,017	0,071	0,013	0,040	0,034	0,024	0,007	1,5
556	MS	0,008	C		C	A	A		C	0,008		0,005		15,564		9,562		0,014	0,02	
558	PQ	0,014	C	C	C	C	C		C	0,014	0,106	0,005	0,025	0,155	0,032	0,057		0,015	0,017	
561	MP	0,010	C	C	C	C	C	C	C	0,006	0,031	0,004	0,039	0,336	0,032	0,184	0,015	0,015	0,013	24,2
562	MO	0,019	C	C	C	C	C	C	C	0,013	0,052	0,007	0,089	0,471	0,137	0,427	0,051	0,022	0,018	7,46
563	MT	0,007	C		C	A	A	B	C	0,003		0,021		44,444		44,444	1,092	0,015	0,025	

565	NB	0,017	C	C	C	C	C	C	C	0,010	0,034	0,004	0,020	0,138	0,007	0,03
566	NC	0,009	C	C	C	C	C	C	C	0,007	0,060	0,005	0,089	0,762	0,068	0,19
569	ND	0,024	C	C	C	C	C	C	C	0,020	0,057	0,014	0,314	2,338	0,270	1,31
571	OO	0,114	C	C	C	C	C	C	C	0,072	0,139	0,015	0,028	0,259	0,020	0,07
572	PF	0,044	C	C	C	C	C	C	C	0,032	0,034	0,014	0,025	0,127	0,023	0,11
573	PG	0,030	C	C	C	C	C	C	C	0,033	0,043	0,018	0,045	0,335	0,027	0,11
574	PN	0,016	C	C	C	C	C	C	C	0,015	0,030	0,009	0,027	0,277	0,014	0,03
575	PP	0,029	C	C	C	C	C	C	C	0,014	0,043	0,011	0,061	0,403	0,038	0,11
576	PO	0,014	C		C	B	C	C	C	0,013		0,011		3,135		0,47
579	OI	0,034	C	C	C	C	C	C	C	0,024	0,086	0,010	0,061	0,326	0,178	0,62
580	OJ	0,017	C		C	C	C	C	C	0,018		0,013		0,502		0,81
582	NF	0,010	C	C	C	C	C	C	C	0,011	0,017	0,006	0,031	0,218	0,018	0,06
585	NG	0,009	C	C	C	C	C	C	C	0,006	0,243	0,010	0,370	1,672	0,063	0,13
587	MR	0,041	C	C	C	C	C	C	C	0,028	0,128	0,017	0,079	0,176	0,039	0,05
588	588	0,017	C	C	C	C	C	C	C	0,012	0,087	0,004	0,038	0,140	0,012	0,01
589	MQ	0,011	C	C	C	C	C	C	C	0,008	0,023	0,004	0,017	0,095	0,009	0,02
590	MU	0,014	C	C	C	C	C	C	C	0,008	0,023	0,004	0,013	0,046	0,009	0,02
592	NI	0,015	C	C	C	C	C	C	C	0,015	0,059	0,007	0,026	0,169	0,019	0,05
594	NP	0,013	C	C	C	C	C	C	C	0,014	0,032	0,007	0,010	0,096	0,011	0,04
597	NJ	0,005	C	C	C	C	C	C	C	0,007	0,025	0,007	0,099	0,939	0,094	0,41
599	PY	0,009	C	C	C	C	C	C	C	0,012	0,013	0,006	0,009	0,098	0,007	0,03
600	PZ	0,007	C	C	C	C	C		C	0,009	0,057	0,005	0,175	1,712	0,071	0,38
601	MV	0,014	C	C	C	C	C	C	C	0,010	0,012	0,004	0,047		0,034	0,04
602	602	0,025	C		C	C	C		C	0,025		0,010	0,053		0,036	0,03
603	603	0,015	C	C	C	C	C	C	C	0,009	0,146	0,007	0,194		0,067	0,08
604	NR	0,020	C		C	C	C		C	0,026		0,006	0,118		0,017	0,01
605	NQ	0,015	C	C	C	C	C	C		0,017	0,039	0,006	0,064		0,013	0,01
606	OK	0,034	C	C	C	C	C	C		0,026	0,039	0,011	0,076		0,036	0,04
607	OL	0,067	C		C	C	C			0,047		0,012	0,070		0,052	0,05
608	OH	0,017	C	C	C	C	C	C		0,016	0,031	0,007	0,054		0,023	0,02
609	QF	0,005	C	C	C	C	C	C		0,008	0,032	0,004	0,053		0,015	0,01
610	QA	0,013	C	C	C	C	C	C		0,012	0,045	0,007	0,094		0,052	0,04
612	QH	0,005	C	C	C	C	C	C		0,007	0,051	0,005	0,182		0,051	0,04
613	QG	0,005	C	C	C	C	C	C		0,005	0,071	0,004	0,551		0,065	0,04
614	OP	0,013	C	C	C	C	C	C		0,013	0,026	0,008	0,018		0,011	0,00

615	OM	0,019	C	C	C	C	C	C		0,014	0,035	0,009	0,045		0,053	0,05
617	617	0,005	C	C	C	C	C	C		0,009	0,024	0,004	0,032		0,013	0,01
618	OT	0,020	C	C	C	C	C	C		0,011	0,041	0,005	0,013		0,012	
619	OF	0,007	C		C	C	C			0,010		0,008	0,445		0,196	
620	NK	0,081	C		C	C	C			0,049		0,018	0,056		0,154	
621	NL	0,013	C		C	C	C			0,011		0,007	0,043		0,034	
622	NM	0,016	C	C	C	C	C	C		0,011	0,028	0,006	0,012		0,013	
623	ON	0,006	C		C	C	C			0,005		0,004	0,068		0,086	
625	PH	0,031	C	C	C	C	C	C		0,024	0,051	0,014	0,055		0,042	
626	626	0,030	C	C	C	C	C	C		0,021	0,041	0,009	0,021		0,021	
627	PI	0,039	C	C	C	C	C	C		0,031	0,094	0,020	0,129		0,090	
628	OG	0,009	C		C	C	C			0,009		0,008	0,601		0,437	
631	PS	0,006	C		C	C	C	A		0,005		0,004	0,077		0,113	
632	PT	0,008	C		C	C	C			0,007		0,007	0,383		0,182	
633	PR	0,020	C	C	C	C	C	C		0,013	0,045	0,007	0,022		0,028	
634	PU	0,015	C		C	C	C			0,012		0,006	0,068		0,442	
635	OU	0,041	C		C	C	C			0,047		0,016	0,040		0,035	
636	OV	0,011	C	C	C	C	C	C		0,010	0,031	0,007	0,113		0,046	
637	OW	0,009	C	C	C	C	C	C		0,009	0,019	0,006	0,009		0,008	
638	OX	0,009	C		C	C	C			0,007		0,006	0,113		0,107	
639	QB	0,011	C	C	C	C	C	C		0,011	0,029	0,008	0,021		0,022	
640	QE	0,015	C		C	C	C			0,013		0,011	0,291		0,563	
641	QD	0,030	C		C	C	C			0,025		0,013	0,103		0,193	
642	QC	0,014	C		C	C	C			0,012		0,008	0,157		0,317	
643	643	0,015	C		C	C	C			0,015		0,013	0,206		0,607	
644	MW	0,026	C		C	C	C		C	0,012		0,012	0,020		0,043	0,12
645	MX	0,076	C		C	C	C		C	0,036		0,024	0,035		0,070	0,13
646	646	0,109	C		C	C	C		C	0,058		0,030	0,042		0,112	0,20
648	PJ	0,088	C		C	C	C		C	0,068		0,058	0,136		0,335	0,85

Suplimentar, aici sunt dezvăluite următoarele concretizări sau aspecte ale invenției:

- (i) Compoziție farmaceutică care conține compusul descris în oricare dintre revendicările 1-22 sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un promedicament al acestuia; și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic;
- 5 (ii) Compoziție farmaceutică conform (i) pentru utilizare la tratarea tulburărilor hepatitei C (VHC);
- (iii) Compoziție farmaceutică conform (ii), care mai conține cel puțin un agent terapeutic suplimentar pentru tratarea VHC;
- 10 (iv) Compoziție farmaceutică conform (iii), unde agentul terapeutic suplimentar este selectat dintre ribavirină, un inhibitor al NS3 proteazei, un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei, un inhibitor al alfa 1-glucozidazei, un hepatoprotectant, un inhibitor non-nucleozidic al VHC polimerazei, sau combinații ale acestora;
- (v) Compoziție farmaceutică conform (i), care mai conține un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei;
- 15 (vi) Compoziție farmaceutică conform (v), unde inhibitorul nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei este selectat dintre ribavirină, viramidină, levovirină, o L-nucleozidă sau izatoribină;
- (vii) Compoziție farmaceutică care conține un compus, conform revendicărilor 1-22, cel puțin un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic;
- 20 (viii) Compoziție farmaceutică conform (vii), care mai conține un interferon, un interferon pegilat, ribavirină sau combinații ale acestora;
- (ix) Compoziție farmaceutică conform (vii) sau (viii), unde inhibitorul nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei este sofosbuvir;
- 25 (x) Un compus așa cum este descris în oricare dintre revendicările 1-22 sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un promedicament al acestuia pentru utilizare în terapie medicală; și
- (xi) Un compus așa cum este descris în oricare dintre revendicările 1-22 sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un promedicament al acestuia pentru utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al hepatitei C sau al tulburării asociate cu hepatita C

Surse bibliografice:

1. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, september 2010, Volume 54, p. 3641-3650
2. Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), în special Capitolele 1, 3, 4, 6, 7 și 9;
- 35 3. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 până în prezent), în special volumele 13, 14, 16, 19 și 28;
4. *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566
5. S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984), McGraw-Hill Book Company, New York;
- 40 6. Eliel, E. și Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York
7. Bundgaard, Hans, „Design and Application of Prodrugs” in Textbook of Drug Design and Development (1991),
8. P. Krosgaard-Larsen și H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191
- 45 9. Farquhar, (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324;
10. US 4816570,
11. US 4968788,
12. US 5663159
- 50 13. US 5792756
14. (De Lombaert și alții (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498)
15. (Khamnei și Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115).
16. Mitchell și alții, (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345;
17. Glazier WO 91/19721.
- 55 18. Puech și alții (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174;
19. Benzaria și alții (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958)
20. Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991

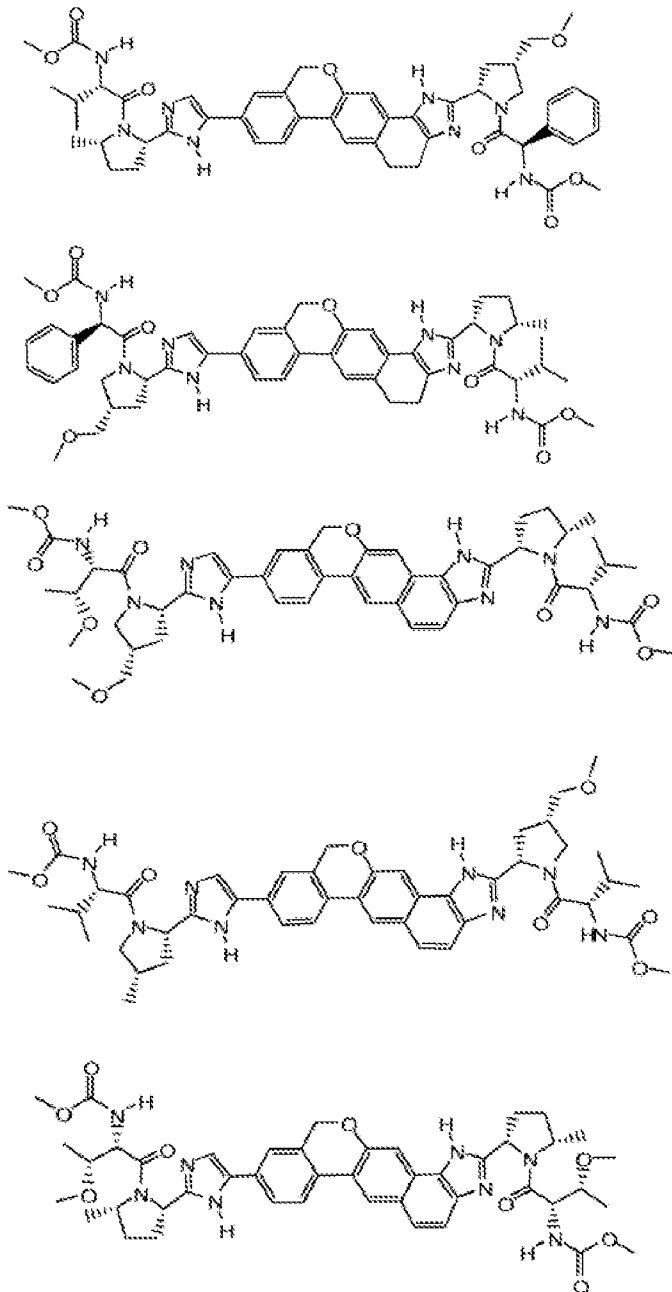
21. Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) („Greene”)
22. Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)
- 5 23. Capitolul 1, Protecting Groups: An Overview, paginile 1-20,
24. Capitolul 2, Hydroxyl Protecting Groups, paginile 21-94,
25. Capitolul 3, Diol Protecting Groups, paginile 95-117,
26. Capitolul 4, Carboxyl Protecting Groups, paginile 118 - 154,
27. Capitolul 5, Carbonyl Protecting Groups, paginile 155-184
- 10 28. Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986)
29. Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)
30. Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison și Shuyen Harrison, 1971;
31. Vol. 2, Ian T. Harrison și Shuyen Harrison, 1974,
- 15 32. Vol. 3, Louis S. Hegedus și Leroy Wade, 1977,
33. Vol. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980,
34. Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984;
35. și Vol. 6, Michael B. Smith;
36. March, J., Advanced Organic Chemistry, ediția a treia, (John Wiley & Sons, New York,
- 20 1985),
37. Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 volume, Barry M. Trost, redactor principal (Pergamon Press, New York, editura 1993)
38. WO 2006/020276
- 25 39. (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) de către E.L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C.H., (1975) *J.Chromatogr.*, 113, 3) 283-302)
40. (Eliel, E. și Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322)
41. Jacob III (. 1982) *J. Org. Chem.* 47:4165)
- 30 42. (Hoye, T., WO 96/15111)
43. (Chiral Liquid Chromatography (1989) W.J. Lough, Ed. Chapman și Hall, New York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378)
44. Wuts, P.G.M., Greene, T. *Protective Groups in Organic Synthesis*, ediția a 4-a; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey , 2007
- 35

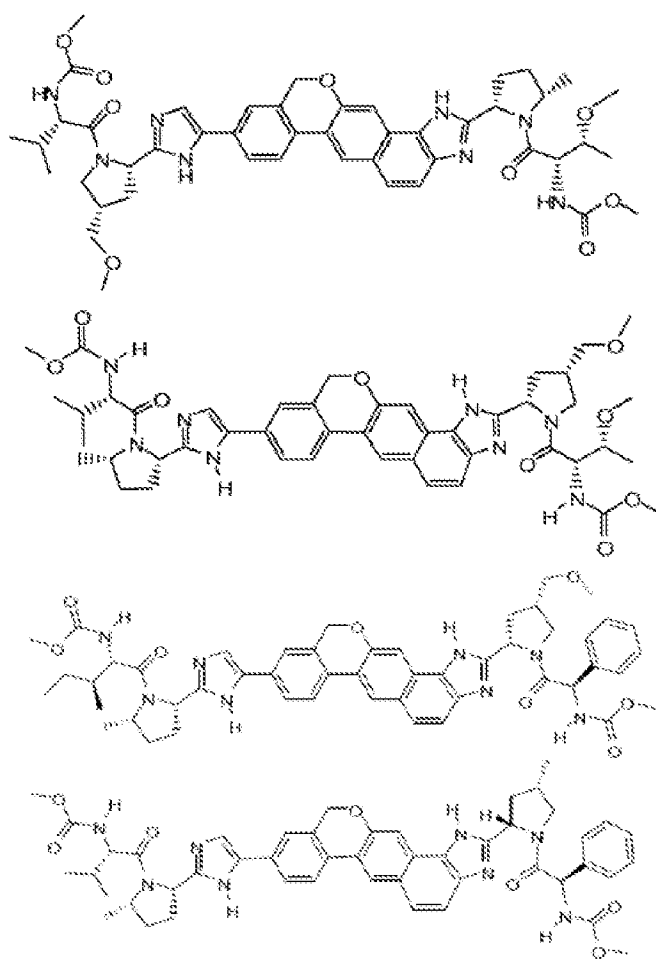
(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

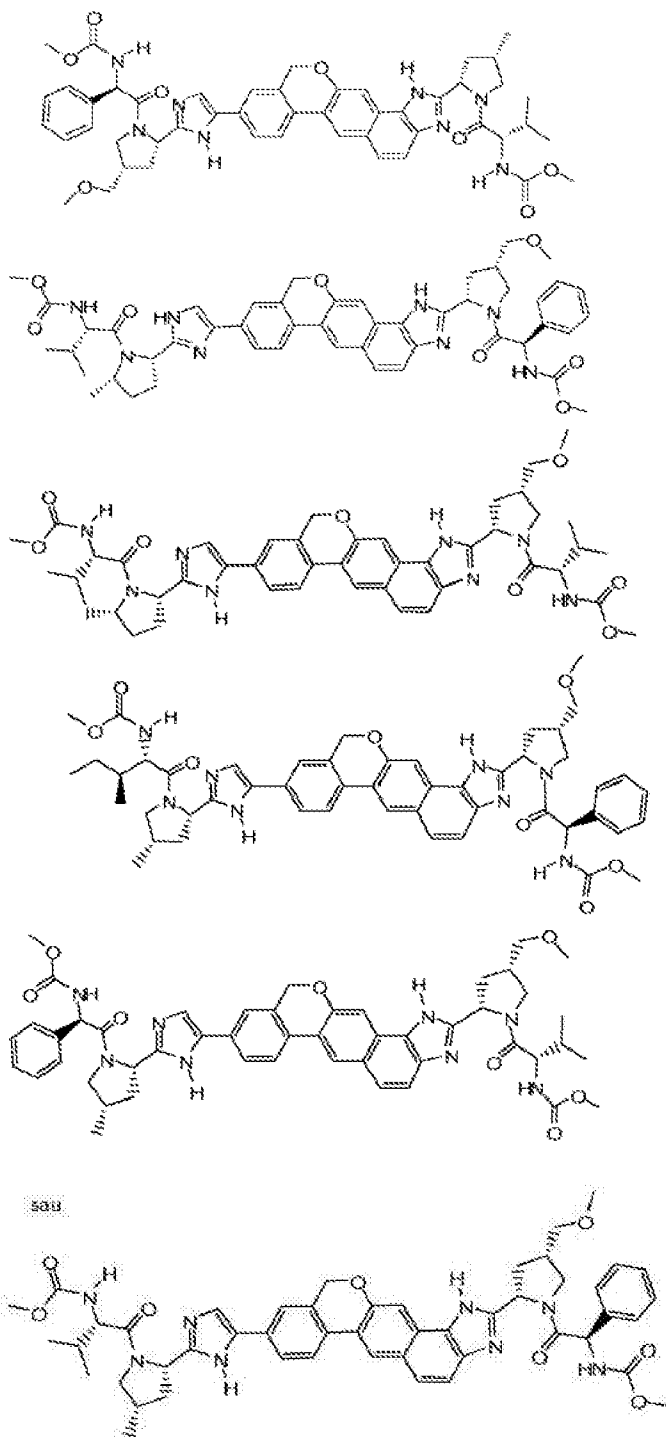
1. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010, vol. 54, September issue, p. 3641-3650

(57) Revendicări:

Compus sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, selectat dintr-o grupă formată din compuși cu formulele:







RAPORT DE DOCUMENTARE SUPLIMENTAR LA CEL INTERNAȚIONAL

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2015 0091 (32) Data de prioritate recunoscută: 2011.11.16
 (22) Data depozit: 2012.11.16 Raport de documentare internațional: **da**
 (62) Cerere divizionară: a 2013 0029; 2012.11.16
 (71) Solicitant: **GILEAD PHARMASSET LLC., US**
 (54) **Titlul: Compuși antivirali pe bază de imidazolil-dihidroizocromeno-naftoimidazoli condensati**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *C07D 491/052* (2006.01) *C07D 471/08* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/4188* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative). Dacă nu este specificat – cuvintele-cheie/conceptele sunt pentru rezumate+titluri, iar simbolurile de clasificare - pentru CIB)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

"Worldwide" (Espacenet):

Solicitant\Gilead ; hepatit ; C07D 491 ; C07D 405 ; hepatit AND C07D ;

"Worldwide" (Espacenet): naphthoimidazol* ; dihydroisochromen* ;
 (condensed OR fused) AND imidazolyl* AND publ.date\1980:20111116 ;
 «HCV NS5B» AND polymerase AND publ.date\1980:20111116 AND C05D491 ;
 «HCV NS5B» AND C07D405/14 ; imidazol* AND C07D491/052 ;
 imidazol* AND inhibitor AND publ.date\1980:20111116 AND C07D405/14 ;
 hepatit* AND publ.date\1980:20111116 AND C07D405/14 AND C07D491/052 ;
 (condensed OR fused) AND publ.date\1980:20111116 AND C07D405/14 AND C07D491/052 ;
 Title\ (fused OR condensed) AND (tetracyclic OR pentacyclic) ;

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

Google Scholar: isochromen* AND naphthoimidazol* ;
 Imidazolyl* AND isochromen* AND naphtha* AND antiviral ;

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	WO 2009102633 A1 2009-08-20 Claims	1
A	WO 2011087740 A1 2011-07-21	1

	Claims 11	
A, C	WO 2011066241 A1 2011-06-03 Claims 10	1
A	WO 2010132601 A1 2010-11-18 Claims 19	1
T	Velpatasvir in WikipediA, The Free Encyclopedia.Ultima vizitare la 2017.08.01, url: https://en.wikipedia.org/wiki/Velpatasvir	1

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării: 2017.08.09

Examinator JOVMIR Tudor