

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 018088

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.05.30

(21) Номер заявки
201001274

(22) Дата подачи заявки
2008.02.13

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)

(54) ИМИДАЗОЛИЛБИФЕНИЛЬНЫЕ ИМИДАЗОЛЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
ВИРУСА ГЕПАТИТА С

(43) 2011.06.30

(86) PCT/US2008/053779

(87) WO 2009/102325 2009.08.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Бачанд Кэрл (CA), Белема Маконен
(US), Дэон Даниэль Х. (CA), Гуд
Эндрю К., Гудрих Джейсон (US),
Джеймс Клинт А., Лавуа Рико (CA),
Лопез Омар Д. (US), Мартел Алан
(CA), Минвелл Николас А., Нгуен Ван
Н., Ромин Джефффри Ли (US), Рюдигер
Эдвард Х. (CA), Снайдер Лоуренс
Б., Ст. Лоран Денис Р., Янг Фуканг,
Лэнгли Дэвид Р., Ванг Гэн, Хаманн
Лоуренс Г. (US)

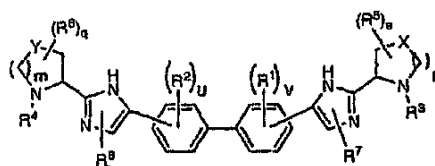
(74) Представитель:
Дементьев В.Н. (RU)

(56) WO-A-2004005264
SCHUBERT HERMANN ET AL.:
"Diimidazole. III. Synthese von aromatisch
überbrückten 4(5), 4'(5')-Diimidazolen". JOURNAL
FUER PRAKTISCHE CHEMIE, LEIPZIG, DE, vol.
22, no. 3/4, 1 January 1963 (1963-01-01), pages
140-152, XP002473762, ISSN: 0021-8383, the whole
document

US-A-6080870
WO-A-2008021927
WO-A-2008021936
WO-A-2008021928

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), композициям и способам лечения вируса гепатита С (HCV инфекция). Также раскрыты являются фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения и способы для использования указанных соединений при лечении HCV инфекции.

(I)



B1

018088

018088

B1

Настоящее изобретение главным образом направлено на противовирусные соединения и, более конкретно, направлено на соединения, которые могут ингибировать функцию белка NS5A, кодируемого вирусом гепатита С (HCV), на композиции, содержащие такие соединения, и способы ингибирования функции белка NS5A.

Вирус гепатита С (HCV) является основным патогеном человека, инфицировавшим предположительно 170 миллионов человек по всему миру - грубо в пять раз больше, чем инфицированных вирусом иммунодефицита человека 1 типа. У значительного числа инфицированных HCV индивидуумов развивается серьезное прогрессирующее заболевание печени, включая цирроз и печеночно-клеточный рак.

В настоящее время наиболее эффективная терапия HCV включает комбинацию альфа-интерферона и рибавирина, которые приводят к устойчивому эффекту у 40% пациентов. Последние клинические результаты демонстрируют, что пегилированный альфа-интерферон предпочтителен по сравнению с немодифицированным альфа-интерфероном в виде монотерапии. Тем не менее, даже при экспериментальных терапевтических режимах, включающих комбинации пегилированного альфа-интерферона и рибавирина, существенная часть пациентов не отмечают устойчивого снижения вирусной нагрузки. Таким образом, существует очевидная и важная необходимость развивать эффективные лекарственные средства для лечения HCV инфекции.

HCV является положительно закрученным РНК вирусом. Основываясь на сравнении вычисленной последовательности аминокислот и значительном сходстве в 5'-нетранслируемой области, HCV классифицируется как отдельный род в семействе Flaviviridae. Все представители семейства Flaviviridae имеют оболочечные вирионы, которые содержат положительно закрученный РНК геном, кодирующий все известные вирус-специфические белки с помощью трансляции единичной непрерывной открытой рамки считывания.

Существенная гетерогенность найдена в нуклеотидной и кодированной аминокислотной последовательности по всему геному HCV. По меньшей мере 6 основных генотипов и более чем 50 подтипов были описаны. Основные генотипы HCV отличаются по распространенности в мире и клиническое значение генетической гетерогенности HCV остается неясным, несмотря на множество исследований возможного действия генотипов на патогенез и терапию.

Геном одноцепочечной РНК HCV составляет приблизительно 9500 нуклеотидов в длину и имеет одну открытую рамку считывания (ORF), кодирующую один большой полипротеин из примерно 3000 аминокислот. В инфицированных клетках этот полипротеин расщепляется по многим сайтам клеточными и вирусными протеазами до получения структурных и неструктурных (NS) белков. В случае HCV поколение зрелых неструктурных белков (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) подвергается воздействию двух вирусных протеаз. Первая, как предполагают, является металлопротеазой и расщепляет NS2-NS3 связь; вторая является сериновой протеазой, содержащей на N-конце NS3 (также обозначаемая как NS3 протеаза) и опосредует все последующие расщепления ниже по каскаду NS3 как в цис-положении в сайте расщепления NS3-NS4A, так и в транс-положении для остальных сайтов NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. NS4A белок, как представляется, выполняет множество функций, действуя как кофактор для NS3 протеазы и возможно способствует расположению в мембране NS3 и других компонентов вирусной репликазы. Образование комплекса NS3 белка и NS4A представляется необходимым для этапов процессинга, повышая эффективность протеолиза во всех сайтах. Белок NS3 также проявляет активность нуклеозидной трифосфатазы и РНК хеликазы. NS5B (также обозначаемая как HCV полимеразы) является РНК-зависимой РНК полимеразой, которая вовлечена в репликацию HCV.

Имеется потребность в соединениях, применимых в лечении HCV-инфицированных пациентов, которые избирательно ингибируют репликацию вируса HCV. В частности, являются востребованными соединения, которые эффективно ингибируют функцию белка NS5A. Белок HCV NS5A описан, например, в Tan, S.-L., Katzel, M.G. Virology 2001, 284, 1-12 и в Park, K.-J.; Choi, S.-H., J. Biological Chemistry 2003.

Настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из группы соединений:

метил ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат;

диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,2-диил-((2S)-1-оксо-1,2-бутандиил)))бискарбамат;

метил-(2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((метоксикарбонил)амино)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)-2-оксоэтил)карбамат;

диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,2-диил-((1S)-1-циклопропил-2-оксо-2,1-этандиил)))бискарбамат;

метил ((1R)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,2-диил-((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этандиил)))бискарбамат;

метил ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-ацетил-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил ((1S)-2-метил-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-(5-(3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

N-((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-ацетамидо-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)ацетамид;

трет-бутил-((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

(2S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-амино-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)-3-метил-1-оксо-2-бутанамин;

N-((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((циклопропилкарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)циклопропанкарбамат;

трет-бутил-((1R)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

N-((1R)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-ацетамидо-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)ацетамид;

N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,2-диил-((2S)-3-метил-1-оксо-1,2-бутандиил)))ди(2-пиримидинамин);

метил ((1S)-1-(((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил-(2-((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((метоксикарбонил)амино)ацетил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)-2-оксоэтил)карбамат;

метил ((1S)-2-((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат;

диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(6S)-5-азаспиро[2.4]гептан-6,5-диил-((2S)-1-оксо-1,2-бутандиил)))бискарбамат;

метил ((1R)-1-(((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((2R)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(6S)-5-азаспиро[2.4]гептан-6,5-диил-((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этандиил)))бискарбамат;

метил ((1R)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-((2R)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-((2S,5S)-5-метил-2,1-пирролидиндиил)((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этандиил)))бискарбамат;

диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-((2S,5S)-5-метил-2,1-пирролидиндиил)((2S)-1-оксо-1,2-бутандиил)))бискарбамат;

метил-(2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-((метоксикарбонил)амино)ацетил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)-2-оксоэтил)карбамат;

метил-(2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-2-((метоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)-1,1-диметил-2-оксоэтил)карбамат;

метил ((1S)-2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(N-(метоксикарбонил)-L-аланил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат;

4,4'-(4,4'-бифенилдиил)-бис-(2-((2S,5S)-5-метил-1-(3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол);

4,4'-(4,4'-бифенилдиил)-бис-(2-((2S,5S)-5-метил-1-(фенилацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол); (2R,2'R)-1,1'-(4,4'-бифенилдиил)-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-((2S,5S)-5-метил-2,1-пирролидиндиил))-бис-(3-метил-1-оксо-2-бутанол); (2S,2'S)-1,1'-(4,4'-бифенилдиил)-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-((2S,5S)-5-метил-2,1-пирролидиндиил))-бис-(3-метил-1-оксо-2-бутанол); 2-((2S,5S)-1-ацетил-5-метил-2-пирролидинил)-4-(4'-(2-((2S,5S)-1-ацетил-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол; трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-4-(1,3-диоксан-2-илметил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат; трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-4-(1,3-диоксолан-2-илметил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат; трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат; трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-пропил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат; этил-2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-5-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-4-карбоксилат; трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-3'-фтор-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-4,4-дифтор-1-пирролидинкарбоксилат; 2-((2S)-4,4-дифтор-2-пирролидинил)-4-(3'-фтор-4'-(2-((2S)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол; (1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(диэтиламино)-2-фенилацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-N,N-диэтил-2-оксо-1-фенилэтанамин; 1-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(4-метил-2-((2S)-1-(2R)-2-фенил-2-(1-пиперидинил)ацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-2-оксо-1-фенилэтил)пиперидин; метил ((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(2R)-2-((метоксикарбонил)амино)-2-фенилацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-2-оксо-1-фенилэтил)карбамат; метил ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-2-пирролидинил)-4-метил-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат; метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат; метил ((1S,2R)-2-метокси-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-O-метил-1-треонил)-2-пирролидинил)-4-метил-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)пропил)карбамат; (1R,1'R)-2,2'-(4,4'-бифенилдиил)-бис-((4-метил-1H-имидазол-5,2-диил)(2S)-2,1-пирролидиндиил))-бис-(N,N-диметил-2-оксо-1-фенилэтанамин); (1R,1'R)-2,2'-(4,4'-бифенилдиил)-бис-((4-метил-1H-имидазол-5,2-диил)(2S)-2,1-пирролидиндиил))-бис-(N,N-диэтил-2-оксо-1-фенилэтанамин); 1,1'-(4,4'-бифенилдиил)-бис-((4-метил-1H-имидазол-5,2-диил)(2S)-2,1-пирролидиндиил)-((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этандиил)))дипиперидин; диметил-(4,4'-бифенилдиил)-бис-((4-метил-1H-имидазол-5,2-диил)(2S)-2,1-пирролидиндиил)-((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этандиил)))бискарбамат; метил ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-2-пирролидинил)-5-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат; метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-4-метил-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат; метил ((1S,2R)-2-метокси-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-O-метил-1-треонил)-2-пирролидинил)-5-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)пропил)карбамат; метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(1,3-диоксан-2-илметил)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат; метил ((1S,2R)-1-(((2S)-2-(4-(2,2-диметоксиэтил)-5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-O-метил-1-треонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метоксипропил)карбамат; метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(2,2-диметоксиэтил)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-

метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-О-метил-1-треонил)-2-пирролидинил)-4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-О-метил-1-треонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-5-ил)ацетат;

метил-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-1-валил)-2-пирролидинил)-4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-1-валил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-5-ил)ацетат;

метил ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-2-пирролидинил)-4-пропил-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат;

(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(диэтиламино)-2-фенилацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-пропил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-N,N-диэтил-2-оксо-1-фенилэтанамин;

метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-пропил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил ((1S)-1-(((2S)-4,4-дифтор-2-(4-(3'-фтор-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(диэтиламино)-2-фенилацетил)-4,4-дифтор-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-3-фтор-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-N,N-диэтил-2-оксо-1-фенилэтанамин;

метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(гидроксиметил)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метил-бутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(4-(гидроксиметил)-2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат;

(N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((2S)-3-метил-1-оксо-1,2-бутандиил)))ди(2-пиримидинамин);

N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((1S)-1-циклопропил-2-оксо-2,1-этандиил)))ди(2-пиримидинамин);

N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((2S)-1-оксо-1,2-пропандиил)))ди(2-пиримидинамин);

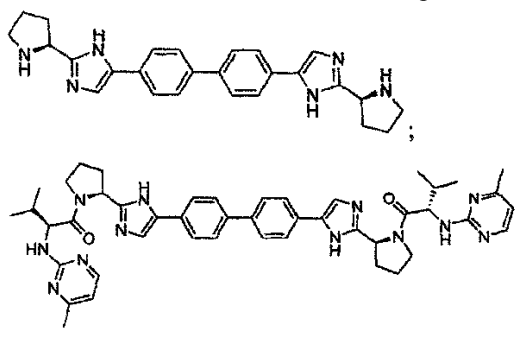
N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((2S)-1-оксо-1,2-бутандиил)))ди(2-пиримидинамин);

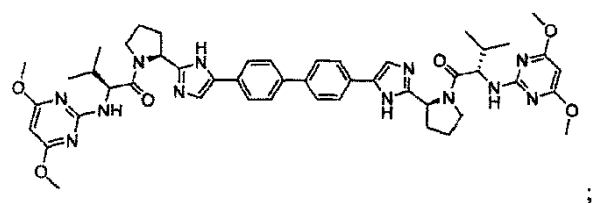
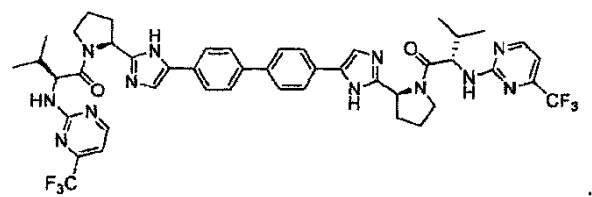
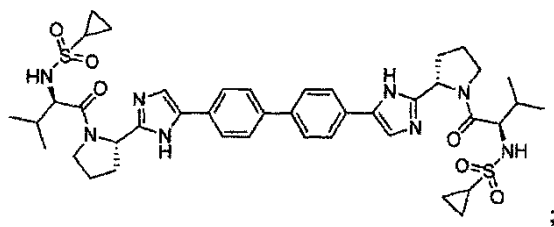
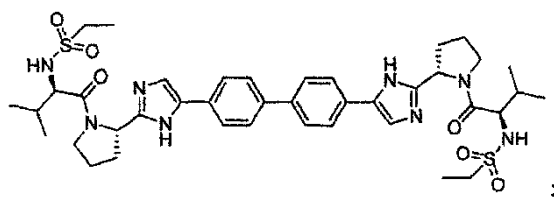
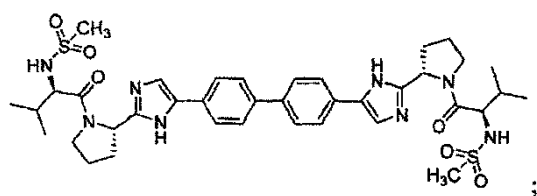
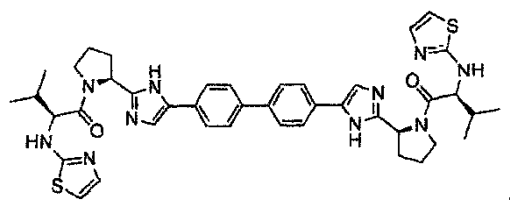
N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((2S)-3-метокси-1-оксо-1,2-пропандиил)))ди(2-пиримидинамин) и

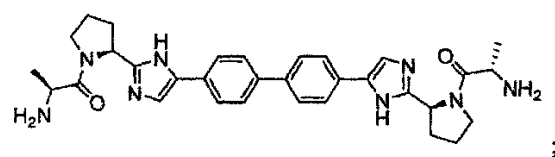
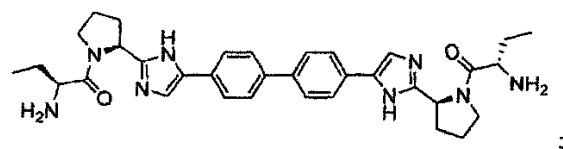
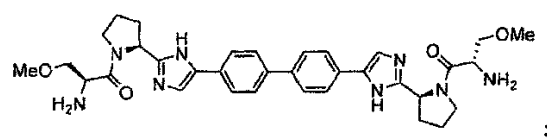
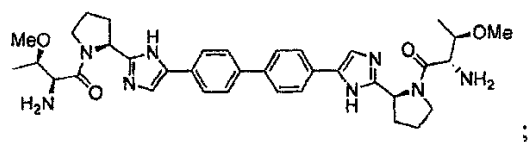
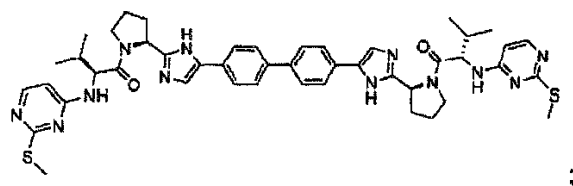
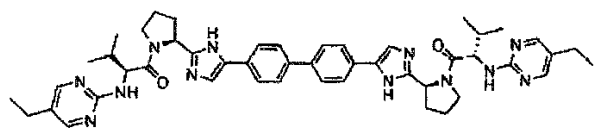
N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((2S,3R)-3-метокси-1-оксо-1,2-бутандиил)))ди(2-пиримидинамин);

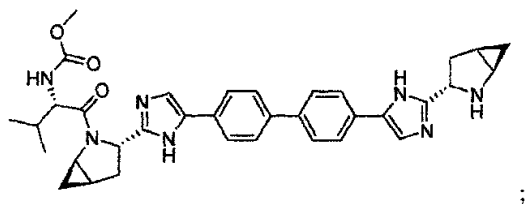
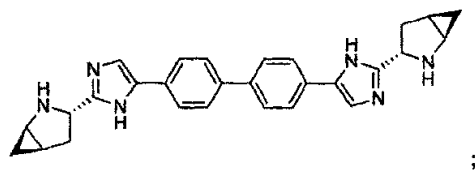
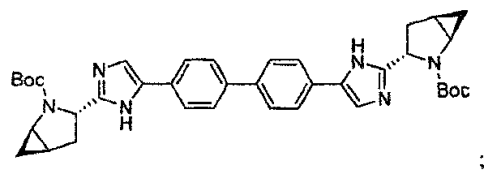
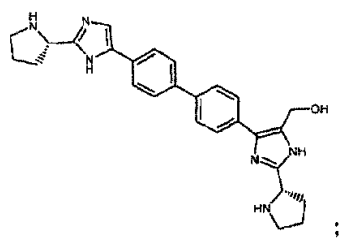
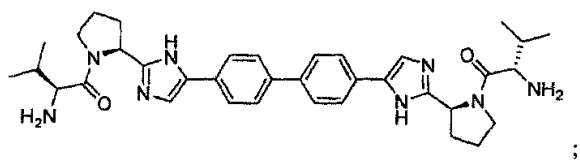
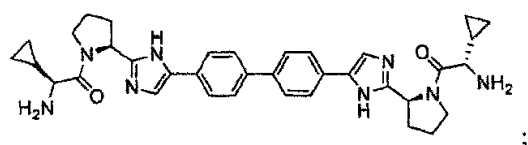
или их фармацевтически приемлемой соли.

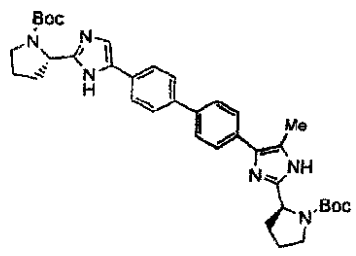
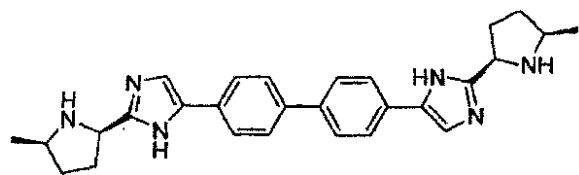
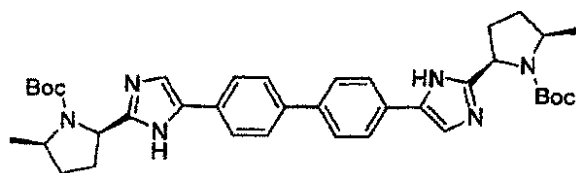
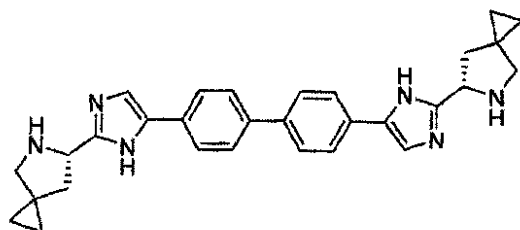
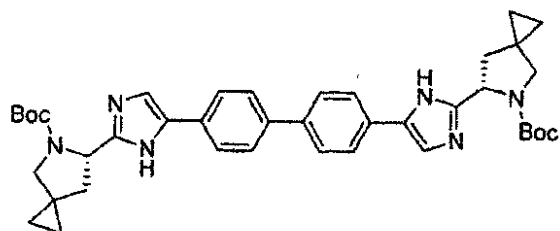
Настоящее изобретение также относится к соединениям, выбранным из группы соединений:

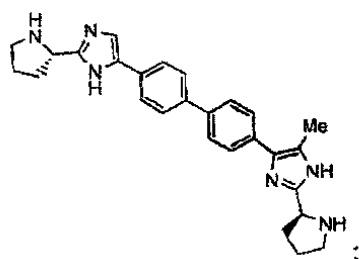
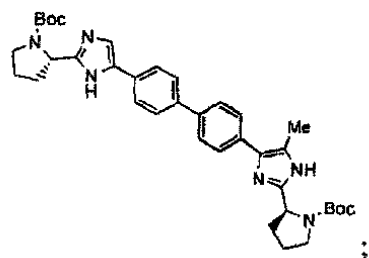
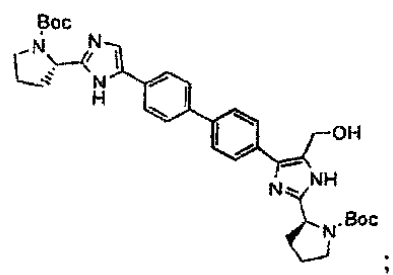
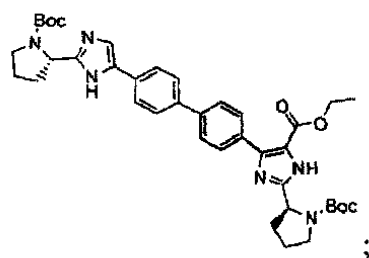
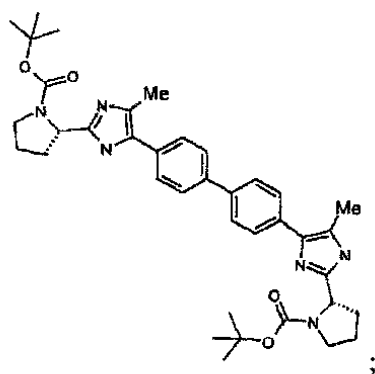


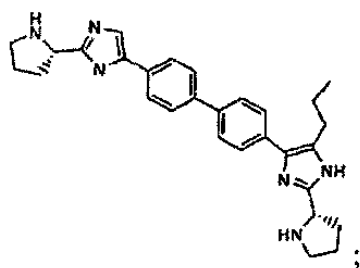
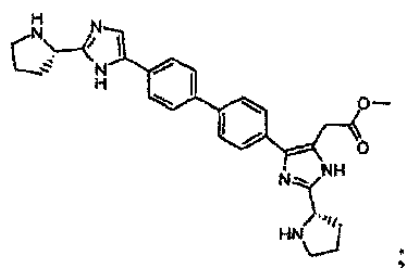
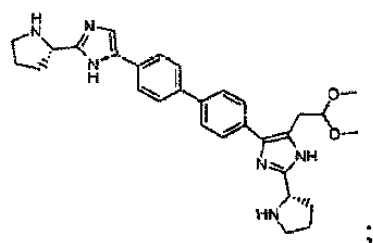
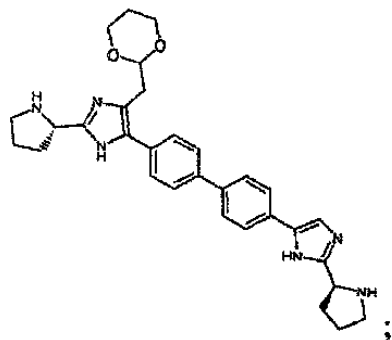
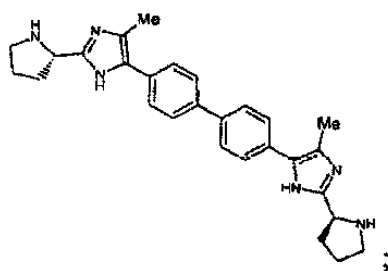


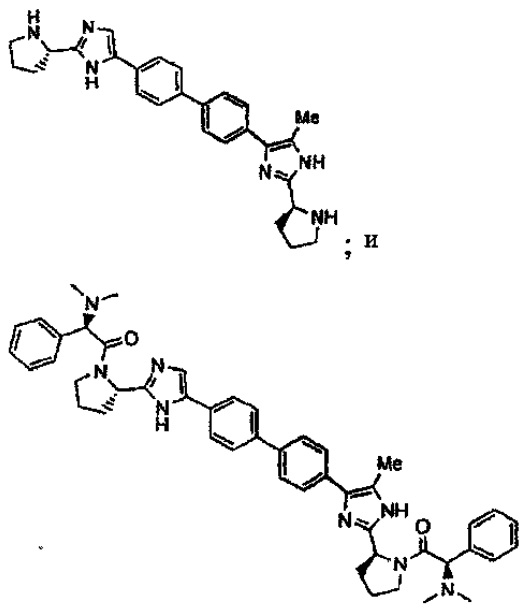






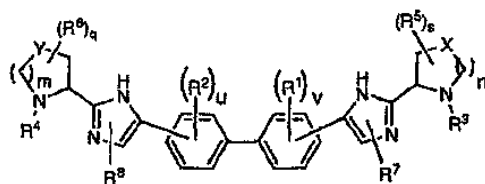






или их фармацевтически приемлемым солям.

Указанные выше соединения имеют общую структурную формулу (I)



(I),

где m и n независимо представляют собой 0, 1 или 2;

q и s независимо представляют собой 0, 1, 2, 3 или 4;

u и v независимо представляют собой 0, 1, 2 или 3;

X выбирают из O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ и C(R⁵)₂; при условии, что, когда n равен 0, X выбирают из CH₂, CHR⁵ и C(R⁵)₂;

Y выбирают из O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁶ и C(R⁶)₂; при условии, что, когда m равен 0, Y выбирают из CH₂, CHR⁶ и C(R⁶)₂;

каждый R^1 и R^2 независимо выбирают из алкокси, алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкила, арилалкоксикарбонила, карбокси, формила, галогена, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила, -NR^aR^b, (NR^aR^b)алкила и (NR^aR^b)карбонила;

R^3 и R^4 , каждый независимо, выбирают из водорода, R⁹-C(O)- и R⁹-C(S)-;

каждый R^5 и R^6 независимо выбирают из алкокси, алкила, арила, галогена, галогеналкила, гидрокси и -NR^aR^b, где алкил может необязательно образовывать конденсированное, содержащее от трех до шести членов кольцо со смежным атомом углерода, где содержащее от трех до шести членов кольцо необязательно замещено одной или двумя алкильными группами;

R^7 и R^8 , каждый независимо, выбирают из водорода, алкоксикарбонила, алкила, арилалкоксикарбонила, карбокси, галогеналкила, (NR^aR^b)карбонила и триалкилсилилалкоксиалкила;

каждый R^9 независимо выбирают из алкокси, алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила, алкила, алкилкарбонилалкила, арила, арилалкенила, арилалкокси, арилалкила, арилоксиалкила, циклоалкила, (циклоалкил)алкенила, (циклоалкил)алкила, циклоалкилоксиалкила, галогеналкила, гетероциклила, гетероциклилалкенила, гетероциклилалкокси, гетероциклилалкила, гетероциклилоксиалкила, гидроксиалкила, -NR^cR^d, (NR^cR^d)алкенила, (NR^cR^d)алкила и (NR^cR^d)карбонила.

В одном из воплощений настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей вышеуказанное соединение, его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном из воплощений фармацевтическая композиция дополнительно включает один или два дополнительных соединения, имеющих активность против вируса гепатита С.

В одном из воплощений одно из указанных дополнительных соединений представляет собой интерферон или рибавирин.

В одном из воплощений интерферон выбран из интерферона альфа 2В, пегилированного интерферона альфа, консенсусного интерферона, интерферона альфа 2А и лимфобластоидного интерферона тау.

В одном из воплощений одно из дополнительных соединений является выбранным из интерлейкина 2, интерлейкина 6, интерлейкина 12, соединения, которое улучшает развитие реакции хелперных Т-клеток 1-го типа, интерферирующей РНК, антисмысловой РНК, имиквимода, рибавирина, ингибитора инозин 5'-монофосфат дегидрогеназы, амантадина и римантадина.

В одном из воплощений одно из дополнительных соединений эффективно ингибирует функцию мишени, выбранной из HCV металлопротеазы, HCV сериновой протеазы, HCV полимеразы, HCV хеликазы, HCV NS4B белка, HCV входа, HCV сборки, HCV выхода, HCV NS5A белка и IMPDH для лечения HCV инфекции.

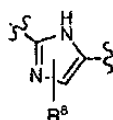
В одном из воплощений настоящее изобретение относится к способу лечения HCV инфекции у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества вышеуказанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из воплощений способ дополнительно включает введение одного или двух дополнительных соединений, обладающих анти-HCV активностью перед, после или одновременно с вышеуказанным соединением, или его фармацевтически приемлемой солью.

Другие воплощения по настоящему изобретению могут содержать приемлемые комбинации из двух или большего количества воплощений и/или аспектов, раскрытых в настоящем изобретении.

Дополнительные другие воплощения и аспекты изобретения будут очевидны в соответствии с описанием, представленным ниже.

Соединения по настоящему изобретению также существуют в виде таутомеров; поэтому настоящее изобретение также охватывает все таутомерные формы.

Описание настоящего изобретения должно быть рассмотрено в соответствии с правилами и принципами образования химической связи. В некоторых случаях это может быть необходимо, чтобы удалить атом водорода для размещения заместителя на любом заданном месте. Например, в структуре, показанной ниже



R^8 может быть присоединен или к атому углерода в имидазольном кольце или, альтернативно, R^8 может быть введен вместо атома водорода на азотном кольце, чтобы образовать N-замещенный имидазол.

Должно быть понятно, что соединения, охваченные настоящим изобретением, являются теми, которые обеспечивают подходящую стабильность для применения в качестве фармацевтического агента.

Подразумевается, что определение любого заместителя или радикала (например, R^1 , R^2 , R^5 , R^6 и т.д.) на конкретном месте в молекуле является независимым от определений в другом месте той же молекулы. Например, когда n равно 2, каждая из двух групп R^1 может быть одинаковой или различной.

Все патенты, патентные заявки и печатные ссылки, процитированные в описании, при этом включены как ссылки в своей полноте. В случае несовместимости, будет преобладать настоящее изобретение, включая определения.

Как используют в настоящем описании, следующие термины имеют соответствующие значения.

В соединениях по настоящему изобретению существуют асимметричные центры. Указанные центры обозначают с помощью символов "R" или "S" в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Должно быть понятно, что изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы или их смеси, которые обладают способностью ингибирования NS5A. Индивидуальные стереоизомеры соединений могут быть получены путем синтеза из коммерчески доступных исходных продуктов, которые содержат хиральные центры или получены из смеси энантиомерных продуктов, с последующим разделением, таким как превращение в смесь диастереомеров, с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографическими способами или непосредственным разделением энантиомеров на хиральных хроматографических колонках. Исходные соединения специфической стереохимии являются или коммерчески доступными или могут быть получены и разделены с помощью способов, известных среднему специалисту.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут также существовать в различных стабильных конформационных формах, которые могут быть разделимы. Торсионная асимметрия из-за ограниченного вращения около асимметричной простой связи, например из-за пространственного затруднения или деформации кольца, может допустить разделение различных конформационных вариантов структуры. Настоящее изобретение включает каждый конформационный изомер указанных соединений и их смесей.

Термин "соединения по настоящему изобретению" и эквивалентные выражения предназначены, чтобы охватить соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые энантиомеры, диастереомеры и соли. Подобным образом, ссылки на промежуточные соединения предназначены, чтобы охватить их соли, где так позволяет контекст.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде фармацевтически приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемая соль", как используют в настоящем изобретении, представляет соли или цвиттерионные формы соединений по настоящему изобретению, которые растворимы в воде или масле или диспергированы и которые в рамках медицинского аспекта изобретения приемлемы для применения в контакте с тканями пациента без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерных приемлемому соотношению польза/риска и эффективны для их обозначенного применения. Соли могут быть получены в конце синтеза при выделении и очистке соединений или раздельно путем взаимодействия приемлемого атома азота с приемлемыми кислотами. Типичные кислотно-аддитивные соли включают ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, кафорсульфонат; диглюконат, дигидробромид, дигидрохлорид, дигидроиодид, глицерофосфат, гемисульфат, гептапоат, гексаноат, формиат, фумарат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, мезитиленсульфонат, метансульфонат, нафтиленсульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, трихлорацетат, трифтороацетат, фосфат, глютамат, бикарбонат, паратолуолсульфонат и ундеcanoат. Примеры кислот, которые могут быть применены, чтобы образовать фармацевтически приемлемые аддитивные соли, включают неорганические кислоты, такие как хлористо-водородная, бромисто-водородная, серная, фосфорная и органические кислоты, таких как щавелевая, малеиновая, янтарная и лимонная.

Основно-аддитивные соли могут быть получены в конце процесса при выделении и очистке соединений путем взаимодействия карбоксильной группы с приемлемым основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла, или с аммиаком, или с органическим первичным, вторичным или третичным амином. Катионы фармацевтически приемлемых солей включают литий, натрий, калий, кальций, магний и алюминий, также как катионы нетоксичного четвертичного амина, такого как аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин, трибутиламин, пиридин, N,N-диметиланилин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин, дициклогексиламин, прокаин, дибензиламин, N,N-дибензилфенэтиламин и N,N'-дибензилэтилендиамин. Другие типичные органические амины, пригодные для образования основно-аддитивных солей, включают этилендиамин, этаноламин, диэтианоламин, пиперидин и пиперазин.

Когда это возможно для использования в терапии, терапевтически эффективные количества соединения по настоящему изобретению, также как его фармацевтически приемлемых солей, могут быть введены в виде химического материала, при этом возможно в качестве активного ингредиента представить фармацевтическую композицию. Таким образом, изобретение, кроме того, обеспечивает фармацевтические композиции, которые включают терапевтически эффективные количества соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или наполнителей. Термин "терапевтически эффективное количество", как используют в настоящем изобретении, относится к общему количеству каждого активного компонента, которое достаточно, чтобы продемонстрировать значительную пользу для пациента, например снижение вирусного воздействия. Когда используют индивидуальный активный ингредиент, который вводят сам по себе, термин сам по себе относится к данному ингредиенту. Когда используют комбинацию, термин относится к объединенному количеству активных ингредиентов, которые приводят к терапевтическому эффекту или при введении в комбинации, периодически или одновременно. Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли являются теми, как описано выше. Носитель(и), разбавитель(и) или наполнитель(и) должны быть совместимы в смысле того, чтобы быть совместимыми с другими ингредиентами состава и не быть опасными для его реципиента. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения также обеспечен способ получения фармацевтического состава, включая смешивание соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или наполнителей. Термин "фармацевтически приемлемый", используемый в данном описании, относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые при взвешенном медицинском решении подходят для применения в контакте с тканями пациентов без избыточной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений, соответствующих приемлемому отношению польза/риск и являются эффективными в отношении их предполагаемого использования.

Фармацевтические препараты могут быть представлены в дозированных лекарственных формах, содержащих заранее определенное количество активного ингредиента на единицу дозирования. Уровни дозировок соединений настоящего изобретения составляют примерно от 0.01 до 250 мг на килограмм (мг/кг) массы тела в день, предпочтительно примерно от 0.05 до 100 мг/кг массы тела в день и являются обычными для монотерапии с целью профилактики и лечения HCV-опосредованного заболевания. Обычно, фармацевтические композиции настоящего изобретения вводят примерно от 1 до 5 раз в сутки или альтернативно в виде продолжающейся инфузии. Такое введение может применяться в качестве длительной или срочной терапии. Количество активного ингредиента, которое может быть скомбинировано с веществами-носителями, для получения единой лекарственной формы, будет варьироваться в за-

висимости от патологического состояния, по поводу которого проводится лечение, тяжести состояния, времени введения, пути введения, скорости выведения используемого соединения, продолжительности лечения, возраста, пола, веса и состояния пациента. Предпочтительными дозированными лекарственными формами являются те, которые содержат суточную дозу или субдозу активного ингредиента, как было выше указано, или их подходящую часть.

Лечение может быть начато малыми дозами, существенно меньшими, чем оптимальная доза соединения. После этого дозировку постепенно увеличивают до достижения оптимального эффекта в этих условиях. Вообще, соединение наиболее желательно вводить при уровне концентрации, который обычно приводит к эффективным противовирусным результатам и не вызывает вредных или опасных побочных эффектов.

Когда композиции настоящего изобретения включают комбинацию соединения настоящего изобретения и одного или более дополнительного терапевтического или профилактического агента, оба - соединение и дополнительный агент - обычно находятся на уровне дозирования примерно от 10 до 150% и более предпочтительно от около 10 до 80% доз, обычно вводимых в режиме монотерапии.

Фармацевтические препараты могут быть адаптированы для введения посредством любого подходящего пути, например пероральным путем (включая защечный, подъязычный), ректальным, интраназальным, местным (включая защечный, подъязычный или чрескожный), вагинальным или парентеральным (включая подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутрисиновиальные, интратеральные, интратекальные, внутриочаговые, внутривенные или внутривенные инъекции или инфузии) путем. Такие препараты могут быть приготовлены с использованием любого из способов, известных в области фармацевтики, например путем сочетания активного ингредиента с носителем(ями) или наполнителем(ями). Пероральное введение или введение посредством инъекции предпочтительно.

Фармацевтические препараты, адаптированные для перорального введения, могут быть приготовлены как дискретные единицы, такие как капсулы или таблетки; порошки или гранулы; растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях; пищевые пенки или взбитые массы; или жидкие эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный лекарственный компонент может быть комбинирован с пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Порошки готовят путем измельчения соединения до подходящего малого размера и смешивания с аналогично измельченным фармацевтическим носителем, таким как пищевой углевод, как, например, крахмал или маннитол. Ароматизатор, консервант, диспергирующий агент или краситель может также присутствовать.

Капсулы готовят путем приготовления порошковой смеси, как описано выше, и заполнения ею формованного желатинового футляра. Глиданты и смазывающие вещества, такие как коллоидный кремний, тальк, магния стеарат, кальция стеарат или твердый полиэтиленгликоль, могут быть добавлены к порошковой смеси перед процедурой заполнения. Дезинтегрирующий или солибилизирующий агент, такой как агар-агар, кальция карбонат или карбоната натрия, может быть добавлен для улучшения биодоступности лекарственного средства, в случаях приема капсулы внутрь.

Более того, по желанию или по необходимости подходящие связывающие вещества, смазывающие вещества, дезинтегрирующие агенты и красители могут также быть включены в эту смесь. Подходящие смазывающие вещества включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, сахаристые вещества кукурузы, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант или натрия альгинат, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль и т.п. Смазывающие вещества, используемые в этих лекарственных формах, включают натрия олеат, натрия хлорид и т.п. Дезинтегрирующие вещества включают, помимо прочего, крахмал, метилцеллюлозу, агар-агар, бетонит, ксантановую камедь и т.п. Таблетки изготавливают, например, путем приготовления порошковой смеси, гранулирования или комкования, добавления смазывающего вещества и дезинтегрирующего вещества и прессования в таблетки. Порошковую смесь готовят путем смешивания соединения, подходящим образом измельченного, с разбавителем или основой, как описано выше, и по необходимости со связывающим веществом, таким как карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин или поливинилпирролидон, замедлитель растворения, такой как парафин, ускоритель всасывания, такой как четвертичная соль и/или поглощающее вещество, такое как бетонит, каолин или дикальция фосфат. Порошковая смесь может быть приготовлена путем смачивания связующими веществами, такими как сироп, крахмальная паста, смесь гуммиарабика или полученный раствор целлюлозных или полимерных материалов и продавливания через сито. В качестве альтернативы гранулированию порошковая смесь может быть пропущена через таблеточную машину и результатом являются неправильной формы комки, разделенные на гранулы. Гранулы могут быть смазаны для предотвращения прилипания к таблетующему прессу посредством добавления стеариновой кислоты, стеариновой соли, талька или минерального масла. Смазанную затем смесь прессуют в таблетки. Соединения настоящего изобретения могут быть также комбинированы с сыпучим инертным носителем и прессованы в таблетки напрямую без проведения этапов гранулирования или комкования. Прозрачная или непрозрачная оболочка, состоящая из герметичного слоя шеллака, оболочка из сахара или полимерного материала и гладкая оболочка из воска могут быть предусмотрены.

Красители могут быть добавлены к этим оболочкам, чтобы различать различные лекарственные формы.

Жидкости для перорального применения, такие как раствор, сиропы и эликсиры, могут быть приготовлены в дозированных лекарственных формах, так что заданная доза содержит определенное количество соединения. Сиропы могут быть приготовлены путем растворения соединения в подходящем ароматизированном водном растворе, тогда как эликсиры готовят с помощью нетоксичного носителя. Солюбилизирующие средства и эмульгаторы, такие как этоксилированные изостеариловые спирты и эфиры полиоксиэтиленсорбитола, консерванты, ароматизирующие добавки, такие как перечное масло или природные подсластители, или сахарин или другие искусственные подсластители и т.п. могут быть добавлены.

Если это необходимо, дозированные лекарственные средства для перорального введения могут быть микроинкапсулированными. Препарат также может быть приготовлен для продления или замедления высвобождения, например, с помощью помещения состоящего из частиц материала в оболочку из полимеров, воска или т.п.

Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли могут также быть введены в форме липосомальных систем доставки, таких как малые моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультламеллярные везикулы. Липосомы могут быть образованы из множества фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли могут быть также доставлены с помощью моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, к которым молекулы соединения прикреплены. Соединения могут также быть связаны с растворимыми полимерами, такими как носители нацеливаемых лекарств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пиран сополимер, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитоила. Более того, соединения могут быть связаны с классом биоразлагаемых полимеров, применяемых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного препарата, например полимолочная кислота, полиэpsilonкапролактон, полигидроксимасляная кислота, полиортоэфиры, полиацетали, полигидропираны, полицианоакрилаты и поперечно-сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей.

Фармацевтические препараты, адаптированные для чрескожного введения, могут быть представлены в виде отдельных пластырей, предназначенных для пребывания в тесном контакте с эпидермисом реципиента в течение длительного периода времени. Например, активный ингредиент может поступать из пластыря посредством ионофореза, как в общем описано в *Pharmaceutical Research*, 1986, 3(6), 318.

Фармацевтические препараты, адаптированные для местного введения, могут быть приготовлены в виде мазей, кремов, суспензий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел.

Фармацевтические препараты, адаптированные для ректального введения, могут быть приготовлены в виде суппозитория или клизм.

Фармацевтические препараты, адаптированные для интраназального введения, в которых носитель является твердым веществом, включают сыпучий порошок, имеющий размер частиц, например, в диапазоне от 20 до 500 мкм, который вводится таким же образом, как и нюхательный порошок, т.е. путем строго вдыхания через носовой ход порошка из контейнера, который держат близко к носу. Подходящие препараты в случае, когда носитель жидкий для введения в виде интраназального спрея или носовых капель, включают водные или масляные растворы активного ингредиента.

Фармацевтические препараты, адаптированные для введения путем ингаляции, включают мелко-дисперсные пудры и аэрозоли, которые могут быть получены с помощью различных видов дозирующих аэрозолей, небулайзеров или инсуфляторов.

Фармацевтические препараты, адаптированные для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев.

Фармацевтические препараты, адаптированные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, которые делают препарат изотоничным с кровью предполагаемого реципиента; водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Препараты могут быть представлены в однодозных или многодозных контейнерах, например запаянные ампулы и флаконы, и могут храниться в высушенном сублимацией (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед применением. Растворы для немедленного приготовления препарата для инъекции и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Необходимо понимать, что наряду с ингредиентами, в частности упомянутыми выше, препараты могут включать другие агенты, традиционные в области, имеющей отношение к типу рассматриваемого препарата, например таковые, подходящие для перорального введения могут включать ароматизаторы.

Термин "пациент" включает как людей, так и других млекопитающих.

Термин "лечение" относится к (i) профилактике заболевания, расстройства или патологического состояния, возникающих у пациента, который может быть предрасположен к заболеванию, расстройству и/или патологическому состоянию, но еще не диагностировано их наличие у этого пациента; (ii) подав-

лению заболевания, расстройства или патологического состояния, т.е. торможение их развития; (iii) облегчению заболевания, расстройства или патологического состояния, т.е. вызывание регрессии заболевания, расстройства и/или патологического состояния.

Соединения настоящего изобретения могут также быть введены с циклоспорином, например циклоспорином А. Циклоспорин А демонстрирует активность в отношении HCV в клинических исследованиях (Hepatology 2003, 38, 1282; Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004, 313, 42; J. Gastroenterol. 2003, 38, 567).

В нижеприведенной табл. 1 перечислены некоторые показательные примеры соединений, которые могут быть введены с соединениями настоящего изобретения. Соединения по изобретению могут быть введены с другими обладающими анти-HCV активностью соединениями в комбинированной терапии, либо совместно, либо раздельно, либо путем сочетания этих соединений в композиции.

Таблица 1

Торговое название	Физиологический класс	Тип ингибитора или мишень	Компания-производитель
NIM811		Ингибитор циклофилина	Novartis
Zadaxin		Иммуномодулятор	Sciclone
Suvus		Метиленовый синий	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9 агонист	Coley
Batabulin (T67)	Противораковое средство	Ингибитор β -тубулина	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Противовирусное средство	антисмысловой	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY

Summetrel	Противовирусное средство	Противовирусное средство	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Противовирусное средство	HCV ингибитор	Achillion / Gilead
Соединения пиразолопиримидина и соли из WO-2005047288 от 26 мая 2005	Противовирусное средство	HCV ингибиторы	Arrow Therapeutics Ltd.
Левоверин	Противовирусное средство	IMPDH ингибитор	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Меримеподиб (VX-497)	Противовирусное средство	IMPDH ингибитор	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Противовирусное средство	моноклональное антитело	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Телапривир (VX-950, LY-570310)	Противовирусное средство	Ингибитор сериновой протеазы NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	Противовирусное средство	Ингибитор репликазы NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Противовирусное средство	Ингибитор репликазы NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Противовирусное средство	Ингибитор репликазы NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Противовирусное средство	Ингибитор репликазы NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Противовирусное средство	Ингибитор репликазы NS5B	Gilead
PS ₁₆ 130	Противовирусное средство	Ингибитор репликазы NS5B	Roche
R1626	Противовирусное средство	Ингибитор репликазы NS5B	Roche
2'C метиладенозин	Противовирусное средство	Ингибитор репликазы NS5B	Merck
JTK-003	Противовирусное средство	RdRp ингибитор	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan

Левоверин	Противовирусное средство	рибавирин	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Рибавирин	Противовирусное средство	рибавирин	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Вирамин	Противовирусное средство	Пролекарство рибавирина	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Гептазим	Противовирусное средство	рибозим	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Противовирусное средство	ингибитор сериновой протеазы	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	Противовирусное средство	ингибитор сериновой протеазы	Schering Plough
Задазим	Иммуномодулятор	Иммуномодулятор	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Цеплен	Иммуномодулятор	Иммуномодулятор	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
СелСепт	Иммуносупрессант	HCV IgG Иммуносупрессант	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Сивасир	Иммуносупрессант	HCV IgG Иммуносупрессант	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Альбуферон- α	Интерферон	Альбумин IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Инферген А	Интерферон	IFN альфакон-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Омега IFN	Интерферон	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β и EMZ701	Интерферон	IFN- β и EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada

Ребиф	Интерферон	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Роферон А	Интерферон	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Интрон А	Интерферон	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Интрон А и Задаксин	Интерферон	IFN- α 2b/ α 1-тимозин	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Ребетрон	Интерферон	IFN- α 2b/рибавирин	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Интерферон	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Интерферон- β	Интерферон	Интерферон- β -1a	Serono
Мультиферон	Интерферон	IFN длительного действия	Viragen/Valentis
Велферон	Интерферон	лимфобластоидный IFN- α n1	GlaxoSmithKline pic, Uxbridge, UK
Омниферон	Интерферон	природный IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL
Пегасис	Интерферон	пегилированный IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Пегасис и Цеплен	Интерферон	пегилированный IFN- α 2a/ иммуномодулятор	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Пегасис и Рибавирин	Интерферон	пегилированный IFN- α 2a/рибавирин	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Интрон	Интерферон	пегилированный IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Интрон/ Рибавирин	Интерферон	пегилированный IFN- α 2b/рибавирин	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Защита печени	Антифибротическое средство	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Защита печени	Ингибитор каспазы	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Противовирусное средство	ингибитор сериновой протеазы	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Противовирусное средство	Ингибитор NS5B репликазы	Genelabs
ANA-971	Противовирусное средство	TLR-7 агонист	Anadys

Соединения настоящего изобретения могут также быть использованы в качестве лабораторных реактивов. Соединения могут быть средством обеспечения исследовательских инструментов для дизайна исследований вирусной репликации, утверждения животных систем исследования и исследований структурной биологии для дальнейшего углубления знаний механизмов заболевания HCV. Более того, соединения настоящего изобретения пригодны для установления или определения сайта связывания других противовирусных соединений, например, путем конкурентного ингибирования.

Соединения по изобретению могут также быть пригодны для лечения или предотвращения вирусной контаминации материалов и, таким образом, снижать риск вирусной инфекции лабораторного или медицинского персонала или пациентов, которые контактируют с такими веществами, как, например, кровь, ткань, хирургические инструменты и костюмы, лабораторные инструменты и костюмы, а также аппараты и материалы для забора и переливания крови.

Настоящее изобретение предназначено для охватывания соединений, имеющих формулу (I), полученных путем синтеза или путем метаболических процессов, включая таковые, происходящие в организме человека или животного (*in vivo*), или процессов, происходящих *in vitro*.

Сокращения, используемые в настоящем описании, включая в особенности включенные в иллюстративные схемы и последующие примеры, хорошо известны среднему специалисту. Некоторые из сокращений используют как следующие: HATU для гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N'-тетраметилурония; Boc или BOC для трет-бутоксикарбонил; NBS для N-бромсукцинимид; tBu или трет-Bu для трет-бутила; SEM для -(триметилсилил)этоксиметила; DMSO для диметилсульфоксида; MeOH для метанола; TFA для трифторуксусной кислоты; RT для комнатной температуры или времени задержки (следуя из контекста); t_R для времени задержки; EDCI для гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид; DMAP для 4-диметиламинопиридина; THF для тетрагидрофурана; DBU для 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундек-7-ен; трет-Bu; DEA для диэтиламина; HMDS для гексаметилдисилазида; DMF для N,N-диметилформамида; BzI для бензила; EtOH для этанола; iPrOH или iso-PrOH для изопропанола; Me₂S для диметилсульфида; Et₃N или TEA для триэтиламина; Ph для фенила; OAc для ацетата; EtOAc для этилацетата; dppf для 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцена; iPr₂EfN или DIPEA для диизопропилэтиламина; Cbz для карбобензилокси; n-BuLi для n-бутиллития; ACN для ацетонитрила; ч для часов; мин для минут; с для секунд; LiHMDS для гексаметилдисилазида лития; DIBAL для диизобутилалюминийгидрида; TBDMSCl для трет-бутилдиметилсилилхлорида; Me для метила; са. для приблизительно; OAc для ацетата; iPr для изопропила; Et для этила; Bn для бензила и HOAT для 1-гидрокси-7-азабензотриазола.

Сокращения, используемые в настоящем описании, включая в особенности включенные в иллюстративные схемы и последующие примеры, хорошо известны среднему специалисту.

Соединения и процессы по настоящему изобретению будут лучше поняты в совокупности со следующими схемами синтеза, которые демонстрируют способы, с помощью которых могут быть получены соединения по настоящему изобретению. Исходные продукты могут быть получены из коммерческих источников или получены с помощью общепринятых способов из уровня техники, известных среднему специалисту. Среднему специалисту будет очевидно, что соединения, определенные выше, синтезируют путем замещения соответствующих реагентов и агентов при синтезе, показанном ниже. Среднему специалисту будет также очевидно, что стадии выборочного введения защиты и снятия защиты, так же как порядок проведения указанных стадий, могут быть проведены в различной очередности, в зависимости от природы переменных для успешного завершения синтеза, представленного ниже. Переменные являются теми, как определено выше, если иное ниже не указано.

Схема 1. Симметричные или асимметричные бифенилы.

Арилгалоид 1 и бороновый эфир 2 могут быть связаны для получения биарила 3, используя стандартные условия связывания по Сузуки-Мияура (Angew Chem. Int. Ed. Engl 2001, 40, 4544). Следует отметить, что аналог бороновой кислоты 2 может быть использован вместо эфира. Моноснятие защиты с пирролидинового остатка может быть осуществлено, когда R¹² и R¹³ являются различными. Когда R¹²=бензил и R¹³=трет-бутил обрабатывают в условиях гидрогенолиза, получают соединение 4. Например, может быть использован Pd/C катализатор в присутствии основания, такого как карбонат калия. Ацилирование соединения 4 может быть осуществлено в обычных условиях ацилирования. В этом отношении может быть использован реагент связывания, такой как HATU в комбинации с аминовым основанием, таким как основание Ханнга. Альтернативно, соединение 4 может взаимодействовать с изоцианатом или карбамоилхлоридом для обеспечения соединений формулы 5, где R⁹ представляет собой амин. Кроме того, снятие защиты с соединения 5 может быть осуществлено путем обработки сильной кислотой, такой как HCl или трифторуксусная кислота. Могут быть использованы стандартные условия, аналогичные тем, которые используют, чтобы превратить соединение 4 в соединение 5 для получения соединения 7 из соединения 6. В другом воплощении, где R¹²=R¹³=трет-Bu, прямое превращение в соединение 8 может быть осуществлено путем обработки соединения 3 сильной кислотой, такой как HCl или трифторуксусная кислота. Превращение соединения 8 в соединение 7 осуществляют аналогичным образом в соответствии со способами, используемыми для получения соединения 5 из соединения 4 или соединения 7 из соединения 6. В этом случае, тем не менее, подвески в соединении 7 будут идентичны.

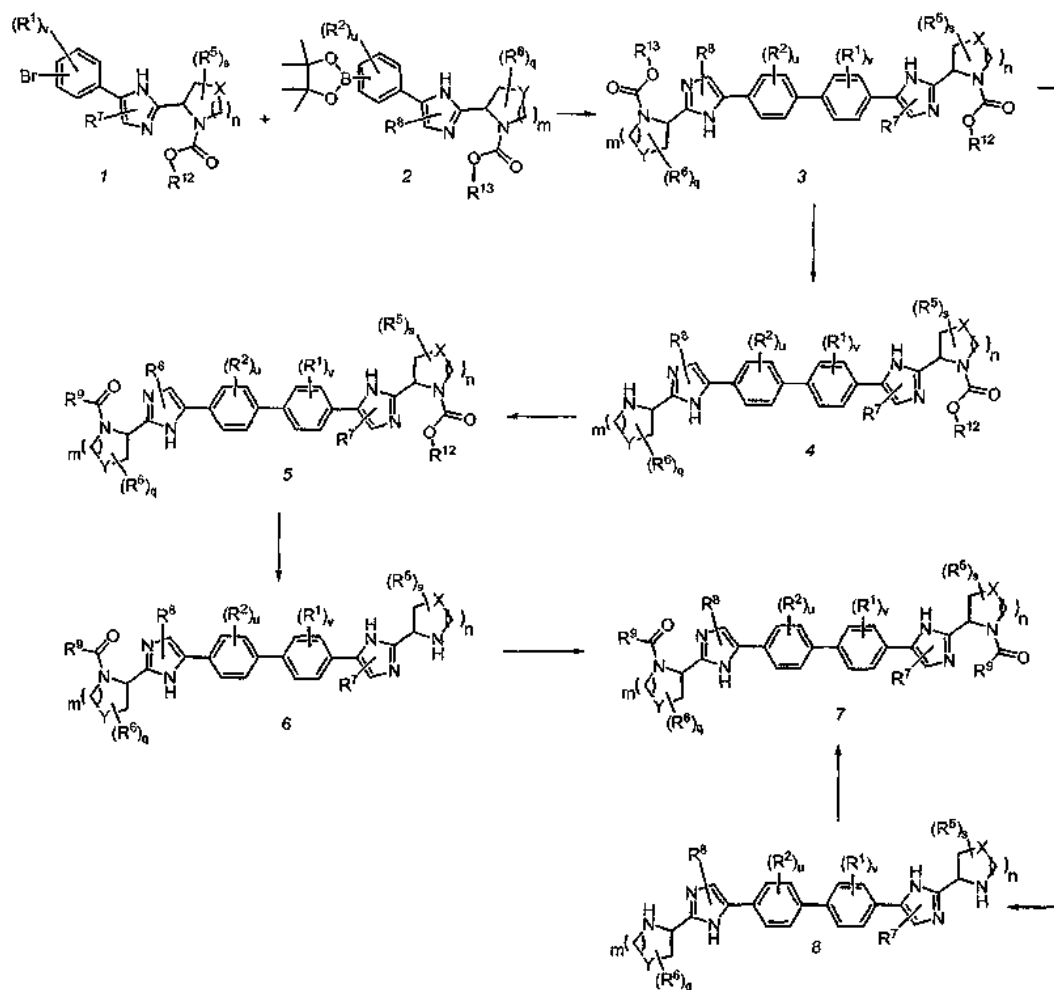


Схема 2. Асимметрично подвешенные бифенилы.

Превращение соединения 6 (из схемы 1) в соединение 10 может быть выполнено, используя стандартные условия связывания амида, такие как NATU с основанием амина, таким как основание Ханнга. Снятие защиты может быть осуществлено сильной кислотой, такой как HCl или трифторуксусной кислотой, получая на выходе соединение 11. Соединение 11 может затем быть превращено в соединения по примеру 12, 13 или 14, используя хлорангидрид кислоты, изоцианат или карбамоилхлорид или хлорформат соответственно.

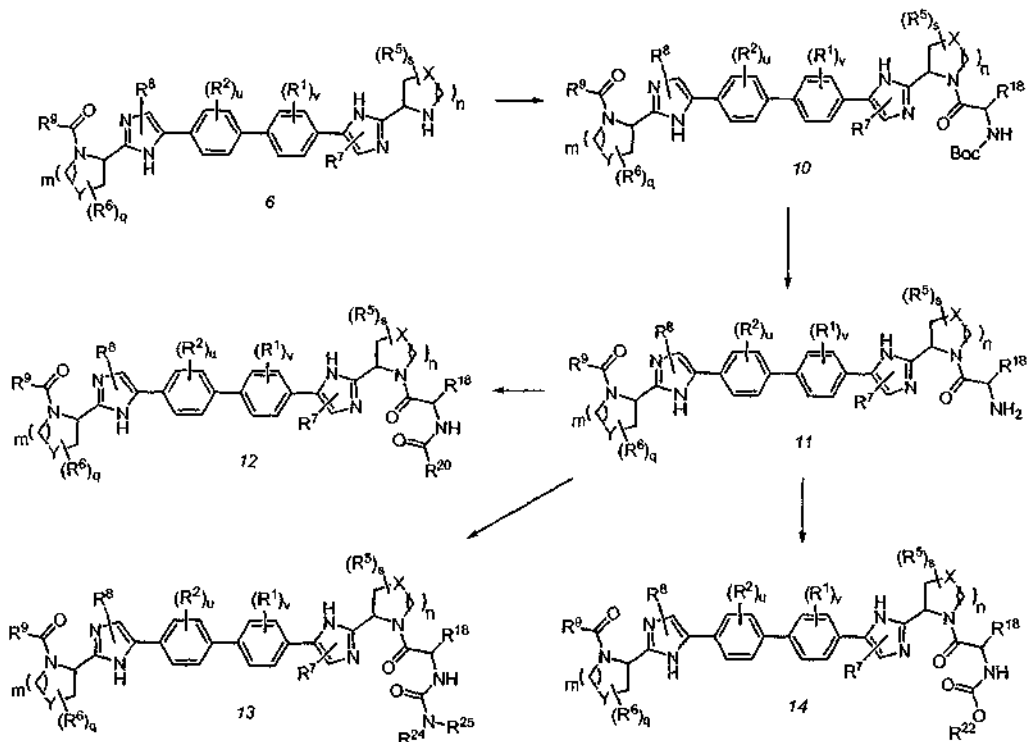


Схема 3. Симметричная подвеска произведенных бифенилов.

Соединение 15 (15=7 (схема 1), где каждый R^9 представляет собой $-\text{CH}(\text{NH}\text{Boc})\text{R}^{18}$) может быть превращено в соединение 16 путем обработки сильной кислотой, такой как HCl или трифторуксусная кислота. Соединения по примерам 17, 18 и 19 могут быть получены из соединения по примеру 16 путем обработки соединения по примеру 16 соответствующим хлорформатом, изоцианатом или карбамоил-хлоридом или хлорангидридом кислоты соответственно.

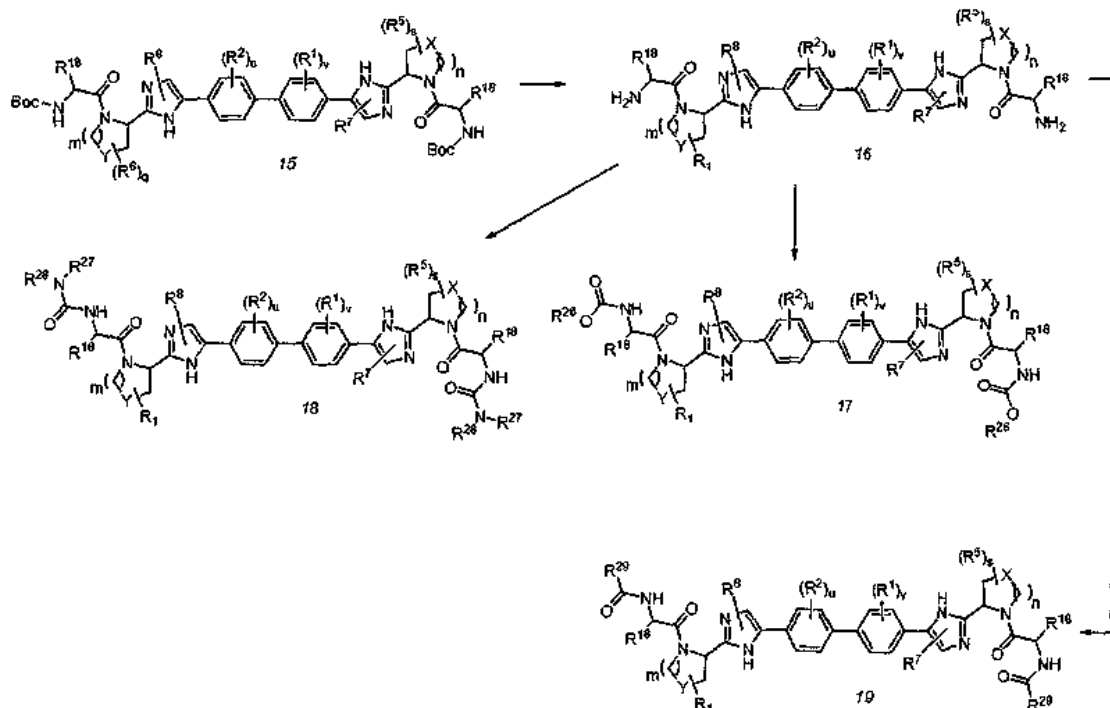


Схема 4. Симметричные бифенилы.

Симметричные бифенильные аналоги (соединения формулы 7, где обе части молекулы являются эквивалентными) могут быть синтезированы, исходя из бромкетона 20. Аминирование путем замещения нуклеофилом, таким как азид, фталимид или предпочтительно диформиламид натрия (Yinglin and Hongwen, Synthesis 1990, 122) с последующим снятием защиты дает соединение 21. Конденсация в обычных условиях аминирования, таких как HATU и основание Ханнга, с соответствующей защищенной аминокислотой обеспечивает соединение 22. Нагревание с уксусатом аммония в термальных условиях или в

условиях микроволнового облучения приводит к образованию соединения 5, с которого может быть снята защита сильной кислотой, такой как HCl или трифторуксусная кислота ($R^{12}=R^{13}=\text{трет-Bu}$) или путем гидрогенолиза газообразным водородом и катализатором из переходного металла, таким как Pd/C ($R^{12}=R^{13}=\text{бензил}$). Ацилирование может быть осуществлено карбоновой кислотой ($R^9\text{COOH}$) в соответствии со способом, аналогичным превращению соединения 21 в соединение 22. Образование мочевины может быть осуществлено путем обработки соответствующим изоцианатом ($R^9=R^{24}R^{25}\text{N}$; $R^{25}=\text{H}$) или карбоилхлоридом ($R^9=R^{24}R^{25}\text{N}$; R^{25} отличен от водорода).

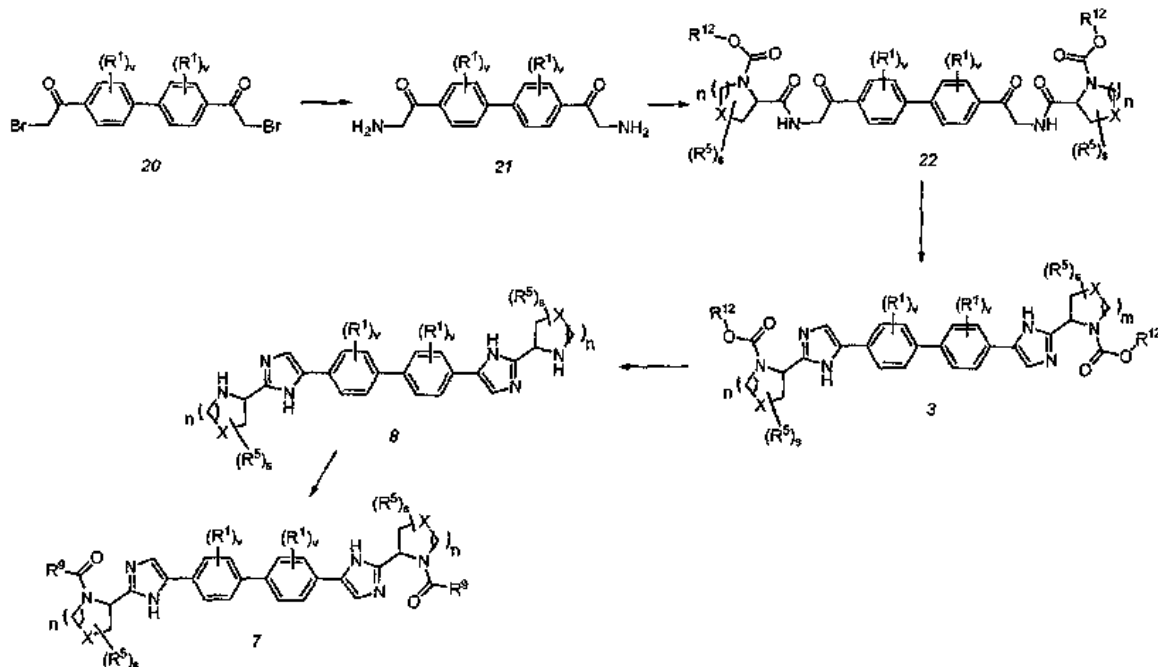


Схема 5. Исходные продукты 25 и 2.

Схема 5 описывает получение некоторых из исходных продуктов, необходимых для синтетических последовательностей, представленных на схемах 1-4. Ключевое промежуточное соединение 25 (аналогично соединению 1 на схеме 1) получают из кето-амида 24 или кето-эфира 27 путем нагревания с ацетатом аммония в термальных условиях или в условиях микроволнового облучения. Кето-амид 24 может быть получен из соединения 23 путем конденсации с соответствующими циклическими или ациклическими аминокислотами в обычных условиях образования амида. Бромид 26 может привести к получению соединения 23 путем обработки нуклеофилом, таким как азид, фталимид или диформиламид натрия (Synthesis 1990, 122) с последующим снятием защиты. Бромид 26 может также быть превращен в соединение 27 путем взаимодействия с соответствующими циклическими или ациклическими N-защищенными аминокислотами в присутствии основания, такого как карбонат калия или бикарбонат натрия. Бромирование соединения 28 с источником иона бромирования, таким как бром, NBS или CBr_4 , приводит к образованию соединения 2d. Бромид 25 может быть превращен в бороновый эфир 2 путем обработки биспинакалотодибором при катализе палладия в соответствии со способом, описанным в Journal Organic Chemistry 1995, 60, 7508, или его вариантах.

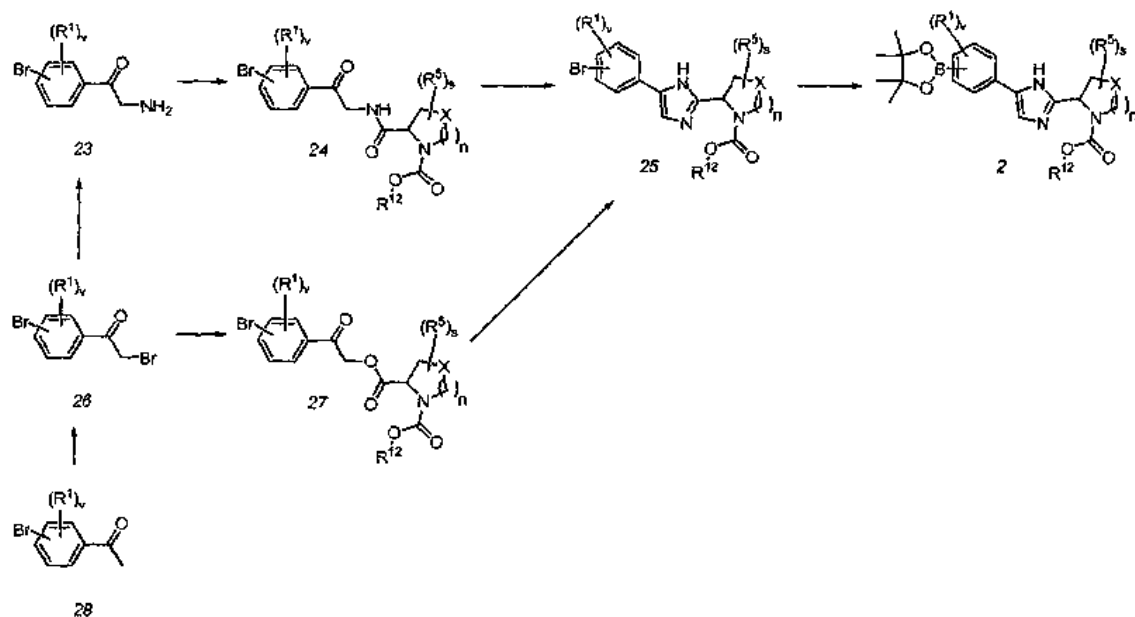


Схема 6. Исходный продукт 31a.

В другом воплощении исходные продукты, такие как 31a (аналогичный соединению 25 на схеме 5 и соединению 1 на схеме 1), могут быть получены путем взаимодействия бромимидазольного производного 31 в условиях связывания по Сузуки с различными хлорзамещенными арилбороновыми кислотами, которые могут или быть получены или с помощью стандартных методик (см., например, Organic Letters 2006, 8, 305 и ссылки, приведенные там), или приобретены от коммерческих поставщиков. Бромимидазол 31 может быть получен путем бромирования имидазола 30 источником иона бромирования, таким как бром, CBr_4 или N-бромсукцинимид. Имидазол 30 может быть получен из N-защищенных аминокислот, которые являются соответствующим образом замещенными путем взаимодействия с глиоксалем в метанольном растворе гидроксида аммония.

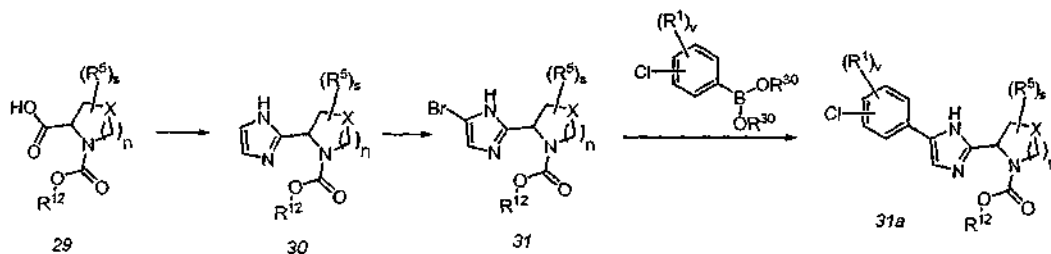


Схема 7. Гетероарилы.

В еще другом воплощении настоящего изобретения арилгалоид 32 может быть связан в условиях по Сузуки-Миура катализа палладием, чтобы образовать гетероарильное производное 34. Соединение 34 может быть превращено в соединение 35 путем обработки в условиях гидрогенолиза водородом и катализатором из переходного металла, таким как палладий на угле (R^{13} =бензил). Ацилирование соединения 35 может быть осуществлено соответствующим хлорангидридом кислоты (R^9COCl) в присутствии основания, такого как триэтиламин, с соответствующим образом замещенной карбоновой кислотой ($\text{R}^9\text{CO}_2\text{H}$) в присутствии стандартного реагента связывания, такого как HATU, или с помощью изоцианата (R^{27}NCO , где $\text{R}^9=\text{R}^{27}\text{R}^{28}\text{N}$; $\text{R}^{28}=\text{H}$) или карбоилхлорида ($\text{R}^{27}\text{R}^{28}\text{NCOCl}$, где $\text{R}^9=\text{R}^{27}\text{R}^{28}\text{N}$). Соединение 37 может быть получено из соединения 36 (R^{12} =трет-Bu) путем обработки сильной кислотой, такой как HCl или трифторуксусная кислота. Ацилирование полученного амина в соединение 37, что дает соединение 38, может быть осуществлено как преобразование соединения 35 в соединение 36. В случаях, где $\text{R}^{12}=\text{R}^{13}$, соединение 34 может быть непосредственно преобразовано в соединение 39 путем обработки сильной кислотой, такой как HCl или трифторуксусная кислота ($\text{R}^{12}=\text{R}^{13}$ =трет-Bu) или путем применения условий гидрогенолиза водородом и катализатора из переходного металла, такого как палладий на угле ($\text{R}^{12}=\text{R}^{13}$ =бензил). Ацилирование соединения 39 может быть осуществлено аналогичным образом, так как описано для преобразования соединения 35 в соединение 36.

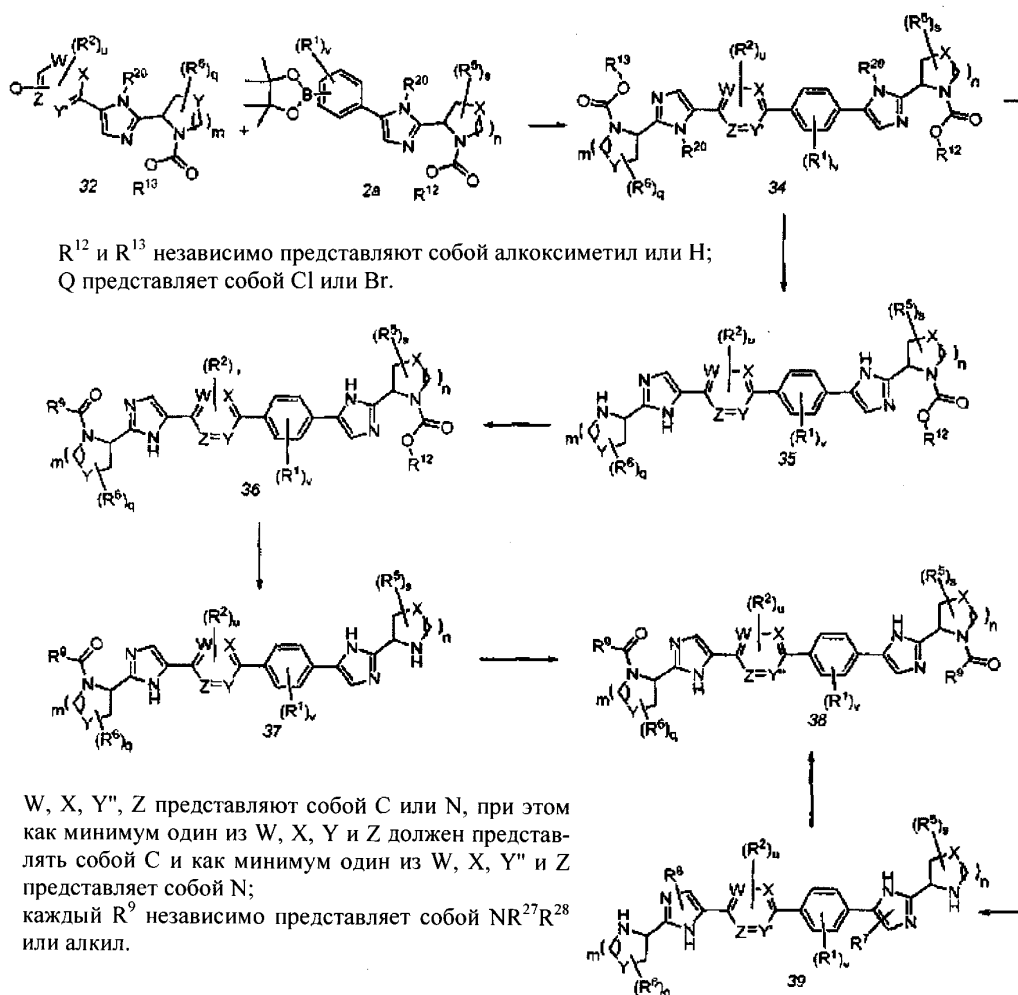
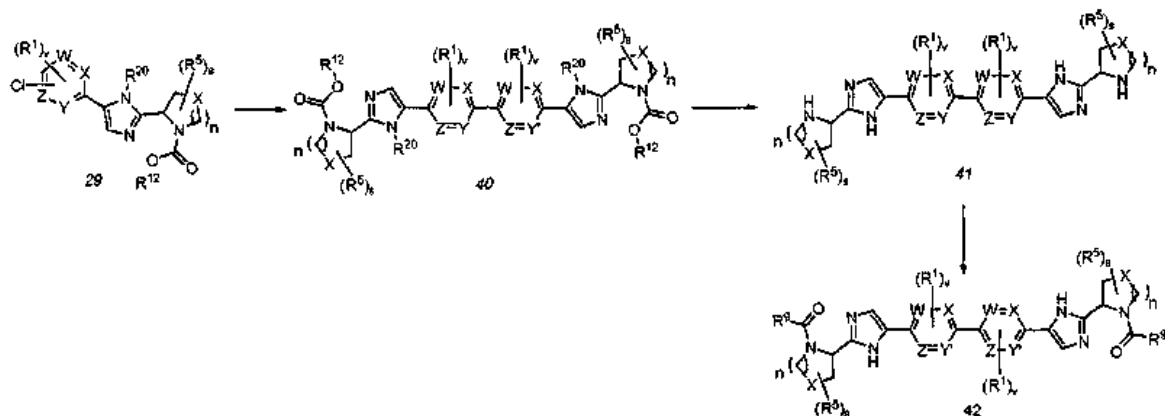


Схема 8.

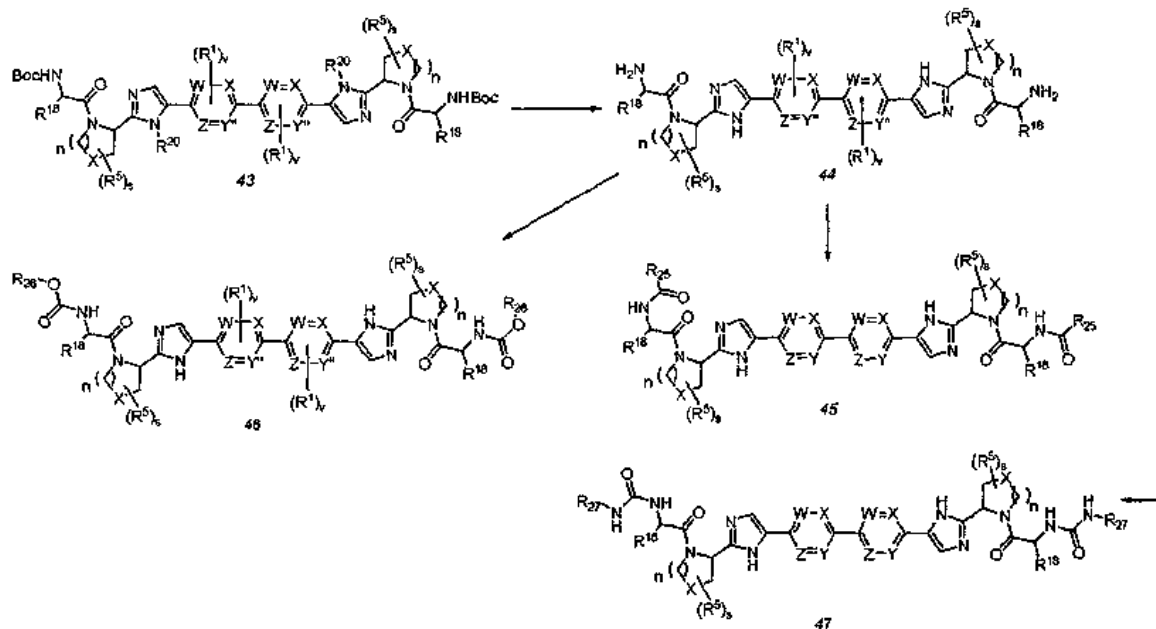
Гетероарилхлорид 29 может быть превращен в симметричный аналог соединения 40 путем обработки исходным палладием, таким как дихлор-бис-(бензонитрил)палладия в присутствии тетраис-(диметиламино)этилена при повышенной температуре. Удаление SEM эфира и Вос карбаматов, находящихся в соединении 40, может быть осуществлено в одну стадию путем обработки сильной кислотой, такой как HCl или трифторуксусная кислота, обеспечивая соединение 41. Превращение в соединение 42 может быть осуществлено в соответствии с условиями, аналогичными условиям, используемыми при превращении соединения 38 в соединение 39 на схеме 7.



R^{20} представляет собой алкоксиметил или H;
 W, X, Y, Z представляют собой C или N, при этом как минимум один из W, X, Y, Z должен представлять собой C;
 R^9 представляет собой $NR^{27}R^{28}$ или алкил.

Схема 9. Симметричная подвеска замещенных гетероариллов.

Соединение 43 (аналогичное соединению 42, где $R_{23} = -CH(NHBoc)R_{24}$) может быть превращено в соединения 45, 46 и 47 через методики, аналогичные тем, которые описаны на схеме 3. В случаях, где R_{20} = алкоксиметил- (т.е. SEM), удаление может быть осуществлено вместе с удалением Boc карбамата (т.е. соединение 43 в соединение 44), используя сильные кислоты, такие как HCl или трифторуксусная кислота.



R^{20} представляет собой алкоксиметил или H;
W, X, Y, Z представляют собой C или N, при
этом как минимум один из W, X, Y, Z должен
представлять собой C и как минимум один из
W, X, Y, Z представляет собой N.

Схема 10. Исходный продукт 29.

Гетероарилбромиды 54 могут взаимодействовать с винилстанным, таким как трибутил-(1-этоксивинил)олова в присутствии исходного палладия, такого как дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II) для обеспечения соединения 55, которое может быть затем преобразовано в бромкетон 57 путем обработки источником иона бромирования, таким как N-бромсукцинимид, $SBBr_4$ или бром. Альтернативно, кето-замещенные гетероарилбромиды 53 могут быть непосредственно превращены в соединение 51 путем обработки источником иона бромирования, таким как бром, $SBBr_4$ или N-бромсукцинимид. Бромид 51 может быть превращен в аминокетон 48 путем добавления азид натрия, фталимида калий или диформиламида натрия (Synthesis 1990, 122) с последующим снятием защиты. Аминокетон 48 может затем быть связан с соответствующим образом замещенной аминокислотой в обычных условиях образования амида (т.е. реагент связывания, такой как HATU в присутствии мягкого основания, такого как основание Ханига) для обеспечения соединения 49. Соединение 49 может затем быть, кроме того, преобразовано в имидазол 50 путем взаимодействия с ацетатом аммония в термальных условиях или в условиях микроволнового облучения. Альтернативно, соединение 51 может непосредственно взаимодействовать с соответствующим образом замещенной аминокислотой в присутствии основания, такого как бикарбонат натрия или карбонат калия, обеспечивая соединение 52, которое может, в свою очередь, взаимодействовать с ацетатом аммония в термальных условиях или в условиях микроволнового облучения для обеспечения соединения 50. Имидазол 50 может быть защищенной алкоксиметильной группой путем обработки соответствующим алкоксиметилгалогенидом, таким как 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид после первичного депротонирования сильным основанием, таким как гидрид натрия.

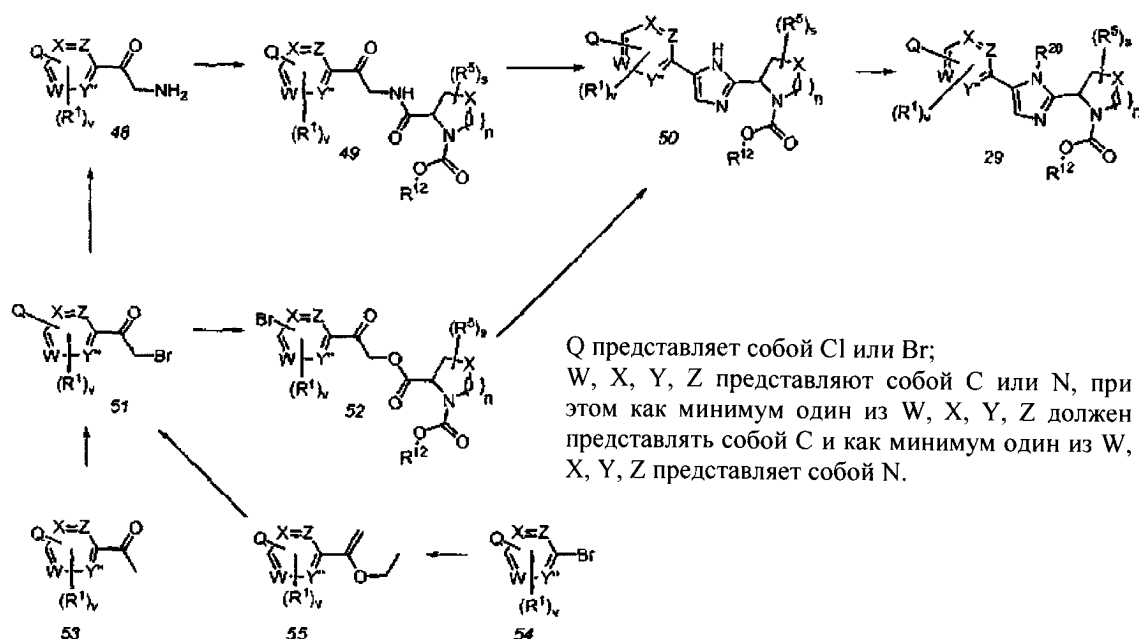


Схема 11. Замещенные фенилглициновые производные.

Замещенные фенилглициновые производные могут быть получены с помощью ряда способов, представленных ниже. трет-Бутиловый эфир фенилглицина может быть подвергнут восстановительному алкилированию (направление А) соответствующим альдегидом и восстановителем, таким как цианоборгидрид натрия в кислой среде. Гидролиз трет-бутилового эфира может быть осуществлен сильной кислотой, такой как HCl или трифторуксусная кислота. Альтернативно, фенилглицин может быть алкилирован алкилгалогенидом, таким как этилиодид, и основанием, таким как бикарбонат натрия или карбонат калия (направление В). Направление С демонстрирует восстановительное алкилирование фенилглицина как в направлении А и последующее вторичное восстановительное алкилирование альтернативным альдегидом, таким как формальдегид в присутствии агента восстановления и кислоты. Направление D демонстрирует синтез замещенных фенилглицинов через соответствующие аналоги миндальной кислоты. Превращение вторичных спиртов в компонент уходящей группы может быть осуществлено с помощью п-толуолсульфонилхлорида. Замещение тозилатной группы соответствующим амином с последующим восстановительным удалением бензильного эфира может обеспечить замещенные фенилглициновые производные. В направлении Е рацемическое замещенное фенилглициновое производное разделяют путем этерификации энантиомерно чистым хиральным вспомогательным веществом, таким как, но без ограничения, (+)-1-фенилэтанол, (-)-1-фенилэтанол, оксазолидон Эванса или энантиомерно чистый пантолактон. Разделение диастереомеров осуществляют через хроматографию (силикагель, HPLC, кристаллизация и т.д.) с последующим удалением хирального вспомогательного вещества, обеспечивая энантиомерно чистые фенилглициновые производные. Направление H демонстрирует синтетическую последовательность, которая пересекается с направлением Е, где вышеупомянутое хиральное вспомогательное вещество вводят до ввода амина. Альтернативно, эфир арилуксусной кислоты может быть бромирован источником иона бромирования, таким как бром, N-бромсукцинимид или CBr_4 . Полученный бензилированный бромид может быть замещен различными моно- или дизамещенными аминами в присутствии основания третичного амина, такого как триэтиламин или основание Ханнга. Гидролиз метилового эфира путем обработки гидроксидом лития при пониженной температуре или 6 N раствором HCl при повышенной температуре обеспечивает замещенные фенилглициновые производные. Другой способ показан в направлении G. Аналоги глицина могут быть произведены различными арилгалогенидами в присутствии исходного палладия (0), такого как бис-(трибутилфосфин)палладий и основания, такого как фосфат калия. Полученный эфир может затем быть гидролизован путем обработки основанием или кислотой. Должно быть понятно, что в уровне техники существуют другие, хорошо известные способы получения фенилглициновых производных и могут быть улучшены для обеспечения требуемых соединений в настоящем описании. Также должно быть понятно, что конечные фенилглициновые производные могут быть очищены до энантиомерной чистоты выше чем 98% ее через препаративную HPLC.

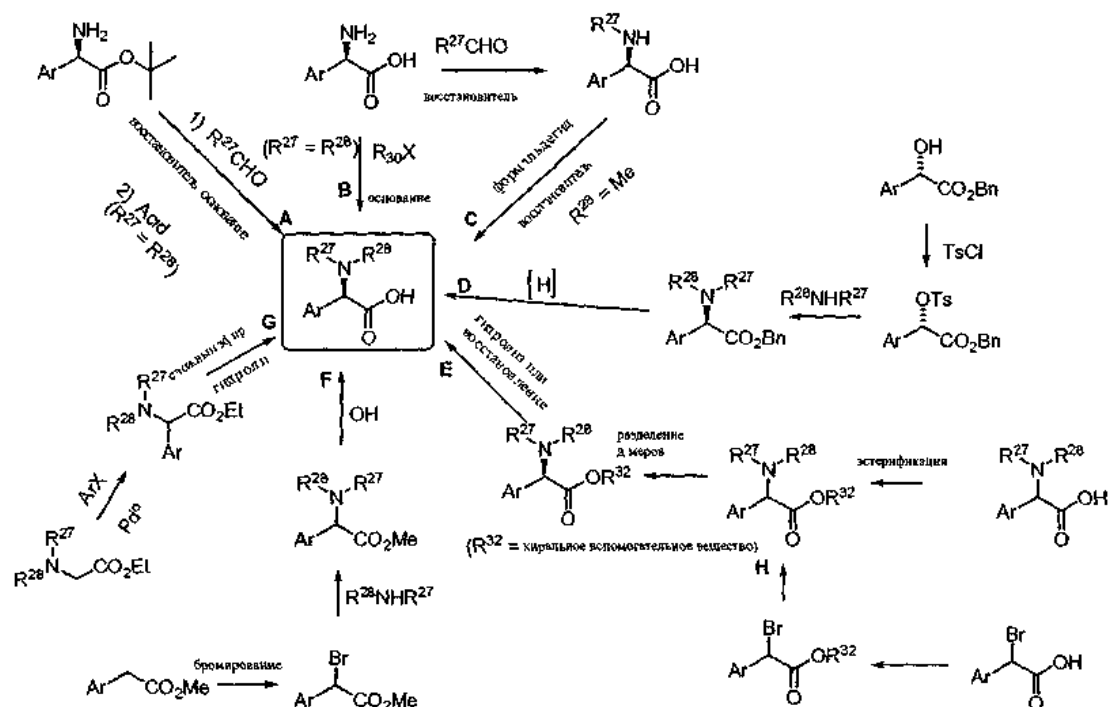


Схема 12. Ацилированные аминокислотные производные.

В другом воплощении по настоящему изобретению ацилированные фенилглициновые производные могут быть получены, как представлено ниже. Фенилглициновые производные, где карбоновую кислоту защищают в виде легко удаляемого эфира, могут быть ацилированы хлорангидридом кислоты в присутствии основания, такого как триэтиламин для обеспечения соответствующих амидов (направление А). Направление В демонстрирует ацилирование исходной фенилглициновой производной соответствующим хлорформиадом, в то время как направление С представляет взаимодействие с соответствующим изоцианатом или карбамоилхлоридом. С каждого из трех промежуточных соединений, показанных в направлениях А-С, может быть снята защита с помощью способов, известных среднему специалисту (например, обработка трет-бутилового эфира сильным основанием, таким как HCl или трифторуксусная кислота).

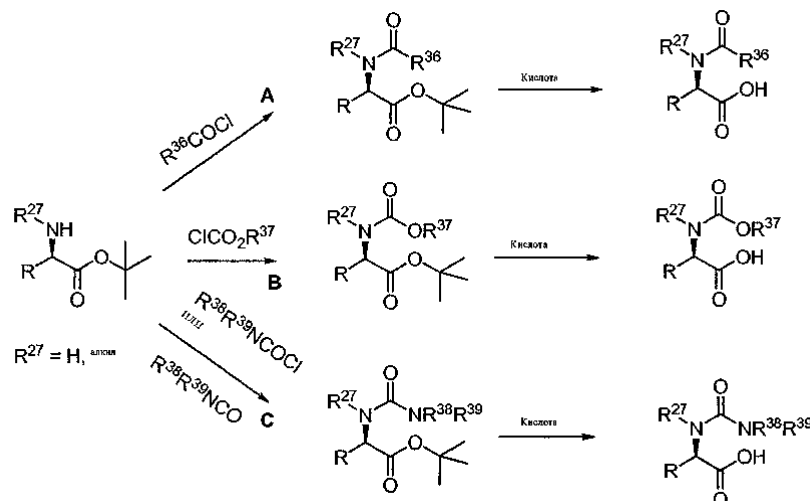
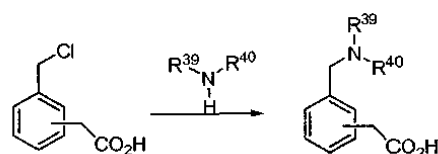


Схема 13.

Амино-замещенные фенилуксусные кислоты могут быть получены путем обработки хлорметилфенилуксусной кислоты избытком амина.



Условия анализа структуры.

Оценку чистоты и масс-спектр низкого разрешения проводят на Shimadzu LC system, связанной с Waters Micromass ZQ MS system. Следует отметить, что времена задержки могут незначительно меняться между устройствами. LC условия, применяемые для определения времени задержки (t_R) следующие.

Условие 1.

Колонка=Phenomenex-Luna 3.0×50 мм S10;

Начальный % B=0;

Конечный % B=100;

Градиент времени=2 мин;

Время окончания=3 мин;

Скорость потока=4 мл/мин;

Длина волны=220 нм;

Растворитель A=0.1% TFA в 10% смеси метанол/90% H₂O;

Растворитель B=0.1% TFA в 90% смеси метанол/10% H₂O.

Условие 2.

Колонка=Phenomenex-Luna 4.6×50 мм S10;

Начальный % B=0;

Конечный % B=100;

Градиент времени=2 мин;

Время окончания=3 мин;

Скорость потока=5 мл/мин;

Длина волны=220 нм;

Растворитель A=0.1% TFA в 10% смеси метанол/90% H₂O;

Растворитель B=0.1% TFA в 90% смеси метанол/10% H₂O.

Условие 3.

Колонка=HPLC XTERRA C18 3.0×50 мм S7;

Начальный % B=0;

Конечный % B=100;

Градиент времени=3 мин;

Время окончания=4 мин;

Скорость потока=4 мл/мин;

Длина волны=220 нм;

Растворитель A=0.1% TFA в 10% смеси метанол/90% H₂O;

Растворитель B=0.1% TFA в 90% смеси метанол/10% H₂O.

Условие M1.

Колонка: Luna 4.6×50 мм S10;

Начальный % B=0;

Конечный % B=100;

Градиент времени=3 мин;

Время окончания=4 мин;

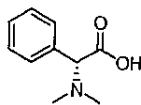
Скорость потока=4 мл/мин;

Растворитель A:=95% H₂O: 5% CH₃CN, 10 мм аммония ацетат;

Растворитель B:=5% H₂O: 95% CH₃CN; 10 мм аммония ацетат.

Синтез общих подвесок.

Подвеска-1.



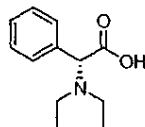
Суспензию 10% Pd/C (2.0 г) в метаноле (10 мл) добавляют к смеси (R)-2-фенилглицина (10 г, 66.2 ммоль), формальдегида (33 мл 37% вес в воде), 1 N раствора HCl (30 мл) и метанола (30 мл) и подвергают воздействию H₂ (60 пси) (1 пси=1 фунт на квадратный дюйм=0.069 бар) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют через диатомит (Целит®) и фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный сырой продукт перекристаллизовывают из изопропанола для обеспечения HCl соли подвески-1 в виде игл белого цвета (4.0 г). Оптическое вращение: -117.1° [c=9.95 мг/мл в H₂O; λ=589 нм].

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ=2.5 част./млн, 500 МГц): δ 7.43-7.34 (м, 5H), 4.14 (с, 1H), 2.43 (с, 6H).

LC (условие 1): t_R =0.25.

LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂: 180.10; Получено: 180.17; HRMS: Вычислено для [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂: 180.1025; Получено: 180.1017.

Подвеска-2.



NaBH₃CN (6.22 г, 94 ммоль) добавляют порциями в течение более нескольких минут к охлажденной (лед/вода) смеси (R)-2-фенилглицина (6.02 г, 39.8 ммоль) и MeOH (100 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 5 мин. По каплям добавляют ацетальдегид (10 мл) в течение более 10 мин и перемешивание продолжают при той же охлаждающей температуре в течение 45 мин и при температуре окружающей среды в течение ~6.5 ч. Реакционную смесь охлаждают повторно на бане воды со льдом, обрабатывают водой (3 мл) и затем гасят путем добавления по каплям концентрированной HCl в течение более ~45 мин пока значение pH смеси не станет равным ~1.5-2.0. Охлаждающую баню удаляют и перемешивание продолжают пока происходит добавление концентрированной HCl, для того чтобы поддержать значение pH смеси около 1.5-2.0. Реакционную смесь перемешивают в течение более ночи, фильтруют, чтобы удалить суспензию белого цвета и фильтрат концентрируют в вакууме. Сырой продукт перекристаллизовывают из этанола, что дает HCl соль подвески-2 в виде блестящего твердого вещества белого цвета в две порции (порция-1: 4.16 г; порция-2: 2.19 г).

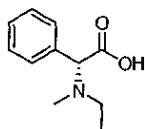
¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ=2.5 част./млн, 400 МГц): 10.44 (1.00, широкий с, 1H), 7.66 (м, 2H), 7.51 (м, 3H), 5.30 (с, 1H), 3.15 (широкий м, 2H), 2.98 (широкий м, 2H), 1.20 (видимый широкий с, 6H).

Порция-1: [α]²⁵ -102.21° (с=0.357, H₂O); порция-2: [α]²⁵ -99.7° (с=0.357, H₂O).

LC (условие 1): t_R=0.43 мин.

LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₁₂H₁₈NO₂: 208.13; Получено: 208.26.

Подвеска-3.



Ацетальдегид (5.0 мл, 89.1 ммоль) и суспензию 10% Pd/C (720 мг) в смеси метанол/H₂O (4 мл/1 мл) последовательно добавляют к охлажденной (-15°C) смеси (R)-2-фенилглицина (3.096 г, 20.48 ммоль), 1 N раствора HCl (30 мл) и метанола (40 мл). Охлаждающую баню удаляют и полученную реакцию смесь перемешивают атмосфере H₂ из баллона в течение 17 ч. Вводят дополнительное количество ацетальдегида (10 мл, 178.2 ммоль) и перемешивание продолжают в атмосфере H₂ в течение 24 ч [замечание: подачу H₂ возобновляют при необходимости в течение реакции]. Реакционную смесь фильтруют через диатомит (Целит®) и фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный сырой продукт перекристаллизовывают из изопропанола для обеспечения HCl соли (R)-2-(этиламино)-2-фенилуксусной кислоты в виде блестящего твердого вещества белого цвета (2.846 г).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ=2.5 част./млн, 400 МГц): δ 14.15 (широкий с, 1H), 9.55 (широкий с, 2H), 7.55-7.48 (м, 5H), 2.88 (широкий м, 1H), 2.73 (широкий м, 1H), 1.20 (видимый т, J=7.2, 3H).

LC (условие 1): t_R=0.39 мин; >95% индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂: 180.10; Получено: 180.18.

Суспензию 10% Pd/C (536 мг) в смеси метанол/H₂O (3 мл/1 мл) добавляют к смеси (R)-2-(этиламино)-2-фенилуксусной кислотой/HCl (1.492 г, 6.918 ммоль), формальдегида (20 мл 37% вес в воде), 1 N раствора HCl (20 мл) и метанола (23 мл). Реакционную смесь перемешивают атмосфере H₂ из баллона в течение ~72 ч, где подачу H₂ возобновляют при необходимости. Реакционную смесь фильтруют через диатомит (Целит®) и фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный сырой продукт перекристаллизовывают из изопропанола (50 мл) для обеспечения HCl соли подвески-3 в виде твердого вещества белого цвета (985 мг).

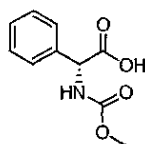
¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ=2.5 част./млн, 400 МГц): δ 10.48 (широкий с, 1H), 7.59-7.51 (м, 5H), 5.26 (с, 1H), 3.08 (видимый широкий с, 2H), 2.65 (широкий с, 3H), 1.24 (широкий м, 3H).

LC (условие 1): t_R=0.39 мин; >95% индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₁₁H₁₆NO₂: 194.12; Получено: 194.18.

HRMS: Вычислено для [M+H]⁺ C₁₁H₁₆NO₂: 194.1180; Получено: 194.1181.

Подвеска-4.



ClCO₂Me (3.2 мл, 41.4 ммоль) по каплям добавляют к охлажденному (лед/вода) ТГФ (410 мл) полураствору (R)-трет-бутил-2-амино-2-фенилацетат/HCl (9.877 г, 40.52 ммоль) и диизопропилэтиламина

(14.2 мл, 81.52 ммоль) в течение более 6 мин и полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 5.5 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток распределяют между водой (100 мл) и этилацетат (200 мл). Органический слой промывают 1 N раствором HCl (25 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл), сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное бесцветное масло растирают в порошок с гексаном, фильтруют и промывают гексаном (100 мл) для обеспечения (R)-трет-бутил-2-(метоксикарбониламино)-2-фенилацетата в виде твердого вещества белого цвета (7.7 г).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): 7.98 (д, $J=8.0$, 1H), 7.37-7.29 (м, 5H), 5.09 (д, $J=8$, 1H), 3.56 (с, 3H), 1.33 (с, 9H).

LC (условие 1): $t_R=1.53$ мин; ~90% индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$: 288.12; Получено: 288.15.

Трифторуксусную кислоту (16 мл) по каплям добавляют к охлажденному (лед/вода) CH_2Cl_2 (160 мл) раствору указанного выше продукта в течение более 7 мин, охлаждающую баню удаляют и полученную реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч. Так как снятие защиты еще не завершено, вводят дополнительное количество трифторуксусной кислоты (1.0 мл) и перемешивание продолжают в течение еще 2 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и полученное маслянистый остаток обрабатывают диэтиловым эфиром (15 мл) и гексаном (12 мл) для обеспечения осадка. Осадок фильтруют и промывают смесью диэтиловый эфир/гексан (~1:3 соотношение; 30 мл) и сушат в вакууме для обеспечения подвески-4 в виде пушистого твердого вещества белого цвета (5.57 г).

Оптическое вращение: -176.9° [$c=3.7$ мг/мл в H_2O ; $\lambda=589$ нм].

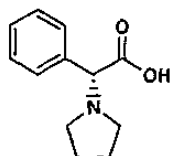
^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): δ 12.84 (широкий с, 1H), 7.96 (д, $J=8.3$, 1H), 7.41-7.29 (м, 5H), 5.14 (д, $J=8.3$, 1H), 3.55 (с, 3H).

LC (условие 1): $t_R=1.01$ мин; >95% индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$: 210.08; Получено: 210.17.

HRMS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$: 210.0766; Получено: 210.0756.

Подвеска-5.



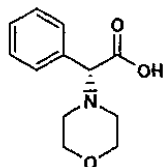
Смесь (R)-2-фенилглицина (1.0 г, 6.62 ммоль), 1,4-дибромбутана (1.57 г, 7.27 ммоль) и Na_2CO_3 (2.10 г, 19.8 ммоль) в этаноле (40 мл) нагревают при температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в этаноле и подкисляют 1 N раствором HCl до значения pH, равного 3-4 и летучий компонент удаляют в вакууме. Полученный сырой продукт очищают с помощью HPLC с обращенной фазой (вода/метанол/трифторуксусная кислота) для обеспечения соли трифторуксусной кислоты подвески-5 в виде полувязкой пены белого цвета (1.0 г).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$, 500 МГц): δ 10.68 (широкий с, 1H), 7.51 (м, 5H), 5.23 (с, 1H), 3.34 (видимый широкий с, 2H), 3.05 (видимый широкий с, 2H), 1.95 (видимый широкий с, 4H).

$t_R=0.30$ мин (условие 1); >98% индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$: 206.12; Получено: 206.25.

Подвеска-6.



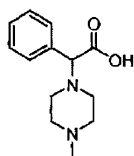
Соль трифторуксусной кислоты подвески-6 синтезируют из (R)-2-фенилглицина и 1-бром-2-(2-бромтокси)этана путем, используя способа получения подвески-5.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$, 500 МГц): δ 12.20 (широкий с, 1H), 7.50 (м, 5H), 4.92 (с, 1H), 3.78 (видимый широкий с, 4H), 3.08 (видимый широкий с, 2H), 2.81 (видимый широкий с, 2H).

$t_R=0.32$ мин (условие 1); >98%.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 222.11; Получено: 222.20; HRMS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 222.1130; Получено: 222.1121.

Подвеска-7.



подвеска 7a: энантиомер-1
подвеска 7b: энантиомер-2

Раствор CH_2Cl_2 (200 мл) п-толуолсульфонилхлорида (8.65 г, 45.4 ммоль) по каплям добавляют к охлажденному (-5°C) CH_2Cl_2 (200 мл) раствору (S)-бензил-2-гидрокси-2-фенилацетата (10.0 г, 41.3 ммоль), триэтиламина (5.75 мл, 41.3 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0.504 г, 4.13 ммоль), пока значение температуры поддерживается температурой между -5 и 0°C . Реакционную смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 9 ч и затем выдерживают в холодильнике (-25°C) в течение 14 ч. Ей дают возможность нагреться до температуры окружающей среды и промывают водой (200 мл), 1 N раствором HCl (100 мл) и рассолом (100 мл), сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме для обеспечения бензил-2-фенил-2-(тозилокси)ацетата в виде вязкого масла, которое застывает при стоянии (16.5 г). Хиральную чистоту продукта не контролируют и этот продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5$, 500 МГц): δ 7.78 (д, $J=8.6$, 2H), 7.43-7.29 (м, 10H), 7.20 (м, 2H), 6.12 (с, 1H), 5.16 (д, $J=12.5$, 1H), 5.10 (д, $J=12.5$, 1H), 2.39 (с, 3H).

$t_R=3.00$ (условие 3); $>90\%$ индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ONaO}_5\text{S}$: 419.09; Получено: 419.04.

ТГФ (75 мл) раствор бензил-2-фенил-2-(тозилокси)ацетата (6.0 г, 15.1 ммоль), 1-метилпиперазина (3.36 мл, 30.3 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (13.2 мл, 75.8 ммоль) нагревают при температуре 65°C в течение 7 ч. Реакционной смеси дают возможность остыть до температуры окружающей среды и летучий компонент удаляют в вакууме. Остаток распределяют между этилацетатом и водой и органический слой промывают водой и рассолом, сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат) для обеспечения бензил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-фенилацетата в виде вязкого масла оранжево-коричневого цвета (4.56 г). Хиральный HPLC анализ (Chiralcel OD-H) показывает, что образец представляет собой смесь энантиомеров с соотношением от 38.2 до 58.7. Разделение энантиомеров осуществляют следующим образом: продукт растворяют в 120 мл раствора этанол/гептан (1:1) и впрыскивают (5 мл/впрыск) на хиральную HPLC колонку (Chiralcel OJ, 5 см ID×50 см L, 20 мкм), элюируя смесью 85:15 гептан/этанол при скорости потока 75 мл/мин и контролируют при 220 нм. Энантиомер-1 (1.474 г) и энантиомер-2 (2.2149 г) извлекают в виде вязкого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3 , $\delta=7.26$, 500 МГц): 7.44-7.40 (м, 2H), 7.33-7.24 (м, 6H), 7.21-7.16 (м, 2H), 5.13 (д, $J=12.5$, 1H), 5.08 (д, $J=12.5$, 1H), 4.02 (с, 1H), 2.65-2.38 (видимый широкий с, 8H), 2.25 (с, 3H).

$t_R=2.10$ (условие 3); $>98\%$ индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 325.19; Получено: 325.20.

Метанольный раствор (10 мл) любого энантиомера бензил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-фенилацетата (1.0 г, 3.1 ммоль) добавляют к суспензии 10% Pd/C (120 мг) в метаноле (5.0 мл). Реакционную смесь подвергают воздействию водорода из баллона при тщательном контроле в течение <50 мин. Сразу после завершения реакции катализатор фильтруют через диатомит (Целит®) и фильтрат концентрируют в вакууме для обеспечения подвески-7, загрязненной фенилуксусной кислотой в виде пены рыжего цвета (867.6 мг; масса имеет значение выше теоретического выхода). Продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

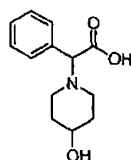
^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5$, 500 МГц): δ 7.44-7.37 (м, 2H), 7.37-7.24 (м, 3H), 3.92 (с, 1H), 2.63-2.48 (видимый, уширенный, 2H), 2.48-2.32 (м, 6H), 2.19 (с, 3H).

$t_R=0.31$ (условие 2); $>90\%$ индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$: 235.14; Получено: 235.15; HRMS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$: 235.1447; Получено: 235.1440.

Синтез подвески-8 и подвески-9 проводят в соответствии с синтезом подвески-1 путем, используя соответствующих аминов для стадии замещения SN_2 (т.е., 4-гидрокси-1-пиперидин для подвески-8 и (S)-3-фторпирролидин для подвески-9) и изменяют условия для разделения соответствующих стереоизомерных промежуточных соединений, как описано ниже.

Подвеска-8.



8a: энантиомер-1

8b: энантиомер-2

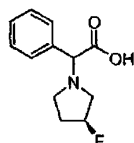
Энантиомерное разделение промежуточного бензил-2-(4-гидрокси-1-пиперидин-1-ил)-2-фенилацетата осуществляют путем применения следующих условий: соединение (500 мг) растворяют в смеси этанол/гептан (5 мл/45 мл). Полученный раствор впрыскивают (5 мл/впрыск) на хиральную HPLC колонку (Chiralcel OJ, 2 см ID×25 см L, 10 мкм), элюируя смесью 80:20 гептан/этанол при скорости потока 10 мл/мин, контролируют при 220 нм, для обеспечения 186.3 мг энантиомера-1 и 209.1 мг энантиомера-2 в виде вязких масел светло-желтого цвета. Указанный бензиловый эфир гидрогенолизуют в соответствии с методикой получения подвески-7, что обеспечивает подвеску-8.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5$, 500 МГц): 7.40 (д, $J=7$, 2H), 7.28-7.20 (м, 3H), 3.78 (с, 1H), 3.46 (м, 1H), 2.93 (м, 1H), 2.62 (м, 1H), 2.20 (м, 2H), 1.70 (м, 2H), 1.42 (м, 2H).

$t_R=0.28$ (состояние 2); >98% индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 236.13; Получено: 236.07; HRMS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 236.1287; Получено: 236.1283.

Подвеска-9.



9a: энантиомер-1

9b: энантиомер-2

Диастереомерное разделение промежуточного бензил-2-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)-2-фенилацетата осуществляют путем применения следующих условий: эфир (220 мг) разделяют на хиральной HPLC колонке (Chiracel OJ-H, 0.46 см ID×25 см L, 5 мкм), элюируя смесью 95% CO_2 /5% метанол с 0.1% трифторуксусной кислотой, при давлении 10 бар, 70 мл/мин скорости потока и температуре 35°C. HPLC элюат для соответствующих стереоизомеров концентрируют, остаток растворяют в CH_2Cl_2 (20 мл) и промывают в водной среде (10 мл воды + 1 мл насыщенного раствора NaHCO_3). Органическую фазу сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме для обеспечения 92.5 мг фракции-1 и 59.6 мг фракции-2. Указанные бензиловые эфиры гидрогенолизуют в соответствии с методикой получения подвески 7, чтобы получить подвески-9a и 9b. Подвеска-9a (диастереомер-1; образец представляет собой соль трифторуксусной кислоты как результат очистки на HPLC с обращенной фазой, используя смесь H_2O /метанол/TFA растворитель).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5$, 400 МГц): 7.55-7.48 (м, 5H), 5.38 (д из м, $J=53.7$, 1H), 5.09 (широкий с, 1H), 3.84-2.82 (широкий м, 4H), 2.31-2.09 (м, 2H).

$t_R=0.42$ (состояние 1); >95% индекс гомогенности.

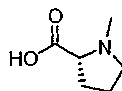
LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$: 224.11; Получено: 224.14; Подвеска-9b (диастереомер-2):

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5$, 400 МГц): 7.43-7.21 (м, 5H), 5.19 (дм, $J=55.9$, 1H), 3.97 (с, 1H), 2.95-2.43 (м, 4H), 2.19-1.78 (м, 2H).

$t_R=0.44$ (состояние 1).

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$: 224.11; Получено: 224.14.

Подвеска-10.



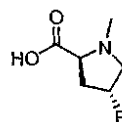
К раствору D-пролина (2.0 г, 17 ммоль) и формальдегида (2.0 мл 37% вес в H_2O) в метаноле (15 мл) добавляют суспензию 10% Pd/C (500 мг) в метаноле (5 мл). Смесь перемешивают в атмосфере водорода из баллона в течение 23 ч. Реакционную смесь фильтруют через диатомит (Целит®) и концентрируют в вакууме для обеспечения подвески-10 в виде твердого вещества грязно-белого цвета (2.15 г).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5$, 500 МГц): 3.42 (м, 1H), 3.37 (дд, $J=9.4$, 6.1, 1H), 2.85-2.78 (м, 1H), 2.66 (с, 3H), 2.21-2.13 (м, 1H), 1.93-1.84 (м, 2H), 1.75-1.66 (м, 1H).

$t_R=0.28$ (условие 2); >98% индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 130.09; Получено: 129.96.

Подвеска-11.



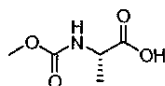
Смесь (2S,4R)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (0.50 г, 3.8 ммоль), формальдегида (0.5 мл 37 вес.% в H_2O), 12 N раствора HCl (0.25 мл) и 10% Pd/C (50 мг) в метаноле (20 мл) перемешивают в атмосфере водорода из баллона в течение 19 ч. Реакционную смесь фильтруют через диатомит (Целит®) и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из изопропанола для обеспечения HCl соли подвески-11 в виде твердого вещества белого цвета (337.7 мг).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5$, 500 МГц): 5.39 (дм, $J=53.7$, 1H), 4.30 (м, 1H), 3.90 (ддд, $J=31.5$, 13.5, 4.5, 1H), 3.33 (дд, $J=25.6$, 13.4, 1H), 2.85 (с, 3H), 2.60-2.51 (м, 1H), 2.39-2.26 (м, 1H).

$t_R=0.28$ (условие 2); >98% индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{FNO}_2$: 148.08; Получено: 148.06.

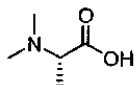
Подвеска-12.



L-Аланин (2.0 г, 22.5 ммоль) растворяют в 10% водным раствором карбоната натрия (50 мл) и к нему добавляют ТГФ (50 мл) раствор метилхлорформиата (4.0 мл). Реакционную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 4.5 ч и концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество белого цвета растворяют в воде и подкисляют 1 N раствором HCl до значения pH, равного ~2-3. Полученные растворы экстрагируют этилацетатом (3×100 мл) и объединенную органическую фазу сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме для обеспечения бесцветного масла (2.58 г). 500 мг указанного продукта очищают с помощью HPLC с обращенной фазой (H₂O/метанол/трифторуксусная кислота) для обеспечения 150 мг подвески-12 в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ=2.5, 500 МГц): 7.44 (д, J=7.3, 0.8H), 7.10 (широкий с, 0.2H), 3.97 (м, 1H), 3.53 (с, 3H), 1.25 (д, J=7.3, 3H).

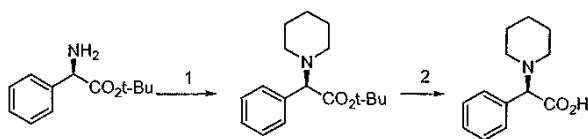
Подвеска-13.



Смесь L-аланина (2.5 г, 28 ммоль), формальдегида (8.4 г, 37 вес.%), 1 N раствора HCl (30 мл) и 10% Pd/C (500 мг) в метаноле (30 мл) перемешивают в атмосфере водорода (50 пси) в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтруют через диатомит (Целит®) и фильтрат концентрируют в вакууме для обеспечения HCl соли подвески-13 в виде масла, которое застывает при стоянии в вакууме (4.4 г; масса имеет значение выше теоретического выхода). Продукт используют без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ=2.5, 500 МГц): δ 12.1 (широкий с, 1H), 4.06 (кв., J=7.4, 1H), 2.76 (с, 6H), 1.46 (д, J=7.3, 3H).

Подвеска-14.



Подвеска-14

Стадия 1.

Смесь (R)-(-)-D-фенилглицина трет-бутилового эфира (3.00 г, 12.3 ммоль), NaBH₃CN (0.773 г, 12.3 ммоль), KOH (0.690 г, 12.3 ммоль) и уксусной кислоты (0.352 мл, 6.15 ммоль) перемешивают в метаноле при температуре 0°C. К смеси добавляют по каплям глutarовый диальдегид (2.23 мл, 12.3 ммоль) в течение более 5 мин. Реакционную смесь перемешивают, чтобы дать ей возможность нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжают при той же самой температуре в течение 16 ч. Растворитель впоследствии удаляют и остаток распределяют с 10% водным раствором NaOH и этилацетатом. Органическую фазу отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют досуха для обеспечения прозрачного масла. Указанный продукт очищают с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (Primesphere C-18, 30×100 мм; CH₃CN-H₂O-0.1% трифторуксусная кислота), что дает промежуточный эфир (2.70 г, 56%) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.53-7.44 (м, 3H), 7.40-7.37 (м, 2H), 3.87 (д, J=10.9 Гц, 1H), 3.59 (д, J=10.9 Гц, 1H), 2.99 (т, J=11.2 Гц, 1H), 2.59 (т, J=11.4 Гц, 1H), 2.07-2.02 (м, 2H), 1.82 (д, J=1.82 Гц, 3H), 1.40 (с, 9H).

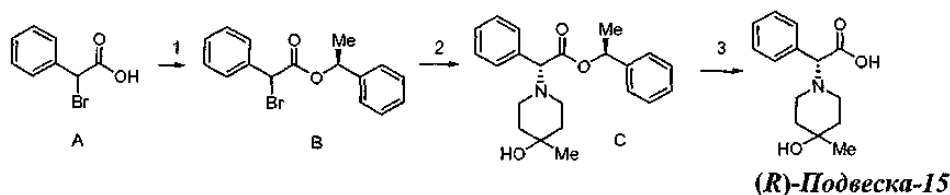
LC/MS: Вычислено для C₁₇H₂₅NO₂: 275; Получено: 276 (M+H)⁺.

Стадия 2.

К перемешиваемому раствору промежуточного эфира (1.12 г, 2.88 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (3 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 4 ч и затем ее концентрируют досуха, что дает масло светло-желтого цвета. Масло очищают, используя препаративную HPLC с обращенной фазой (Primesphere C-18, 30×100 мм; CH₃CN-H₂O-0.1% трифторуксусная кислота). Подходящие фракции объединяют и концентрируют досуха в вакууме. Остаток затем растворяют в минимальном количестве метанола и используют MCX LP экстракционные картриджи (2×6 г). Картриджи промывают метанолом (40 мл) и затем требуемое соединение элюируют, используя 2M раствор аммиака в метаноле (50 мл). Продукт, содержащий фракции объединяют, концентрируют и остаток помещают в воду. Лиофилизация данного раствора обеспечивает указанное в заголовке соединение (0.492 г, 78%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7.50 (с, 5H), 5.13 (с, 1H), 3.09 (широкий с, 2H), 2.92-2.89 (м, 2H), 1.74 (м, 4H), 1.48 (широкий с, 2H).

LC/MS: Вычислено для $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; Получено: 220 (M+H)⁺.
Подвеска-15.



Стадия 1. (S)-1-Фенилэтил-2-бром-2-фенилацетат.

К смеси α-бромфенилуксусной кислоты (10.75 г, 0.050 моль), (S)-(-)-1-фенилэтанола (7.94 г, 0.065 моль) и DMAP (0.61 г, 5.0 ммоль) в сухом дихлорметане (100 мл) добавляют твердый EDCI (12.46 г, 0.065 моль) все одновременно. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч и затем его разбавляют этилацетатом, промывают (H₂O×2, рассол), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют, что дает масло бледно-желтого цвета. Флэш-хроматография (SiO₂/гексан-этилацетат, 4:1) данного масла обеспечивает указанное в заголовке соединение (11.64 г, 73%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.53-7.17 (м, 10H), 5.95 (кв., J=6.6 Гц, 0.5H), 5.94 (кв., J=6.6 Гц, 0.5H), 5.41 (с, 0.5H), 5.39 (с, 0.5H), 1.58 (д, J=6.6 Гц, 1.5H), 1.51 (д, J=6.6 Гц, 1.5H).

Стадия 2. (S)-1-Фенилэтил-(R)-2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-2-фенилацетат.

К раствору (S)-1-фенилэтил-2-бром-2-фенилацетата (0.464 г, 1.45 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляют триэтиламин (0.61 мл, 4.35 ммоль), а затем иодид тетрабутиламмония (0.215 г, 0.58 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин и затем добавляют раствор 4-метил-4-гидроксипиперидина (0.251 г, 2.18 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивают в течение часа при комнатной температуре и затем ее нагревают при температуре 55-60°C (температура масляной бани) в течение 4 ч. Охлажденную затем реакционную смесь разбавляют этилацетатом (30 мл), промывают (H₂O×2, рассол), сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (0-60% смесь этилацетат-гексан) для обеспечения первого (S,R)-изомера указанного в заголовке соединения (0.306 г, 60%) в виде твердого вещества белого цвета и затем соответствующего (S,S)-изомера (0.120 г, 23%), также в виде твердого вещества белого цвета.

(S,R)-изомер:

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7.51-7.45 (м, 2H), 7.41-7.25 (м, 8H), 5.85 (кв., J=6.6 Гц, 1H), 4.05 (с, 1H), 2.56-2.45 (м, 2H), 2.41-2.29 (м, 2H), 1.71-1.49 (м, 4H), 1.38 (д, J=6.6 Гц, 3H), 1.18 (с, 3H).

LCMS: Вычислено для C₂₂H₂₇NO₃: 353; Получено: 354 (M+H)⁺.

(S,S)-изомер:

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7.41-7.30 (м, 5H), 7.20-7.14 (м, 3H), 7.06-7.00 (м, 2H), 5.85 (кв., J=6.6 Гц, 1H), 4.06 (с, 1H), 2.70-2.60 (м, 1H), 2.51 (дт, J=6.6, 3.3 Гц, 1H), 2.44-2.31 (м, 2H), 1.75-1.65 (м, 1H), 1.65-1.54 (м, 3H), 1.50 (д, J=6.8 Гц, 3H), 1.20 (с, 3H).

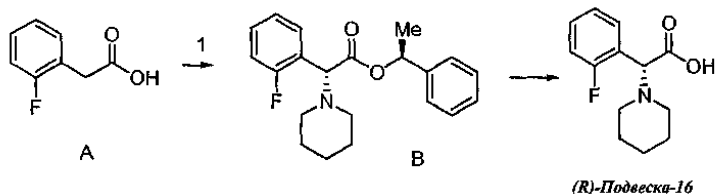
LCMS: Вычислено для C₂₂H₂₇NO₃: 353; Получено: 354 (M+H)⁺.

Стадия 3. (R)-2-(4-Гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-2-фенилуксусная кислота.

К раствору (S)-1-фенилэтил-(R)-2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-2-фенилацетата (0.185 г, 0.52 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества впоследствии удаляют в вакууме и остаток очищают с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (Primesphere C-18, 20×100 мм; CH₃CN-H₂O-0.1% трифторуксусная кислота), что дает указанное в заголовке соединение (в виде соли трифторуксусной кислоты) в виде твердого вещества бледно-голубоватого цвета (0.128 г, 98%).

LCMS: Вычислено для C₁₄H₁₉NO₃: 249; Получено: 250 (M+H)⁺.

Подвеска-16.



Стадия 1. (S)-1-Фенилэтил-2-(2-фторфенил)ацетат.

Смесь 2-фторфенилуксусной кислоты (5.45 г, 35.4 ммоль), (S)-1-фенилэтанола (5.62 г, 46.0 ммоль), EDCI (8.82 г, 46.0 ммоль) и DMAP (0.561 г, 4.60 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем растворитель концентрируют и остаток распределяют в смеси H₂O-этилацетат. Фазы разделяют и водный слой снова экстрагируют этилацетатом (2×). Объединенные орга-

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.32-7.23 (м, 7H), 7.10-7.04 (м, 2), 5.85 (кв., J=6.5 Гц, 1H), 3.71 (с, 2H), 1.48 (д, J=6.5 Гц, 3H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.32-7.23 (м, 7H), 7.10-7.04 (м, 2), 5.85 (кв., J=6.5 Гц, 1H), 3.71 (с, 2H), 1.48 (д, J=6.5 Гц, 3H).

К раствору (S)-1-фенилэтил-2-(2-фторфенил)ацетата (5.00 г, 19.4 ммоль) в ТГФ (1200 мл) при тем-

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.52 (ддд, J=9.4, 7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.33-7.40 (м, 1), 7.23-7.23 (м, 4H), 7.02-7.23 (м, 4H), 5.86 (кв., J=6.6 Гц, 1H), 4.45 (с, 1H), 2.39-2.45 (м, 4H), 1.52-1.58 (м, 4H), 1.40-1.42 (м, 1H), 1.38 (д, J=6.6 Гц, 3H).

Стадия 3. (R)-2-(2-Фторфенил)-2-(пиперидин-1-ил)уксусная кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.65 (длд, J=9.1, 7.6, 1.5 Гц, 1H), 7.47-7.53 (м, 1H), 7.21-7.30 (м, 2H), 3.07-3.13 (м, 4H), 1.84 (широкий с, 4H), 1.62 (широкий с, 2H).

Подвеска-17.



К раствору (S)-1-фенилэтил-2-бром-2-фенилацетата (1.50 г, 4.70 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляют триэтиламин (1.31 мл, 9.42 ммоль), а затем иодид тетрабутиламмония (0.347 г, 0.94 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин и затем добавляют раствор 4-фенил-4-гидроксипиперидина (1.00 г, 5.64 ммоль) в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивают в течение 16 ч и затем ее разбавляют этилацетатом (100 мл), промывают ($\text{H}_2\text{O} \times 2$, рассол), сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают на колонке с силикагелем (0-60% смесь этилацетат-гексан) для обеспечения приблизительно 2:1 смеси диастереомеров, как оценивают с помощью ^1H ЯМР. Разделение указанных изомеров проводят, используя сверхкритическую жидкостную хроматографию (Chiralcel OJ-H, 30 $\times$ 250 мм; 20% этанол в CO_2 при температуре 35 $^\circ\text{C}$), что дает первый (R)-изомер указанного в заголовке соединения (0.534 г, 27%) в виде масла желтого цвета и затем соответствующий (S)-изомер (0.271 г, 14%), также в виде масла желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.55-7.47 (м, 4H), 7.44-7.25 (м, 10H), 7.25-7.17 (м, 1H), 5.88 (кв., J=6.6 Гц, 1H), 4.12 (с, 1H), 2.82-2.72 (м, 1H), 2.64 (дт, J=11.1, 2.5 Гц, 1H), 2.58-2.52 (м, 1H), 2.40 (дт, J=11.1, 2.5 Гц, 1H), 2.20 (дт, J=12.1, 4.6 Гц, 1H), 2.10 (дт, J=12.1, 4.6 Гц, 1H), 1.72-1.57 (м, 2H), 1.53 (д, J=6.5 Гц, 3H).

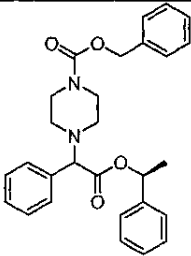
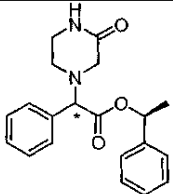
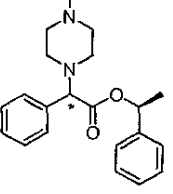
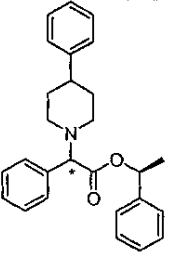
(S,S)-изомер:

- 36 -

4H), 7.08-7.00 (м, 2H), 5.88 (кв., $J=6.6$ Гц, 1H), 4.12 (с, 1H), 2.95-2.85 (м, 1H), 2.68 (дт, $J=11.1$, 2.5 Гц, 1H), 2.57-2.52 (м, 1H), 2.42 (дт, $J=11.1$, 2.5 Гц, 1H), 2.25 (дт, $J=12.1$, 4.6 Гц, 1H), 2.12 (дт, $J=12.1$, 4.6 Гц, 1H), 1.73 (дд, $J=13.6$, 3.0 Гц, 1H), 1.64 (дд, $J=13.6$, 3.0 Гц, 1H), 1.40 (д, $J=6.6$ Гц, 3H).

LCMS: Вычислено для $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; Получено: 416 (M+H)⁺.

Следующие эфиры получают аналогичным образом, применяя методику, представленную в стадии 1 при синтезе подвески-17.

Промежуточное соединение-17a		Диастереомер 1: ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ част. на млн. 1.36 (д, $J = 6.41$ Гц, 3H) 2.23-2.51 (м, 4H) 3.35 (с, 4H) 4.25 (с, 1H) 5.05 (с, 2H) 5.82 (д, $J = 6.71$ Гц, 1H) 7.15-7.52 (м, 15H). LCMS: Вычислено для: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458.55; Получено: 459.44 (M+H) ⁺ .
		Диастереомер 2: ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ част. на млн. 1.45 (д, $J = 6.71$ Гц, 3H) 2.27 - 2.44 (м, 4H) 3.39 (с, 4H) 4.23 (с, 1H) 5.06 (с, 2H) 5.83 (д, $J = 6.71$ Гц, 1H) 7.12 (дд, $J = 6.41$, 3.05 Гц, 2H) 7.19-7.27 (м, 3H) 7.27 - 7.44 (м, 10H). LCMS: Вычислено для: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458.55; Получено: 459.44 (M+H) ⁺ .
Промежуточное соединение -17b		Диастереомер 1: $t_R = 11.76$ минут (Условие II); LCMS: Вычислено для: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338.4 Получено: 339.39 (M+H) ⁺ ; Диастереомер 2: $t_R = 10.05$ минут (Условие II); LCMS: Вычислено для: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338.4; Получено: 339.39 (M+H) ⁺ .
Промежуточное соединение -17c		Диастереомер 1: $t_R = 4.55$ минут (Условие I); LCMS: Вычислено для: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338.44 Получено: 339.45 (M+H) ⁺ ; Диастереомер 2: $t_R = 6.00$ минут (Условие I); LCMS: Вычислено для: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338.44 Получено: 339.45 (M+H) ⁺ .
Промежуточное соединение -17d		Диастереомер 1: $t_R = 7.19$ минут (Условие I); LCMS: Вычислено для: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399.52 Получено: 400.48 (M+H) ⁺ ; Диастереомер 2: $t_R = 9.76$ минут (Условие I); LCMS: Вычислено для: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399.52 Получено: 400.48 (M+H) ⁺ .

Хиральные SFC условия для определения t_R для промежуточных соединений 17b-17d.
Условие 1.

Колонка: Chiralpak AD-H Колонка, 4.6×250 мм, 5 мкм;

Растворители: 90% CO₂-10% метанол с 0.1% DEA;

Температура: 35°C;

Давление: 150 бар;

Скорость потока: 2.0 мл/мин;

УФ-контролирование @ 220 нм;

Впрыск: 1.0 мг/3 мл метанол.

Условие 2.

Колонка: Chiralcel OD-H Колонка, 4.6×250 мм, 5 м;

Растворители: 90% CO₂-10% метанол с 0.1% DEA;

Температура: 35°C;

Давление: 150 бар;

Скорость потока: 2.0 мл/мин;

УФ-контролирование @ 220 нм;

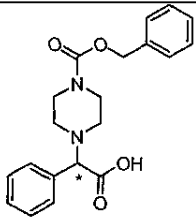
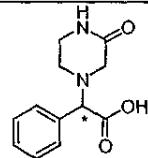
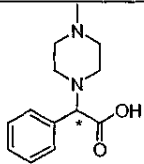
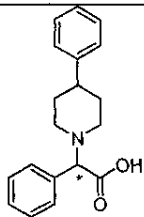
Впрыск: 1.0 мг/мл метанол.

Стадия 2. (R)-2-(4-Гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-2-фенилуксусная кислота.

К раствору (S)-1-фенилэтил-(R)-2-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-2-фенилацетата (0.350 г, 0.84 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества впоследствии удаляют в вакууме и остаток очищают с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (Primesphere C-18, 20×100 мм; CH₃CN-H₂O-0.1% трифторуксусная кислота), что дает указанное в заголовке соединение (в виде соли трифторуксусной кислоты) в виде твердого вещества белого цвета (0.230 г, 88%).

LCMS: Вычислено для C₁₉H₂₁NO₃: 311; Получено: 312 (M+H)⁺.

Следующие карбоновые кислоты получают аналогичным образом.

Подвеска-17a		t _R = 2.21 (Условие II); ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ част. на млн. 2.20 - 2.35 (м, 2H) 2.34 - 2.47 (м, 2H) 3.37 (с, 4H) 3.71 (с, 1H) 5.06 (с, 2H) 7.06 - 7.53 (м, 10H). LCMS: Вычислено для: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ 354.40; Получено: 355.38 (M+H) ⁺ .
Подвеска-17b		t _R = 0.27 (Условие III); LCMS: Вычислено для: C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ 234.25; Получено: 235.22 (M+H) ⁺ .
Подвеска-17c		t _R = 0.48 (Условие II); LCMS: Вычислено для: C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ 234.29; Получено: 235.31 (M+H) ⁺ .
Подвеска-17d		t _R = 2.21 (Условие I); LCMS: Вычислено для: C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ 295.38; Получено: 296.33 (M+H) ⁺ .

LCMS условия для определения времени задержки для подвесок 17a-17d.

Условие 1.

Колонка: Phenomenex-Luna 4.6×50 мм S10;

Начальный % B=0;

Конечный % B=100;

Градиент времени=4 мин;

Скорость потока=4 мл/мин;

Длина волны=220;

Растворитель A=10% метанол - 90% H₂O - 0.1% трифторуксусная кислота;

Растворитель B=90% метанол - 10% H₂O - 0.1% трифторуксусная кислота.

Условие 2.

Колонка: Waters-Sunfire 4.6×50 мм S5;

Начальный % B=0;

Конечный % B=100;

Градиент времени=2 мин;

Скорость потока=4 мл/мин;

Длина волны=220;

Растворитель А=10% метанол - 90% H₂O - 0.1% трифторуксусная кислота;

Растворитель В=90% метанол - 10% H₂O - 0.1% трифторуксусная кислота.

Условие 3.

Колонка: Phenomenex 10ja 3.0×50 мм;

Начальный % В=0;

Конечный % В=100;

Градиент времени=2 мин;

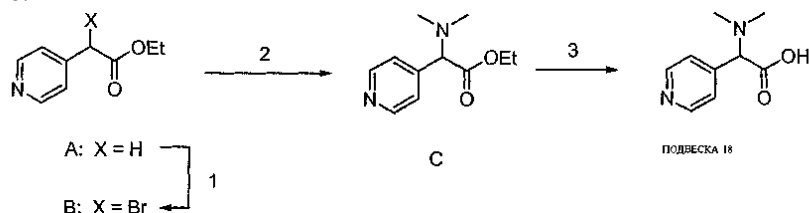
Скорость потока=4 мл/мин;

Длина волны=220;

Растворитель А=10% метанол - 90% H₂O - 0.1% трифторуксусная кислота;

Растворитель В=90% метанол - 10% H₂O - 0.1% трифторуксусная кислота.

Подвеска-18.



Стадия 1. (R,S)-Этил-2-(4-пиридил)-2-бромацетат.

К раствору этил-4-пиридацетата (1.00 г, 6.05 ммоль) в сухом ТГФ (150 мл) при температуре 0°C в атмосфере аргона добавляют DBU (0.99 мл, 6.66 ммоль). Реакционной смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры в течение более 30 мин и затем ее охлаждают до температуры -78°C. К смеси добавляют CBr₄ (2.21 г, 6.66 ммоль) и перемешивание продолжают при температуре -78°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NH₄Cl и фазы разделяют. Органическую фазу промывают (рассол), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло желтого цвета сразу очищают с помощью флэш-хроматографии (SiO₂/гексан-этилацетат, 1:1) для обеспечения указанного в заголовке соединения (1.40 г, 95%) в виде до некоторой степени нестабильного масла желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.62 (дд, J=4.6, 1.8 Гц, 2H), 7.45 (дд, J=4.6, 1.8 Гц, 2H), 5.24 (с, 1H), 4.21-4.29 (м, 2H), 1.28 (т, J=7.1 Гц, 3H).

LCMS: Вычислено для C₉H₁₀BrNO₂: 242, 244; Получено: 243, 245 (M+H)⁺.

Стадия 2. (R,S)-Этил-2-(4-пиридил)-2-(N,N-диметиламино)ацетат.

К раствору (R,S)-этил-2-(4-пиридил)-2-бромацетата (1.40 г, 8.48 ммоль) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре добавляют диметиламин (2 М раствор в ТГФ, 8.5 мл, 17.0 ммоль). После завершения реакции (как оценивают с помощью тех) летучие вещества удаляют в вакууме и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (Biotage, 40+M SiO₂ колонка; 50-100% смесь этилацетат-гексан) для обеспечения указанного в заголовке соединения (0.539 г, 31%) в виде масла светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.58 (д, J=6.0 Гц, 2H), 7.36 (д, J=6.0 Гц, 2H), 4.17 (м, 2H), 3.92 (с, 1H), 2.27 (с, 6H), 1.22 (т, J=7.0 Гц).

LCMS: Вычислено для C₁₁H₁₆N₂O₂: 208; Получено: 209 (M+H)⁺.

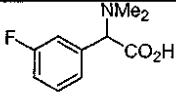
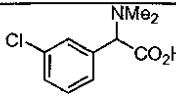
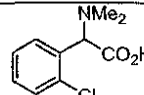
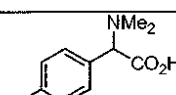
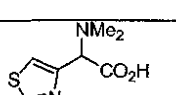
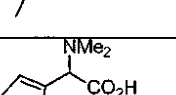
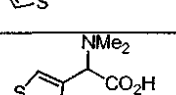
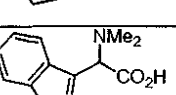
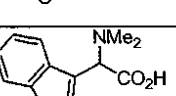
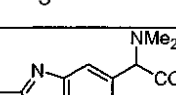
Стадия 3. (R,S)-2-(4-Пиридил)-2-(N,N-диметиламино)уксусная кислота.

К раствору (R,S)-этил-2-(4-пиридил)-2-(N,N-диметиламино)ацетата (0.200 г, 0.960 ммоль) в смеси ТГФ-метанол-H₂O (1:1:1,6 мл) добавляют порошкообразный LiOH (0.120 г, 4.99 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивают в течение 3 ч и затем его подкисляют до значения pH, равного 6, используя 1 N раствор HCl. Водную фазу промывают этилацетатом и затем ее лиофилизуют, что дает дигидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (содержащего LiCl). Продукт используют как таковой в последующих стадиях.

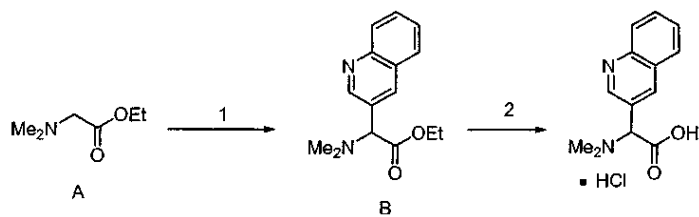
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.49 (д, J=5.7 Гц, 2H), 7.34 (д, J=5.7 Гц, 2H), 3.56 (с, 1H), 2.21 (с, 6H).

Соединения по следующим примерам получают аналогичным образом, используя способ, представленный в примере 4.

Подвеска-19		LCMS: Вычислено для $C_9H_{12}N_2O_2$: 180; Получено: 181 (M+H) ⁺ .
Подвеска-20		LCMS: отсутствие ионизации. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.55 (д, J = 4.3 Гц, 1H), 7.84 (видимый т, J = 5.3 Гц, 1H), 7.61 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.37 (видимый т, J = 5.3 Гц, 1H), 4.35 (с, 1H), 2.60 (с, 6H).
Подвеска-21		LCMS: Вычислено для $C_9H_{11}ClN_2O_2$: 214, 216; Получено: 215, 217 (M+H) ⁺ .
Подвеска-22		LCMS: Вычислено для $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; Получено: 225 (M+H) ⁺ .
Подвеска-23		LCMS: Вычислено для $C_{14}H_{15}NO_2$: 247; Получено: 248 (M+H) ⁺ .
Подвеска-24		LCMS: Вычислено для $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; Получено: 248 (M+H) ⁺ .
Подвеска-25		LCMS: Вычислено для $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; Получено: 248 (M+H) ⁺ .
Подвеска-26		LCMS: Вычислено для $C_{10}H_{12}FNO_2$: 247; Получено: 248 (M+H) ⁺ .

Подвеска-27		LCMS: Вычислено для $C_{10}H_{12}FNO_2$: 247; Получено: 248 $(M+H)^+$.
Подвеска-28		LCMS: Вычислено для $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213, 215; Получено: 214, 217 $(M+H)^+$.
Подвеска-29		LCMS: Вычислено для $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213, 215; Получено: 214, 217 $(M+H)^+$.
Подвеска-30		LCMS: Вычислено для $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213, 215; Получено: 214, 217 $(M+H)^+$.
Подвеска-31		LCMS: Вычислено для $C_8H_{11}N_2O_2S$: 200; Получено: 201 $(M+H)^+$.
Подвеска-32		LCMS: Вычислено для $C_8H_{11}NO_2S$: 185; Получено: 186 $(M+H)^+$.
Подвеска-33		LCMS: Вычислено для $C_8H_{11}NO_2S$: 185; Получено: 186 $(M+H)^+$.
Подвеска-34		LCMS: Вычислено для $C_{11}H_{12}N_2O_3$: 220; Получено: 221 $(M+H)^+$.
Подвеска-35		LCMS: Вычислено для $C_{12}H_{13}NO_2S$: 235; Получено: 236 $(M+H)^+$.
Подвеска-36		LCMS: Вычислено для $C_{12}H_{14}N_2O_2S$: 250; Получено: 251 $(M+H)^+$.

Подвеска-37.



Подвеска-37

Стадия 1. (R,S)-Этил-2-(хинолин-3-ил)-2-(N,N-диметиламино)ацетат.

Смесь этил-N,N-диметиламиноацетата (0.462 г, 3.54 ммоль), K_3PO_4 (1.90 г, 8.95 ммоль), $Pd(трет-Бу_3P)_2$ (0.090 г, 0.176 ммоль) и толуола (10 мл) дегазируют, пробурливая ток Ar в течение 15 мин. Затем реакционную смесь нагревают при температуре $100^\circ C$ в течение 12 ч, после которых ее охлаждают до комнатной температуры и выливают в H_2O . Смесь экстрагируют этилацетатом (2×) и объединенные органические фазы промывают (H_2O , рассол), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают вначале с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (Primesphere C-18, 30×100 мм; CH_3CN-H_2O -5 mM NH_4OAc) и затем с помощью флэш-хроматографии (SiCV гексан-этилацетат, 1:1) для обеспечения указанного в заголовке соединения (0.128 г, 17%) в виде масла оранжевого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.90 (д, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.32 (д, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.03-8.01 (м, 2H), 7.77 (дд, $J=8.3, 6.8, 1.5$ Гц, 1H), 7.62 (дд, $J=8.3, 6.8, 1.5$ Гц, 1H), 4.35 (с, 1H), 4.13 (м, 2H), 2.22 (с, 6H), 1.15 (т, $J=7.0$ Гц, 3H).

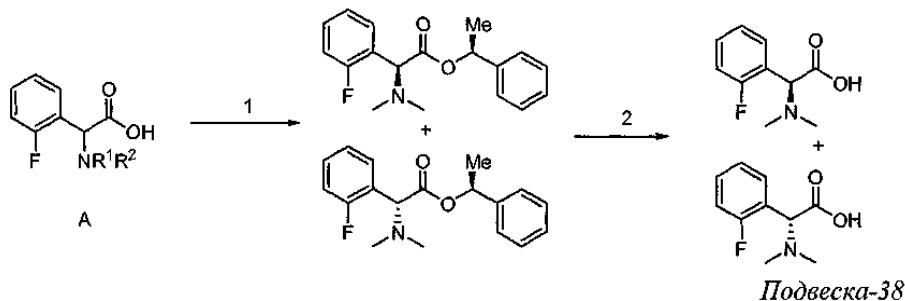
LCMS: Вычислено для $C_{15}H_{18}N_2O_2$: 258; Получено: 259 $(M+H)^+$.

Стадия 2. (R,S)-2-(Хинолин-3-ил)-2-(N,N-диметиламино)уксусная кислота.

Смесь (R,S)-этил-2-(хинолин-3-ил)-2-(N,N-диметиламино)ацетата (0.122 г, 0.472 ммоль) и 6 М раствора HCl (3 мл) нагревают при температуре 100°C в течение 12 ч. Растворитель удаляют в вакууме для обеспечения дигидрохлорида указанного в заголовке соединения (0.169 г, >100%) в виде пены светло-желтого цвета. Неочищенный продукт используют в последующих стадиях без дополнительной очистки.

LCMS: Вычислено для $C_{13}H_{14}N_2O_2$: 230; Получено: 231 (M+H)⁺.

Подвеска-38



Стадия 1. (R)-((S)-1-Фенилэтил)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетат и (S)-((S)-1-фенилэтил)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетат.

К смеси (R,S)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)уксусной кислоты (2.60 г, 13.19 ммоль), DMAP (0.209 г, 1.71 ммоль) и (S)-1-фенилэтанола (2.09 г, 17.15 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляют EDCI (3.29 г, 17.15 ммоль) и полученной смеси дают возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем растворитель удаляют в вакууме и распределяют в смеси этилацетат- H_2O . Слои разделяют, водный слой повторно экстрагируют этилацетатом (2×) и объединенные органические фазы промывают (H_2O , рассол), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage/0-50% диэтиловый эфир-гексан). Затем полученную чистую диастереомерную смесь разделяют с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (Primesphere C-18, 30×100 мм; CH_3CN-H_2O -0.1% трифторуксусная кислота), что дает вначале (S)-1-фенилэтил-(11)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетат (0.501 г, 13%) и затем (S)-1-фенилэтил-(S)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетат (0.727 г, 18%), обе в виде их соли трифторуксусной кислоты.

(S,R)-изомер:

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.65-7.70 (м, 1H), 7.55-7.60 (дд, J=9.4, 8.1, 1.5 Гц, 1H), 7.36-7.41 (м, 2H), 7.28-7.34 (м, 5H), 6.04 (кв., J=6.5 Гц, 1H), 5.60 (с, 1H), 2.84 (с, 6H), 1.43 (д, J=6.5 Гц, 3H).

LCMS: Получено: для $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301; Получено: 302 (M+H)⁺;

(S,S)-изомер:

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.58-7.63 (м, 1H), 7.18-7.31 (м, 6H), 7.00 (дд, J=8.5, 1.5 Гц, 2H), 6.02 (кв., J=6.5 Гц, 1H), 5.60 (с, 1H), 2.88 (с, 6H), 1.54 (д, J=6.5 Гц, 3H).

LCMS: Вычислено для $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301; Получено: 302 (M+H)⁺.

Стадия 2. (R)-2-(Диметиламино)-2-(2-фторфенил)уксусная кислота.

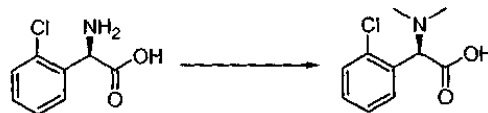
Смесь (R)-((S)-1-фенилэтил)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетата в виде соли трифторуксусной кислоты (1.25 г, 3.01 ммоль) и 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.125 г) в этаноле (30 мл) гидрируют при комнатной температуре и атмосферном давлении (H_2 из баллона) в течение 4 ч. Затем раствор продувают Ag , фильтруют через диатомит (Целит®) и концентрируют в вакууме. Это дает указанное в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0.503 г, 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.53-7.63 (м, 2H), 7.33-7.38 (м, 2H), 5.36 (с, 1H), 2.86 (с, 6H).

LCMS: Вычислено для $C_{10}H_{12}FNO_2$: 197; Получено: 198 (M+H)⁺.

S-Изомер может быть получен из (S)-((S)-1-фенилэтил)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетата в виде соли трифторуксусной кислоты аналогичным образом.

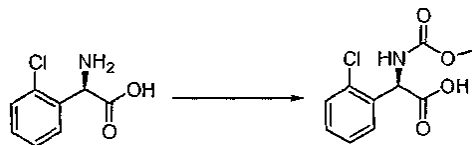
Подвеска-39.



Подвеска-39

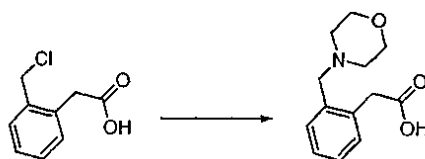
Смесь (R)-2-хлорфенилглицина (0.300 г, 1.62 ммоль), формальдегида (35% водный раствор, 0.80 мл, 3.23 ммоль) и 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.050 г) гидрируют при комнатной температуре и атмосферном давлении (H_2 из баллона) в течение 4 ч. Затем раствор продувают Ag , фильтруют через диатомит (Целит®) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (Primesphere C-18, 30×100 мм; CH_3CN-H_2O -0.1% трифторуксусная кислота), что дает соль трифторуксусной кислоты указанного в заголовке соединения (R)-2-(диметиламино)-2-(2-хлорфенил)уксусной кислоты в виде бесцветного масла (0.290 г, 55%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.59-7.65 (м, 2H), 7.45-7.53 (м, 2H), 5.40 (с, 1H), 2.87 (с, 6H).
 LCMS: Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$: 213, 215; Получено: 214, 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 Подвеска-40.



К охлажденному льдом раствору (R)-(2-хлорфенил)глицина (1.00 г, 5.38 ммоль) и NaOH (0.862 г, 21.6 ммоль) в H_2O (5.5 мл) добавляют по каплям метилхлорформиат (1.00 мл, 13.5 ммоль). Смеси дают возможность перемешиваться при температуре 0°C в течение 1 ч и затем ее подкисляют путем введения концентрированной HCl (25 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (2 $\times$) и объединенную органическую фазу промывают (H_2O , рассол), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме, что дает указанное в заголовке соединение (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-(2-хлорфенил)уксусную кислоту в виде пены желто-оранжевого цвета (1.31 г, 96%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.39-7.43 (м, 2H), 7.29-7.31 (м, 2H), 5.69 (с, 1H), 3.65 (с, 3H).
 LCMS: Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4$: 243, 245; Получено: 244, 246 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 Подвеска-41.



К суспензии 2-(2-(хлорметил)фенил)уксусной кислоты (2.00 г, 10.8 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют морфолин (1.89 г, 21.7 ммоль) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляют этилацетатом и экстрагируют H_2O (2 $\times$). Водную фазу лиофилизируют и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage/0-10% метанол- CH_2Cl_2), что дает указанное в заголовке соединение 2-(2-(морфолинометил)фенил)уксусную кислоту в виде бесцветного твердого вещества (2.22 г, 87%).

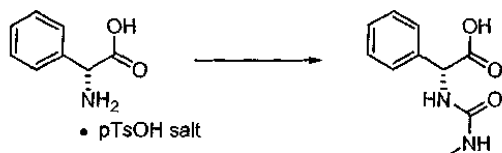
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.37-7.44 (м, 3H), 7.29-7.33 (м, 1H), 4.24 (с, 2H), 3.83 (широкий с, 4H), 3.68 (с, 2H), 3.14 (широкий с, 4H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 235; Получено: 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Следующие подвески получают аналогичным образом, используя способ, аналогичный способу, описанному для получения подвески-41.

Подвеска-42		LCMS: Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 233; Получено: 234 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Подвеска-43		LCMS: Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 219; Получено: 220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Подвеска-44		LCMS: Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 193; Получено: 194 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Подвеска-45		LCMS: Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 248; Получено: 249 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Подвеска-45.



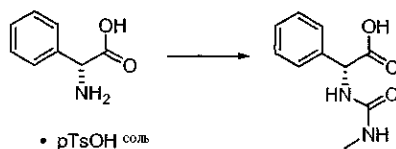
Подвеска-45

HMDS (1.85 мл, 8.77 ммоль) добавляют к суспензии п-толуолсульфоната (R)-2-амино-2-фенилуксусной кислоты (2.83 г, 8.77 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Метилизоцианат (0.5 г, 8.77 ммоль) добавляют одной порцией и перемешивание продолжают в течение 30 мин. Реакцию гасят путем введения H_2O (5 мл) и полученный осадок фильтруют, промывают H_2O и н-гексаном и сушат в вакууме. (R)-2-(3-Метилуреидо)-2-фенилуксусную кислоту (1.5 г; 82%) выделяют в виде твердого вещества белого цвета и ее используют без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 2.54 (д, $J=4.88$ Гц, 3H), 5.17 (д, $J=7.93$ Гц, 1H), 5.95 (кв., $J=4.48$ Гц, 1H), 6.66 (д, $J=7.93$ Гц, 1H), 7.26-7.38 (м, 5H), 12.67 (с, 1H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: 208.08; Получено: 209.121 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC Phenomenex C-18 3.0×46 мм, от 0 до 100% В в течение более 2 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, В=10% вода, 90% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, $t_R=1.38$ мин, 90% индекс гомогенности.

Подвеска-46.



Подвеска-46

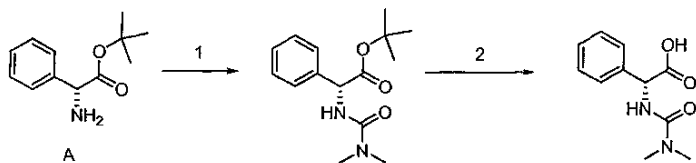
Требуемый продукт получают в соответствии со способом, представленным для получения подвески-45.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 0.96 (т, $J=7.17$ Гц, 3H), 2.94- 3.05 (м, 2H), 5.17 (д, $J=7.93$ Гц, 1H), 6.05 (т, $J=5.19$ Гц, 1H), 6.60 (д, $J=7.63$ Гц, 1H), 7.26-7.38 (м, 5H), 12.68 (с, 1H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: 222.10; Получено: 209.121 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

HPLC XTERRA C-18 3.0×506 мм, от 0 до 100% В в течение более 2 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.2% H_3PO_4 , В=10% вода, 90% метанол, 0.2% H_3PO_4 , $t_R=0.87$ мин, 90% индекс гомогенности.

Подвеска-47.



Подвеска-47

Стадия 1. (R)-трет-Бутил-2-(3,3-диметилуреидо)-2-фенилацетат.

К перемешиваемому раствору (R)-трет-бутил-2-амино-2-фенилацетата (1.0 г, 4.10 ммоль) и основанию Ханига (1.79 мл, 10.25 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляют по каплям диметилкарбамоилхлорид (0.38 мл, 4.18 ммоль) в течение более 10 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток растворяют в этилацетате. Органический слой промывают H_2O , 1 N водным раствором HCl и рассолом, сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. (R)-трет-Бутил-2-(3,3-диметилуреидо)-2-фенилацетат получают в виде твердого вещества белого цвета (0.86 г; 75%) и используют без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 1.33 (с, 9H), 2.82 (с, 6H), 5.17 (д, $J=7.63$ Гц, 1H), 6.55 (д, $J=7.32$ Гц, 1H), 7.24-7.41 (м, 5H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: 278.16; Получено: 279.23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC Phenomenex LUNA C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, В=10% вода, 90% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, $t_R=2.26$ мин, 97% индекс гомогенности.

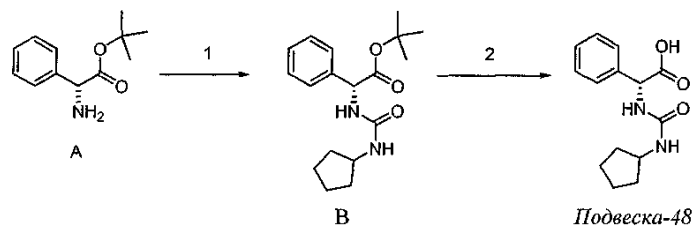
Стадия 2. (R)-2-(3,3-Диметилуреидо)-2-фенилуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору (R)-трет-бутил-2-(3,3-диметилуреидо)-2-фенилацетата (0.86 г, 3.10 ммоль) в CH_2Cl_2 (250 мл) добавляют по каплям трифторуксусную кислоту (15 мл) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Требуемое соединение затем высаживают из раствора со смесью EtOAc :гексан (5:20), отфильтровывают и сушат при пониженном давлении. (R)-2-(3,3-Диметилуреидо)-2-фенилуксусную кислоту выделяют в виде твердого вещества белого цвета (0.59 г, 86%) и используют без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 2.82 (с, 6H), 5.22 (д, $J=7.32$ Гц, 1H), 6.58 (д, $J=7.32$ Гц, 1H), 7.28 (т, $J=7.17$ Гц, 1H), 7.33 (т, $J=7.32$ Гц, 2H), 7.38-7.43 (м, 2H), 12.65 (с, 1H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: 222.24; Получено: 223.21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC XTERRA C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 2 мин, 1 мин время удержания, $A=90\%$ вода, 10% метанол, 0.2% H_3PO_4 , $B=10\%$ вода, 90% метанол, 0.2% H_3PO_4 , $t_R=0.75$ мин, 93% индекс гомогенности.

Подвеска-48.



Стадия 1. (R)-трет-Бутил-2-(3-циклопентилуреидо)-2-фенилацетат.

К перемешиваемому раствору гидрохлорида (R)-2-амино-2-фенилуксусной кислоты (1.0 г, 4.10 ммоль) и основанию Ханига (1.0 мл, 6.15 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляют по каплям циклопентилизоцианат (0.46 мл, 4.10 ммоль) в течение более 10 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток переносят в этилацетат. Органический слой промывают H_2O и рассолом, сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. (R)-трет-Бутил-2-(3-циклопентилуреидо)-2-фенилацетат получают в виде непрозрачного масла (1.32 г; 100%) и используют без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{Cl-D}$): δ част./млн 1.50-1.57 (м, 2H), 1.58-1.66 (м, 2H), 1.87-1.97 (м, 2H), 3.89-3.98 (м, 1H), 5.37 (с, 1H), 7.26-7.38 (м, 5H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: 318.19; Получено: 319.21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC XTERRA C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4 мин, 1 мин время удержания, $A=90\%$ вода, 10% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, $B=10\%$ вода, 90% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, $t_R=2.82$ мин, 96% индекс гомогенности.

Стадия 2. (R)-2-(3-Циклопентилуреидо)-2-фенилуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору (R)-трет-бутил-2-(3-циклопентилуреидо)-2-фенилацетата (1.31 г, 4.10 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) добавляют по каплям катрифторуксусную кислоту (4 мл) и триэтилсилан (1.64 мл; 10.3 ммоль) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Летучие компоненты удаляют при пониженном давлении и сырой продукт перекристаллизовывают в смеси этилацетат/пентан, чтобы получить на выходе (R)-2-(3-циклопентилуреидо)-2-фенилуксусную кислоту в виде твердого вещества белого цвета (0.69 г, 64%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 1.17-1.35 (м, 2H), 1.42-1.52 (м, 2H), 1.53-1.64 (м, 2H), 1.67-1.80 (м, 2H), 3.75-3.89 (м, 1H), 5.17 (д, $J=7.93$ Гц, 1H), 6.12 (д, $J=7.32$ Гц, 1H), 6.48 (д, $J=7.93$ Гц, 1H), 7.24-7.40 (м, 5H), 12.73 (с, 1H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: 262.31; Получено: 263.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC XTERRA C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 2 мин, 1 мин время удержания, $A=90\%$ вода, 10% метанол, 0.2% H_3PO_4 , $B=10\%$ вода, 90% метанол, 0.2% H_3PO_4 , $t_R=1.24$ мин, 100% индекс гомогенности.

Подвеска-49.



Подвеска-49

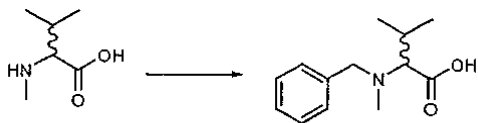
К перемешиваемому раствору 2-(бензиламино)уксусной кислоты (2.0 г, 12.1 ммоль) в муравьиной кислоте (91 мл) добавляют формальдегид (6.94 мл, 93.2 ммоль). Через 5 ч при температуре 70°C реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении до 20 мл и высаживают твердое вещество белого цвета. После фильтрования маточные растворы собирают и затем концентрируют при пониженном давлении, обеспечивая сырой продукт. Очистка с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (Xterra 30×100 мм, определение при 220 нм, скорость потока 35 мл/мин, от 0 до 35% В в течение более 8 мин; $A=90\%$ вода, 10% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, $B=10\%$ вода, 90% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота) обеспечивает указанное в заголовке соединение 2-(бензил(метил)амино)уксусную

кислоту в виде ее соли трифторуксусной кислоты (723 мг, 33%) в виде бесцветного воска.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 2.75 (с, 3H), 4.04 (с, 2H), 4.34 (с, 2H), 7.29-7.68 (м, 5H).

LCMS: Вычислено для: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 179.22; Получено: 180.20 (M+H) $^+$.

Подвеска-50.



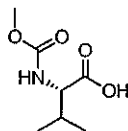
Подвеска-50

К перемешиваемому раствору 3-метил-2-(метиламино)бутановой кислоты (0.50 г, 3.81 ммоль) в воде (30 мл) добавляют K_2CO_3 (2.63 г, 19.1 ммоль) и бензилхлорид (1.32 г, 11.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Затем ее экстрагируют этилацетатом (30 мл $\times$ 2) и водный слой концентрируют при пониженном давлении, обеспечивая сырой продукт, который очищают с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (Xterra 30 $\times$ 100 мм, определение при 220 нм, скорость потока 40 мл/мин, от 20 до 80% В в течение более 6 мин; А=90% вода, 10% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, В=10% вода, 90% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота) для обеспечения 2-(бензил(метил)амино)-3-метилбутановой кислоты, соли трифторуксусной кислоты (126 мг, 19%) в виде бесцветного воска.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 0.98 (д, 3H), 1.07 (д, 3H), 2.33-2.48 (м, 1H), 2.54-2.78 (м, 3H), 3.69 (с, 1H), 4.24 (с, 2H), 7.29-7.65 (м, 5H).

LCMS: Вычислено для: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 221.30; Получено: 222.28 (M+H) $^+$.

Подвеска-51.

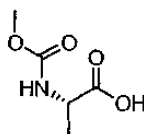


Na_2CO_3 (1.83 г, 17.2 ммоль) добавляют к NaOH (33 мл 1 М/ H_2O , 33 ммоль) раствору L-валина (3.9 г, 33.29 ммоль) и полученный раствор охлаждают на бане воды со льдом. По каплям добавляют метилхлорформиат (2.8 мл, 36.1 ммоль) в течение более 15 мин, охлаждающую баню удаляют и полученную реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3.25 ч. Реакционную смесь промывают эфиром (50 мл, 3 $\times$) и водную фазу охлаждают на бане воды со льдом и подкисляют концентрированной HCl до значения pH в области 1-2 и экстрагируют CH_2Cl_2 (50 мл, 3 $\times$). Органическую фазу сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме, что дает подвеску-51 в виде твердого вещества белого цвета (6 г).

^1H ЯМР для основного ротамера (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 500 МГц): 12.54 (с, 1H), 7.33 (д, J=8.6, 1H), 3.84 (дд, J=8.4, 6.0, 1H), 3.54 (с, 3H), 2.03 (м, 1H), 0.87 (м, 6H).

HRMS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 176.0923; Получено: 176.0922.

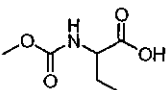
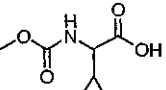
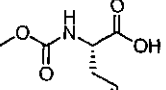
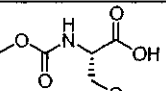
Подвеска-52.

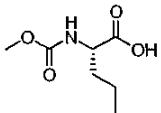
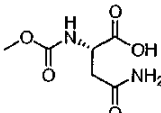
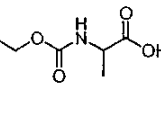
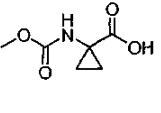
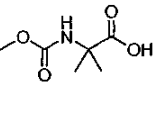
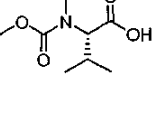
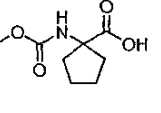
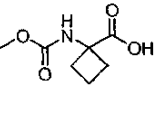


Подвеску-52 синтезируют из L-аланина в соответствии с методикой, аналогичной методике, описанной для синтеза подвески-51. С целью идентификации порцию сырого продукта очищают с помощью HPLC с обращенной фазой ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ /трифторуксусная кислота), что дает подвеску-52 в виде бесцветного вязкого масла.

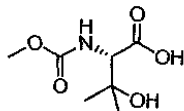
^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 500 МГц): 12.49 (широкий с, 1H), 7.43 (д, J=7.3, 0.88H), 7.09 (видимый широкий с, 0.12H), 3.97 (м, 1H), 3.53 (с, 3H), 1.25 (д, J=7.3, 3H).

Подвески-53-64 получают из соответствующих исходных продуктов в соответствии с методикой, аналогичной методике, описанной для синтеза подвеска-51, с отмеченными модификациями, если это имеет место.

Подвеска	Структура	Данные
Подвеска-53a: (R) Подвеска-53b: (S)		^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ част. на млн., 500 МГц): δ 12.51 (широкий с, 1H), 7.4 (д, $J = 7.9$, 0.9H), 7.06 (видимый с, 0.1H), 3.86-3.82 (м, 1H), 3.53 (с, 3H), 1.75-1.67 (м, 1H), 1.62-1.54 (м, 1H), 0.88 (д, $J = 7.3$, 3H). $t_R = 0.77$ минут (Условие 2); LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$: 184.06; Получено 184.07. HRMS Вычислено для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$: 184.0586; Получено 184.0592.
Подвеска-54a: (R) Подвеска-54b: (S)		^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ част. на млн., 500 МГц): δ 12.48 (с, 1H), 7.58 (д, $J = 7.6$, 0.9H), 7.25 (видимый с, 0.1H), 3.52 (с, 3H), 3.36-3.33 (м, 1H), 1.10-1.01 (м, 1H), 0.54-0.49 (м, 1H), 0.46-0.40 (м, 1H), 0.39-0.35 (м, 1H), 0.31-0.21 (м, 1H). HRMS Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_4$: 174.0766; Получено 174.0771
Подвеска-55		^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ част. на млн., 500 МГц): δ 12.62 (с, 1H), 7.42 (д, $J = 8.2$, 0.9H), 7.07 (видимый с, 0.1H), 5.80-5.72 (м, 1H), 5.10 (д, $J = 17.1$, 1H), 5.04 (д, $J = 10.4$, 1H), 4.01-3.96 (м, 1H), 3.53 (с, 3H), 2.47-2.42 (м, 1H), 2.35-2.29 (м, 1H).
Подвеска-56		^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ част. на млн., 500 МГц): δ 12.75 (с, 1H), 7.38 (д, $J = 8.3$, 0.9H), 6.96 (видимый с, 0.1H), 4.20-4.16 (м, 1H), 3.60-3.55 (м, 2H), 3.54 (с, 3H), 3.24 (с, 3H).

Подвеска-57		^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ част. на млн., 500 МГц): δ 12.50 (с, 1H), 8.02 (д, $J = 7.7$, 0.08H), 7.40 (д, $J = 7.9$, 0.76H), 7.19 (д, $J = 8.2$, 0.07H), 7.07 (д, $J = 6.7$, 0.09H), 4.21-4.12 (м, 0.08H), 4.06-3.97 (м, 0.07H), 3.96-3.80 (м, 0.85H), 3.53 (с, 3H), 1.69-1.51 (м, 2H), 1.39-1.26 (м, 2H), 0.85 (т, $J = 7.4$, 3H). LC (Условие 2): $t_R = 1.39$ LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 176.09; Получено 176.06.
Подвеска-58		^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ част. на млн., 500 МГц): δ 12.63 (уширенный с, 1H), 7.35 (с, 1H), 7.31 (д, $J = 8.2$, 1H), 6.92 (с, 1H), 4.33-4.29 (м, 1H), 3.54 (с, 3H), 2.54 (д, $J = 15.5$, 5.4, 1H), 2.43 (д, $J = 15.6$, 8.0, 1H). $t_R = 0.16$ минут (Условие 2); LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$: 191.07; Получено 191.14.
Подвеска-59a: (R) Подвеска-59b: (S)		^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ част. на млн., 400 МГц): δ 12.49 (широкий с, 1H), 7.40 (д, $J = 7.3$, 0.89H), 7.04 (широкий с, 0.11H), 4.00-3.95 (м, 3H), 1.24 (д, $J = 7.3$, 3H), 1.15 (т, $J = 7.2$, 3H). HRMS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$: 162.0766; Получено 162.0771.
Подвеска-60		Сырой продукт очищают с помощью HPLC с обращенной фазой ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ /трифторуксусная кислота), что дает бесцветное вязкое масло, которое кристаллизуется в твердое вещество белого цвета при выдерживании в высоком вакууме. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ част. на млн., 400 МГц): δ 12.38 (широкий с, 1H), 7.74 (с, 0.82H), 7.48 (с, 0.18H), 3.54/3.51 (два с, 3H), 1.30 (м, 2H), 0.98 (м, 2H). HRMS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_4$: 160.0610; Получено 160.0604.
Подвеска-61		^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ част. на млн., 400 МГц): δ 12.27 (широкий с, 1H), 7.40 (широкий с, 1H), 3.50 (с, 3H), 1.32 (с, 6H). HRMS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$: 162.0766; Получено 162.0765.
Подвеска-62		^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ част. на млн., 400 МГц): δ 12.74 (широкий с, 1H), 4.21 (д, $J = 10.3$, 0.6H), 4.05 (д, $J = 10.0$, 0.4H), 3.62/3.60 (два синглет, 3H), 3.0 (с, 3H), 2.14-2.05 (м, 1H), 0.95 (д, $J = 6.3$, 3H), 0.81 (д, $J = 6.6$, 3H). LC/MS: Вычислено для $[\text{M}-\text{H}]^-$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 188.09; Получено 188.05.
Подвеска-63		[Замечание: реакции дают возможность протекать более продолжительное время, чем то, что отмечено в общей методике.] ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ част. на млн., 400 МГц): 12.21 (широкий с, 1H), 7.42 (широкий с, 1H), 3.50 (с, 3H), 2.02-1.85 (м, 4H), 1.66-1.58 (м, 4H). LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 188.09; Получено 188.19.
Подвеска-64		[Замечание: реакции дают возможность протекать более продолжительное время, чем то, что отмечено в общей методике.] ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ част. на млн., 400 МГц): 12.35 (широкий с, 1H), 7.77 (с, 0.82H), 7.56/7.52 (перекрывание широкий с, 0.18H), 3.50 (с, 3H), 2.47-2.40 (м, 2H), 2.14-2.07 (м, 2H), 1.93-1.82 (м, 2H).

Подвеска-65.

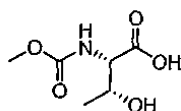


Метилхлорформиат (0.65 мл, 8.39 ммоль) по каплям добавляют в течение более 5 мин к охлажденной (вода со льдом) смеси Na_2CO_3 (0.449 г, 4.23 ммоль), NaOH (8.2 мл 1 М/ H_2O , 8.2 ммоль) и (S)-3-гидрокси-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (1.04 г, 7.81 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 45 мин и затем охлаждающую баню удаляют и перемешивание продолжают в течение еще 3.75 ч. Реакционную смесь промывают CH_2Cl_2 и водную фазу охлаждают на бане воды со льдом и подкисляют концентрированной HCl до значения pH в области 1-2. Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток помещают в смесь 2:1 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15 мл), фильтруют и фильтрат отгоняют на роторе, что дает подвеску-65 в виде полувязкой пены белого цвета (1.236 г).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): δ 6.94 (д, $J=8.5$, 0.9 H), 6.53 (широкий с, 0.1H), 3.89 (д, $J=8.8$, 1H), 2.94 (с, 3H), 1.15 (с, 3H), 1.13 (с, 3H).

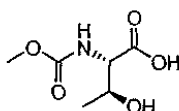
Подвески-66 и -67 получают из соответствующих коммерчески доступных исходных продуктов путем применения методики, описанной для синтеза подвески-65.

Подвеска-66.



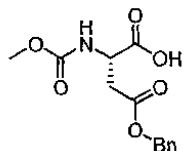
^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): δ 12.58 (широкий с, 1H), 7.07 (д, $J=8.3$, 0.13H), 6.81 (д, $J=8.8$, 0.67H), 4.10-4.02 (м, 1.15H), 3.91 (дд, $J=9.1$, 3.5, 0.85H), 3.56 (с, 3H), 1.09 (д, $J=6.2$, 3H) [замечание: отмечены только основные сигналы NH].

Подвеска-67.



^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): 12.51 (широкий с, 1H), 7.25 (д, $J=8.4$, 0.75H), 7.12 (широкий д, $J=0.4$, 0.05H), 6.86 (широкий с, 0.08H), 3.95-3.85 (м, 2H), 3.54 (с, 3H), 1.08 (д, $J=6.3$, 3H) [замечание: отмечены только основные сигналы NH].

Подвеска-68.

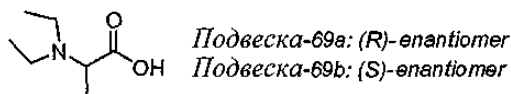


Метилхлорформиат (0.38 мл, 4.9 ммоль) по каплям добавляют к смеси 1 N NaOH (водный раствор) (9.0 мл, 9.0 ммоль), 1 M NaHCO_3 (водный раствор) (9.0 мл, 9.0 моль), L-аспарагиновой кислоты β -бензилового эфира (1.0 г, 4.5 ммоль) и диоксана (9 мл). Реакционную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 3 ч и затем промывают этилацетатом (50 мл, 3×). Водный слой подкисляют 12 N раствором HCl до значения pH, равного ~1-2, и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме, что дает подвеску-68 в виде масла светло-желтого цвета (1.37 г; масса имеет значение выше теоретического выхода и продукт используют без дополнительной очистки).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 500 МГц): δ 12.88 (широкий с, 1H), 7.55 (д, $J=8.5$, 1H), 7.40-7.32 (м, 5H), 5.13 (д, $J=12.8$, 1H), 5.10 (д, $J=12.9$, 1H), 4.42-4.38 (м, 1H), 3.55 (с, 3H), 2.87 (дд, $J=16.2$, 5.5, 1H), 2.71 (дд, $J=16.2$, 8.3, 1H).

LC (условие 2): $t_R=1.90$ мин; LC/MS; Получено: для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_6$: 282.10; Получено: 282.12.

Подвеска-69a и -69b.

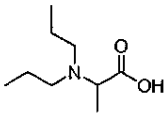
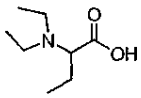
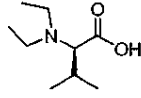
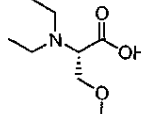
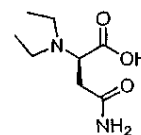
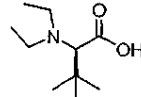


NaCNBH_3 (2.416 г, 36.5 ммоль) добавляют в загрузку к охлажденному (~15°C) вода (17 мл)/ MeOH (10 мл) раствору аланина (1.338 г, 15.0 ммоль). Спустя несколько минут по каплям добавляют ацетальдегид (4.0 мл, 71.3 ммоль) в течение более 4 мин, охлаждающую баню удаляют и полученную реакционную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 6 ч. Вводят дополнительное количество ацетальдегида (4.0 мл) и полученную реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. К реакционной смеси медленно добавляют концентрированную HCl , пока значение pH не доведут до ~1.5 и полу-

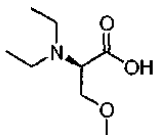
ченную смесь нагревают в течение часа при температуре 40°C. Большую часть летучего компонента удаляют в вакууме и остаток очищают с помощью Dowex® 50WX8-100 ионообменной смолы (колонку промывают водой и соединение элюируют разбавленным NH₄OH, полученного путем смешивания 18 мл NH₄OH и 282 мл воды), что дает подвеску-69 (2.0 г) в виде мягкого гигроскопического твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ=2.5 част./млн, 400 МГц): δ 3.44 (кв., J=7.1, 1H), 2.99-2.90 (м, 2H), 2.89-2.80 (м, 2H), 1.23 (д, J=7.1, 3H), 1.13 (т, J=7.3, 6H).

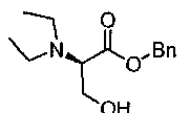
Подвески-70-74 получают в соответствии с методикой, аналогичной методике, описанной для синтеза подвески-69, путем применения соответствующих исходных продуктов.

Подвеска-70a (R) Подвеска-70b (S)		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 част. на млн., 400 МГц): δ 3.42 (кв., J = 7.1, 1H), 2.68-2.60 (м, 4H), 1.53-1.44 (м, 4H), 1.19 (д, J = 7.3, 3H), 0.85 (т, J = 7.5, 6H). LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₉ H ₂₀ NO ₂ : 174.15; Получено 174.13.
Подвеска-71a (R) Подвеска-71b (S)		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 част. на млн., 500 МГц): δ 3.18-3.14 (м, 1H), 2.84-2.77 (м, 2H), 2.76-2.68 (м, 2H), 1.69-1.54 (м, 2H), 1.05 (т, J = 12, 6H), 0.91 (т, J = 7.3, 3H). LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₈ NO ₂ : 160.13; Получено 160.06.
Подвеска-72		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 част. на млн., 400 МГц): δ 2.77-2.66 (м, 3H), 2.39-2.31 (м, 2H), 1.94-1.85 (м, 1H), 0.98 (т, J = 7.1, 6H), 0.91 (д, J = 6.5, 3H), 0.85 (д, J = 6.5, 3H). LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₉ H ₂₀ NO ₂ : 174.15; Получено 174.15.
Подвеска-73		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 част. на млн., 500 МГц): δ 9.5 (широкий с, 1H), 3.77 (дд, J = 10.8, 4.1, 1H), 3.69-3.61 (м, 2H), 3.26 (с, 3H), 2.99-2.88 (м, 4H), 1.13 (т, J=12, 6H).
Подвеска-74		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 част. на млн., 500 МГц): δ 7.54 (с, 1H), 6.89 (с, 1H), 3.81 (т, J = 6.6, k, 1H), 2.82-2.71 (м, 4H), 2.63 (дд, J = 15.6, 7.0, 1H), 2.36 (дд, J = 15.4, 6.3, 1H), 1.09 (X, J = 7.2, 6H). t _R = 0.125 минут (Условие 2); LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₇ N ₂ O ₃ : 189.12; Получено 189.13.
Подвеска-74x		LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₂₂ NO ₂ : 188.17; Получено 188.21

Подвеска-75.



Подвеска-75, стадия а.



NaBH₃CN (1.6 г, 25.5 ммоль) добавляют к охлажденному раствору в смеси (баня воды со льдом) вода (25 мл)/метанол (15 мл) H-D-Ser-OBzl HCl (2.0 г, 8.6 ммоль). По каплям добавляют ацетальдегид (1.5 мл, 12.5 ммоль) в течение более 5 мин, охлаждающую баню удаляют и полученную реакционную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 2 ч. Реакцию осторожно гасят 12 N раствором HCl и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в воде и очищают с помощью HPLC с обращенной фазой (MeOH/H₂O/трифторуксусная кислота), что дает соль трифторуксусной кислоты (R)-бензил-2-(диэтиламино)-3-гидроксипропаноата в виде бесцветного вязкого масла (1.9 г).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 500 МГц): δ 9.73 (широкий с, 1H), 7.52-7.36 (м, 5H), 5.32 (д, $J=12.2$, 1H), 5.27 (д, $J=12.5$, 1H), 4.54-4.32 (м, 1H), 4.05-3.97 (м, 2H), 3.43-3.21 (м, 4H), 1.23 (т, $J=7.2$, 6H).

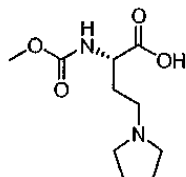
LC/MS (условие 2): $t_R=1.38$ мин.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 252.16; Получено: 252.19.

Подвеска-75.

NaN (0.0727 г, 1.82 ммоль, 60%) добавляют к охлажденному (вода со льдом) ТГФ (3.0 мл) раствору соли трифторуксусной кислоты (R)-бензил-2-(диэтиламино)-3-гидроксипропаноата (0.3019 г, 0.8264 ммоль), полученной выше и полученную смесь перемешивают в течение 15 мин. Добавляют метилиодид (56 мкл, 0.90 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 18 ч, в течение которых предоставляя бани возможность нагреться в условиях окружающей среды. Реакцию гасят водой и загружают на предварительно очищенный метанолом MCX (6 г) картридж и промывают метанолом с последующим элюированием соединения 2 N раствором NH_3 /метанол. Удаление летучего компонента в вакууме дает подвеску-75, загрязненную (R)-2-(диэтиламино)-3-гидроксипропановой кислотой, в виде полутвердого вещества желтого цвета (100 мг). Продукт используют как таковой без дополнительной очистки.

Подвеска-76.



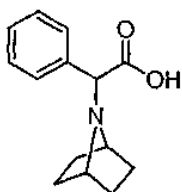
NaCNBH_3 (1.60 г, 24.2 ммоль) добавляют в загрузку к охлажденному ($\sim 15^\circ\text{C}$) вода/MeOH (12 мл каждый) раствору (S)-4-амино-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты (2.17 г, 9.94 ммоль). Спустя несколько минут по каплям добавляют ацетальдегид (2.7 мл, 48.1 ммоль) в течение более 2 мин, охлаждающую баню удаляют и полученную реакционную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 3.5 ч. Вводят дополнительное количество ацетальдегида (2.7 мл, 48.1 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают в течение 20.5 ч. Большую часть компонента MeOH удаляют в вакууме и оставшуюся смесь обрабатывают концентрированной HCl пока значение pH не доведут до ~ 1.0 и затем нагревают в течение 2 ч при температуре 40°C . Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток обрабатывают 4 M раствором HCl /диоксан (20 мл) и полученную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 7.5 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток очищают с помощью Dowex® 50WX8-100 ионообменной смолы (колонку промывают водой и соединение элюируют разбавленным NH_4OH , полученного из 18 мл NH_4OH и 282 мл воды), что дает промежуточную (S)-2-амино-4-(диэтиламино)бутановую кислоту в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1.73 г).

К охлажденной (вода со льдом) смеси Na_2CO_3 (0.243 г, 2.29 ммоль), NaOH (4.6 мл 1M/ H_2O , 4.6 ммоль) и указанного выше продукта (802.4 мг) по каплям добавляют метилхлорформиат (0.36 мл, 4.65 ммоль) в течение более 11 мин. Реакционную смесь перемешивают в течение 55 мин и затем охлаждающую баню удаляют и перемешивание продолжают в течение еще 5.25 ч. Реакционную смесь разбавляют равным объемом воды, и промывают CH_2Cl_2 (30 мл, 2 $\times$) и водную фазу охлаждают на бане воды со льдом и подкисляют концентрированной HCl до значения pH в области 2. Летучий компонент затем удаляют в вакууме и сырой продукт переводят в свободное основание с помощью MCX смолы (6.0 г; колонку промывают водой и образец элюируют 2.0 M раствором NH_3 /MeOH), что дает загрязненную подвеску-16 в виде твердого вещества грязно-белого цвета (704 мг).

^1H ЯМР (MeOH-Cl_4 , $\delta=3.29$ част./млн, 400 МГц): δ 3.99 (дд, $J=7.5$, 4.7, 1H), 3.62 (с, 3H), 3.25-3.06 (м, 6H), 2.18-2.09 (м, 1H), 2.04-1.96 (м, 1H), 1.28 (т, $J=7.3$, 6H).

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$: 233.15; Получено: 233.24.

Подвеска-77a и -77b.



Подвеска 77-а: энантиомер-1
Подвеска 77-б: энантиомер-2

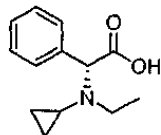
Синтез подвески-77 проводят в соответствии с методикой, представленной для получения подвески-7, используя 7-азабицикло[2.2.1]гептана на стадии SN_2 замещения и путем осуществления энантиомерного разделения промежуточного бензил-2-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-фенилацетата, используя следующее условие: промежуточное соединение (303.7 мг) растворяют в этаноле и полученный раствор впрыскивают на хиральную HPLC колонку (Chiracel AD-H колонка, 30 $\times$ 250 мм, 5 мкм), элюируя смесью 90% CO_2 -10% EtOH при 70 мл/мин и температуре 35°C для обеспечения 124.5 мг энантиомера-1 и 133.8 мг энантиомера-2. Указанные бензиловые эфиры подвергают гидрогенолизу в соответствии с методикой получения подвески-7 для обеспечения подвески-77.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): δ 7.55 (м, 2H), 7.38-7.30 (м, 3H), 4.16 (с, 1H), 3.54 (видимый широкий с, 2H), 2.08-1.88 (м, 4 H), 1.57-1.46 (м, 4H).

LC (условие 1): $t_R=0.67$ мин.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$: 232.13; Получено: 232.18. HRMS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$: 232.1338; Получено: 232.1340.

Подвеска-78.



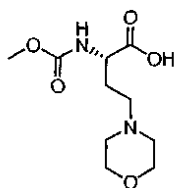
NaCNBH_3 (0.5828 г, 9.27 ммоль) добавляют к смеси HCl соли (R)-2-(этиламино)-2-фенилуксусной кислоты (промежуточное соединение в синтезе подвески-3; 0.9923 мг, 4.60 ммоль) и (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (1.640 г, 9.40 ммоль) в MeOH (10 мл) и полугетерогенную смесь нагревают при температуре 50°C на масляной бане в течение 20 ч. Вводят дополнительное количество (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (150 мг, 0.86 ммоль) и NaCNBH_3 (52 мг, 0.827 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревают в течение еще 3.5 ч. Затем смеси дают возможность остыть до температуры окружающей среды и подкисляют до значения pH в области 2 концентрированной HCl , после чего полученную смесь фильтруют и фильтрат отгоняют на роторе. Полученный сырой продукт помещают в изо- PrOH (6 мл) и нагревают до эффективного растворения и нерастворимую часть отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме. Приблизительно 1/3 полученного сырого продукта очищают с помощью HPLC с обращенной фазой ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ /трифторуксусная кислота), что дает соль трифторуксусной кислоты подвески-78 в виде бесцветного вязкого масла (353 мг).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц; после обмена D_2O): δ 7.56-7.49 (м, 5H), 5.35 (с, 1H), 3.35 (м, 1H), 3.06 (видимый широкий с, 1H), 2.66 (м, 1H), 1.26 (т, $J=7.3$, 3H), 0.92 (м, 1H), 0.83-0.44 (м, 3H).

LC (условие 1): $t_R=0.64$ мин.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 220.13; Получено: 220.21. HRMS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 220.1338; Получено: 220.1343.

Подвеска-79.

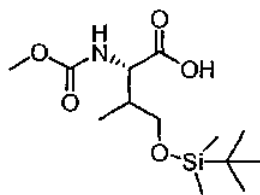


Озон пробулькивают через охлажденный (-78°C) CH_2Cl_2 (5.0 мл) раствор подвески-55 (369 мг, 2.13 ммоль) в течение приблизительно 50 мин, пока реакционная смесь не приобретет голубой цвет. Добавляют Me_2S (10 капель из пипетки) и полученную реакционную смесь перемешивают в течение 35 мин. Баню с температурой -78°C заменяют на баню с температурой -10°C и перемешивание продолжают в течение еще 30 мин и затем летучий компонент удаляют в вакууме, что дает бесцветное вязкое масло.

NaBH_3CN (149 мг, 2.25 ммоль) добавляют к MeOH (5.0 мл) раствору указанного выше сырого продукта и морфолина (500 мкл, 5.72 ммоль) и полученную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 4 ч. Ее охлаждают до температуры воды со льдом и обрабатывают концентрированной HCl , чтобы значение pH довести до ~ 2.0 , а затем перемешивают в течение 2.5 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток очищают с помощью комбинации из MCX смолы (MeOH промывка; элюирование 2.0 N раствором NH_3/MeOH) и HPLC с обращенной фазой ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ /трифторуксусная кислота), что дает подвеску-19, содержащую неизвестное количество морфолина.

Для того чтобы убрать загрязняющий морфолин, указанный выше продукт растворяют в CH_2Cl_2 (1.5 мл) и обрабатывают Et_3N (0.27 мл, 1.94 ммоль), а затем уксусным ангидридом (0.10 мл, 1.06 ммоль) и полученную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 18 ч. Добавляют ТГФ (1.0 мл) и H_2O (0.5 мл) и перемешивание продолжают в течение 1.5 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и полученный остаток пропускают через MCX смолу (MeOH промывка; элюирование 2.0 N раствором NH_3/MeOH), что дает загрязненную подвеску-19 в виде вязкого масла коричневого цвета, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Подвески-80a и -80b.



Подвеска 80-a: S/S диастереомер
Подвеска 80-b: S/R диастереомер

SOCl_2 (6.60 мл, 90.5 ммоль) по каплям добавляют в течение более 15 мин к охлажденной (вода со льдом) смеси (S)-3-амино-4-(бензилокси)-4-оксобутановой кислоты (10.04 г, 44.98 ммоль) и MeOH (300 мл), охлаждающую баню удаляют и полученную реакционную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 29 ч. Большую часть летучего компонента удаляют в вакууме и остаток осторожно распределяют между EtOAc (150 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 . Водную фазу экстрагируют EtOAc (150 мл, 2×) и объединенную органическую фазу сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме, что дает (S)-1-бензил-4-метил-2-аминосукцинат в виде бесцветного масла (9.706 г).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): δ 7.40-7.32 (м, 5H), 5.11 (с, 2H), 3.72 (назначенный, J=6.6, 1H), 3.55 (с, 3H), 2.68 (дд, J=15.9, 6.3, 1H), 2.58 (дд, J=15.9, 6.8, 1H), 1.96 (с, 2H).

LC (условие 1): $t_R=0.90$ мин.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$: 238.11; Получено: 238.22.

$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (6.06 г, 18.3 ммоль) добавляют в течение более 1 мин к CH_2Cl_2 (80 мл) раствору (S)-1-бензил-4-метил-2-аминосукцината (4.50 г, 19.0 ммоль), 9-бром-9-фенил-9H-флуорена (6.44 г, 20.0 ммоль) и Et_3N (3.0 мл, 21.5 ммоль) и полученную гетерогенную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 48 ч. Смесь фильтруют и фильтрат обрабатывают MgSO_4 , фильтруют вновь и конечный фильтрат концентрируют. Полученный сырой продукт подвергают очистке с помощью Biotage системы (350 г силикагель, CH_2Cl_2 элюирование), что дает (S)-1-бензил-4-метил-2-(9-фенил-9H-флуорен-9-иламино)сукцинат в виде очень вязкого бесцветного масла (7.93 г).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): δ 7.82 (м, 2H), 7.39-7.13 (м, 16H), 4.71 (д, J=12.4, 1H), 4.51 (д, J=12.6, 1H), 3.78 (д, J=9.1, NH), 3.50 (с, 3H), 2.99 (м, 1H), 2.50-2.41 (м, 2H, частично перекрыт растворителем).

LC (условие 1): $t_R=2.16$ мин.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 478.20; Получено: 478.19.

LiHMDS (9.2 мл 1.0 М/ТГФ, 9.2 ммоль) по каплям добавляют в течение более 10 мин к охлажденному (-78°C) ТГФ (50 мл) раствору (S)-1-бензил-4-метил-2-(9-фенил-9H-флуорен-9-иламино)сукцината (3.907 г, 8.18 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч. К смеси по каплям добавляют MeI (0.57 мл, 9.2 ммоль) в течение более 8 мин и перемешивание продолжают в течение 16.5 ч, во время которых охлаждающей бани дают возможность нагреться до комнатной температуры. После гашения насыщенным раствором NH_4Cl (5 мл), большую часть органического компонента удаляют в вакууме и остаток распределяют между CH_2Cl_2 (100 мл) и водой (40 мл). Органический слой сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме и полученный сырой продукт очищают с помощью Biotage системы (350 г силикагель; 25% EtOAc/гексан), что дает 3.65 г 2S/3S и 2S/3R диастереомерные смеси 1-бензил-4-метил-3-метил-2-(9-фенил-9H-флуорен-9-иламино)сукцинат в соотношении ~1.0:0.65 (^1H ЯМР). Стереохимию основного изомера не определяют в данной ситуации и полученную смесь представляют на следующую стадию без разделения.

Частичные ^1H ЯМР данные ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): основной диастереомер, δ 4.39 (д, J=12.3, 1H CH_2), 3.33 (с, 3H, перекрыт импульсом H_2O), 3.50 (д, J=10.9, NH), 1.13 (д, J=7.1, 3H); второстепенный диастереомер, δ 4.27 (д, J=12.3, 1H CH_2), 3.76 (д, J=10.9, NH), 3.64 (с, 3H), 0.77 (д, J=7.0, 3H).

LC (условие 1): $t_R=2.19$ мин.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_4$: 492.22; Получено: 492.15.

Гидрид диизобутилалюминия (20.57 мл 1.0 М в гексане, 20.57 ммоль) по каплям добавляют в течение более 10 мин к охлажденному (-78°C) ТГФ (120 мл) раствору (2S)-1-бензил-4-метил-3-метил-2-(9-фенил-9H-флуорен-9-иламино)сукцината (3.37 г, 6.86 ммоль), полученному выше, и полученную смесь перемешивают при температуре -78°C в течение 20 ч. Реакционную смесь удаляют из охлаждающей бани и повторно выливают в ~1 М раствор $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ (250 мл) с перемешиванием и полученную смесь экстрагируют эфиром (100 мл, 2×). Объединенную органическую фазу промывают рассолом, сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученную силикагельную фракцию сырого продукта подвергают хроматографии (25% EtOAc/гексан; гравиметрическое элюирование), что дает 1.1 г (2S,3S)-бензил-4-гидрокси-3-метил-2-(9-фенил-9H-флуорен-9-иламино)бутаноата, загрязненного бензиловым спиртом, в виде бесцветного вязкого масла и (2S,3R)-бензил-4-гидрокси-3-метил-2-(9-фенил-9H-флуорен-9-иламино)бутаноата, содержащего (2S,3R)-стереоизомер в виде примеси. Затем образец повторно очищают с помощью хроматографии на колонке в аналогичных условиях, что дает 750 мг очищенного продукта в виде пены белого цвета [замечание: (2S,3S)-изомер элюируют перед (2S,3R)-изомером в указанных выше условиях].

(2S,3S)-изомер:

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): 7.81 (м, 2H), 7.39-7.08 (м, 16H), 4.67 (д, $J=12.3$, 1H), 4.43 (д, $J=12.4$, 1H), 4.21 (назначенный, $J=5.2$, OH), 3.22 (д, $J=10.1$, NH), 3.17 (м, 1H), 3.08 (м, 1H), -2.5 (м, 1H, перекрыт импульсом растворителя), 1.58 (м, 1H), 0.88 (д, $J=6.8$, 3H).

LC (условие 1): $t_R=2.00$ мин.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$: 464.45; Получено: 464.22.

(2S,3R)-изомер:

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): 7.81 (д, $J=7.5$, 2H), 7.39-7.10 (м, 16H), 4.63 (д, $J=12.1$, 1H), 4.50 (назначенный, $J=4.9$, 1H), 4.32 (д, $J=12.1$, 1H), 3.59-3.53 (м, 2H), 3.23 (м, 1H), 2.44 (дд, $J=9.0$, 8.3, 1H), 1.70 (м, 1H), 0.57 (д, $J=6.8$, 3H).

LC (условие 1): $t_R=1.92$ мин.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$: 464.45; Получено: 464.52.

Относительные стереохимические соотношения DIBAL - продукты восстановления осуществляют основываясь на NOE исследованиях, проводимых на лактоновом производном, получаемым из каждого изомера путем применения следующей методики: LiHMDS (50 мкл 1.0 М/ТГФ, 0.05 ммоль) добавляют к охлажденному (вода со льдом) ТГФ (2.0 мл) раствору (2S,3S)-бензил-4-гидроксид-3-метил-2-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)бутаноата (62.7 мг, 0.135 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают при той же температуре в течение ~2 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток распределяют между CH_2Cl_2 (30 мл), водой (20 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл). Органический слой сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме и полученный сырой продукт подвергают очистке с помощью Biotage системы (40 г силикагель; 10-15% EtOAc/гексан), что дает (3S,4S)-4-метил-3-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)дигидрофуран-2(3H)-он в виде бесцветной твердой пленки (28.1 мг). (2S,3R)-Бензил-4-гидроксид-3-метил-2-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)бутаноат превращают подобно (3S,4R)-4-метил-3-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)дигидрофуран-2(3H)-ону.

(3S,4S)-Лактоновый изомер:

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): 7.83 (д, $J=7.5$, 2H), 7.46-7.17 (м, 11H), 4.14 (видимый т, $J=8.3$, 1H), 3.60 (д, $J=5.8$, NH), 3.45 (видимый т, $J=9.2$, 1H), -2.47 (м, 1H, частично перекрыт импульсом растворителя), 2.16 (м, 1H), 0.27 (д, $J=6.6$, 3H).

LC (условие 1): $t_R=1.98$ мин; LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$: 378.15; Получено: 378.42.

(3S,4R)-Лактоновый изомер:

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): 7.89 (д, $J=7.6$, 1H), 7.85 (д, $J=7.3$, 1H), 7.46-7.20 (м, 11H), 3.95 (дд, $J=9.1$, 4.8, 1H), 3.76 (д, $J=8.8$, 1H), 2.96 (д, $J=3.0$, NH), 2.92 (дд, $J=6.8$, 3, NCH), 1.55 (м, 1H), 0.97 (д, $J=7.0$, 3H).

LC (условие 1): $t_R=2.03$ мин.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$: 378.15; Получено: 378.49.

TBDMS-Cl (48 мг, 0.312 ммоль), а затем имидазол (28.8 мг, 0.423 ммоль) добавляют к CH_2Cl_2 (3 мл) раствору (2S,3S)-бензил-4-гидроксид-3-метил-2-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)бутаноата (119.5 мг, 0.258 ммоль) и полученную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 14.25 ч. Затем реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 (30 мл), промывают водой (15 мл) и органический слой сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный сырой продукт очищают с помощью Biotage системы (40 г силикагель; 5% EtOAc/гексан), что дает (2S,3S)-бензил-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метил-2-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)бутаноат, загрязненный TBDMS основными примесями, в виде бесцветного вязкого масла (124.4 мг). (2S,3R)-Бензил-4-гидроксид-3-метил-2-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)бутаноат превращают подобно (2S,3R)-бензил-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метил-2-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)бутаноату.

Изомер (2S,3S)-силилового эфира:

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): 7.82 (д, $J=4.1$, 1H), 7.80 (д, $J=4.0$, 1H), 7.38-7.07 (м, 16H), 4.70 (д, $J=12.4$, 1H), 4.42 (д, $J=12.3$, 1H), 3.28-3.19 (м, 3H), 2.56 (дд, $J=10.1$, 5.5, 1H), 1.61 (м, 1H), 0.90 (д, $J=6.8$, 3H), 0.70 (с, 9H), -0.13 (с, 3H), -0.16 (с, 3H).

LC (условие 1, где время выполнения продлено до 4 мин): $t_R=3.26$ мин.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si}$: 578.31; Получено: 578.40.

Изомер (2S,3R)-силилового эфира:

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): 7.82 (д, $J=3.0$, 1H), 7.80 (д, $J=3.1$, 1H), 7.39-7.10 (м, 16H), 4.66 (д, $J=12.4$, 1H), 4.39 (д, $J=12.4$, 1H), 3.61 (дд, $J=9.9$, 5.6, 1H), 3.45 (д, $J=9.5$, 1H), 3.41 (дд, $J=10.6$, 2, 1H), 2.55 (дд, $J=9.5$, 7.3, 1H), 1.74 (м, 1H), 0.77 (с, 9H), 0.61 (д, $J=7.1$, 3H), -0.06 (с, 3H), -0.08 (с, 3H).

Водород из баллона подводят к смеси (2S,3S)-бензил-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метил-2-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)бутаноата (836 мг, 1.447 ммоль) и 10% Pd/C (213 мг) в EtOAc (16 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ~21 ч, после чего баллон с H_2 при необходимости повторно подключают. Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и фильтруют через

плотный слой из диатомита (Целит-545®) и плотный слой промывают EtOAc (200 мл), EtOAc/MeOH (смесь 1:1, 200 мл) и MeOH (750 мл). Объединенную органическую фазу концентрируют и полученную силикагельную фракцию из полученного сырого продукта подвергают флэш-хроматографии (смесь 8:2:1 EtOAc/изо-PrOH/H₂O), что дает (2S,3S)-2-амино-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метилбутановую кислоту в виде пушистого твердого вещества белого цвета (325 мг). (2S,3R)-бензил-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метил-2-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)бутаноат аналогичным образом превращают в (2S,3R)-2-амино-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метилбутановую кислоту.

Изомер (2S,3S)-аминокислоты:

¹H ЯМР (Метанол-d₄, δ=3.29 част./млн, 400 МГц): 3.76 (дд, J=10.5, 5.2, 1H), 3.73 (д, J=3.0, 1H), 3.67 (дд, J=10.5, 7.0, 1H), 2.37 (м, 1H), 0.97 (д, J=7.0, 3H), 0.92 (с, 9H), 0.10 (с, 6H).

LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₁₁H₂₆NO₃Si: 248.17; Получено: 248.44.

Изомер (2S,3R)-аминокислоты:

¹H ЯМР (Метанол-d₄, δ=3.29 част./млн, 400 МГц): 3.76-3.75 (м, 2H), 3.60 (д, J=4.1, 1H), 2.16 (м, 1H), 1.06 (д, J=7.3, 3H), 0.91 (с, 9H), 0.09 (с, 6H).

Вычислено для [M+H]⁺ C₁₁H₂₆NO₃Si: 248.17; Получено: 248.44.

Воду (1 мл) и NaOH (0.18 мл 1.0 M раствор/H₂O, 0.18 ммоль) добавляют к смеси (2S,3S)-2-амино-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метилбутановой кислоты (41.9 мг, 0.169 ммоль) и Na₂CO₃ (11.9 мг, 0.112 ммоль) и обрабатывают ультразвуком в течение приблизительно 1 мин до эффективного растворения реагентов. Затем смесь охлаждают на бане воды со льдом, добавляют метилхлорформиат (0.02 мл, 0.259 ммоль) в течение более 30 с и энергичное перемешивание продолжают при той же температуре в течение 40 мин и затем при температуре окружающей среды в течение 2.7 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (5 мл), охлаждают на бане воды со льдом и обрабатывают по каплям 1.0 N водным раствором HCl (~0.23 мл). Смесь затем разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют CH₂Cl₂ (15 мл, 2×). Объединенную органическую фазу сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме, что дает подвеску-80a в виде твердого вещества грязно-белого цвета. (2S,3R)-2-амино-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метилбутановую кислоту аналогичным образом превращают в подвеску-80b.

Подвеска-80a:

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ=2.5 част./млн, 400 МГц): 12.57 (широкий с, 1H), 7.64 (д, J=8.3, 0.3H), 7.19 (д, J=8.8, 0.7H), 4.44 (дд, J=8.1, 4.6, 0.3H), 4.23 (дд, J=8.7, 4.4, 0.7H), 3.56/3.53 (два синглета, 3H), 3.48-3.40 (м, 2H), 2.22-2.10 (м, 1H), 0.85 (с, 9H), -0.84 (д, 0.9H, перекрыт импульсом трет-Бу), 0.79 (д, J=7.2, 1H), 0.02/0.01/0.00 (три синглетных перекрытия, 6H).

LC/MS: Вычислено для [M+Na]⁺ C₁₃H₂₇NNaO₅Si: 328.16; Получено: 328.46.

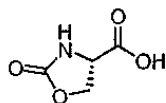
Подвеска-80b:

¹H ЯМР (CDCl₃, δ=7.24 част./млн, 400 МГц): 6.00 (широкий д, J=6.8, 1H), 4.36 (дд, J=7.1, 3.1, 1H), 3.87 (дд, J=10.5, 3.0, 1H), 3.67 (с, 3H), 3.58 (дд, J=10.6, 4.8, 1H), 2.35 (м, 1H), 1.03 (д, J=7.1, 3H), 0.90 (с, 9H), 0.08 (с, 6H).

LC/MS: Вычислено для [M+Na]⁺ C₁₁H₂₇NNaO₅Si: 328.16; Получено: 328.53.

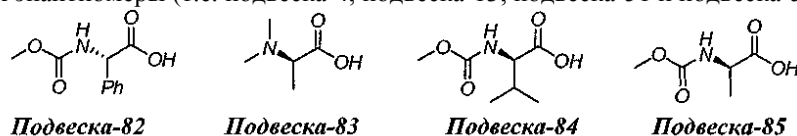
Сырые продукты используют без дополнительной очистки.

Подвеска-81.

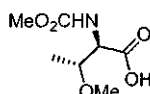


Получают в соответствии с методикой, описанной у Falb et al. Synthetic Communications 1993, 23, 2839.

Подвески-82-85 синтезируют из соответствующих исходных продуктов в соответствии с методикой, описанной для получения подвески-51. Образцы демонстрируют аналогичные спектральные характеристики как их энантиомеры (т.е. подвеска-4, подвеска-13, подвеска-51 и подвеска-52 соответственно).



Подвеска-86.



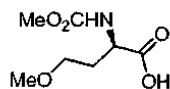
К смеси О-метил-L-треонина (3.0 г, 22.55 ммоль), NaOH (0.902 г, 22.55 ммоль) в H₂O (15 мл) добавляют по каплям ClCO₂Me (1.74 мл, 22.55 ммоль) при температуре 0°C. Смеси дают возможность перемешиваться в течение 12 ч и подкисляют до значения pH, равного 1, используя 1 N раствор HCl. Водную фазу экстрагируют EtOAc (2×250 мл) и 10% MeOH в CH₂Cl₂ (250 мл) и объединенные органические фазы

концентрируют в вакууме, что дает бесцветное масло (4.18 г, 97%), которое достаточно чистое для применения в последующих стадиях.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.19 (с, 1H), 3.92-3.97 (м, 1H), 3.66 (с, 3H), 1.17 (д, $J=7.7$ Гц, 3H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_5$: 191; Получено: 190 (M-H) $^-$.

Подвеска-87.

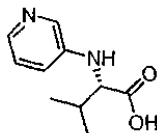


К смеси L-гомосерина (2.0 г, 9.79 ммоль), Na_2CO_3 (2.08 г, 19.59 ммоль) в H_2O (15 мл) добавляют по каплям ClCO_2Me (0.76 мл, 9.79 ммоль) при температуре 0°C . Смеси дают возможность перемешиваться в течение 48 ч и подкисляют до значения pH, равного 1, используя 1 N раствор HCl . Водную фазу экстрагируют EtOAc и (2×250 мл) и объединенные органические фазы концентрируют в вакууме, что дает бесцветное твердое вещество (0.719 г, 28%), которое достаточно чистое для применения в последующих стадиях:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.23 (дд, $J=4.5, 9.1$ Гц, 1H), 3.66 (с, 3H), 3.43-3.49 (м, 2H), 2.08-2.14 (м, 1H), 1.82-1.89 (м, 1H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_5$: 191; Получено: 192 (M+H) $^+$.

Подвеска-88.

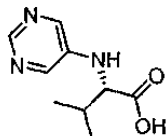


Смесь L-валина (1.0 г, 8.54 ммоль), 3-бромпиридина (1.8 мл, 18.7 ммоль), K_2CO_3 (2.45 г, 17.7 ммоль) и CuI (169 мг, 0.887 ммоль) в DMSO (10 мл) нагревают при температуре 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в H_2O (приблизительно 150 мл) и промывают EtOAc (×2). Органические слои экстрагируют небольшим количеством H_2O и объединенные водные фазы подкисляют до значения pH, приблизительно равного 2, с помощью 6 N раствора HCl . Объем уменьшают до приблизительно одной трети и добавляют 20 г катионообменной смолы (Strata). Суспензии дают возможность отстояться в течение 20 мин и загружают на плотный слой катионообменной смолы (Strata) (приблизительно 25 г). Плотный слой промывают H_2O (200 мл), MeOH (200 мл) и затем NH_3 (3 M в MeOH , 2×200 мл). Подходящие фракции концентрируют в вакууме и остаток (приблизительно 1.1 г) растворяют в H_2O , замораживают и лиофилизируют. Указанное в заголовке соединение получают в виде пены (1.02 г, 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.00 (с, широкий, 1H), 7.68-7.71 (м, 1H), 7.01 (с, широкий, 1H), 6.88 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 5.75 (с, широкий, 1H), 3.54 (с, 1H), 2.04-2.06 (м, 1H), 0.95 (д, $J=6.0$ Гц, 3H), 0.91 (д, $J=6.6$ Гц, 3H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: 194; Получено: 195 (M+H) $^+$.

Подвеска-89.

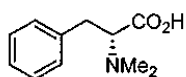


Смесь L-валина (1.0 г, 8.54 ммоль), 5-бромпиридина (4.03 г, 17.0 ммоль), K_2CO_3 (2.40 г, 17.4 ммоль) и CuI (179 мг, 0.94 ммоль) в DMSO (10 мл) нагревают при температуре 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в H_2O (приблизительно 150 мл) и промывают EtOAc (×2). Органические слои экстрагируют небольшим количеством H_2O и объединенные водные фазы подкисляют до значения pH, приблизительно равного 2, с помощью 6 N раствора HCl . Объем уменьшают до приблизительно одной трети и добавляют 20 г катионообменной смолы (Strata). Суспензии дают возможность отстояться в течение 20 мин и загружают на плотный слой катионообменной смолы (Strata) (приблизительно 25 г). Плотный слой промывают H_2O (200 мл), MeOH (200 мл) и затем NH_3 (3 M в MeOH , 2×200 мл). Подходящие фракции концентрируют в вакууме и остаток (приблизительно 1.1 г) растворяют в H_2O , замораживают и лиофилизируют. Указанное в заголовке соединение получают в виде пены (1.02 г, 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) показывает, что смесь содержит валин и чистота не может быть оценена. Продукт используют как таковой в последующей реакции.

LCMS: Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: 195; Получено: 196 (M+H) $^+$.

Подвеска-90.

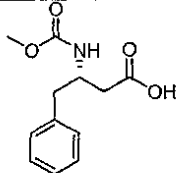
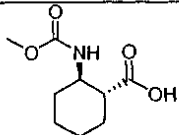
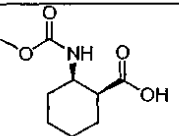
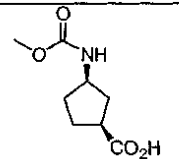
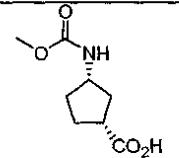
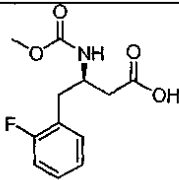
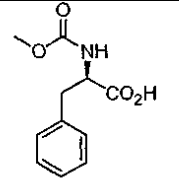


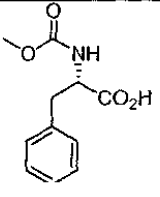
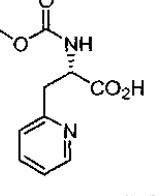
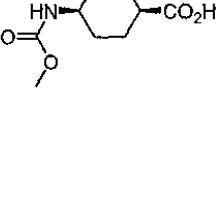
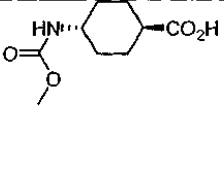
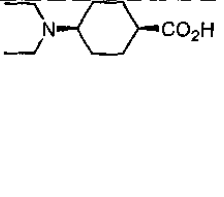
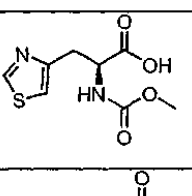
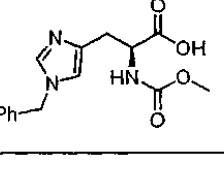
Подвеску-90 получают в соответствии со способом, представленным для получения подвески-1. Сырой продукт используют как таковой в последующих стадиях.

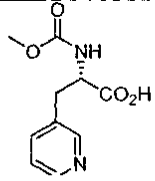
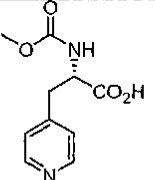
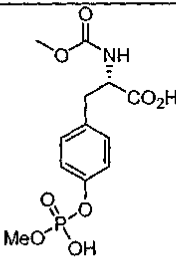
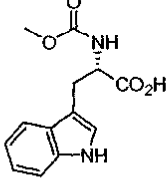
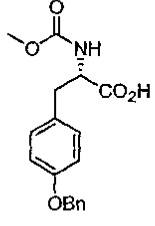
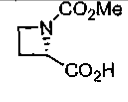
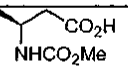
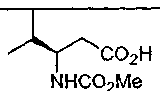
LCMS: Вычислено для $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; Получено: 192 (M-H)⁻.

Соединения по следующим подвескам получают в соответствии со способом, описанным для получения подвески-51.

Подвеска	Структура	LCMS
Подвеска-91		LCMS: Вычислено для $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; Получено: 222 (M-H) ⁻ .
Подвеска-92		LCMS: Вычислено для $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; Получено: 222 (M-H) ⁻ .
Подвеска-93		LCMS: Вычислено для $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; Получено: 225 (M+H) ⁺ .
Подвеска-94		LCMS: Вычислено для $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; Получено: 214 (M+H) ⁺ .
Подвеска-95		LCMS: Вычислено для $C_{13}H_{17}NO_4$: 251; Получено: 250 (M-H) ⁻ .

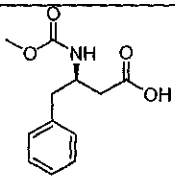
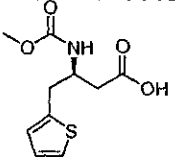
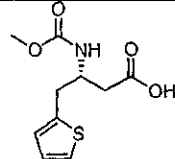
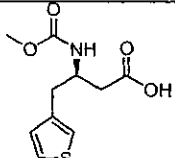
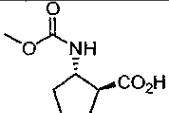
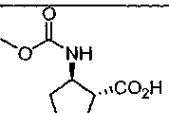
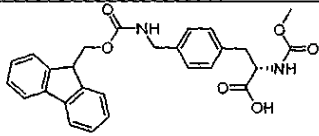
Подвеска-96		LCMS: Вычислено для $C_{12}H_{15}NO_4$: 237; Получено: 236 (M-H) ⁻ .
Подвеска-97		LCMS: Вычислено для $C_9H_{15}NO_4$: 201; Получено: 200 (M-H) ⁻ .
Подвеска-98		LCMS: Вычислено для $C_9H_{15}NO_4$: 201; Получено: 202 (M+H) ⁺ .
Подвеска-99		1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 3.88 - 3.94 (м, 1H), 3.60, 3.61 (с, 3H), 2.80 (м, 1H), 2.20 (м 1H), 1.82-1.94 (м, 3H), 1.45-1.71 (м, 2H).
Подвеска-99a		1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 3.88 - 3.94 (м, 1H), 3.60, 3.61 (с, 3H), 2.80 (м, 1H), 2.20 (м 1H), 1.82-1.94 (м, 3H), 1.45-1.71 (м, 2H).
Подвеска-100		LCMS: Вычислено для $C_{12}H_{14}NO_4F$: 255; Получено: 256 (M+H) ⁺ .
Подвеска-101		LCMS: Вычислено для $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; Получено: 222 (M-H) ⁻ .

Подвеска-102		LCMS: Вычислено для $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; Получено: 222 ($M-H$) ⁻
Подвеска-103		LCMS: Вычислено для $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; Получено: 225 ($M+H$) ⁺
Подвеска-104		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 3.60 (с, 3H), 3.50-3.53 (м, 1H), 2.66-2.69 и 2.44 -2.49(м, 1H), 1.91-2.01 (м, 2H), 1.62-1.74 (м, 4H), 1.51-1.62 (м, 2H).
Подвеска-105		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) 5 3.60 (с, 3H), 3.33-3.35 (м, 1H, частично затененный растворителем), 2.37 - 2.41 и 2.16-2.23 (м, 1H), 1.94 -2.01 (м, 4H), 1.43-1.53 (м, 2H), 1.17-1.29 (м, 2H).
Подвеска-106		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) 5 3.16 (кв., $J = 7.3$ Гц, 4H), 2.38-2.41 (м, 1H), 2.28 -2.31 (м, 2H), 1.79-1.89 (м, 2H), 1.74 (видимый, дд $J = 3.5, 12.5, 15.9$ Гц, 2H), 1.46 (видимый дт $J = 4.0, 12.9$ Гц, 2H), 1.26 (т, $J = 7.3$ Гц, 6H).
Подвеска-107		LCMS: Вычислено для $C_8H_{10}N_2O_4S$: 230; Получено: 231 ($M+H$) ⁺
Подвеска-108		LCMS: Вычислено для $C_{15}H_{17}N_3O_4$: 303; Получено: 304 ($M+H$) ⁺

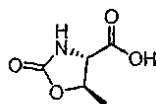
Подвеска-109		LCMS: Вычислено для $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; Получено: 225 $(M+H)^+$.
Подвеска-110		LCMS: Вычислено для $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; Получено: 225 $(M+H)^+$.
Подвеска-111		LCMS: Вычислено для $C_{12}H_{16}NO_8P$: 333; Получено: 334 $(M+H)^+$.
Подвеска-112		LCMS: Вычислено для $C_{13}H_{14}N_2O_4$: 262; Получено: 263 $(M+H)^+$.
Подвеска-113		LCMS: Вычислено для $C_{18}H_{19}NO_5$: 329; Получено: 330 $(M+H)^+$.
Подвеска-114		1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.82 - 4.84 (м, 1H), 4.00 - 4.05 (м, 2H), 3.77 (с, 3H), 2.56 (с, широкий, 2H)
Подвеска-115		1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.13 (с, широкий, 1H), 4.13 (с, широкий, 1H), 3.69 (с, 3H), 2.61 (д, $J=5.0$ Гц, 2H), 1.28 (д, $J=9.1$ Гц, 3H).
Подвеска-116		1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.10 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 3.74-3.83 (м, 1H), 3.69 (с, 3H), 2.54-2.61 (м, 2H), 1.88 (sept, $J=7.0$ Гц, 1H), 0.95 (д, $J=7.0$ Гц, 6H).

Подвески-117-123.

Для получения соединений подвесок с 117 по 123 Вос аминокислоты являются коммерчески доступными и с них снимают защиту путем обработки 25% TFA CH_2Cl_2 . После завершения реакции, как оценивают с помощью LCMS, растворители удаляют в вакууме и соответствующую соль трифторуксусной кислоты аминокислоты карбомилируют метилхлорформиатом в соответствии с методикой, описанной для получения подвески-51.

Подвеска	Структура	LCMS
Подвеска -117		LCMS: Вычислено для C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ S: 237; Получено: 238 (M+H) ⁺ .
Подвеска -118		LCMS: Вычислено для C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S: 243; Получено: 244 (M+H) ⁺ .
Подвеска -119		LCMS: Вычислено для C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S: 243; Получено: 244 (M+H) ⁺ .
Подвеска -120		LCMS: Вычислено для C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S: 243; Получено: 244 (M+H) ⁺ .
Подвеска -121		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 4.06-4.16 (м, 1H), 3.63 (с, 3H), 3.43 (с, 1H), 2.82 и 2.66 (с, широкий, 1H), 1.86 -2.10 (м, 3H), 1.64 - 1.76 (м, 2H), 1.44 - 1.53(м, 1H).
Подвеска -122		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 5.28 и 5.12 (с, широкий, 1H), 3.66 (с, 3H), 2.64-2.74 (м, 1H), 1.86 -2.12(м, 3H), 1.67-1.74 (м, 2H), 1.39-1.54 (м, 1H).
Подвеска -123		LCMS: Вычислено для C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₆ : 474; Получено: 475 (M+H) ⁺ .

Получение подвески-124. (4S,5R)-5-Метил-2-оксооксазолидин-4-карбоновая кислота.



подвеска-124

Гидрохлоридную соль трет-бутилового эфира L-треонина карбамоилируют в соответствии с методикой, описанной для получения подвески-51. Сырую реакционную смесь подкисляют 1 N раствором HCl до значения pH, равного ~1, и полученную смесь экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы концентрируют в вакууме, что дает бесцветное масло, которое застывает при стоянии. Водный слой концентрируют в вакууме и полученный продукт и неорганические соли растирают в порошок с EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH (1:1:0.1) и затем органическую фазу концентрируют в вакууме, что дает бесцветное масло, которое является требуемым продуктом, что определяют с помощью LCMS. Обе порции объединяют, что дает 0.52 г твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4.60 (м, 1H), 4.04 (д, J=5.0 Гц, 1H), 1.49 (д, J=6.3 Гц, 3H).

LCMS: Вычислено для $C_5H_7NO_4$: 145; Получено: 146 (M+H)⁺.

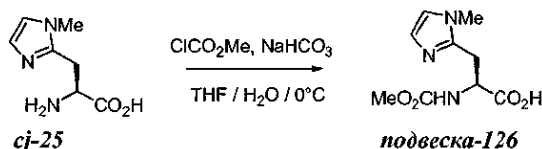
Получение подвески-125. (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(диметиламино)бутановая кислота.



Подвеску-125 получают в соответствии с методикой, описанной для получения подвески-1. Сырой продукт используют как таковой в последующей реакции.

LCMS: Вычислено для $C_{11}H_{22}N_2O_4$: 246; Получено: 247 (M+H)⁺.

Получение (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)пропановой кислоты (подвеска-126).



Данная методика является измененной методикой, которую используют для получения подвески-51. К суспензии (S)-2-амино-3-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)пропановой кислоты (0.80 г, 4.70 ммоль) в ТГФ (10 мл) и H₂O (10 мл) при температуре 0°C добавляют NaHCO₃ (0.88 г, 10.5 ммоль). Полученную смесь обрабатывают ClCO₂Me (0.40 мл, 5.20 ммоль) и полученной смеси дают возможность перемешиваться при температуре 0°C. После перемешивания в течение приблизительно 2 ч LCMS показывает отсутствие оставшегося исходного продукта. Реакционную смесь подкисляют до значения pH, равного 2 с помощью 6 N раствора HCl.

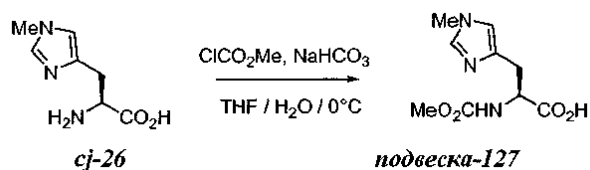
Растворители удаляют в вакууме и остаток суспендируют в 20 мл 20% MeOH в CH₂Cl₂. Смесь фильтруют и концентрируют, что дает пену светло-желтого цвета (1.21 г).

LCMS и ¹H ЯМР показывает наличие в смеси в соотношении 9:1 метилового эфира и требуемого продукта. Указанный продукт помещают в ТГФ (10 мл) и H₂O (10 мл), охлаждают до температуры 0°C и добавляют LiOH (249.1 мг, 10.4 ммоль). После перемешивания приблизительно в течение часа LCMS показывает отсутствие оставшегося эфира. Поэтому смесь подкисляют 6 N раствором HCl и растворители удаляют в вакууме. LCMS и ¹H ЯМР подтверждают отсутствие эфира. Указанное в заголовке соединение получают в виде его HCl соли, загрязненной неорганическими солями (1.91 г, >100%). Соединение используют как таковое в последующих стадиях без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8.84 (с, 1H), 7.35 (с, 1H), 4.52 (дд, J=5.0, 9.1 Гц, 1H), 3.89 (с, 3H), 3.62 (с, 3H), 3.35 (дд, J=4.5, 15.6 Гц, 1H, частично затененный растворителем), 3.12 (дд, J=9.0, 15.6 Гц, 1H).

LCMS: Вычислено для $C_{17}H_{15}NO_2$: 392; Получено: 393 (M+H)⁺.

Получение (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пропановой кислоты (подвеска-127).

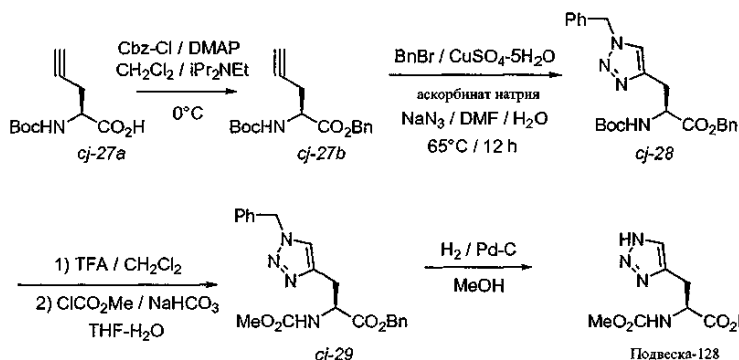


Подвеску-127 получают в соответствии со способом для подвески-126, указанным выше, исходя из (S)-2-амино-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пропановой кислоты (1.11 г, 6.56 ммоль), NaHCO₃ (1.21 г, 14.4 ммоль) и ClCO₂Me (0.56 мл, 7.28 ммоль). Указанное в заголовке соединение получают в виде его HCl соли (1.79 г, >100%), загрязненной неорганическими солями. LCMS и ¹H ЯМР показывает присутствие приблизительно 5% метилового эфира. Сырую смесь используют как таковую без дополнительной очистки.

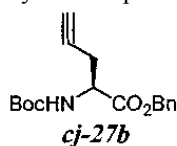
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8.90 (с, 1H), 7.35 (с, 1H), 4.48 (дд, J=5.0, 8.6 Гц, 1H), 3.89 (с, 3H), 3.62 (с, 3H), 3.35 (м, 1H), 3.08 (м, 1H).

LCMS: Вычислено для $C_{17}H_{15}NO_2$: 392; Получено: 393 (M+H)⁺.

Получение (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пропановой кислоты (подвеска-128).



Стадия 1. Получение (S)-бензил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пент-4-иноата (cj-27b).

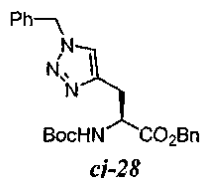


К раствору соединения cj-27a (1.01 г, 4.74 ммоль), DMAP (58 мг, 0.475 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.7 мл, 9.8 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) при температуре 0°C добавляют Cbz-Cl (0.68 мл, 4.83 ммоль). Раствору дают возможность перемешиваться в течение 4 ч при температуре 0°C , промывают (1 N раствор KHSO_4 , рассол), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке (TLC 6:1 гекс:EtOAc), что дает указанное в заголовке соединение (1.30 г, 91%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.35 (с, 5H), 5.35 (д, широкий, $J=8.1$ Гц, 1H), 5.23 (д, $J=12.2$ Гц, 1H), 5.17 (д, $J=12.2$ Гц, 1H), 4.48-4.53 (м, 1H), 2.68-2.81 (м, 2H), 2.00 (т, $J=2.5$ Гц, 1H), 1.44 (с, 9H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 303; Получено: 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение (S)-бензил-3-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропаноата (cj-28).

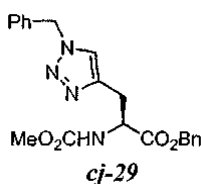


К смеси (S)-бензил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пент-4-иноата (0.50 г, 1.65 ммоль), аскорбата натрия (0.036 г, 0.18 ммоль), $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.022 г, 0.09 ммоль) и NaN_3 (0.13 г, 2.1 ммоль) в смеси ДМФА- H_2O (5 мл, 4:1) при комнатной температуре добавляют BnBr (0.24 мл, 2.02 ммоль) и полученную смесь нагревают до температуры 65°C . Через 5 ч LCMS показывает небольшое превращение. Вводят дополнительную порцию NaN_3 (100 мг) и нагревание продолжают в течение 12 ч. Реакционную смесь помещают в EtOAc и H_2O и встряхивают. Слои разделяют и водный слой экстрагируют $3\times$ EtOAc и объединенные органические фазы промывают ($\text{H}_2\text{O}\times 3$, рассол), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (Biotage, 40+M 0-5% MeOH в CH_2Cl_2 ; TLC 3% MeOH в CH_2Cl_2), что дает масло светло-желтого цвета, которое застывает при стоянии (748.3 мг, 104%). Данные ЯМР согласуются с требуемым продуктом, но предполагается присутствие ДМФА. Продукт используют как таковой без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.84 (с, 1H), 7.27-7.32 (м, 10H), 5.54 (с, 2H), 5.07 (с, 2H), 4.25 (м, 1H), 3.16 (дд, $J=1.0, 5.3$ Гц, 1H), 3.06 (дд, $J=5.3, 14.7$ Гц), 2.96 (дд, $J=9.1, 14.7$ Гц, 1H), 1.31 (с, 9H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$: 436; Получено: 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение (S)-бензил-3-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксикарбониламино)пропаноата (cj-29).



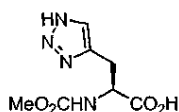
К раствору (S)-бензил-3-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропаноата (0.52 г, 1.15 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляют трифторуксусную кислоту (4 мл). Смеси дают воз-

возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрируют в вакууме, что дает бесцветное масло, которое застывает при стоянии. Указанный продукт растворяют в смеси ТГФ- H_2O и охлаждают до температуры 0°C . Добавляют твердый NaHCO_3 (0.25 г, 3.00 ммоль), а затем ClCO_2Me (0.25 мл, 3.25 ммоль). После перемешивания в течение 1.5 ч смесь подкисляют до значения pH, равного ~2, с помощью 6 N раствора HCl и затем выливают в H_2O - EtOAc . Слои разделяют и водную фазу экстрагируют $2 \times \text{EtOAc}$. Объединенные органические слои промывают (H_2O , рассол), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме, что дает бесцветное масло (505.8 мг, 111%, ЯМР предполагает присутствие неидентифицированной примеси), которое застывает при стоянии с подключенным насосом. Продукт используют как таковой без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.87 (с, 1H), 7.70 (д, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.27-7.32 (м, 10H), 5.54 (с, 2H), 5.10 (д, $J=12.7$ Гц, 1H), 5.06 (д, $J=12.7$ Гц, 1H), 4.32-4.37 (м, 1H), 3.49 (с, 3H), 3.09 (дд, $J=5.6, 14.7$ Гц, 1H), 2.98 (дд, $J=9.6, 14.7$ Гц, 1H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$: 394; Получено: 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3а. Получение (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пропановой кислоты (подвеска-128).



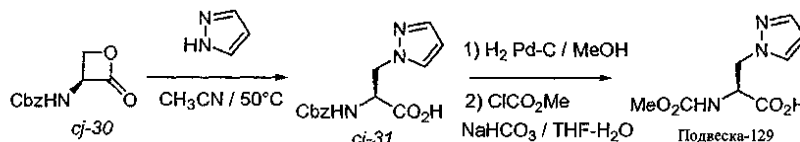
Подвеска-128

(S)-Бензил-3-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксикарбониламино)пропаноат (502 мг, 1.11 ммоль) гидрируют в присутствии Pd-C (82 мг) в MeOH (5 мл) при атмосферном давлении в течение 12 ч. Смесь фильтруют через диатомит (Целит®) и концентрируют в вакууме. (S)-2-(Метоксикарбониламино)-3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пропановую кислоту получают в виде бесцветной смолы (266 мг, 111%), которая загрязнена приблизительно 10% метиловым эфиром. Продукт используют как таковой без дополнительной очистки.

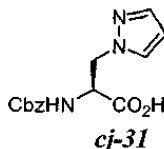
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12.78 (с, широкий, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.50 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 4.19-4.24 (м, 1H), 3.49 (с, 3H), 3.12 (дд, $J=4.8$ Гц, 14.9 Гц, 1H), 2.96 (дд, $J=9.9, 15.0$ Гц, 1H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$: 214; Получено: 215 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Получение (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (подвеска-129).



Стадия 1. Получение (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (cj-31).



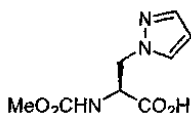
cj-31

Суспензию (S)-бензил-2-оксооксетан-3-илкарбамата (0.67 г, 3.03 ммоль) и пиразола (0.22 г, 3.29 ммоль) в CH_3CN (12 мл) нагревают при температуре 50°C в течение 24 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры в течение ночи и твердое вещество фильтруют, что дает (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановую кислоту (330.1 мг). Фильтрат концентрируют в вакууме и затем растирают в порошок с небольшим количеством CH_3CN (приблизительно 4 мл), что дает вторую порцию (43.5 мг). Общий выход 370.4 мг (44%). Темп. плав. $165.5-168^\circ\text{C}$; темп. плав. из урона техники $168.5-169.5^\circ\text{C}$. Vederas et al. J. Am. Chem. Soc. 1985, 707, 7105.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.51 (д, $J=2.0$, 1H), 7.48 (с, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.24-7.34 (м, 5H), 6.23 (м, 1H), 5.05 (д, 12.7 Н, 1H), 5.03 (д, $J=12.7$ Гц, 1H), 4.59-4.66 (м, 2H), 4.42-4.49 (м, 1H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{C}_4$: 289; Получено: 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (подвеска-129).



подвеска-129

(S)-2-(Бензилоксикарбониламино)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановую кислоту (0.20 г, 0.70 ммоль)

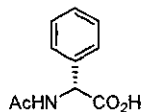
гидрируют в присутствии Pd-C (45 мг) в MeOH (5 мл) при атмосферном давлении в течение 2 ч. Продукт является нерастворимым в MeOH, поэтому полученную смесь разбавляют 5 мл H₂O и несколькими каплями 6 N раствора HCl.

Гомогенный раствор фильтруют через диатомит (Целит®) и MeOH удаляют в вакууме. Оставшийся раствор замораживают и лиофилизируют, что дает пену желтого цвета (188.9 мг). Указанный продукт суспендируют в смесь ТГФ-H₂O (1:1, 10 мл) и затем охлаждают до температуры 0°C. К холодной смеси осторожно (выделение CO₂) добавляют NaHCO₃ (146.0 мг, 1.74 ммоль). После прекращения выделения газа (приблизительно через 15 мин) по каплям добавляют ClCO₂Me (0.06 мл, 0.78 ммоль). Смеси дают возможность перемешиваться в течение 2 ч и подкисляют до значения pH, равного ~2 с помощью 6 N раствора HCl и выливают в EtOAc. Слои разделяют и водную фазу экстрагируют EtOAc (×5). Объединенную органическую фазу промывают (рассол), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют, что дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (117.8 мг, 79%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13.04 (с, 1H), 7.63 (д, J=2.6 Гц, 1H), 7.48 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.44 (д, J=1.5 Гц, 1H), 6.19 (видимый t, J=2.0 Гц, 1H), 4.47 (дд, J=3.0, 12.9 Гц, 1H), 4.29-4.41 (м, 2H), 3.48 (с, 3H).

LCMS: Вычислено для C₈H₁₁N₃O₄: 213; Получено: 214 (M+H)⁺.

Подвеска-130. N-Ацетил-(R)-фенилглицин.



подвеска-130

Подвеску-130 получают путем ацилирования коммерчески доступного (R)-фенилглицина в соответствии с методикой, аналогичной методике, представленной в Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. Tempahedron, 1987, 43(10), 2285.

Примеры

Настоящее изобретение будет описано в связи с некоторыми воплощениями, которые не предназначены для ограничения его области. Напротив, настоящее изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в границы формулы изобретения. Таким образом, нижеследующие примеры, которые включают определенные воплощения, иллюстрируют одно из применений настоящего изобретения, это подразумевает, что примеры предназначены для иллюстрации определенных воплощений и представлены, чтобы обеспечить то, что, как полагают, является самым полезным и легко понятным, благодаря описанию методик и концептуальных аспектов в указанных примерах.

Процентное содержание раствора выражают как зависимость веса к объему и пропорцию раствора выражают как зависимость объема к объему, за исключением иным образом установленного. Спектр ядерного магнитного резонанса (ЯМР) снимают или на Bruker 300, 400 или 500 МГц спектрометре; химические сдвиги (δ) определяют в частях на миллион. Флэш-хроматографию проводят на силикагеле (SiO₂) в соответствии с методикой флэш-хроматографии по Штилли (J. Org. Chem. 1978, 43, 2923).

Определение чистоты и данные масс-спектра с низким разрешением проводят на Shimadzu LC системе, связанной с Waters Micromass ZQ MS системой. Следует подчеркнуть, что времена задержки могут незначительно изменяться в зависимости от устройств. LC условия, применяемые для определения времени задержки (t_R), являются следующими.

Условие 1.

Колонка=Phenomenex-Luna 3.0×50 мм S10;

Начальный % B=0;

Конечный % B=100;

Градиент времени=2 мин;

Время окончания=3 мин;

Скорость потока=4 мл/мин;

Длина волны=220 нм;

Растворитель A=0.1% трифторуксусная кислота в 10% смеси метанол/90% H₂O;

Растворитель B=0.1% трифторуксусная кислота в 90% смеси метанол/10% H₂O.

Условие 2.

Колонка=Phenomenex-Luna 4.6×50 мм S10;

Начальный % B=0;

Конечный % B=100;

Градиент времени=2 мин;

Время окончания=3 мин;

Скорость потока=5 мл/мин;

Длина волны=220 нм;

Растворитель A=0.1% трифторуксусная кислота в 10% смеси метанол/90% H₂O;

Растворитель B=0.1% трифторуксусная кислота в 90% смеси метанол/10% H₂O.

Условие 3.

Колонка=HPLC XTERRA C18 3.0×50 мм S7;

Начальный % В=0;

Конечный % В=100;

Градиент времени=3 мин;

Время окончания=4 мин;

Скорость потока=4 мл/мин;

Длина волны=220 нм;

Растворитель А=0.1% трифторуксусная кислота в 10% смеси метанол/90% H₂O;

Растворитель В=0.1% трифторуксусная кислота в 90% смеси метанол/10% H₂O.

Способ А: LCMS - Xterra MS C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 30.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=5% ацетонитрил, 95% вода, 10 мм ацетат аммония, В=95% ацетонитрил, 5% вода, 10 мм ацетат аммония.

Способ В: HPLC - X-Terra C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 10.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=10% метанол 90% вода 0.1% трифторуксусная кислота, В=90% метанол 10% вода 0.1% трифторуксусная кислота.

Способ С: HPLC - YMC C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 10.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=10% метанол 90% вода 0.2% H₃PO₄, В=90% метанол 10% вода 0.2% H₃PO₄.

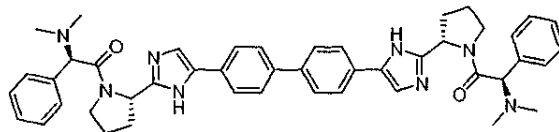
Способ D: HPLC - Phenomenex C-18 4.6×150 мм, от 0 до 100% В в течение более 10.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=10% метанол 90% вода 0.2% H₃PO₄, В=90% метанол 10% вода 0.2% H₃PO₄.

Способ E: LCMS - Gemini C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 10.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=5% ацетонитрил, 95% вода, 10 мм ацетат аммония, В=95% ацетонитрил, 5% вода, 10 мм ацетат аммония.

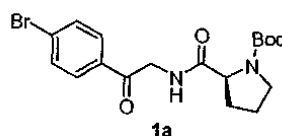
Способ F: LCMS-Luna C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 7.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=5% ацетонитрил, 95% вода, 10 мм ацетат аммония, В=95% ацетонитрил, 5% вода, 10 мм ацетат аммония.

Пример 1.

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-Бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-5,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил))-бис-(N,N-диметил-2-оксо-1-фенилэтанамин)



Пример 1, стадия а



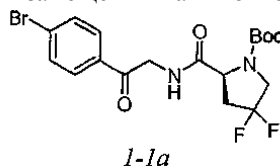
N,N-Диизопропилэтиламин (18 мл, 103.3 ммоль) по каплям добавляют в течение более 15 мин к гетерогенной смеси N-Вос-L-пролина (7.139 г, 33.17 ммоль), НАТУ (13.324 г, 35.04 ммоль), HCl соли 2-амино-1-(4-бромфенил)этанона (8.127 г, 32.44 ммоль) и ДМФА (105 мл) и полученную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 55 мин. Большую часть летучего компонента удаляют в вакууме и полученный остаток распределяют между этилацетатом (300 мл) и водой (200 мл). Органический слой промывают водой (200 мл) и рассолом, сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Силикагельную фракцию, полученную из остатка, подвергают флэш-хроматографии (силикагель; 50-60% смесь этилацетат/гексан) для обеспечения кетоамида 1a в виде твердого вещества белого цвета (12.8 г).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ=2.5 част./млн, 400 МГц): δ 8.25-8.14 (м, 1H), 7.92 (широкий д, J=8.0, 2H), 7.75 (широкий д, J=8.6, 2H), 4.61 (дд, J=18.3, 5.7, 1H), 4.53 (дд, J=18.1, 5.6, 1H), 4.22-4.12 (м, 1H), 3.43-3.35 (м, 1H), 3.30-3.23 (м, 1H), 2.18-2.20 (м, 1H), 1.90-1.70 (м, 3H), 1.40/1.34 (две видимых широких с, 9H).

LC (условие 1): t_R=1.70 мин.

LC/MS: Вычислено для [M+Na]⁺ C₁₈H₂₃BrN₂NaO₄: 433.07; Получено: 433.09.

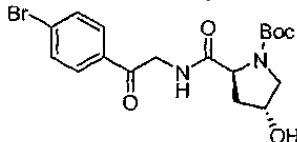
Аналогичные соединения, такие как промежуточные соединения с 1-1a по 1-5a могут быть получены путем введения надлежащим образом замещенных аминокислоты и арилбромидного изомера.



^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 1.35/1.40 (два широких с, 9H), 2.27-2.42 (м, 1H), 2.73-2.95 (м, 1H), 3.62-3.89 (м, 2H), 4.36-4.50 (м, 1H), 4.51-4.60 (м, 1H), 4.62-4.73 (м, 1H), 7.75 (д, $J=8.24$ Гц, 2H), 7.92 (д, $J=7.63$ Гц, 2H), 8.31-8.49 (м, 1H).

HPLC XTERRA C-18 4.6×30 мм, от 0 до 100% В в течение более 4 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.2% H_3PO_4 , В=10% вода, 90% метанол, 0.2% H_3PO_4 , $t_R=1.59$ мин 99% индекс гомогенности.

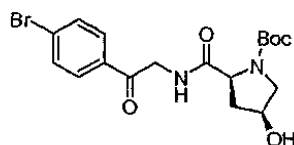
LCMS: Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrFN}_2\text{O}_4$: 446.06; Получено: 445.43 (M-H) $^-$.



1-2a

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 8.25 (1H, с), 7.91 (2H, д, $J=8.24$ Гц), 7.75 (2H, д, $J=8.24$ Гц), 4.98 (1H, с), 4.59-4.63 (1H, м), 4.46-4.52 (1H, м), 4.23 (1H, м), 3.37 (1H, с), 3.23-3.28 (1H, м), 2.06 (1H, м), 1.88 (1H, с), 1.38 (3H, с), 1.33 (6H, с).

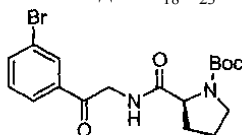
LCMS - Phenomenex C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=10% метанол 90% вода 0.1% трифторуксусная кислота, В=90% метанол 10% вода 0.1% трифторуксусная кислота мобильная фаза, $t_R=3.34$ мин. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_5$: 427.30; Получено: 428.08 (M+H) $^+$.



1-3a

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 8.30 (1H, с), 7.93-7.96 (2H, м), 7.76 (2H, д, $J=8.24$ Гц), 5.13 (1H, с), 4.66-4.71 (1H, м), 4.52-4.55 (1H, м), 4.17 (1H, м), 3.51 (1H, с), 3.16-3.19 (1H, м), 2.36 (1H, м), 1.78 (1H, с), 1.40 (с, 3H), 1.34 (с, 6H).

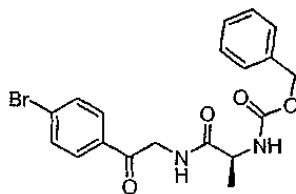
LCMS - Phenomenex C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=10% метанол 90% вода 0.1% трифторуксусная кислота, В=90% метанол 10% вода 0.1% трифторуксусная кислота, $t_R=3.69$ мин. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_5$: 427.30; Получено: 428.16 (M+H) $^+$.



1-4a

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 1.29-1.47 (м, 9H), 1.67-1.90 (м, 3H), 2.00-2.20 (м, 1H), 3.23-3.30 (м, 1H), 3.34-3.44 (м, 1H), 4.16 (дд, 1H), 4.57 (кв., 2H), 7.51 (т, $J=7.78$ Гц, 1H), 7.86 (дд, $J=7.93$, 1.22 Гц, 1H), 7.98 (д, $J=7.63$ Гц, 1H), 8.11 (с, 1H), 8.15-8.29 (м, 1H).

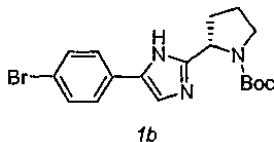
LC/MS (M+Na) $^+=433.12/435.12$.



1-5a

LCMS условия: Phenomenex LUNA C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 2 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, В=10% вода, 90% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, 220 нм, 5 мкл объем впрыска. $t_R=1.93$ мин; LRMS: Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_4$: 418.05; Получено: 419.07 (M+H) $^+$.

Пример 1, стадия b



Смесь кетоамида 1a (12.8 г, 31.12 ммоль) и NH_4OAc (12.0 г, 155.7 ммоль) в ксилоле (155 мл) нагревают в герметичной колбе при температуре 140°C в течение 2 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток осторожно распределяют между этилацетатом и водой, после чего добавляют насыщенный раствор NaHCO_3 так, чтобы сделать значение pH водной фазы немного основной после встряхивания двухфазной системы. Слои разделяют и водный слой экстрагируют дополнительно этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывают рассолом, сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный продукт перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан для обеспечения двух порций имидазола 1b в виде плотного твердого вещества светло-желтого цвета, весящего 5.85 г. Маточный раствор концентрируют в вакууме и подвергают флэш-хроматографии (силикагель; 30% смесь этилацетат/гексан) для обеспечения еще 2.23 г имидазола 1b.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): δ 12.17/11.92/11.86 (м, 1H), 7.72-7.46/7.28 (м, 5H), 4.86-4.70 (м, 1H), 3.52 (видимый широкий с, 1H), 3.36 (м, 1H), 2.30-1.75 (м, 4H), 1.40/1.15 (видимый широкий с, 9H).

LC (условие 1): $t_R=1.71$ мин; >98% индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 392.10; Получено: 391.96; HRMS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 392.0974; Получено: 392.0959.

Оптическую чистоту двух образцов соединений по примеру 1b определяют, используя хиральные HPLC условия, отмеченные ниже ($ee>99\%$ для объединенной порции; $ee=96.7\%$ для образца из флэш-хроматографии):

Колонка: Chiralpak AD, 10 мкм, 4.6×50 мм.

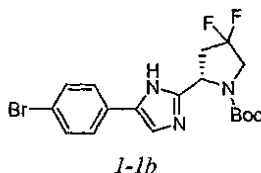
Растворитель: 2% этанол/гептан (изократический).

Скорость потока: 1 мл/мин.

Длина волны: или 220, или 254 нм.

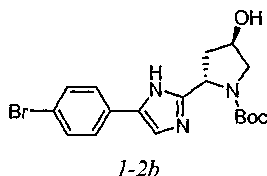
Относительное t_R : 2.83 мин (R), 5.34 мин (S).

Аналогичные соединения, такие как промежуточные соединения с 1-1b по 1-4b, могут быть получены путем введения соответствующего кетоамида.



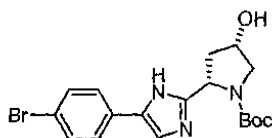
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 1.17/1.40 (два широких с, 9H), 2.50-2.74 (м, $J=25.64$ Гц, 1H), 2.84-3.07 (м, 1H), 3.88 (д, $J=10.07$ Гц, 2H), 5.03 (с, 1H), 7.50 (д, $J=8.55$ Гц, 2H), 7.60 (с, 1H), 7.70 (д, $J=8.55$ Гц, 2H), 12.10 (с, 1H).

HPLC XTERRA C-18 4.6×30 мм, от 0 до 100% В в течение более 4 мин, 1 мин время удержания, A=90% вода, 10% метанол, 0.2% H_3PO_4 , B=10% вода, 90% метанол, 0.2% H_3PO_4 , $t_R=1.59$ мин 99% индекс гомогенности; LCMS: Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}_2$: 428.27; Получено: 428.02 (M) $^+$.



^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 11.89-11.99 (1H, м), 7.68 (2H, д, $J=8.54$ Гц), 7.52-7.59 (1H, м), 7.48 (2H, д, $J=8.54$ Гц), 4.80 (1H, м), 4.33 (1H, с), 3.51-3.60 (1H, м), 3.34 (1H, д, $J=10.99$ Гц), 2.14 (1H, с), 1.97-2.05 (1H, м), 1.37 (3H, с), 1.10 (6H, с).

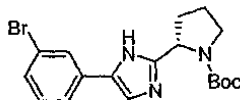
LCMS - Phenomenex C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4.0 мин градиент, 1 мин время удержания, A=10% метанол 90% вода 0.1% трифторуксусная кислота, B=90% метанол 10% вода 0.1% трифторуксусная кислота ($t_R=3.23$ мин). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_3$: 408.30; Получено: 409.12 (M+H) $^+$.



1-3b

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ част./млн 12.06-12.24 (1H, м), 7.58-7.69 (5H, м), 4.84-4.95 (1H, м), 4.34 (1H, с), 3.61 (1H, с), 3.34-3.40 (1H, м), 2.52 (1H, с), 1.92-2.20 (1H, м), 1.43 (3H, с), 1.22 (6H, с).

LCMS - Phenomenex C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=10% метанол 90% вода 0.1% трифторуксусная кислота, В=90% метанол 10% вода 0.1% трифторуксусная кислота (t_R=3.41 мин). Вычислено для C₁₈H₂₂BrN₃O₃: 408.30; Получено: 409.15 (M+H)⁺.



1-4b

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ част./млн 0.98-1.51 (м, 9H), 1.82-2.12 (м, 3H), 2.31-2.48 (м, 1H), 3.30-3.51 (м, 1H), 3.52-3.66 (м, 1H), 4.88-5.16 (м, 1H), 7.47 (т, J=7.93 Гц, 1H), 7.61 (д, J=7.93 Гц, 1H), 7.81 (д, J=7.93 Гц, 1H), 8.04 (с, 1H), 8.12 (д, J=28.38 Гц, 1H), 14.65 (с, 1H).

LC/MS (M+H)⁺=391.96/393.96.

Дополнительные имидазольные аналоги получают, следуя методикам, аналогичным методикам, описанным выше.

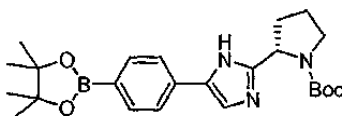
LC условия.

Условие 1: Phenomenex LUNA C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 3 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, В=10% вода, 90% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, 220 нм, 5 мкл объем впрыска.

Условие 2: Phenomenex LUNA C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 2 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, В=10% вода, 90% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, 220 нм, 5 мкл объем впрыска.

Пример	Структура	Данные
1-5b		t _R = 1.70 минут (условие 2, 98%); LRMS: Вычислено для C ₁₉ H ₁₈ BrN ₃ O ₂ 399.05; Получено: 400.08 (M+H) ⁺ .
1-6b		t _R = 1.64 минут (условие 2, 98%); LRMS: Вычислено для C ₁₇ H ₂₂ N ₃ O ₂ 379.09; Получено: 380.06 (M+H) ⁺ .
1-7b		t _R = 2.28 минут (95%); LRMS: Вычислено для C ₂₀ H ₂₁ BrN ₃ O ₂ 414.08; Получено: 414.08 (M+H) ⁺ ; HRMS: Вычислено для C ₂₀ H ₂₁ BrN ₃ O ₂ 414.0817; Получено: 414.0798 (M+H) ⁺ .

Пример 1, стадия с



1c

Pd(Ph₃P)₄ (469 мг, 0.406 ммоль) добавляют в трубку для высокого давления, содержащую смесь бромида 1b (4.008 г, 10.22 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (5.422 г, 21.35 ммоль), ацетата калия (2.573 г, 26.21 ммоль) и 1,4-диоксана (80 мл). Реакционную колбу продувают азотом, закрывают и нагревают на

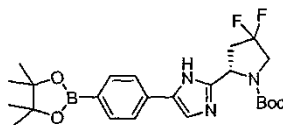
масляной бане при температуре 80°C в течение 16.5 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Сырой продукт осторожно распределяют между CH₂Cl₂ (150 мл) и водной средой (50 мл воды + 10 мл насыщенного раствора NaHCO₃). Водный слой экстрагируют CH₂Cl₂ и объединенную органическую фазу сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии; образец загружают с элюирующим растворителем; 20-35% смесь этилацетат/CH₂Cl₂ для обеспечения бороната 1с, загрязненного пинаколом, в виде плотного твердого вещества грязно-белого цвета; относительное молярное соотношение из соединения по примеру 1с к пинаколу приблизительно 10:1 (¹H ЯМР). Образец весит 3.925 г после ~2.5 дней выдерживания в высоком вакууме.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ=2.5 част./млн, 400 МГц): 12.22/11.94/11.87 (м, 1H), 7.79-7.50/7.34-7.27 (м, 5H), 4.86-4.70 (м, 1H), 3.52 (видимый широкий с, 1H), 3.36 (м, 1H), 2.27-1.77 (м, 4H), 1.45-1.10 (м, 21H).

LC (условие 1): t_R=1.64 мин.

LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₂₄H₃₅BN₃O₄: 440.27; Получено: 440.23.

Аналогичные соединения, такие как промежуточные соединения с 1-1с по 1-4с, могут быть получены путем введения соответствующего арилбромидов.

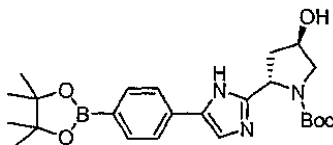


1-1с

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ част./млн 1.16 (с, 8H), 1.29 (с, 13H), 2.51-2.72 (м, 1H), 2.84-3.03 (м, 1H), 3.79-4.00 (м, 2H), 4.88-5.21 (м, 1H), 7.62 (д, J=7.93 Гц, 2H), 7.67 (с, 1H), 7.76 (д, J=7.93 Гц, 2H), 12.11/12.40 (два широких с, 1H).

HPLC GEMINI C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4 мин, 1 мин время удержания, А=95% вода, 5% ацетонитрил, 0.1% NH₄ОAc, В=5% вода, 95% ацетонитрил, 0.1% NH₄ОAc, t_R=1.62 мин, 99% индекс гомогенности.

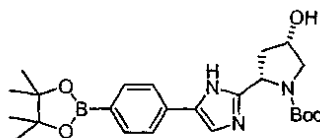
LCMS: Вычислено для C₃₄H₃₂BF₂N₃O₄: 475.34; Получено: 474.78 (M-H)⁻.



1-2с

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ част./млн 11.97 (1H, м), 7.62-7.75 (5H, м), 5.05 (1H д, J=3.36 Гц), 4.82 (м, 1H), 4.35 (м, 1H), 3.58 (1H, м), 2.389 (1H, с), 2.17 (1H, м), 1.38 (3H, с), 1.30 (12H, с), 1.1 (6H, с).

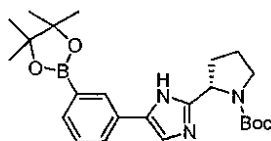
LCMS - Phenomenex C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=5% ацетонитрил, 95% вода, 10 мм ацетат аммония, В=95% ацетонитрил, 5% вода, 10 мм ацетат аммония, t_R=3.63 мин. Вычислено для C₂₄H₃₄BN₃O₅: 455.30; Получено: 456.31 (M+H)⁺.



1-3с

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ част./млн 12.05-12.24 (1H, м), 7.61-7.73 (5H, м), 4.83-5.01 (1H, м), 4.33 (1H, с), 3.54-3.63 (1H, м), 3.39-3.80 (1H, м), 2.38-2.49 (1H, м), 1.98-2.01 (1H, м), 1.42 (3H, с), 1.34 (12H, с), 1.21 (6H, с).

LCMS - Phenomenex C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=10% метанол 90% вода 0.1% трифторуксусная кислота, В=90% метанол 10% вода 0.1% трифторуксусная кислота, t_R=3.64 мин. Вычислено для C₂₄H₃₄BN₃O₅: 455.30; Получено: 456.30 (M+H)⁺.



1-4с

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ част./млн 1.02-1.54 (м, 21H), 1.75-2.07 (м, 3H), 2.09-2.33 (м, 1H), 3.32-3.44 (м, 1H), 3.55 (с, 1H), 4.69-4.94 (м, 1H), 7.33 (т, J=7.32 Гц, 1H), 7.41-7.57 (м, 2H), 7.84 (д, J=7.32 Гц, 1H), 8.08 (с, 1H), 11.62-12.07 (м, 1H).

LC/MS (M+H)⁺=440.32.

Дополнительные бороновые эфиры: Условия по примерам с 1-5с по 1-10с.

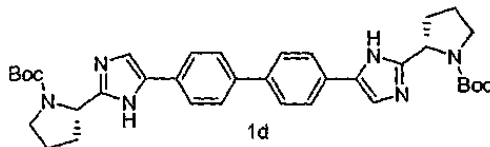
LCMS условия:

Условие 1: Phenomenex LUNA C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 3 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, В=10% вода, 90% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, 220 нм, 5 мкл объем впрыска.

Условие 2: Phenomenex LUNA C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 2 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, В=10% вода, 90% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, 220 нм, 5 мкл объем впрыска.

1-5с		t _R = 1.84 минут (условие 2); LCMS: Вычислено для C ₂₇ H ₃₂ BN ₃ O ₄ 473; Получено: 474 (M+H) ⁺ .
1-6с		t _R = 1.84 минут (условие 2); LCMS: Вычислено для C ₂₂ H ₃₂ BN ₃ O ₄ 413; Получено: 414 (M+H) ⁺ .
1-7с		t _R = 1.85 минут (условие 2); LRMS: Вычислено для C ₂₅ H ₃₁ BN ₃ O ₄ 448; Получено: 448 (M+H) ⁺ .
1-8с		t _R = 2.49 (76%, бороновый эфир) и 1.81 (21.4%, бороновая кислота); LCMS: Вычислено для C ₂₃ H ₃₅ N ₃ O ₄ B 428.27; Получено: 428.27 (M+H) ⁺ ; HRMS: Вычислено для C ₂₃ H ₃₅ N ₃ O ₄ B 428.2721; Получено: 428.2716 (M+H) ⁺ .
1-9с		t _R = 2.54 (74.2%, бороновый эфир) и 1.93 (25.8%, бороновая кислота); LRMS: Вычислено для C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₄ B 462.26; Получено: 462.25 (M+H) ⁺ ; HRMS: Вычислено для C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₄ B 462.2564; Получено: 462.2570 (M+H) ⁺ .
1-10с		t _R = 1.91 (64.5%, бороновый эфир) и 1.02 (33.8 %, бороновая кислота); LRMS: Вычислено для C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₃ ¹⁰ B 458.26; Получено: 458.28 (M+H) ⁺ ; HRMS: Вычислено для C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₃ ¹⁰ B 458.2604; Получено: 458.2617 (M+H) ⁺ .

Пример 1, стадия d.
ди-трет-Бутил-(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-5,2-диил))ди(1-пирролидинкарбоксилат)



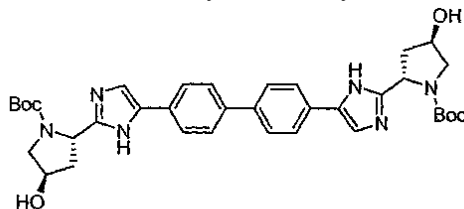
$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (59.9 мг, 0.0518 ммоль) добавляют к смеси бромиды 1b (576.1 мг, 1.469 ммоль), борната 1c (621.8 мг, 1.415 ммоль), NaHCO_3 (400.4 мг, 4.766 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (12 мл) и воде (4 мл). Реакционную смесь продувают азотом, нагревают на масляной бане при температуре 80°C в течение 5.75 ч и затем летучий компонент удаляют в вакууме. Остаток распределяют между 20% смесью метанол/ CHCl_3 (60 мл) и водой (30 мл) и водную фазу экстрагируют 20% смесью метанол/ CHCl_3 (30 мл). Объединенную органическую фазу промывают раствором, сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме. Силикагельную фракцию из полученного сырого продукта подвергают флэш-хроматографии (этилацетат) для обеспечения димера 1d, загрязненного Ph_3PO , в виде твердого вещества грязно-белого цвета (563 мг).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): δ 12.21-12.16/11.95-11.78 (м, 2H), 7.85-7.48/7.32-7.25 (м, 10H), 4.90-4.71 (м, 2H), 3.60-3.32 (м, 4H), 2.30-1.79 (м, 8H), 1.46-1.10 (м, 18H).

LC (условие 1b): $t_R=1.77$ мин.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{BN}_6\text{O}_4$: 625.35; Получено: 625.48.

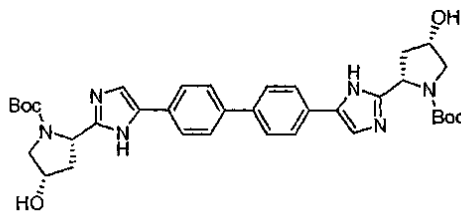
Дополнительные симметричные аналоги могут быть получены аналогичным образом.



Соединение по примеру 1-1d получают, используя промежуточные соединения по примерам 1-2c и 1-2b.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 11.94-12.22 (2H, м), 7.53-7.82 (10H, м), 4.82-4.92 (2H, м), 4.34-4.43 (2H, м), 3.55-3.64 (2H, м), 3.36 (2H, д, $J=11.29$ Гц), 2.12-2.22 (2H, м), 2.02-2.11 (2H, м), 1.40 (6H, с), 1.14 (12H, с).

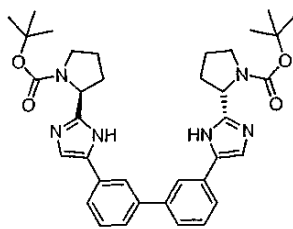
LCMS - Phenomenex C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=10% метанол 90% вода 0.1% трифторуксусная кислота, В=90% метанол 10% вода 0.1% трифторуксусная кислота, $t_R=3.32$ мин. Вычислено для 656.79; Получено: 657.40 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Номинальный/LRMS - ($\text{M}-\text{H}$)⁻ 657.42, ($\text{M}-\text{H}$)⁻ 655.28.



Соединение по примеру 1-2d получают, используя промежуточные соединения по примерам 1-3b и 1-3c.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 12.00-12.20 (2H, м), 7.56-7.76 (10H, м), 4.90 (1H, с), 4.82 (1H, с), 4.25-4.34 (2H, м), 3.56 (2H, с), 3.34-3.47 (2H, м), 1.97-2.13 (4H, м), 1.39 (9H, м), 1.20 (9H, с).

LCMS - Phenomenex C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=10% метанол 90% вода 0.1% трифторуксусная кислота, В=90% метанол 10% вода 0.1% трифторуксусная кислота; $t_R=3.35$ мин. Вычислено для 656.79; Получено: 657.30 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



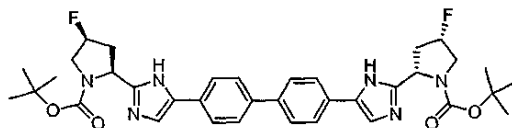
1-2d-1

трет-Бутил-(2S)-2-(4-(3'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-5-ил)-3-бифенилил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат

Соединение по примеру 1-2d-1 получают, используя промежуточные соединения по примерам 1-4с и 1-4b.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ част./млн 1.09-1.51 (м, 18H), 1.84-2.15 (м, 6H), 2.34-2.50 (м, 2H), 3.35-3.52 (м, 2H), 3.54-3.67 (м, 2H), 5.08 (д, $J=5.49$ Гц, 2H), 7.68 (т, $J=7.78$ Гц, 2H), 7.78-7.92 (м, 4H), 8.11-8.30 (м, 4H), 14.81 (с, 2H).

LC/MS ($M+H$) $^+=625.48$.

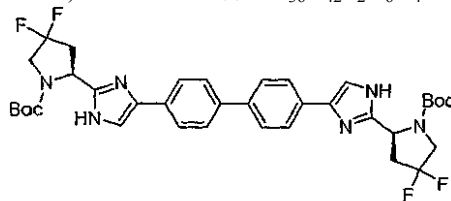


1-2d-2

Диол 1-1d (0.15 г, 0.23 ммоль) добавляют в виде твердого вещества к раствору бис-(2-метоксиэтил)аминосультотрифторида (0.1 мл, 0.51 ммоль) в 1.0 мл CH_2Cl_2 , охлаждают до температуры -78°C . Реакционную смесь перемешивают при температуре -78°C в течение 2 ч и затем нагревают до комнатной температуры и полученную смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в насыщенный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь перемешивают, пока не завершится выделение пузырьков. Слои разделяют и водный слой экстрагируют один раз CH_2Cl_2 . Объединенную органику промывают рассолом, сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют, что дает масло желтого цвета. Масло растирают в порошок с CH_2Cl_2 и пентаном для обеспечения требуемого продукта в виде твердого вещества рыжего цвета (0.092 г, 61%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ част./млн 11.76-11.94 (2H, м), 7.77-7.85 (4H, м), 7.66-7.72 (4H, м), 7.60-7.66 (2H, м, $J=11.60$ Гц), 5.39 (1H, с), 5.28 (1H, с), 5.03 (2H, с), 3.66-3.79 (4H, м), 2.61-2.70 (2H, м), 2.28-2.38 (2H, м), 1.42 (10H, с), 1.24 (8H, с).

LCMS - Phenomenex C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=10% метанол 90% вода 0.1% трифторуксусная кислота, В=90% метанол 10% вода 0.1% трифторуксусная кислота ($t_R=3.58$ мин). Вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4$: 660.70; Получено: 661.68 ($M+H$) $^+$.



1-2d-3

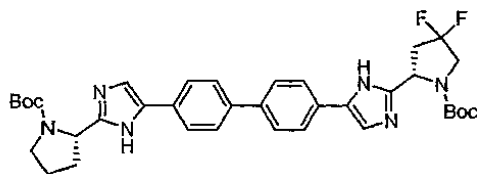
Получают из соединений по примерам 1-1b и 1-1с в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения по примеру 1d из соединений по примерам 1b и 1с.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ част./млн 1.18/1.40 (два широких с, 18H), 2.53-2.75 (м, $J=25.94$ Гц, 2H), 2.86-3.06 (м, 2H), 3.78-4.02 (м, 4H), 5.04 (широкий с, 2H), 7.17-8.24 (м, 10H), 12.07-12.37 (два широких с, 2H).

HPLC XTERRA C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 2 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.2% H_3PO_4 , В=10% вода, 90% метанол, 0.2% H_3PO_4 , $t_R=1.31$ мин 99% индекс гомогенности.

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_4$: 696.73; Получено: 967.64 ($M+H$) $^+$.

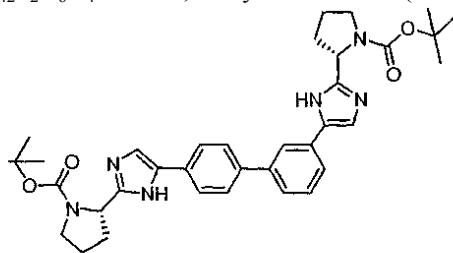
Асимметричные соединения, такие как промежуточные соединения по примерам 1-3d и 1-4d, могут быть получены аналогичным способом. Например, реакция из соединения по примеру 1-1с с соединением 1b в соответствии с методикой, аналогичной методике, представленной выше для получения соединения по примеру 1d, обеспечивает соединение по примеру 1-3d. Подобным образом, реакция из соединения по примеру 1-4с соединением по примеру 1b в соответствии с методикой, аналогичной методике, представленной выше для получения соединения по примеру 1d, обеспечивает соединение по примеру 1-4d.

*1-3d*

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 1.40/1.18 (два широких с, 18H), 1.90-2.02 (м, 2H), 2.02-2.12 (м, 1H), 2.28-2.46 (м, 2H), 2.68-2.87 (м, 1H), 3.35-3.49 (м, 1H), 3.53-3.62 (м, 1H), 3.82-4.10 (м, 2H), 4.92-5.11 (м, 1H), 5.28 (с, 1H), 7.79-8.00 (м, 8H), 8.03-8.25 (м, 2H), 13.77-15.16 (м, 2H).

HPLC XTERRA C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4 мин, 1 мин время удержания, А=90%> вода, 10%> метанол, 0.2%> H_3PO_4 , В=10% вода, 90% метанол, 0.2% H_3PO_4 , t_R =1.22 мин, 99% индекс гомогенности.

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4$: 660.75; Получено: 661.98 (M+H) $^+$.

*1-4d*

Соединение по примеру 1-4d получают из соединений по примерам 1-4с и 1b в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения по примеру 1d из соединений по примерам 1b и 1с.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 0.99-1.60 (м, 18 H), 1.75-2.11 (м, J=73.24 Гц, 6 H), 2.12-2.32 (м, 2H), 3.32-3.41 (м, 2H), 3.56 (с, 2H), 4.63-5.02 (м, 2H), 6.98-8.28 (м, 10H), 11.67-12.33 (м, 2H).

LC условия: Phenomenex Luna 3.0×5.0 мм S10, Растворитель А - 0.1% трифторуксусная кислота в 10% MeOH/90% H_2O , Растворитель В - 0.1% трифторуксусная кислота в 90% MeOH/10% H_2O , от 0 до 100% В в течение более 2 мин, Время окончания=3 мин, Скорость потока=4 мл/мин, Длина волны=220 нм, LC/MS (M+H) $^+$ =625.32. t_R =1.438 мин.

Дополнительные бифенильные аналоги получают подобным образом. LC условия по примерам с 1-5d по 1-7d.

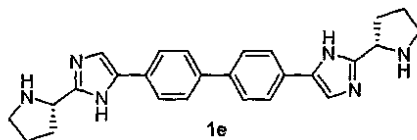
Условие 1: Phenomenex LUNA C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 3 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, В=10% вода, 90% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, 220 нм, 5 мкл объем впрыска.

Условие 2: Phenomenex LUNA C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 2 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, В=10% вода, 90% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, 220 нм, 5 мкл объем впрыска.

Пример	Наименование Соединения	Структура	Данные параметров
1-5d	ди-трет-бутил-(4,4'-бифенилдиилбис(1H-имидазол-5,2-диил(1S)-1,1-этандиил))бис(метилкарбамат)		$t_R = 1.64$ минут (>95%); Условие 2; LCMS: Вычислено для $C_{34}H_{45}N_6O_4$
			601.35; Получено: 601.48 ($M+H$) ⁺ ; LRMS: Вычислено для $C_{34}H_{44}N_6O_4$ 600.34; Получено: 601.32 ($M+H$) ⁺ .
1-6d	трет-бутил-(2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат		$t_R = 1.63$ минут (>95%); Условие 2; LCMS: Вычислено для $C_{35}H_{45}N_6O_4$ 613.34; Получено: 613.56 ($M+H$) ⁺ ; LRMS: Вычислено для $C_{35}H_{44}N_6O_4$ 612.34; Получено: 613.33 ($M+H$) ⁺ .
1-7d	бензил-(2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат		$t_R = 1.65$ минут (>95%); Условие 2; LCMS: Вычислено для $C_{38}H_{43}N_6O_4$ 647.33; Получено: 647.44 ($M+H$) ⁺ ; LRMS: Вычислено для $C_{38}H_{42}N_6O_4$ 646.33; Получено: 647.34 ($M+H$) ⁺ .

Пример 1, стадия е.

5,5'-(4,4'-Бифенилдиил)-бис-(2-((2S)-2-пирролидинил)-1H-имидазол)



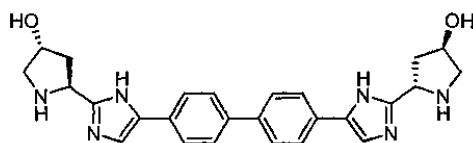
Смесь карбамата 1d (560 мг) и 25% TFA/CH₂Cl₂ (9.0 мл) перемешивают в условиях окружающей среды в течение 3.2 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и получают продукт в виде свободного основания, используя МСХ колонку (промывка метанолом; элюирование 2.0 М раствором NH₃/метанол) для обеспечения пирролидина 1e в виде тусклого твердого вещества желтого цвета (340 мг).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ=2.5 част./млн, 400 МГц): δ 11.83 (широкий с, 2H), 7.80 (д, J=SA, 4H), 7.66 (д, J=8.3, 4H), 7.46 (широкий с, 2H), 4.16 (видимый т, J=12, 2H), 2.99-2.69 (м, 6H), 2.09-2.00 (м, 2H), 1.94-1.66 (м, 6H).

LC (условие 1): t_R =1.27 мин; > 98% индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для [$M+H$]⁺ C₂₆H₂₉N₆: 425.25; Получено: 425.25; HRMS: Вычислено для [$M+H$]⁺ C₂₆H₂₉N₆: 425.2454; Получено: 425.2448.

Дополнительные аналоги, такие как соединения по примерам с 1-1e по 1-4e, могут быть получены аналогичным образом.



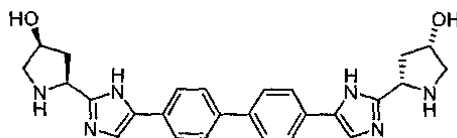
• 4 HCl

1-1e

К раствору соединения по примеру 1-1d (3R,3'R,5S,5'S)-трет-бутил 5,5'-(5,5'-(бифенил-4,4'-диил)-бис-(1H-имидазол-5,2-диил))-бис-(3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата) в 3 мл диоксана добавляют 0.8 мл 4.0 М раствора HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество рыжего цвета сушат в вакууме, что дает соединение по примеру 1-1e (3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(бифенил-4,4'-диил)-бис-(1H-имидазол-5,2-диил))дипирролидин-3-олтетрагидрохлорид (0.55 г, 100% выход). Используют без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ част./млн 10.33 (с, 2H), 9.85 (с, 2H), 8.09 (с, 2H), 8.01 (д, J=8.24 Гц, 4H), 7.88 (д, J=8.24 Гц, 4H), 5.14 (м, 2H), 4.62 (м, 2H), 3.61 (м, 2H), 3.23 (д, J=11.29 Гц, 2H), 2.64 (м, 2H), 2.44 (дд, J=13.43, 6.71 Гц, 2H);

LCMS - Waters-Sunfire C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=10% метанол 90% вода 0.1% трифторуксусная кислота, В=90% метанол 10% вода 0.1% трифторуксусная кислота, t_R=1.35 мин. Вычислено для 456.30; Получено: 457.25 (M+H)⁺; Номинальный/LRMS - (M+H)⁺457.35.



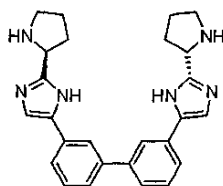
• 4 HCl

1-2e

Соединение по примеру 1-2e получают в соответствии с методикой, аналогичной методике получения из соединения по примеру 1-1e.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ част./млн 10.32 (1H, с), 8.01 (2H, с), 7.97 (4H, д, J=8.24 Гц), 7.86 (4H, д, J=8.24 Гц), 5.01-5.10 (2H, м), 4.52-4.60 (2H, м), 3.36-3.45 (2H, м), 3.25 (2H, с), 2.60-2.68 (2H, м), 2.40-2.48 (2H, м).

LCMS - Phenomenex C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=10% метанол 90% вода 0.1% трифторуксусная кислота, В=90% метанол 10% вода 0.1% трифторуксусная кислота, t_R=2.10 мин. Вычислено для 456.30; Получено: 457.22 (M+H)⁺

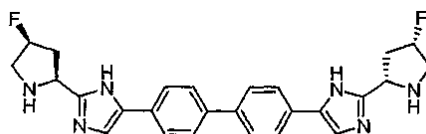
*1-2e-1*

2-((2S)-2-Пирролидинил)-4-(3'-(2-((2S)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-5-ил)-3-бифенилил)-1H-имидазол

Соединение по примеру 1-2e-1 получают из соединения по примеру 1-2d-1 аналогичным образом, представленного для получения соединения по примеру 1-1e.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ част./млн 1.74-2.44 (м, 12H), 4.83 (с, 2H), 7.37-7.72 (м, 4H), 7.74-8.03 (м, 4H), 8.10 (с, 2H), 9.14 (с, 2H), 9.81 (с, 2H).

LC/MS (M+H)⁺=425.30.

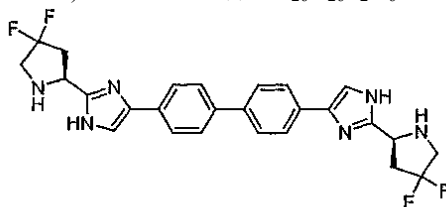
*1-2e-2*

К раствору соединения по примеру 1-2d-2 (0.084 г, 0.13 ммоль) в 1 мл диоксана добавляют 0.5 мл 4.0М раствора HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество рыжего цвета сушат в

вакууме, что дает соединение по примеру 1-2e-2 (0.077 г, 100% выход). Соединение используют без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 8.00 (2H, с), 7.97 (4H, д, $J=8.55$ Гц), 7.85 (4H, д, $J=8.24$ Гц), 5.63 (1H, с), 5.52 (1H, с), 5.09-5.17 (2H, м), 3.67-3.74 (2H, м), 3.63-3.67 (2H, м), 3.07-3.14 (1H, м), 2.89-2.96 (1H, м), 2.81-2.87 (2H, м).

LCMS - Phenomenex C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4.0 мин градиент, 1 мин время удержания, А=10% метанол 90% вода 0.1% трифторуксусная кислота, В=90% метанол 10% вода 0.1% трифторуксусная кислота ($t_R=2.22$ мин). Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_6$: 460.53; Получено: 461.37 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



1-2e-3

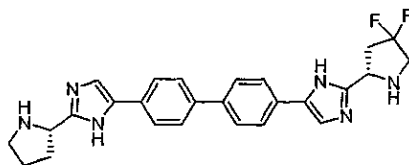
Получают из соединения по примеру 1-2d-3 в соответствии с методикой, аналогичной методике получения из соединения по примеру 1-1e из соединения по примеру 1-1d.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 2.97-3.13 (м, 4H), 3.64-3.91 (м, 4H), 5.16 (д, $J=6.41$ Гц, 2H), 7.84 (д, $J=7.93$ Гц, 4H), 7.96 (д, $J=7.93$ Гц, 4H), 8.00 (с, 2H).

HPLC XTERRA C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.2% H_3PO_4 , В=10% вода, 90% метанол, 0.2% H_3PO_4 , $t_R=1.66$ мин; 92% индекс гомогенности.

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_6$: 496.50; Получено: 495.53 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

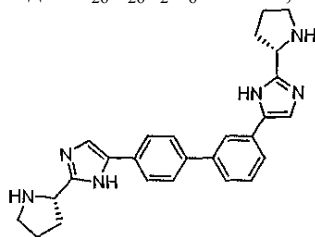
Аналогичные асимметричные соединения, такие как промежуточные соединения по примерам 1-3e и 1-4e, могут быть получены аналогичным способом.



1-3e

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 1.87-2.09 (м, 1H), 2.13-2.26 (м, 1H), 2.37-2.47 (м, 2H), 2.92-3.12 (м, 2H), 3.37 (с, 1H), 3.40-3.49 (м, 1H), 3.67-3.91 (м, 2H), 4.96-5.05 (м, 1H), 5.14 (т, $J=8.70$ Гц, 1H), 7.86 (т, $J=9.00$ Гц, 4H), 7.93-8.03 (м, 5H), 8.10 (с, 1H), 10.26/9.75 (два широких с, 2H).

HPLC XTERRA C-18 3.0×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 4 мин, 1 мин время удержания, А=90% вода, 10% метанол, 0.2% H_3PO_4 , В=10% вода, 90% метанол, 0.2% H_3PO_4 , $t_R=0.8622$ мин, 99% индекс гомогенности; LCMS: Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_6$: 460.52; Получено: 461.45 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



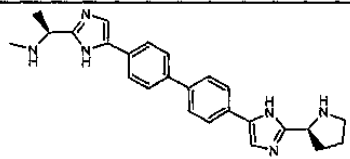
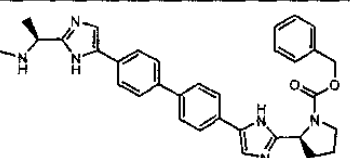
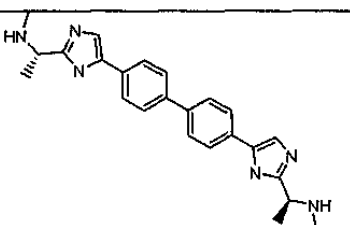
1-4e

Соединение по примеру 1-4e получают из соединения по примеру 1-4d в соответствии с методикой, аналогичной методике, представленной для получения соединения по примеру 1-1e из соединения по примеру 1-1d.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ част./млн 1.90-2.13 (м, 2H), 2.12-2.31 (м, 2H), 2.36-2.60 (м, 4H), 3.29-3.55 (м, 4H), 5.00 (с, 2H), 7.35-8.50 (м, 10H), 9.76 (с, 2H), 10.12-10.45 (м, 2H).

LC условия: Phenomenex Luna 3.0×5.0 мм S10, Растворитель А - 0.1% трифторуксусная кислота в 10% $\text{MeOH}/90\% \text{H}_2\text{O}$, Растворитель В - 0.1% трифторуксусная кислота в 90% $\text{MeOH}/10\% \text{H}_2\text{O}$, от 0 до 100% В в течение более 2 мин, Время окончания=3 мин, Скорость потока=4 мл/мин, Длина волны=220 нм, LC/MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+=425.28$. $t_R=0.942$ мин.

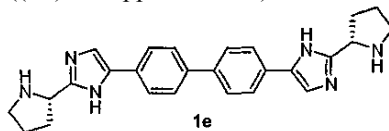
Дополнительные аналоги получают подобным образом.

Пример	Наименование Соединения	Структура	Данные
1-5e		 Получают из соединения по Примеру 1-6d	$t_R = 1.37$ мин.; LCMS: Вычислено для $C_{25}H_{28}N_6$ 412; Получено: 413 $(M+H)^+$.
1-6e		 Получают из соединения по Примеру 1-7d	$t_R = 1.43$ мин.; LCMS: Вычислено для $C_{33}H_{35}N_6O_2$ 547; Получено: 547 $(M+H)^+$.
1-7e		 Получают из соединения по Примеру 1-5d	$t_R = 1.12$ мин.; LRMS: Вычислено для $C_{24}H_{28}N_6$ 400.24; Получено: 401.22 $(M+H)^+$.

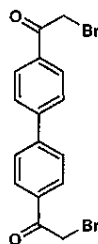
LC условия по примерам с 1-5e по 1-7e: Phenomenex LUNA C-18 4.6×50 мм, от 0 до 100% В в течение более 2 мин, 1 мин время удержания, A=90% вода, 10% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, B=10% вода, 90% метанол, 0.1% трифторуксусная кислота, 220 нм, 5 мкл объем впрыска.

Альтернативный синтез соединения по примеру 1, стадия e.

5,5'-(4,4'-Бифенилдиил)-бис-(2-((2S)-2-пирролидинил)-1H-имидазол)



Пример A-1e-1.



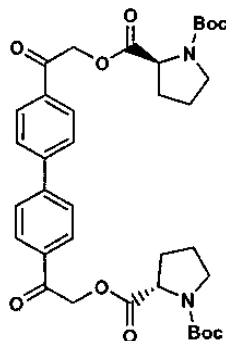
3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л, оборудованную вводом для азота, поверхностной мешалкой и термоэлементом, загружают 20 г (83.9 ммоль, 1 экв.) 1,1'-(бифенил-4,4'-диил)диэтанона, 200 мл CH_2Cl_2 и 8.7 мл (27.1 г, 169.3 ммоль, 2.02 экв.) брома. Смеси дают возможность перемешиваться в атмосфере азота в течение приблизительно 20 ч в условиях окружающей среды. Полученную суспензию загружают 200 мл CH_2Cl_2 и концентрируют до приблизительно 150 мл через вакуумную отгонку. В суспензии затем проводят обмен растворителя на ТГФ для достижения объема 200 мл путем вакуумной отгонки. Суспензию охлаждают до температуры 20-25°C в течение более часа и дают возможность перемешиваться при температуре 20-25°C в течение еще часа. Кристаллические твердые вещества грязно-белого цвета фильтруют и промывают 150 мл CH_2Cl_2 . Продукт сушат в вакууме при температуре 60°C для обеспечения 27.4 г (69.2 ммоль, 82%) требуемого продукта.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.95-7.85 (м, 4H), 7.60-7.50 (м, 4H), 4.26 (с, 4H);

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 191.0, 145.1, 133.8, 129.9, 127.9, 30.8;

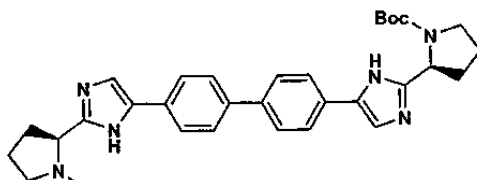
IR (KBr, cm^{-1}) 3007, 2950, 1691, 1599, 1199.

Вычислено для $C_{16}H_{12}Br_2O_2$: C, 48.52; H, 3.05; Br, 40.34. Получено: C, 48.53; H, 3.03; Br, 40.53.
 HRMS вычислено для $C_{16}H_{13}Br_2O_2$ ($M+H$; DCI^+): 394.9282. Получено: 394.9292. тем. плавл. 224-226°C.
 Пример A-1e-2.



В закрытую чехлом колбу объемом 500 мл, оборудованную вводом для азота, термоэлементом и поверхностной мешалкой, загружают 20 г (50.5 ммоль, 1 экв.) соединения по примеру A-1e-1, 22.8 г (105.9 ммоль, 2.10 экв.) 1-(трет-бутоксикарбонил)-L-пролин и 200 мл ацетонитрил. Суспензию охлаждают до температуры 20°C с последующим введением 18.2 мл (13.5 г, 104.4 ммоль, 2.07 экв.) DIPEA. Суспензию нагревают до температуры 25°C и дают возможность перемешиваться в течение 3 ч. Полученный прозрачный органический раствор промывают 3×100 мл 13 вес.% водным раствором NaCl. Концентрированный ацетонитрильный раствор подвергают обменному растворению в толуоле (целевой объем=215 мл) с помощью вакуумной отгонки, пока он не станет меньше чем 0.5 об.% ацетонитрила.

Пример A-1e-3.



В указанный выше раствор толуола по примеру A-1e-2 загружают 78 г (1.011 моль, 20 экв.) ацетата аммония и нагревают до температуры 95-100°C. Смеси дают возможность перемешиваться при температуре 95-100°C в течение 15 ч. После завершения реакции смесь охлаждают до температуры 70-80°C и загружают 7 мл уксусной кислоты, 40 мл н-бутанола и 80 мл 5 об.% водного раствора уксусной кислоты. Полученный двухфазный раствор разделяют, пока температура поддерживается >50°C. В концентрированную органическую фазу загружают 80 мл 5 об.% водного раствора уксусной кислоты, 30 мл уксусной кислоты и 20 мл н-бутанола, пока температура поддерживается >50°C. Полученный трехфазный раствор разделяют, пока температура поддерживается >50°C и концентрированную органическую фазу промывают дополнительно 80 мл 5 об.% водным раствором уксусной кислоты. Концентрированную органическую фазу затем подвергают обменному растворению в толуоле для получения объема 215 мл с помощью вакуумной отгонки. Пока температура поддерживается >60°C, загружают 64 мл MeOH. Полученную суспензию нагревают до температуры 70-75°C и выдерживают в течение часа. Суспензию охлаждают до температуры 20-25°C в течение более часа и выдерживают при той же температуре в течение еще часа. Суспензию фильтруют и лепешку промывают 200 мл смесью 10:3 толуол:MeOH. Продукт сушат в вакууме при температуре 70°C, получая 19.8 г (31.7 ммоль, 63%) требуемого продукта.

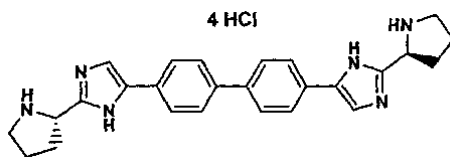
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 13.00-11.00 (с, 2H), 7.90-7.75 (м, 4H), 7.75-7.60 (м, 4H), 7.60-7.30 (с, 2H), 4.92-4.72 (м, 2H), 3.65-3.49 (м, 2H), 3.49-3.28 (м, 2H), 2.39-2.1 (м, 2H), 2.10-1.87 (м, 6H), 1.60-1.33 (с, 8H), 1.33-1.07 (с, 10H);

^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$): δ 154.1, 153.8, 137.5, 126.6, 125.0, 78.9, 78.5, 55.6, 55.0, 47.0, 46.7, 33.7, 32.2, 28.5, 28.2, 24.2, 23.5;

IR (KBr, cm^{-1}) 2975, 2876, 1663, 1407, 1156, 1125.

HRMS вычислено для $C_{36}H_{45}N_6O_4$ ($M+H$; ESI^+): 625.3502. Получено: 625.3502. тем. плавл. 190-195°C (разделенный).

Пример A-1e-4.



В реактор объемом 250 мл, оборудованный вводом для азота и поверхностной мешалкой, загружают 25.0 г соединения по примеру A-1e-3 (40.01 ммоль, 1 экв.), а затем 250 мл метанола и 32.85 мл

(400.1 ммоль, 10 экв.) 6 М водного раствора хлористого водорода. Температуру повышают до 50°C и встряхивают при температуре 50°C в течение 5 ч. Полученную суспензию охлаждают до температуры 20-25°C и выдерживают при встряхивании в течение приблизительно 18 ч. Фильтрация суспензии дает твердое вещество, которое промывают последовательно 100 мл 90% смесью метанол/вода (об./об.) и 2×100 мл метанола. Влажную лепешку сушат в вакуумной печи при температуре 50°C в течение ночи, что дает 18.12 г (31.8 ммоль, 79.4%) требуемого продукта.

Перекристаллизация соединения по примеру A-1e-4.

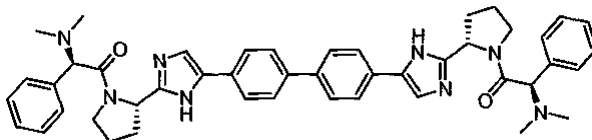
В реактор объемом 250мл, оборудованный вводом для азота и поверхностной мешалкой, загружают 17.8 г сырого соединения по примеру A-1e-4, а затем 72 мл метанола. Полученную суспензию встряхивают при температуре 50°C в течение 4 ч, охлаждают до температуры 20-25°C и выдерживают при встряхивании при температуре 20-25°C в 1 ч. Фильтрация суспензии дает кристаллическое твердое вещество, которое промывают 60 мл метанола. Полученную влажную лепешку сушат в вакуумной печи при температуре 50°C в течение 4 дней, чтобы получить на выходе 14.7 г (25.7 ммоль, 82.6%) требуемого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.5-10.25 (широкий, 2H), 10.1-9.75 (широкий, 2H), 8.19 (с, 2H), 7.05 (д, J=8.4, 4H), 7.92 (д, J=8.5, 4H), 5.06 (м, 2H), 3.5-3.35 (м, 4H), 2.6-2.3 (м, 4H), 2.25-2.15 (м, 2H), 2.18-1.96 (м, 2H);

¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₄): δ 156.6, 142.5, 139.3, 128.1, 127.5, 126.1, 116.9, 53.2, 45.8, 29.8, 24.3;

1R (KBr, см⁻¹) 3429, 2627, 1636, 1567, 1493, 1428, 1028.

Вычислено для C₂₆H₃₂N₆C₁₄: C, 54.75; H, 5.65; Cl, 24.86; Установленный для 1.9% воды: C, 53.71; H, 5.76; N, 14.46; Cl, 24.39. Получено: C, 53.74; H, 5.72; N, 14.50; Cl, 24.49; KF=1.9. тем. плавл. 240°C (разделенный).



Пример 1.

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-Бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-5,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил))-бис-(N,N-диметил-2-оксо-1-фенилэтанамин).

НАТУ (44.6 мг, 0.117 ммоль) добавляют к смеси пирролидина 1e (22.9 мг, 0.054 ммоль), диизопропилэтиламина (45 мкл, 0.259 ммоль) и подвески-1 (28.1 мг, 0.13 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) и полученную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 90 мин. Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток очищают сначала с помощью MCX (промывка метанолом; элюирование 2.0 М раствором NH₃/метанол) и затем с помощью системы HPLC с обращенной фазой (H₂O/метанол/трифторуксусная кислота) для обеспечения соли трифторуксусной кислоты примера 1 в виде пены грязно-белого цвета (44.1 мг).

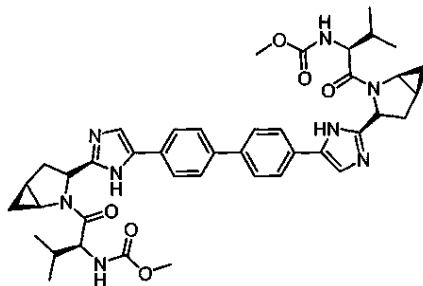
¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ=2.5 част./млн, 400 МГц): δ 10.25 (широкий с, 2H), 8.20-7.10 (м, 20H), 5.79-5.12 (м, 4H), 4.05-2.98 (м, 4H), 2.98-2.62 (м, 6H), 2.50-1.70 (м, 14H) [замечание: сигнал имидазола NH слишком широкий, чтобы определить химический сдвиг].

LC (условие 1): t_R=1.40 мин; >98% индекс гомогенности.

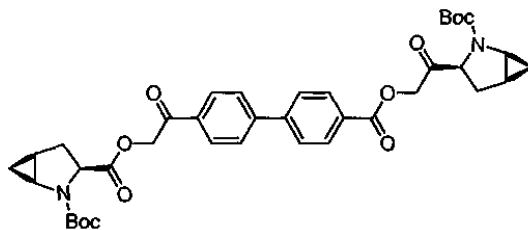
LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₄₆H₅₁N₈O₂: 747.41; Получено: 747.58.

Пример M122.

Метил ((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-(((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-(метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат



Пример M122, стадия а.

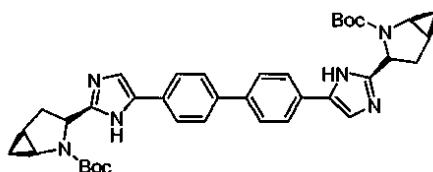


Диизопропилэтиламин (1.81 мл, 10.4 ммоль) медленно добавляют к ацетонитрильному (20 мл) раствору (1S,3S,5S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (2.36 г, 10.4 ммоль) и (2-(4'-(2-бромацетил)бифенил-4-ил)-2-оксоэтил)бромония (2.0 г, 5.05 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 16 ч. Растворитель упаривают и остаток распределяют между этилацетатом и водой (1:1, 40 мл каждый). Органический слой промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (2×10 мл), рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме, чтобы получить кетозфир M122a (3.58 г) в виде вязкого масла янтарного цвета, которое затвердевает при хранении в холодильнике.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): δ 8.20 (м, 4H), 7.97 (д, $J=8.5$, 4H), 5.71-5.48 (м, 4H), 4.69 (м, 2H), 3.44 (м, 2H), 3.3 (м, 2H), 2.76-2.67 (м, 2H), 2.27 (м, 2H), 1.60 (м, 2H), 1.44/1.38 (два с, 18H), 0.78 (м, 2H), 0.70 (м, 2H).

LC (условие 1): $t_R=1.70$ мин; LC/MS: пик молекулярного иона не определен.

Пример M122, стадия б.

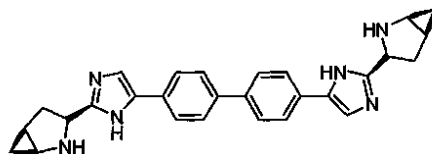


Ацетат аммония (2.89 г, 37.5 ммоль) добавляют к толуольному (20 мл) раствору кетозфира M122a (2.58 г, 3.75 ммоль) и полученную смесь нагревают при температуре 120°C в течение 4.5 ч, пока происходит азеотропная отгонка воды, которая образуется в ловушке Дина-Старка. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и летучий компонент удаляют в вакууме. К твердому веществу добавляют насыщенный раствор NaHCO_3 (10 мл) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Твердое вещество фильтруют, сушат в вакууме и подвергают очистке на Biotage системе (28-100% EtOAc/гексан), что дает имидазол M122b в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0.6 г).

LC (условие 1): $t_R=1.52$ мин.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_4$: 649.35; Получено 649.78.

Пример M122, стадия с.



4 N раствор HCl в диоксане (5 мл) добавляют к охлажденному водой со льдом диоксановому (16 мл) раствору карбамата M122b (0.8 г, 1.2 ммоль), охлаждающую баню воды со льдом удаляют и смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 4 ч. Большие куски твердого вещества, которые образуются во время реакции, разбивают шпателем. Удаление летучего компонента в вакууме дает пирролидин M122c ($\cdot 4\text{HCl}$) в виде твердого вещества желтого цвета (0.73 г).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): δ 7.90 (д, $J=8.3$, 4H), 7.84 (широкий с, 2H), 7.79 (д, $J=8.3$, 4H), 5.24 (м, 2H), 3.38 (м, 2H), 2.71 (м, 2H), -2.50 (2H, перекрывание сигналом растворителя), 1.93 (м, 2H), 1.38 (м, 2H), 0.96 (м, 2H).

LC (условие 1): $t_R=1.03$ мин.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_6$: 449.25; Получено 449.59.

Пример M122.

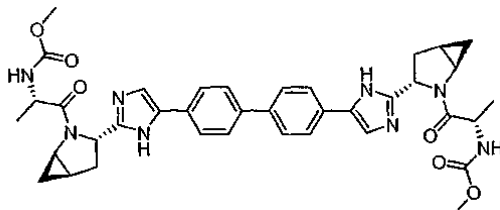
Соль TFA по примеру M122 получают из соединения по примеру M122c и подвески-51 в соответствии с методикой, описанной для получения соединения по примеру 1.

LC (условие 1): $t_R=1.34$ мин.

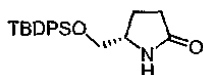
LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_6$: 763.39; Получено 763.73.

Пример M132.

Метил ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат



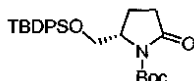
Пример M132, стадия а.



К раствору (S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (10 г, 87 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) добавляют трет-бутилхлордифенилсилан (25.6 г, 93 ммоль), триэтиламин (12.1 мл, 87 ммоль) и DMAP (1.06 г, 8.7 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч, обрабатывают CH_2Cl_2 (50 мл) и промывают водой (50 мл). Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии (от 30 до 100% EtOAc/гексан), что дает эфир M132a в виде бесцветного масла (22.7 г, 74% выход).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.50$, 400 МГц): 7.69 (широкий с, 1H), 7.64-7.61 (м, 4H), 7.50-7.42 (м, 6H), 3.67-3.62 (м, 1H), 3.58-3.51 (м, 2H), 2.24-2.04 (м, 3H), 1.89-1.78 (м, 1H), 1.00 (с, 9H).

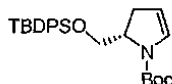
Пример M132, стадия b.



Ди-трет-бутилдикarbonат (28.0 г, 128 ммоль) M1 добавляют медленно к холодному (лед/вода) CH_2Cl_2 (120 мл) раствору эфира M132a (22.7 г, 64.2 ммоль), триэтиламина (8.95 мл, 64.2 ммоль) и DMAP (7.84 г, 64.2 ммоль). При завершении добавления охлаждающую баню удаляют и перемешивание продолжают в условиях окружающей среды в течение 20 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и сырой продукт подвергают флэш-хроматографии (от 20 до 50% EtOAc/гексан), что дает карбамат M132b в виде твердого вещества грязно-белого цвета (29 г, 99% выход).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.50$, 400 МГц): 7.61-7.54 (м, 4H), 7.50-7.38 (м, 6H), 4.19-4.16 (м, 1H), 3.90 (дд, $J=10.4$, 3.6, 1H), 3.68 (дд, $J=10.4$, 2.1, 1H), 2.68-2.58 (м, 1H), 2.40-2.33 (м, 1H), 2.22-2.12 (м, 1H), 2.01-1.96 (м, 1H), 1.35 (с, 9H), 0.97 (с, 9H).

Пример M132, стадия c.



Трехгорлую колбу, оснащенную термометром и вводом азота, загружают карбаматом M132b (10.054 г, 22.16 ммоль) и толуолом (36 мл) и температуру охлаждающей бани понижают до -55°C . Когда внутренняя температура реакционной смеси достигает $\sim 50^\circ\text{C}$, добавляют по каплям супергидрид (23 мл 1.0 М в ТГФ, 23.00 ммоль) в течение более 30 мин пока внутренняя температура поддерживается между -50 и -45°C и перемешивают в течение 35 мин, пока температура поддерживается между -50 и -45°C . Добавляют по каплям основание Ханига (16.5 мл, 94 ммоль) в течение более 10 мин. Затем добавляют DMAP (34 мг, 0.278 ммоль) одной порцией с последующим добавлением трифторуксусного ангидрида (3.6 мл, 25.5 ммоль) в течение более 15 мин, пока внутренняя температура поддерживается между -50 и -45°C . Баню удаляют через 10 мин и полученную реакционную смесь перемешивают в течение 14 ч, пока ее температура не достигнет температуры окружающей среды. Ее разбавляют толуолом (15 мл), охлаждают на бане воды со льдом и медленно обрабатывают водой (55 мл) в течение более 5 мин. В конце добавления фазы разделяют и органический слой промывают водой (50 мл, 2×) и затем концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии (5% EtOAc/гексан), что дает карбамат M32c в виде бесцветного вязкого масла (7.947 г, 82%).

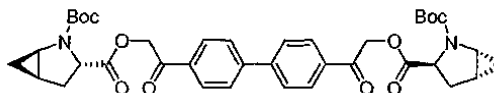
^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.50$, 400 МГц): 7.62-7.58 (м, 4H), 7.49-7.40 (м, 6H), 6.47 (широкий м, 1H), 5.07-5.01 (широкий м, 1H), 4.18 (широкий м, 1H), 3.89 (широкий м, 0.48H), 3.69 (широкий м, 1.52 H), 2.90-2.60 (широкий м, 2H), 1.40/1.26 (два перекрытия с, 9H), 0.98 (с, 9H).

условиях окружающей среды в 1 ч и затем добавляют 3 мл гексана и хранят в холодильнике в течение ~15 ч. Вторую порцию кислоты M132f-i (кристаллы серого цвета, 0.133 г) обрабатывают аналогичным образом.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , $\delta=2.50$, 400 МГц): 12.46 (широкий с, 1H), 3.88 (широкий м, 1H), 3.27 (широкий м, 1H; частично перекрывается сигналом воды), 2.28 (широкий м, 1H), 2.08 (широкий м, 1H), 1.56 (широкий м, 1H), 1.40/1.34 (два широких перекрытия с, 9H), 0.73-0.68 (м, 1H), 0.46-0.43 (м, 1H).

Оптическое вращение (10 мг/мл CHCl_3): $[\alpha]_D=-216$ для первой группы & -212 для второй группы.

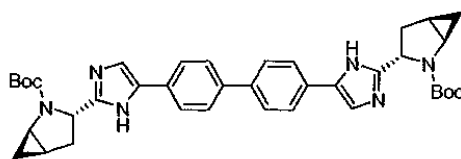
Пример M132, стадия g.



Кетоэфир M132g получают из кислоты M132f-i и 1,1'-(бифенил-4,4'-диил)-бис-(2-бромэтанона) применяя методику, описанную для получения кетоэфира M122a.

LC (условие I): $t_R=2.09$ мин. LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8$: 589.26; Получено 589.29.

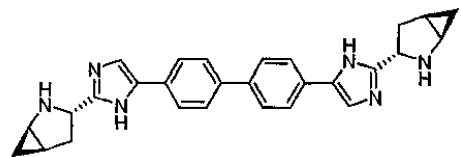
Пример M132, стадия h.



Карбамат M132h получают из кетоэфира M132g в соответствии с методикой, описанной для получения имидазола 1b из кетоамида 1a, за исключением того, что 20 мол.экв. NH_4OAc применяют для термальной циклизации и что CH_2Cl_2 применяют в течение стадии обработки.

LC (условие I): $t_R=1.48$ мин. LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_4$: 649.35; Получено 649.40.

Пример M132, стадия i.



Пирролидин M132i (.4HCl) получают из карбамата M132h в соответствии с методикой, описанной для получения пирролидина M122c. Сырой продукт подвергают затем стадии ацилирования без очистки.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , $\delta=2.50$, 400 МГц): 10.5-10.0 (широкий сигнал не интегрируемый), 8.02 (с, 2H), 7.95 (д, $J=8.6$, 4H), 7.85 (д, $J=8.3$, 4H), 4.75 (м, 2H), 3.43 (м, 2H), 2.67-2.50 (м, 4H), 1.95 (м, 2H), 1.11 (м, 2H), 0.86 (м, 2H).

$t_R=1.00$ мин.

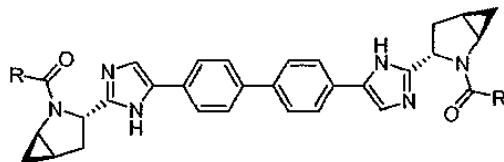
LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_6$: 449.25; Получено 449.27.

Пример M132.

Соединение по примеру M132, а также его аналоги по примерам M133-M137, представленные ниже в таблице, получают в виде солей TFA из пирролидина M132i (.4HCl) путем применения методики, описанной для синтеза соединения по примеру M122 и подходящих кислот.

LC (условие I): $t_R=1.14$ мин; >95% индекс гомогенности.

LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}_6$: 707.33; Получено 707.43.

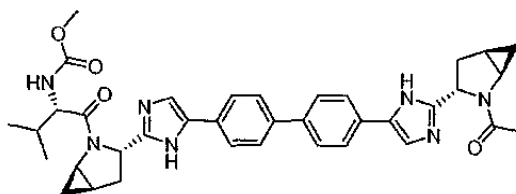


Пример	Наименование Соединения		t_R (LC-Условие); % индекс гомогенности; MS данные
M133	диметил-(4,4'- бифенилдиилбис(1H-имидазол- 4,2-диил(1R,3S,5R)-2- азабицикло[3.1.0]гексан-3,2- диил((2S)-1-оксо-1,2- бутандиил)))бискарбамат		1.22 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Анализ Вычислено для [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₇ N ₈ O ₆ : 735.36; Получено 735.48
M134	метил-(2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2- ((1R,3S,5R)-2- (((метоксикарбонил)амино)ацет ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3- ил)-1H-имидазол-4-ил)-4- бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2- азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)-2- оксоэтил) карбамат		1.12 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Анализ Вычислено для [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₃₉ N ₈ O ₆ : 679.30; Получено 679.38

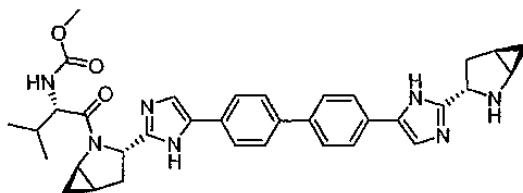
M135	диметил-(4,4'-бифенилдиилбис(1H-имидазол-4,2-диил(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,2-диил((1S)-1-циклопропил-2-оксо-2,1-этандиил)))бискарбамат		1.25 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Анализ Вычислено для [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₆ : 759.36; Получено 759.45
M136	метил ((1R)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло [3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат		1.34 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Анализ Вычислено для [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₀ N ₈ O ₆ : 763.39; Получено 763.46
M137	диметил-(4,4'-бифенилдиилбис(1H-имидазол-4,2-диил(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,2-диил((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этандиил)))бискарбамат		1.38 минут (Условие I); >98%; LC/MS:
			Вычислено для [M+H] ⁺ C ₄₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ : 831.36; Получено 831.37

Пример M138.

Метил ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-ацетил-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат



Пример M138, стадия а.



К взвеси пирролидина M132i (.4HCl) (0.3 г, 0.32 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляют (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (97 мг, 0.55 ммоль) и *i*-Pr₂EtN (0.26 мл, 1.5 ммоль). После того как смесь станет прозрачным раствором, добавляют НАТУ (0.2 г, 0.53 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и полученный остаток (т.е. смесь исходного продукта и моно- и бис-ацелированных продуктов) растворяют в метаноле и очищают с помощью HPLC с обращенной фазой (CH₃OH/H₂O/TFA), чтобы выделить соль TFA пирролидина M138a в виде пены белого цвета (80 мг).

LC (условие I): t_R=1.17 мин. LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₃₅H₄₀N₇O₃: 606.32; Получено 606.36.

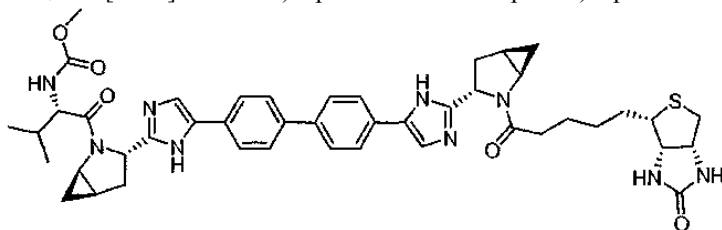
Пример M138.

Уксусную кислоту (7.6 мг, 0.13 ммоль), изо-Pr₂EtN (32 мг, 0.25 ммоль) и HATU (53 мг, 0.14 ммоль) последовательно добавляют к ДМФА (2 мл) раствору соли TFA пирролидина M138a (40 мг, 0.04 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток растворяют в метаноле и очищают с помощью HPLC с обращенной фазой (CH₃OH/H₂O/TFA), что дает соль TFA по примеру M138 в виде пены белого цвета (8 мг).

LC (условие I): t_R=1.20 мин; >95% индекс гомогенности. LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₃₇H₄₂N₇O₄: 648.33; Получено 648.36.

Пример M139.

Метил ((1S)-2-метил-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил-2-метилпропил)карбамат

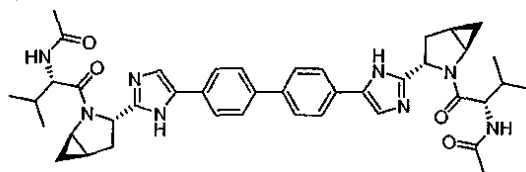


HATU (53 мг) добавляют к смеси соли TFA пирролидина M138a (40 мг, 0.042 ммоль), d-биотина (10.3 мг, 0.042 ммоль) и изо-Pr₂EtN (0.044 мл, 0.253 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток растворяют в метаноле и очищают с помощью HPLC с обращенной фазой (CH₃OH/H₂O/TFA), что дает соль TFA по примеру M139 в виде светло-желтого цвета твердого вещества (7 мг).

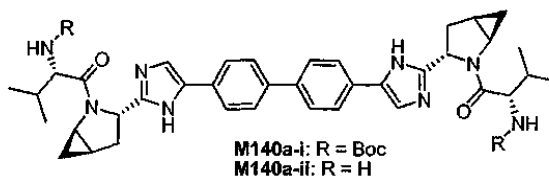
LC (условие I): t_R=1.28 мин; >95% индекс гомогенности. LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₄₅H₅₄N₉O₅S: 832.40; Получено 832.34.

Пример M140.

N-((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-ацетида-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)ацетамид



Пример M140, стадия а.



HATU (852 мг, 2.24 ммоль) добавляют к ДМФА (20 мл) раствору пирролидина M132i (4HCl) (650 мг, 1.09 ммоль), Boc-Z-Валина (523 мг, 2.41 ммоль), i-Pr₂EtN (1.15 мл, 6.56 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в 1 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и сырой материал растворяют в CH₃OH и очищают с помощью HPLC с обращенной фазой (CH₃OH/H₂O/TFA), что дает 0.96 г ацилированного продукта. Порцию продукта (0.72 г) растворяют в CH₂Cl₂ (4 мл), обрабатывают TFA (0.26 мл, 3.35 ммоль) и полученную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 4 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме, чтобы получить соль TFA M140a-ii,

трет-бутил-((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат, который используют на следующей стадии стадии без очистки.

LC (условие I): t_R=0.93 мин. LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₃₈H₄₇N₈O₂: 647.38; Получено 647.26.

Карбамат M140a-I может быть выделен в виде свободного основания на стадии конденсации следующим образом: HPLC фракцию нейтрализуют избытком 2.0 N NH₃/CH₃OH, летучий компонент удаляют в вакууме и остаток распределяют между CH₂Cl₂ и ~5% насыщенный раствор NaHCO₃ раствором. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме, чтобы получить M140a-i, (2S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-амино-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)-3-метил-1-оксо-2-

бутанамина, в виде пены светло-желтого цвета.

LC (условие I): $t_R=1.64$ мин; >95% индекс гомогенности. LC/MS: Вычислено для $[M+H]^+$ $C_{48}H_{63}N_8O_6$: 847.49; Получено 847.54.

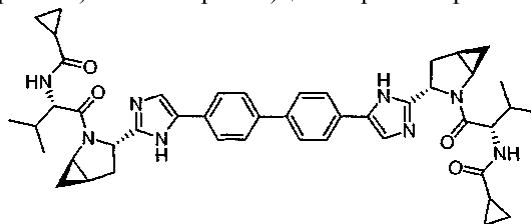
Пример M140.

Уксусный ангидрид (21 мг, 0.204 ммоль) и изо- Pr_2EtN (0.083 мл, 0.476 ммоль) последовательно добавляют к ДМФА (3 мл) раствору соли TFA M140a-ii (75 мг, 0.068 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают в условиях окружающей среды до завершения, как определяют с помощью LC/MS анализа. Летучий компонент удаляют в вакууме, остаток растворяют в CH_3OH и подвергают HPLC с обращенной фазой ($CH_3OH/H_2O/TFA$), что дает соль TFA по примеру M140 в виде пены белого цвета (35 мг).

LC (условие I): $t_R=1.18$ мин; >98% индекс гомогенности. LC/MS: Вычислено для $[M+H]^+$ $C_{42}H_{51}N_8O_4$: 731.40; Получено 731.34.

Пример M141.

N-((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((циклопропилкарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)циклопропанкарбамат.

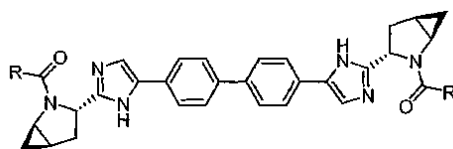


Соединение по примеру M141 получают в виде соли TFA из амина M140a-ii (Соль TFA) и циклопропанкарбоновой кислоты в соответствии с методикой конденсации, описанной для синтеза карбамата M140a-i.

LC (условие I): $t_R=1.33$ мин; >95% индекс гомогенности. LC/MS: Вычислено для $[M+H]^+$ $C_{46}H_{55}N_8O_4$: 783.42; Получено 783.36.

Примеры M142-M143.

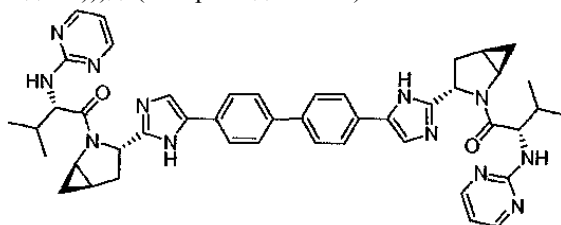
Соединение по примеру M142 (свободное основание) и примеру M143 (Соль TFA) получают путем применения описанного в примере M140 синтеза и соответствующих материалов.



Пример	Наименование Соединения		t_R (LC- Условие); % индекс гомогенности; MS данные
M142	трет-бутил (((1R)-1- (((1R,3S,5R)-3-(4-(4'- 2-((1R,3S,5R)-2-((2R)- 2-((трет- бутоксикарбонил) амино)- 3-метилбутаноил)-2- азабицикло [3.1.0]гекс- 3- ил)-1H-имидазол-4-ил)- 4-бифенил)-1H- имидазол-2-ил)-2- азабицикло[3.1.0]гекс-2- ил)карбонил)-2- метилпропил)карбамат		1.65 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₄₈ H ₆₃ N ₈ O ₆ : 847.49; Получено 847.54
M143	N-((1R)-1- (((1R,3S,5R)-3-(4-(4'- 2-((1R,3S,5R)-2-((2R)- 2-ацетида-3- метилбутаноил)-2- азабицикло [3.1.0]гекс- 3- ил)-1H-имидазол-4-ил)- 4-бифенил)-1H- имидазол-2-ил)-2- азабицикло[3.1.0]гекс-2- ил)карбонил)-2- метилпропил)ацетамид		1.26 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₁ N ₈ O ₄ : 731.40; Получено 731.34

Пример M144.

N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,2-диил-((2S)-3-метил-1-оксо-1,2-бутандиил)))ди(2-пиримидинамин)



Смесь TFA соли амина M140a-ii (75 мг, 0.068 ммоль), 2-бромпиридина (32.4 мг, 0.204 ммоль) и *i*-Pr₂EtN (0.048 мл, 0.272 ммоль) в DMSO (0.2 мл)/толуоле (1.2 мл) нагревают при температуре 90°C в течение 20 ч. Вводят дополнительное количество 2-бромпиридина (32.4 мг, 0.204 ммоль) и нагревание продолжают еще 8 ч. Наиболее летучий компонент удаляют в вакууме и остаток очищают дважды с помощью HPLC с обращенной фазой (CH₃OH/H₂O/TFA), а затем (ACN/H₂O/TFA), что дает соль TFA по примеру M144, загрязненную небольшим количеством неизвестных примесей, в виде пены желтого цвета (10 мг). t_R =20.9 мин (см. LC способ в деталях ниже); >95% индекс гомогенности. LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₄₆H₅₁N₁₂O: 803.43; Получено 803.70.

Способ в деталях для анализа соединения по примеру M144.

Инструмент: водные промывки HPLC с водным PDA УФ-Vis определением и водой SQ MS (ЕСSI проба);

Колонка: водные промывки ВЕН C18; 1.7 μm ; 150×2.1 мм ID; (at 35°C);

Мобильная фаза А: вода/ацетонитрил (97.5/2.5) с 5 мМ формиатом аммония;

0.05% муравьиная кислота при pH 3.3;

Мобильная фаза В: ацетонитрил/вода (97.5/2.5) с 5 мМ формиатом аммония;

0.05% муравьиная кислота;

Скорость потока: 0.35 мл/мин;

Выдержка 10% В 0-1 мин;

10-35% В 1-20 мин;

35-98% В 20-32 мин;

выдержка 98% 32-35 мин;

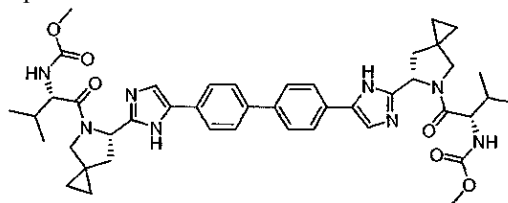
98-10% В 35-35.5 мин;

выдержка 10% В 35.5-40.0 мин;

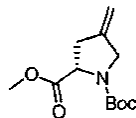
УФ-определение: @ 260 нм.

Пример M145.

Метил ((1S)-1-(((6S)-6-(4-(4'-(2-(((6S)-5-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат



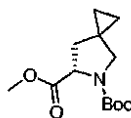
Пример M145, стадия а.



TMSCHN₂ (3.63 мл 2.0 М/эфир, 7.26 ммоль) добавляют по каплям к CH₃OH (33 мл)/бензол (33 мл) раствору (S)-1-трет-бутил 4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (1.5 г, 6.60 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 3.5 ч. Удаление летучего компонента в вакууме дает сложный эфир M145a в виде масла рыжего цвета (1.57 г).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ =7.26 част./млн, 500 МГц): 5.01-4.98 (м, 2H), 4.50-4.48 (м, 0.5H), 4.39-4.37 (м, 0.5H), 4.07-4.04 (м, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.01-2.87 (м, 1H), 2.66-2.55 (м, 1H), 1.46/1.41 (два перекрывающихся с, 9H).

Пример M145, стадия б.

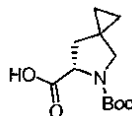


Диэтилцинк (5.65 мл 1.1 М в толуоле, 6.22 ммоль) добавляют по каплям в течение более 20 мин к холодному (-22°C) толуольному (4 мл) раствору сложного эфира M145a (0.50 г, 2.07 ммоль). Хлоридметан (0.90 мл, 12.4 ммоль) добавляют по каплям в течение более 10 мин и полученную реакционную смесь перемешивают при -22°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором NaHCO₃ (вод.) (5 мл) при той же температуре и затем дают нагреться до температуры окружающей среды. Смесь фильтруют и остаток промывают EtOAc (100 мл). Слои фильтрата разделяют и органическую фазу сушат (MgSO₄), вновь фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный сырой продукт очищают с помощью Biotage (10-20% EtOAc/гексан), что дает сложный эфир M145b в виде бесцветного масла (0.139 г).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ =7.26 част./млн, 500 МГц): 4.47-4.44 (м, 0.5H), 4.47-4.34 (м, 0.5H), 3.73 (с, 3H), 3.39-3.27 (м, 2H), 2.25-2.18 (м, 1H), 1.86-1.84 (м, 0.5H), 1.78-1.75 (м, 0.5H), 1.44/1.40 (два перекрывающихся с, 9H), 0.63-0.48 (м, 4H).

LC (условие II): t_R=2.26 мин. LC/MS: Вычислено для [M+Na]⁺ C₁₂H₁₉NNaO₄: 264.12; Получено 264.22.

Пример M145, стадия с.

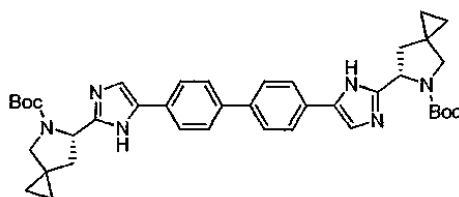


Водный (0.61 мл) раствор LiOH (0.016 г, 0.65 ммоль) добавляют к этанольному (1.2 мл) раствору сложного эфира M145b (0.139 г, 0.544 ммоль) и полученную реакцию смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 19 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток растворяют в воде (5 мл), охлаждают (лед/вода), подкисляют до значения pH 3.0 с помощью 1 N HCl (водн.) и затем экстрагируют EtOAc (50 мл, 3×). Объединенный органический слой сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме, чтобы получить кислоту M145c в виде вязкого масла, которое затвердевает при стоянии (0.129 г).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ=7.26 част./млн, 500 МГц): 4.48-4.40 (м, 1H), 3.55-3.05 (м, 2H), 2.37-1.87 (м, 2H), 1.47/1.44 (два перекрывающихся с, 9H), 0.78-0.50 (м, 4H).

LC (условие II): t_R=2.26 мин. LC/MS: Вычислено для [M+Na]⁺ C₁₂H₁₉NNaO₄: 264.12; Получено 264.22.

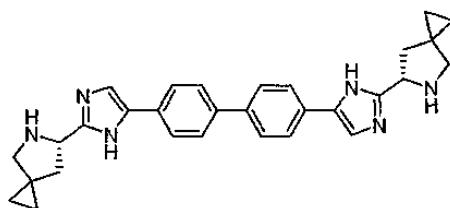
Пример M145, стадия d.



Карбамат M145d получают исходя из кислоты M 145c и 1,1'-(бифенил-4,4'-диил)-бис-(2-бромэтанона) и применяя общую методику, описанную для синтеза соединения M122b за исключением того, что стадию кетозфирной циклизации осуществляют в условиях облучения (140°C; 90 мин).

LC (условие II): t_R=2.54 мин. LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₄₀H₄₉N₆O₄: 677.38; Получено 677.45.

Пример M145, стадия e.



25% TFA/CH₂Cl₂ (5.3 мл) добавляют к карбамату M145d (0.718 г, 1.06 ммоль) и полученную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 5 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток становится свободным основанием с помощью MCX (6 г, CH₃OH промывка; 1:1 CHCl₃/2 N NH₃/CH₃OH элюирование), что дает пирролидин M145e в виде твердого вещества светло-желтого цвета (406 мг).

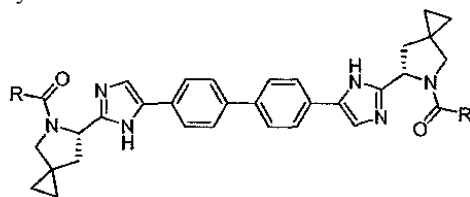
¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ=2.5 част./млн, 500 МГц): 11.89 (широкий с, 2H), 7.82 (д, J=7.9, 4H), 7.67 (д, J=7.9, 4H), 7.50 (широкий с, 2H), 4.37 (м, 2H), 2.92 (видимый д, J=9.8, 2H), 2.81 (видимый д, J=10.1, 2H), 2.09-2.05 (м, 2H), 1.98-1.94 (м, 2H), 0.62-0.49 (м, 8H).

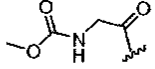
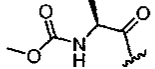
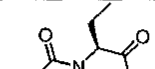
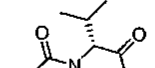
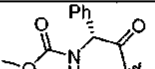
LC (условие II): t_R=1.75 мин. LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₃₀H₃₃N₆: 477.28; Получено 477.35.

Пример M145.

Соединение по примеру M145, наряду с аналогами по примерам M146-M147, собранные в таблице ниже, получают в виде соли TFA, исходя из пирролидина M145 и подходящих кислот, применяя общие для НАТУ конденсации условия, представленные по примеру-1, за исключением того, что реакцию смесь разбавляют CH₃OH и непосредственно подвергают HPLC с обращенной фазой (CH₃OH/H₂O/TFA) очистка.

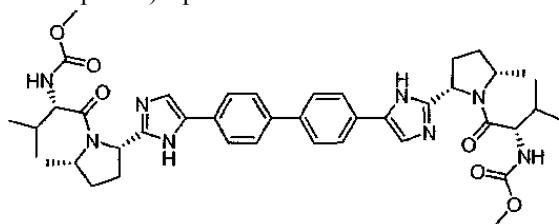
LC (условие II, t_R=2.27 мин); >95% индекс гомогенности. LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺=C₄₄H₅₅N₈O₆: 791.42; Получено 791.44.



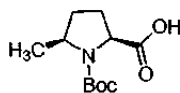
Пример	Наименование Соединения		t_R (LC-Условие); %
			индекс гомогенности; MS данные
M146	метил-(2-((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-(((метоксикарбонил)амино)ацетил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)-2-оксоэтил)карбамат		1.97минут (Условие II); >95%; LC/MS: Вычислено для $[M+H]^+$ $C_{38}H_{43}N_8O_6$: 707.33; Получено 707.36
M147	метил ((1S)-2-((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат		2.01 минут (Условие II); >95%; LC/MS: Вычислено для $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$: 735.36; Получено 735.41
M148	диметил-(4,4'-бифенилдиилбис(1H-имидазол-4,2-диил(6S)-5-азаспиро[2.4]гептан-6,5-диил((2S)-1-оксо-1,2-бутандиил)))бискарбамат		2.14 минут (Условие II); >95%; LC/MS: Вычислено для $[M+H]^+$ $C_{42}H_{51}N_8O_6$: 763.39; Получено 763.46
M149	метил ((1R)-1-(((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((2R)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат		2.44 минут (Условие II); >95%; LC/MS: Вычислено для $[M+H]^+$ $C_{44}H_{55}N_8O_6$: 791.42; Получено 791.44
M150	диметил-(4,4'-бифенилдиилбис(1H-имидазол-4,2-диил(6S)-5-азаспиро[2.4]гептан-6,5-диил((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этандиил)))бискарбамат		2.52 минут (Условие II); >95%; LC/MS: Вычислено для $[M+H]^+$ $C_{50}H_{51}N_8O_6$: 859.39; Получено 859.42

Пример M151.

Метил ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат



Пример M151, стадия а.

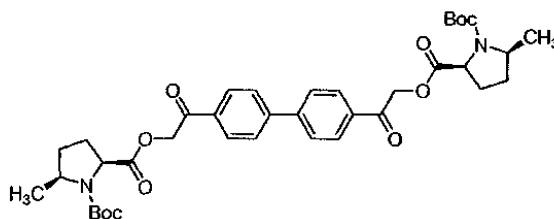


Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с известной методикой (J. Med. Chem., 2006, 49, 3520) с последующей измененной очисткой: сырой продукт (2.7 г) перекристаллизовывают из EtOAc/гексана при температуре окружающей среды, что дает кислоту M151a в виде кристаллов белого цвета (2.2 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , $\delta=7.24$ част./млн, 400 МГц): 4.32 (широкий м, 1H), 3.89 (широкий м, 1H), 2.40 (широкий м, 1H), 2.00 (м, 2H), 1.65 (м, 1H), 1.45 (с, 9H), 1.20 (д, $J=5.6$, 3H).

LC (условие I): $t_R=1.40$ мин. LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Na}$: 252.12; Получено 252.21.

Пример M151, стадия б.



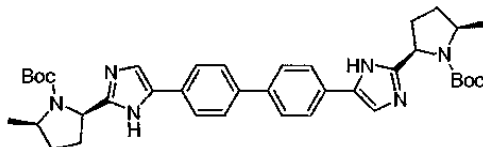
К смеси кислоты M151a и 1,1'-(бифенил-4,4'-диил)-бис-(2-бромэтанона) (1.85 г, 4.66 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) по каплям добавляют изо- Pr_2EtN (1.24 г, 9.6 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 7 ч.

Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток распределяют между этилацетатом и водой (1:1, 100 мл). Органический слой отделяют и промывают насыщенный раствор NaHCO_3 и рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме, чтобы получить кетоэфир M151b в виде пены белого цвета (3.19 г), который используют на следующей стадии без очистки.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): 8.10 (д, $J=8.5$, 4H), 7.95 (д, $J=8.5$, 4H), 5.70-5.50 (широкий м, 4H), 4.40 (широкий м, 2H), 3.90 (широкий м, 2H), 2.25 (м, 2H), 2.15 (м, 4H), 1.60 (м, 2H), 1.41 (с, 8H), 1.39 (с, 10H), 1.20 (м, 6H).

LC (условие I): $t_R=2.15$ мин. LC/MS: исходный ион не наблюдается.

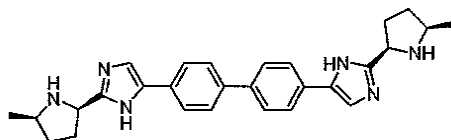
Пример M151, стадия с.



Смесь кетоэфира M151b (2.94 г, 4.24 ммоль) и ацетата аммония (6.54 г, 85 ммоль) в ксилоле (40 мл) нагревают в герметичной трубке при 140 С в течение 2 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток распределяют между CH_2Cl_2 (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл), сушат (Na_2SO_4), концентрируют в вакууме. Полученный сырой продукт очищают с помощью Biotage (0-100% EtOAc/гексан), что дает имидазол M151c в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (1.72 г).

LC (условие I): $t_R=1.03$ мин. LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_4$: 653.37; Получено 653.40.

Пример M151, стадия д.



4 N HCl в диоксане (14 мл, 56 ммоль) добавляют по каплям к диоксановому (70 мл) раствору карбамата M151c (1.72 г, 2.63 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Удаление летучего компонента в вакууме дает HCl соль пирролидина M151d в виде твердого вещества желтого цвета (1.58 г).

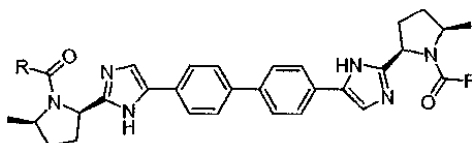
^1H ЯМР (DMSO- d_6 , $\delta=2.5$ част./млн, 400 МГц): δ 9.85 (широкий с, 1H), 8.80 (широкий с, 1H), 7.89 (д, $J=8.3$, 4H), 7.77 (с, 2H), 7.75 (д, $J=8.6$, 4H), 4.70 (широкий м, 2H), 3.75 (широкий м, 2H), 2.45-2.35 (м, 4H), 2.25 (м, 2H), 1.75 (м, 2H), 1.50 (д, $J=6.6$, 6H).

LC (условие I): $t_R=1.03$ мин. LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_6$: 453.28; Получено 453.28.

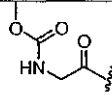
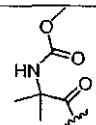
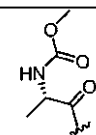
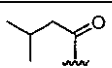
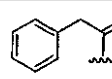
Пример M151.

Соединение по примеру M151, наряду с аналогами по примерам M152-M161, сведенным в таблицу ниже, получают в виде соли TFA, исходя из пирролидина M151d и подходящих кислот, применяя общие HATU условия конденсации, представленные для примера 1, за исключением того, что реакционную смесь разбавляют CH_3OH и непосредственно подвергают очистке с помощью обращенной фазы HPLC ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$).

LC (условие I): $t_R=1.41$ мин; >95% индекс гомогенности. LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_6$: 767.42; Получено 767.40.



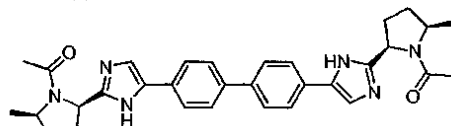
Пример	Наименование Соединения		t (LC-Условие); % индекс гомогенности; MS данные
M152	метил ((1R)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-(((2S,5S)-1-((2R)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат		1.38 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_6$: 767.42; Получено 767.33
M153	диметил-(4,4'-бифенилдиилбис(1H-имидазол-4,2-диил((2S,5S)-5-метил-2,1-пирролидиндиил)((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этандиил)))бискарбамат		1.46 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_6$: 835.39; Получено 835.31
M154	диметил-(4,4'-бифенилдиилбис(1H-имидазол-4,2-диил((2S,5S)-5-метил-2,1-пирролидиндиил 1)((2S)-1-оксо-1,2-бутандиил)))бискарбамат		1.27 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_6$: 739.39; Получено 739.28

M155	метил-(2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(((метоксикарбонил)амино)ацетил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)-2-оксоэтил)карбамат		1.19 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₃ N ₈ O ₆ : 683.33; Получено 683.32
M156	метил-(2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(2-((метоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)-1,1-диметил-2-оксоэтил)карбамат		1.33 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₁ N ₈ O ₆ : 739.39; Получено 739.28
M157	метил ((1S)-2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат		1.21 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ : 711.36; Получено 711.23
M158	4,4'-(4,4'-бифенилдиил)бис(2-((2S,5S)-5-метил-1-(3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол)		1.42 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₉ N ₆ O ₂ : 621.39; Получено 621.28
M159	4,4'-(4,4'-бифенилдиил)бис(2-((2S,5S)-5-метил-1-(фенилацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол)		1.46 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₅ N ₆ O ₂ : 689.36; Получено 689.26

M160	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'- бифенилдиилбис(1H- имидазол-4,2- диил((2S,5S)-5-метил-2,1- пирролидиндиил)))бис(3- метил-1- оксо-2-бутанол)		1.27 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₉ N ₆ O ₄ : 653.38; Получено 653.27
M161	(2S,2'S)-1,1'-(4,4'- бифенилдиилбис(1H- имидазол-4,2- диил((2S,5S)-5-метил-2,1- пирролидиндиил)))бис(3- метил-1- оксо-2-бутанол)		1.267 минут (Условие I); >98%; LC/MS: Вычислено для [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₉ N ₆ O ₄ : 653.38; Получено 653.34

Пример M162.

2-((2S,5S)-1-Ацетил-5-метил-2-пирролидинил)-4-(4'-(2-((2S,5S)-1-ацетил-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол

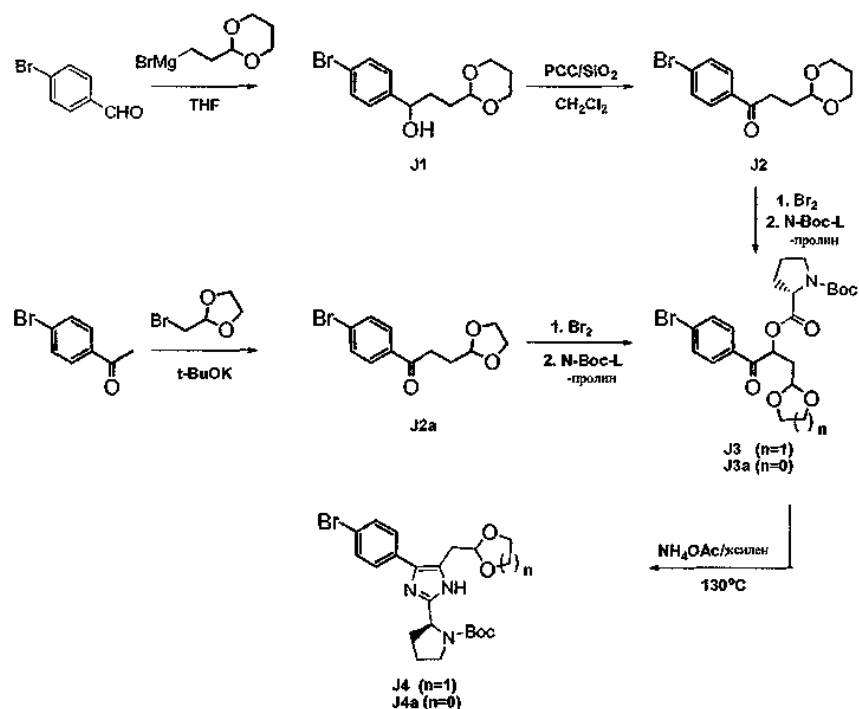


Уксусный ангидрид (38.4 мг, 0.376 ммоль) и изо-Pr₂EtN (0.153 мл, 0.877 ммоль) добавляют к ДМФА (3 мл) раствору HCl соли пирролидина M151d (75 мг, 0.125 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Летучий компонент удаляют в вакууме и остаток растворяют в CH₃OH и очищают с помощью HPLC с обращенной фазой (CH₃OH/H₂O/TFA), что дает соль TFA M162 в виде пены белого цвета (55 мг).

LC (условие I): t_R=1.13 мин; >95% индекс гомогенности. LC/MS: Вычислено для [M+H]⁺ C₃₂H₃₇N₆O₂: 537.30; Получено 537.21.

Примеры J1-J14f и E1-E5m.

Схема синтеза 1



LCMS условия 1: Phenomenex-Luna 4.6×50 мм S10, от 0 до 100% B в течение более 2 мин;

3 мин время остановки, 4 мл/мин, 220 нм, A: 10% CH₃OH-90% H₂O-0.1% TFA; B: 90% CH₃OH-10%

H₂O-0.1% TFA.

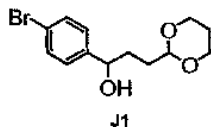
LCMS условия 2: Phenomenex-Luna 4.6×50 мм S10, от 0 до 100% В в течение более 3 мин;

4 мин время остановки, 4 мл/мин, 220 нм, А: 10% CH₃OH-90% H₂O-0.1% TFA; В: 90% CH₃OH-10% H₂O-0.1% TFA.

LCMS условия 3: Luna 4.6×30 мм C18, от 0 до 100% В в течение более 2 мин;

3 мин время остановки, 5 мл/мин, 220nm, А: 5% Ацетонитрил-90% H₂O - 10 Мм NH₄OAc; В: 90% Ацетонитрил - 10% H₂O-0.1% 10 Мм NH₄OAc.

Ссылка: J. Org. Chem. (1992), 57, 1784.

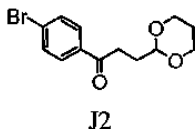


108 мл (1,3-диоксан-2-илэтил) магнийбромида (0.5M) добавляют к раствору 4-бромбензальдегида (10 г, 54.0 ммоль) в ТГФ (350 мл) при -78°C в атмосфере азота и перемешивают в течение 2 ч до нагревания до 0°C. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором NH₄Cl, разбавляют диэтиловым эфиром и промывают рассолом. Сырой продукт загружают (CH₂Cl₂) на 40 (М) Biotage силикагельный картридж. Градиент элюирования 15-100% В в течение более 750 мл (А=гексаны; В=этилацетат), что дает соединение по примеру J1, 1-(4-бромфенил)-3-(1,3-диоксан-2-ил)пропан-1-ол (количественный выход).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.44 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.22 (д, J=8.5 Гц, 2H), 4.70-4.66 (м, 1H), 4.57 (т, J=4.9 Гц, 1H), 4.12-4.19 (м, 2H), 3.76 (тт, J=11.9, 2.7 Гц, 2H), 2.87 (д, J=3.7 Гц, 1H), 2.12-2.03 (м, 1H), 1.86-1.87 (м, 2H), 1.74-1.68 (м, 2H), 1.36-1.32 (м, 1H).

t_R=1.8 мин (условие 1); LRMS: Исходный ион не наблюдают.

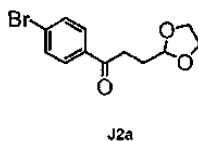
Ссылка: JOC (1989), 54, 5387.



PCC (8.16 г, 59.8 ммоль) смешивают с 9 г SiO₂ и земли (mortar & pestle) и суспендируют в дихлорметане (360 мл). К суспензии добавляют одной порцией соединение по примеру J1, 1-(4-бромфенил)-3-(1,3-диоксан-2-ил)пропан-1-ол (9 г, 29.9 ммоль), растворенный в 5 мл того же растворителя. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, фильтруют через целит (промытый с (CH₂Cl₂)). После концентрации остаток загружают (CH₂Cl₂) на 40 (М) Biotage силикагельный картридж. Градиент элюирования 15-70% В более 750 мл (А=гексаны; В=этилацетат), что дает соединение по примеру J2, 1-(4-бромфенил)-3-(1,3-диоксан-2-ил)пропан-1-он 7.7 г (86%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.84 (д, J=8.7 Гц, 2H), 7.59 (д, J=8.5 Гц, 2H), 4.65 (т, J=4.9 Гц, 1H), 4.09-4.06 (м, 2H), 3.74 (дт, J=11.0, 2.4 Гц, 2H), 3.06 (т, J=7.3 Гц, 2H), 2.07-2.01 (м, 3H), 1.35-1.31 (м, 1H).

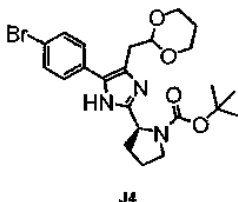
LCMS: t_R=1.9 мин (условие 1); C₁₃H₁₅BrO₃ Вычислено: 299; Получено: 299 (M+H)⁺.



трет-Бутилат калия (15 мл, 1М в ТГФ) добавляют по каплям к раствору 1-(4-бромфенил)этанона (3 г, 15.07 ммоль) в DMSO (60 мл) при 0°C и перемешивают в течение 30 мин в атмосфере азота. Енолят каннилируют в раствор 2-(бромметил)-1,3-диоксалана (2.52 г, 15.07 ммоль) в DMSO (10 мл) при 0°C и полученной реакционной смеси дают нагреться до 24°C, после чего перемешивают 6 ч. Концентрируют, чтобы удалить растворитель (упаривают на роторе высокого вакуума) и загружают (CH₂Cl₂) остаток на 40 (М) Biotage силикагельный картридж с градиентом элюирования 5-35% В более 1 л (А=гексаны; В=этилацетат), что дает соединение по примеру J2a, 1-(4-бромфенил)-3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропан-1-он 327 мг (7.6%) и 571 мг продукта бисприсоединения.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.83 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.58 (д, J=8.5 Гц, 2H), 4.97 (т, J=4.3 Гц, 1H), 3.96-3.94 (м, 2H), 3.87-3.84 (м, 2H), 3.08-3.05 (м, 2H), 2.15-2.11 (м, 2H).

Ссылка: Бромирование JACS (1952), 74, 6263. Удаление/Циклизация J. Med. Chem. (2001), 44, 2990.



Бром (1.3 мл, 25.2 ммоль) добавляют к раствору соединения по примеру J2, 1-(4-бромфенил)-3-(1,3-диоксан-2-ил)пропан-1-он (7.7 г, 25.7 ммоль) в диэтиловом эфире (60 мл) и 1,4-диоксане (40 мл) и раствор перемешивают 30 мин при 24°C (пока TLC не покажет завершение реакции). Растворитель удаляют на роторном испарителе и остаток помещают в ацетонитрил (350 мл). Добавляют (S)-N-Вос-пролин (5.54 г, 25.7 ммоль) с последующим добавлением по каплям основания Ханига (8.5 мл, 51.5 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают 6 ч, а затем концентрируют. Сырой продукт помещают в CH_2Cl_2 и загружают на 40 (M) Biotage силикагельный картридж. Градиент элюирования 15-100% В более 1 л (А=гексаны; В=этилацетат), что дает соединение пример J3, 2-(1-(4-бромфенил)-3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-оксопропан-2-ил) 1-трет-бутил пирролидин-1,2-дикарбоксилат 13 г (100%). $t_R=2.2$ мин (условие 1); LCMS: Анализ $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BrNO}_7$; Вычислено 534; Получено: 534 (M+Na)⁺.

Ацетат аммония (6.45 г, 107 ммоль) добавляют к раствору соединения по примеру J3, 2-(1-(4-бромфенил)-3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-оксопропан-2-ил) 1-трет-бутил пирролидин-1,2-дикарбоксилат (5.5 г, 10.7 ммоль) в ксилоле (120 мл) и перемешивают в течение 3 ч при 130°C в завинченном автоклаве объемом 500 мл. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом (600 мл) и промывают насыщенным раствором NaHCO_4 и рассолом перед концентрацией на роторном испарителе высокого вакуума. Сырой продукт помещают в CH_2Cl_2 и загружают на 40 (M) Biotage силикагельный картридж. Градиент элюирования 15-100% В более 2 л (А= CH_2Cl_2 ; В=этилацетатом), что дает соединение по примеру J4, (S)-трет-бутил-2-(4-((1,3-диоксан-2-ил)метил)-5-(4-бромфенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат 2.22 г (40%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.46 (с, 4H), 4.94-4.92 (м, 1H), 4.77 (т, J=4.9 Гц, 1H), 4.15-4.12 (м, 2H), 3.81-3.75 (м, 2H), 3.3-3.37 (м, 2H), 3.0-2.90 (м, 2H), 2.10-2.05 (м, 4H), 1.94-1.91 (м, 1H), 1.49 (с, 9H), 1.36-1.34 (м, 1H).

$t_R=1.8$ мин (условие 1); HRMS: Анализ. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_4$. Вычислено: 492.1492; Получено: 492.1505 (M+H)⁺.

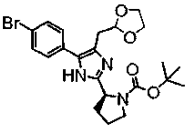
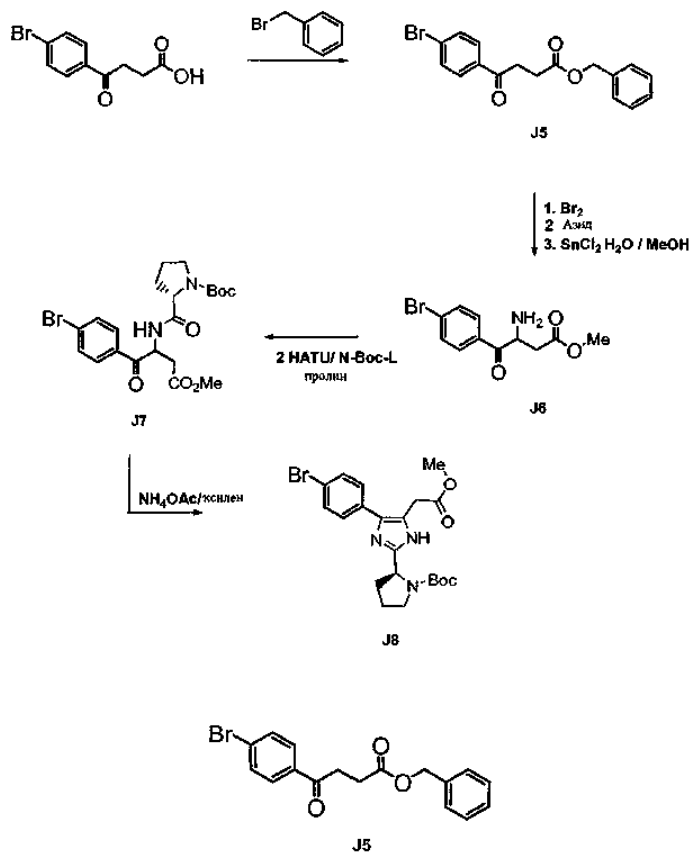
J4a Получен из Примера J2a		$t_R = 1.68$ мин., (Условия I) HRMS: Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 478.1336; Найдено: 478.1356 (M+H) ⁺ .
----------------------------------	--	--

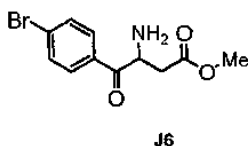
Схема синтеза 2



Бензилбромид (9.98 г, 58.3 ммоль) добавляют к раствору 4-(4-бромфенил)-4-оксобутановой кислоты (15.0 г, 58.3 ммоль) и K_2CO_3 (3.5 г, 58.3 ммоль) в ДМФА (300 мл) и перемешивают в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяют между водой (200 мл) и этилацетатом (500 мл). Добавляют насыщенный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) и водный слой экстрагируют этилацетатом (2×), после чего объединенные органические слои промывают рассолом, сушат и фильтруют. Концентрация дает соединение по примеру J5, бензил 4-(4-бромфенил)-4-оксобутаноат 16 г (79%) который используют без дальнейшей очистки.

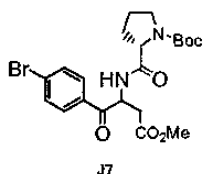
1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.83 (д, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.61 (д, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.35-7.34 (м, 5H), 5.14 (с, 2H), 3.27 (т, $J=6.7$ Гц, 2H), 2.81 (т, $J=6.7$ Гц, 2H).

HRMS: Анализ $C_{11}H_{16}BrNO_3$. Вычислено: 347.0277; Получено: 347.0283 ($M+H$)⁺.



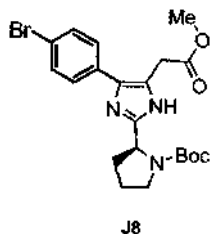
Бром (2.5 мл, 46.1 ммоль) добавляют к раствору соединения по примеру J5, бензил 4-(4-бромфенил)-4-оксобутаноату (16 г, 46.1 ммоль) в эфире (200 мл) и 1,4-диоксане (50 мл) и раствор перемешивают в течение 6 ч перед концентрацией на роторном испарителе и помещают в ацетонитрил (450 мл). Добавляют азид натрия (3.0 г, 46.1 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают 18 ч. Растворитель удаляют во время концентрирования и остаток помещают в этилацетат и промывают водой, рассолом, сушат Na_2SO_4 и фильтруют. Концентрация дает бензил-3-азидо-4-(4-бромфенил)-4-оксобутаноат 17 г (95%), который используют далее без очистки. Олово(II) хлорид дегидрат (24.9 г, 131 ммоль) добавляют к раствору бензил-3-азидо-4-(4-бромфенил)-4-оксобутаноата (17 г, 43.8 ммоль) в CH_3OH (550 мл) и перемешивают в течение 14 ч при 65°C. Реакционную смесь концентрируют на роторном испарителе и сушат в высоком вакууме 18 ч, что дает смесь бензила и соединения по примеру J6, метил-3-амино-4-(4-бромфенил)-4-оксобутаноата (происходит трансэтерификация), и используют после очистки.

$t_R=1.3$ мин (условие 1); LCMS: Анализ $C_{11}H_{12}BrNO_3$. Вычислено: 286.0; Получено: 286.14 ($M+H$)⁺.



НАТУ (10.5 г, 27.6 ммоль) добавляют к раствору соединения по примеру J6, метил-3-амино-4-(4-бромфенил)-4-оксобутаноата (10 г, 27.6 ммоль), (S)-N-Вос-пролина (7.13 г, 33.1 ммоль) и основания Ханнига (45 мл, 276 ммоль) в ДМФА (150 мл) и перемешивают в течение 18 ч при 24°C. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (2 объема) и H₂O (1/4 объема) и насыщ. раствором NaHCO₃ (1/8 объема). Фильтруют через диатомитовую землю (Целит®) для удаления солей олова. Экстрагируют водный слой (2×) этилацетатом и концентрируют объединенную органику для удаления растворителей (ротормный испаритель высокого вакуума). Остаток подвергают короткой силикагельной хроматографии, чтобы удалить примеси и полученный сырой продукт загружают (CH₂Cl₂) на 65 (M) Biotage силикагельный картридж. Градиент элюирования 15-70% В более 2 л (А=гексаны; В=этилацетат) дает менее полярную полосу (2S)-трет-бутил-2-(4-(бензилокси)-1-(4-бромфенил)-1,4-диоксобутан-2-илкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата 1.35 г (8.7%) и более полярную соединения по примеру J7, (2S)-трет-бутил-2-(4-(метокси)-1-(4-бромфенил)-1,4-диоксобутан-2-илкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата 7.6 г (49%).

t_R =2.0 мин (условие 1); LCMS: Анализ C₂₁H₂₇BrN₂O₆. Вычислено: 383; Получено: 383 (N-Вос).



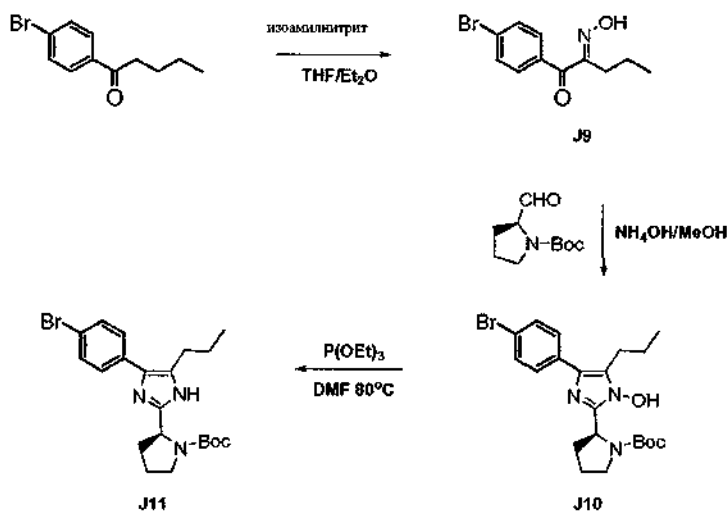
Ацетат аммония (9.4 г, 157 ммоль) добавляют к раствору соединения по примеру J7, (2S)-трет-бутил-2-(4-(метокси)-1-(4-бромфенил)-1,4-диоксобутан-2-илкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (7.6 г, 15.7 ммоль) в ксилоле (80 мл) и перемешивают в течение 4 ч при 140°C в завинченном автоклаве объемом 150 мл. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом перед концентрацией на ротормном испарителе высокого вакуума. Сырой продукт помещают в CH₂Cl₂ и загружают на 40 (M) Biotage силикагельный картридж. Градиент элюирования 15-100% В более 2 л (А=CH₂Cl₂; В=этилацетат), что дает соединение по примеру J8, (S)-трет-бутил-2-(4-(4-бромфенил)-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат 3.38 г (46%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.54 (с, 4H), 4.83-4.73 (м, 1H), 3.81 (широкий, с, 1H), 3.62 (с, 3H), 3.53-3.51 (м, 1H), 3.38-3.31 (м, 2H), 2.25-2.15 (м, 1H), 1.99-1.83 (м, 3H), 1.41/1.16 (с, 9H).

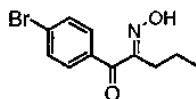
t_R =1.6 мин (условие 1).

LCMS: Вычислено для C₂₁H₂₆BrN₃O₄: 464.11; Получено: 464.40 (M+H)⁺.

Схема синтеза 3



Ссылка: J. Med. Chem.(S4), 27, 20. Syn. Lett. (2004), 2315.

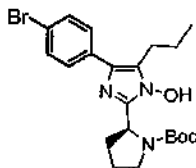


J9

Концентрированную HCl (40 мл) добавляют по каплям к раствору 1-(4-бромфенил)пентан-1-она (4.68 г, 19.41 ммоль) и нитрита натрия (4.02 г, 58.2 ммоль) в ТГФ (80 мл) при 0°C, дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают 18 ч. Реакционную смесь разбавляют диэтиловым эфиром и органическую фазу промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Концентрация дает (Z)-1-(4-бромфенил)-2-(гидроксиимино)пентан-1-он 3.1 г (33%) в виде масла, которое используют без дальнейшей очистки.

$t_R=2.1$ мин (условие 1); LCMS: Вычислено для C₁₁H₁₂BrN₁O₂: 270.01; Получено: 270.15 (M+H)⁺.

Ссылка: Bioorg Med.Chem.Lett (2002), 1009.

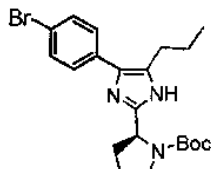


J10

28% Гидроксид аммония (15 мл) добавляют к раствору (Z)-1-(4-бромфенил)-2-(гидроксиимино)пентан-1-она (1.5 г, 5.55 ммоль) и (S)-N-BOC-пролина (1.1 г, 5.55 ммоль) в метаноле (60 мл) и перемешивают в течение 18 ч при 24°C. Реакционную смесь распределяют между CH₂Cl₂ и водой и органическую фазу концентрируют и переносят (CH₂O₂) на 40 (M) Biotage силикагельную колонку. Градиент элюирования, 5-100%, более 1 л (A=гексаны; B=этилацетат) дает (S)-трет-бутил-2-(4-(4-бромфенил)гидрокси-5-пропил-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (863 мг, выход 34.5%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.54 (м, 4H), 5.0-4.88 (м, 1H), 3.53-3.41 (м, 1H), 3.41-3.36 (м, 1H), 2.72 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.24-2.03 (м, 2H), 1.96-1.91 (м, 1H), 1.89-1.81 (м, 1H), 1.60 (часов, J=7.6 Гц, 2H), 1.39/1.17 (с, 9H). 0.92 (т, J=7.0 Гц, 3H).

$t_R=1.9$ мин (условие 1); LCMS: Вычислено для C₂₁H₂₈BrN₃O₃: 450.13; Получено: 450.33 (M+H)⁺. Ссылка: Chem Pharm Bull (1994), 42, 560.



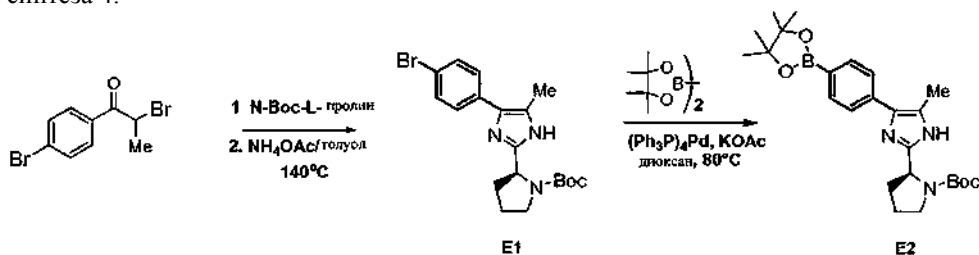
J11

Триэтилфосфит (0.9 мл, 5.33 ммоль) добавляют к раствору (S)-трет-бутил-2-(4-(4-бромфенил)гидрокси-5-пропил-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (800 мг, 1.776 ммоль) в ДМФА (2 мл) и перемешивают в течение 18 ч при 80°C. Добавляют вторые 0.8 мл и полученную реакционную смесь дополнительно перемешивают 8 ч, охлаждают и помещают этилацетат (400 мл) и промывают водой и рассолом. Переносят в CH₂Cl₂ на 25 (M) Biotage силикагельную колонку. Градиент элюирования, 15-100%, более 750 мл (A=гексаны; B=этилацетат), что дает (S)-трет-бутил-2-(4-(4-бромфенил)-5-пропил-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат 585 мг (76%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.55-7.53 (м, 4H), 4.80-4.69 (м, 1H), 3.53-3.51 (м, 1H), 3.38-3.32 (м, 1H), 2.71 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.24-2.11 (м, 1H), 2.0-1.79 (м, 1H), 1.89-1.79 (м, 2H), 1.63-1.59 (м, 2H), 1.41/1.17 (с, 9H). 0.91 (т, J=7.6 Гц, 3H).

$t_R=1.8$ мин (условие 1); LRMS: Вычислено для C₂₁H₂₈BrN₃O₂: 434.14; Получено: 434.0 (M+H)⁺.

Схема синтеза 4.



К смеси 2,4'-дибромпропиофенона (4.96 г, 0.017 моль) и N-BOC-L-пролина (4.09 г, 0.019 моль) в су-
хом CH₃CN (75 мл) добавляют DIEA (3.30 мл, 0.019 моль) и смесь перемешивают при комнатной темпе-

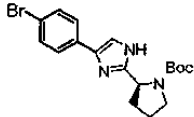
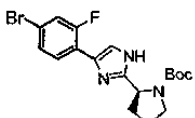
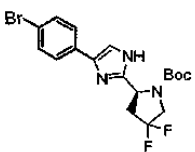
ратуре в атмосфере аргона 16 ч. Смесь затем концентрируют при пониженном давлении и концентрат распределяют между CH_2Cl_2 -10% насыщенным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу промывают (рассолом), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют, что дает сложный эфир пролина (7.28 г, >100%) в виде бесцветной смолы, которую без очистки используют на следующей стадии.

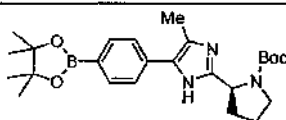
LCMS. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5$: 426; Получено: 426 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Смесь сложного эфира пролина (0.435 г, 1.0 ммоль) и ацетата аммония (0.308 г, 4.0 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревают при температуре 140°C (температура бани) в герметичной трубке 5 ч. Охлажденную реакционную смесь упаривают и остаток хроматографируют (SiO_2 этилацетат-гексан, 3:2), что дает соединение по примеру E1 (0.320 г, 79%) в виде практически бесцветной пены.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.53 (с, 4H), 4.98 (м, 0.3H), 4.87 (м, 0.7H), 3.65 (м, 1H), 3.4-3.6 (м, 1H), 2.50 (с, 3H), 2.32 (м, 1H), 2.13 (м, 2H), 1.94 (м, 1H), 1.47 (с, 3H), 1.31 (с, 6H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 405, 407; Получено: 406, 408 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

E/a		$t_R = 1.71$ минут (условие 1); LCMS: Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 392.10; Получено 391.96 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺
E/b		$t_R = 2.27$ мин., (Условие 2) LRMS: Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrFN}_3\text{O}_2$ 410.09 и 412.09; Получено: 410.08 и 412.08 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
E/c		$t_R = 2.19$ мин., (Условие 2) LCMS: Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 428.08 и 430.08; Получено: 428.07 и 430.07 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .



E2

Смесь соединения по примеру E1, (S)-трет-бутил-2-(4-(4-бромфенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбоксилат (1.568 г, 3.86 ммоль), бис-(пинаколато)дибор (2.058 г, 8.10 ммоль) и ацетат калия (0.947 г, 9.65 ммоль) в диоксане (25 мл) продувают потоком пузырьков аргона 10 мин и затем добавляют $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (0.223 г, 0.19 ммоль) и продувку аргоном продолжают еще 10 мин. Реакционный сосуд подвергают герметизации и нагревают при температуре 80°C (температура бани) 18 ч. Охлажденную смесь разбавляют дихлорметаном и затем промывают (H_2O , рассолом), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток растирают в порошок с этилацетатом и полученное твердое вещество фильтруют, промывают небольшим количеством этилацетата и сушат в вакууме, что дает указанное в заголовке соединение (количественный выход) в виде твердого вещества. Его используют в дальнейшем без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.93 (широкий с, 0.3H), 11.71 (широкий с, 0.7H), 7.65 (широкий с, 4H), 4.79 (м, 0.4H), 4.69 (м, 0.6H), 3.52 (м, 1H), 3.36 (м, 2H), 2.38 (с, 3H), 1.78-2.26 (м, 4H), 1.41 (с, 4H), 1.30 (с, 10H), 1.17 (м, 6H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{BN}_3\text{O}_4$: 453; Получено: 454 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

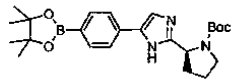
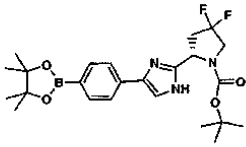
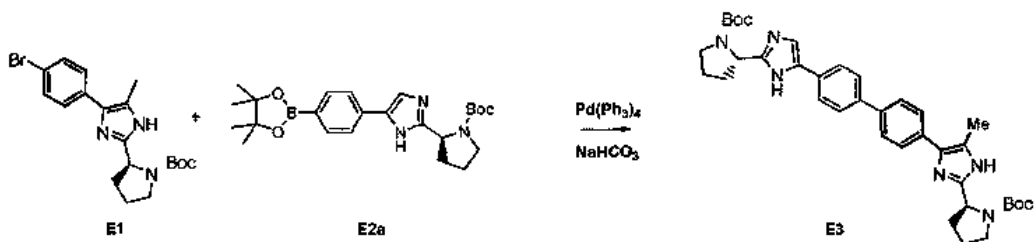
<i>E2a</i>		$t_R = 1.64$ минут (условие 1); LCMS: Вычислено для $C_{24}H_{35}BN_3O_4$: 440.27; Получено 440.23. $[M+H]^+$
<i>E2b</i>		$t_R = 2.44$ мин., (Условие 2) LCMS: Вычислено для $C_{24}H_{33}BF_2N_3O_4$ 476.25; Получено: 476.51 $(M+H)^+$.

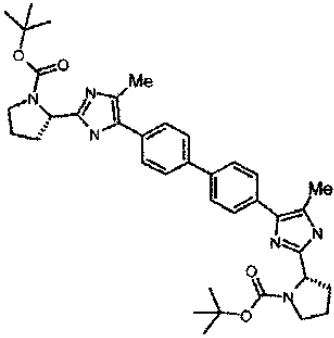
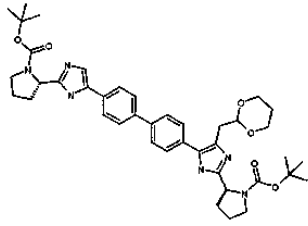
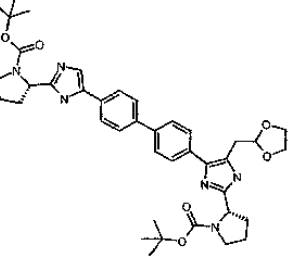
Схема синтеза 5



Смесь соединения по примеру E1, (S)-трет-бутил-2-(4-(4-бромфенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбоксилат (0.682 г, 1.68 ммоль), соединения по примеру E2a, (S)-трет-бутил-2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (0.764 г, 1.74 ммоль) и $NaHCO_3$ (0.465 г, 5.53 ммоль) в смеси DME (20 мл) и H_2O (5 мл) продувают потоком пузырьков аргона в течение 10 мин. К смеси добавляют $(Ph_3P)_4Pd$ (0.091 г, 0.08 ммоль) и продувку аргоном продолжают еще 10 мин. Реакционный сосуд подвергают герметизации и нагревают при температуре $80^\circ C$ (температура бани) 18 ч. Охлажденную смесь концентрируют при пониженном давлении и концентрат разбавляют этилацетатом и промывают H_2O . Водную фазу опять экстрагируют этилацетатом и объединенную органическую фазу промывают (рассолом), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют, что дает смолу. Остаток хроматографируют (SiO_2 /этилацетат-гексан, 7:3), что дает соединение по примеру E3 (0.592 г, 59%) в виде пены.

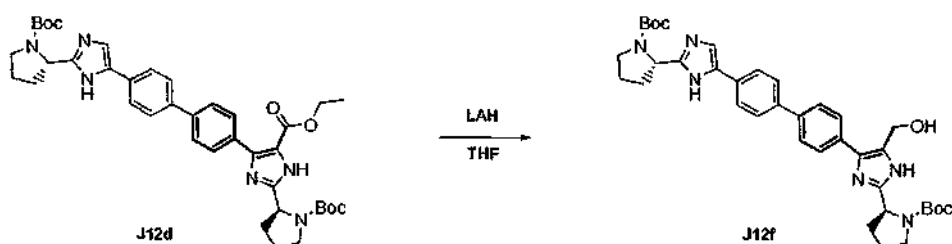
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.37-7.88 (м, 8H), 7.27 (с, 1H), 5.10 (т, $J=7.65$ Гц, 2H), 3.45 (м, 4H), 3.00 (м, 2H), 2.44 (с, 3H), 2.20 (широкий с, 4H), 1.99 (м, 2H), 1.53 (с, 18H).

LCMS: Вычислено для $C_{37}H_{46}N_6O_4$: 638; Получено: 639 $(M+H)^+$.

<i>E3a</i> Получен из Примеров E2 и E3			LCMS: Анализ Вычислено для $C_{38}H_{48}N_6O_4$: 652; Получено: 653 (M+H)⁺
<i>J12</i> Получен из Примеров E2a и J4	трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-4-(1,3-диоксан-2-илметил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат		$t_R = 1.65$ мин., (условие 3) HRMS: Анализ Вычислено для $C_{41}H_{53}N_6O_6$ 725.4021; Получено: 725.4026 (M+H)⁺
<i>J12a</i> Получен из Примеров E2a и J4a	трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-4-(1,3-диоксолан-2-илметил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат		$t_R=1.62$ мин., (условие 1) HRMS: Анализ Вычислено для $C_{40}H_{51}N_6O_6$ 711.3865; Получено: 711.3874 (M+H)⁺

J12b Получен из Примеров E2a и J8	трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат		$t_R=1.72$ мин., (условие 1) HRMS: Анализ Вычислено для $C_{39}H_{48}N_6O_6$ 697.3087; Получено: 697.3721 (M+H) ⁺
J12c Получен из Примеров E2a и J11	трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-пропил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат		$t_R=1.72$ мин., (условие 1) LCMS: Анализ Вычислено для $C_{39}H_{50}N_6O_4$ 667.40; Получено: 667.30 (M+H) ⁺
J12d	этил-2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-5-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-4-карбоксилат		$t_R=1.70$ мин., (95%) (Условие 2); LRMS: Анализ Вычислено для $C_{38}H_{47}N_6O_6$ 683.36; Получено: 683.42 (M+H) ⁺
J12e Получен из Примеров E2b и E1b	трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-3'-фтор-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-4,4-дифтор-1-пирролидинкарбоксилат		$t_R=2.24$ мин., (условие 2) LCMS: Анализ Вычислено для $C_{36}H_{42}F_3N_6O_4$ 679.32; Получено: 679.57 (M+H) ⁺

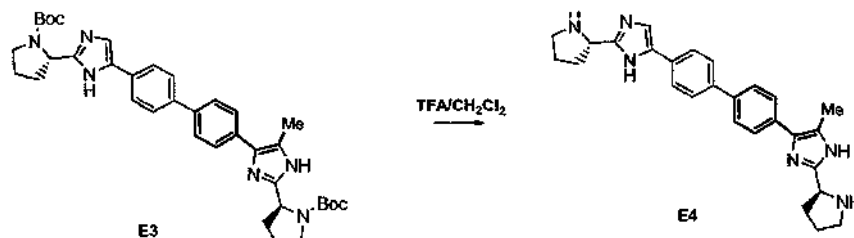
Схема синтеза 6



LAH (0.7 мл, 1 М в ТГФ) добавляют к раствору соединения по примеру J12d (466 мг, 0.669 ммоль) в ТГФ (50 мл) и перемешивают при 0°C в течение 1.5 ч перед тем, как дают нагреться до комнатной температуры. Через 3 ч реакционную смесь гасят водой (0.4 мл), 15% NaOH (0.4 мл) и водой (0.4 мл) и соли

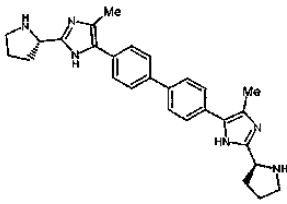
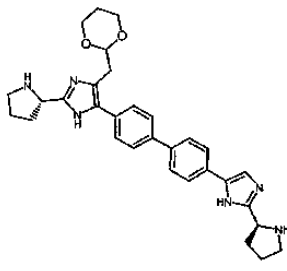
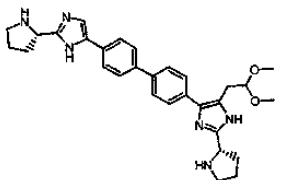
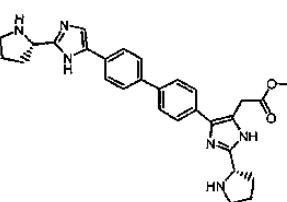
алюминия удаляют фильтрованием. Соли промывают ТГФ, объединенные фильтраты концентрируют и остаток загружают (CH_2Cl_2) на 25 (S) Biotage силикагельный картридж и градиент элюирования 15-100% более 1 л растворитель (A= CH_2Cl_2 ; B=10% CH_3OH / этилацетатом), что дает соединение по примеру J12f, трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-4-(гидроксиметил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат, 88 мг (20%) в дополнение к выделенному J12d и после восстановления. $t_R=1.7$ мин (условие 1); LCMS Вычислено для $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_5$: 665.36; Получено: 665.46 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Схема синтеза 7



Раствор соединения по примеру E3 (0.240 г, 0.376 ммоль) в 5 мл TFA- CH_2Cl_2 (4:1) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем летучие продукты удаляют при пониженном давлении. Полученную смолу помещают в минимальный объем CH_3OH и абсорбируют на MCX LP картридж (6 г, предварительно обработанный CH_3OH). Картридж промывают CH_3OH и затем элюируют 2М NH_3 в CH_3OH . Фракции, содержащие продукт объединяют и упаривают, что дает E4 (количественный выход) в виде смолы, которую используют без очистки на следующей стадии.

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6$: 438; Получено: 439 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

E4a			LCMS: Вычислено для $C_{28}H_{32}N_6$: 452; Получено: 453 (M+H) ⁺ .	
J13 Получен из Примера J12			t_R = 1.18 мин., (условие 1) LCMS: Анализ Вычислено для $C_{31}H_{36}N_6O_2$ 525.29; Получено: 525.31 (M+H) ⁺ .	Получен с использованием условий эксперимента по примеру 152k-1.
J13a Получен из Примера J12a			t_R = 1.14 мин., (условие 1) LCMS: Вычислено для $C_{30}H_{36}N_6O_2$ 513.29; Получено: 513.42 (M+H) ⁺ .	Получен с использованием условий эксперимента по примеру 152k-1
J13b Получен из Примера J12b			t_R = 1.19 мин., (условие 1) LCMS: Анализ Вычислено для $C_{29}H_{32}N_6O_2$ 497.26; Получено: 497.48 (M+H) ⁺ .	Получен с использованием условий эксперимента по примеру 152k-1.

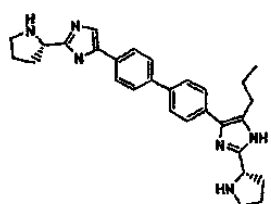
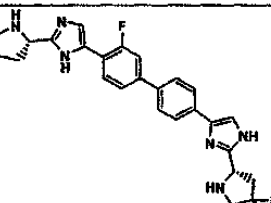
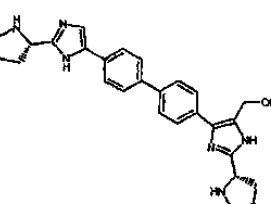
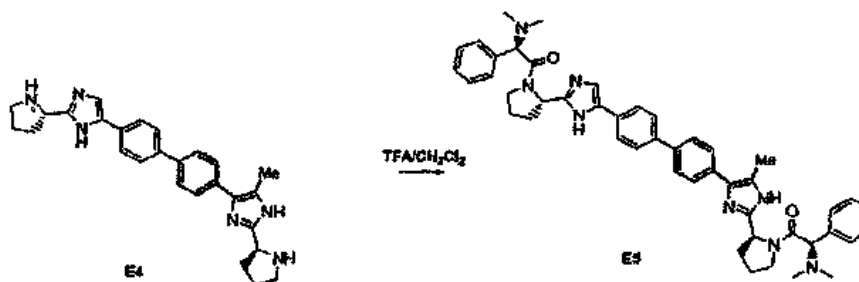
J13c Получен из Примера J12c			$t_R = 1.26$ мин., (условие 1) LCMS: Анализ Вычислено для $C_{39}H_{50}N_6O_4$ 467.28; Получено: 467.55 ($M+H$) ⁺ .	Получен с использованием условий эксперимента по примеру 152k-1.
J13e Получен из Примера J12e	2-((2S)-4,4- дифтор-2- пирролидин ил)-4-(3'- фтор-4'-(2- ((2S)-2- пирролидин ил)-1H- имидазол-4- ил)-4- бифенил)- 1H- имидазол		$t_R = 1.77$ мин., (Условие 2) LCMS: Анализ Вычислено для $C_{26}H_{26}F_3N$ 68 479.22; Получено: 479.39 ($M+H$) ⁺ .	Получен с использованием условий эксперимента по примеру 152k-1.
J13f Получен из Примера J12f			$t_R = 1.02$ мин., (условие 1) LCMS: Анализ Вычислено для $C_{27}H_{30}N_6O$ 455.25; Получено: 455.47 ($M+H$) ⁺ .	Получен с использованием условий эксперимента по примеру 152k-1.

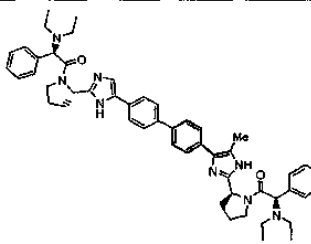
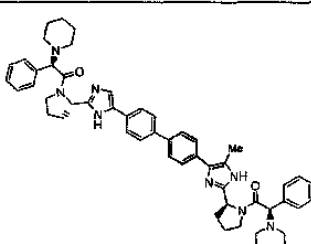
Схема синтеза 8

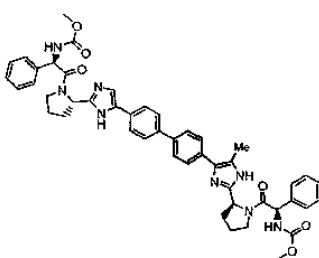
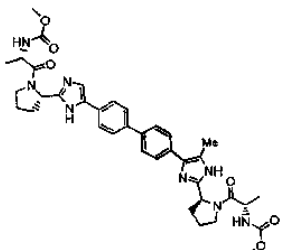
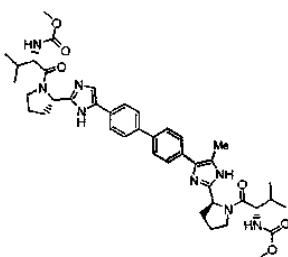


Раствор гидрохлорида (R)-2-(диметиламино)-2-фенилуксусной кислоты (0.047 г, 0.220 ммоль), НАТУ (0.084 г, 0.220 ммоль) и DIEA (0.17 мл, 0.70 ммоль) в сухом ДМФА (1 мл) перемешивают при комнатной температуре 5 мин и затем добавляют раствор соединения E4 (0.041 г, 0.094 ммоль) в сухом ДМФА (0.5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре 18 ч и затем гасят с помощью AcOH (0.2 мл) и несколькими каплями TFA. Полученный раствор подвергают непосредственно препаративной HPLC (C-18/CH₃CN-H₂O+0.1% TFA), что дает соль TFA по примеру E5, (1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(диметиламино)-2-фенилацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-N,N-диметил-2-оксо-1-фенилэтанамин (0.011 г, 10%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CH₃OH-d₄): δ 7.80-7.93 (м, 6H), 7.71-7.74 (м, 2H), 7.50-7.67 (м, 10H), 5.37-5.51 (м, 2H), 5.30 (м, 2H), 4.04 (широкий с, 3H), 3.00-3.13 (м, 4H), 2.81 (широкий с, 8H), 2.55 (с, 2H), 2.49 (с, 1H), 2.36 (м, 2H), 2.12-2.25 (м, 5H), 1.96 (широкий с, 2H).

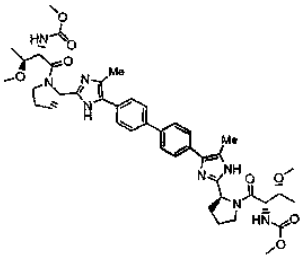
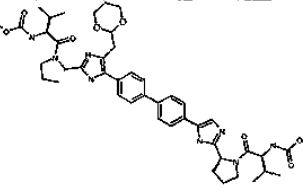
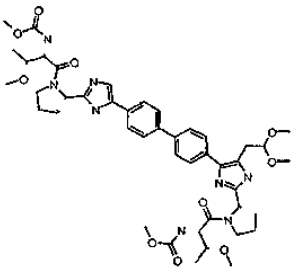
LCMS: Вычислено для C₄₇H₅₂N₈O₂: 760; Получено: 761 (M+H)⁺.

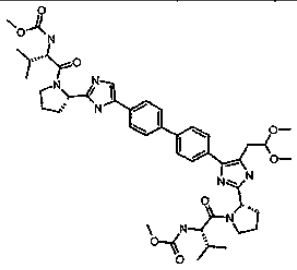
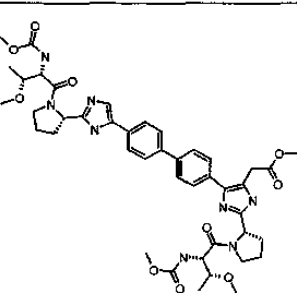
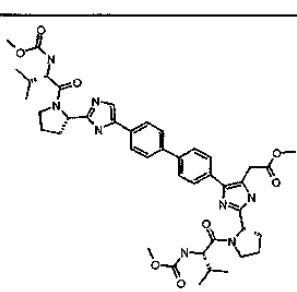
<i>E5a</i> Получен из Примера E4	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(диэтиламино)-2-фенилацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-N,N-диэтил-2-оксо-1-фенилэтанамин		LCMS: Вычислено для $C_{51}H_{60}N_8O_2$:816; Получено: 817 (M+H)⁺.
<i>E5b</i> Получен из Примера E4	1-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(4-метил-2-((2S)-1-((2R)-2-фенил-2-(1-пиперидинил)ацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-2-оксо-1-фенилэтил)пиперидин		LCMS: Анализ Вычислено для $C_{53}H_{60}N_8O_2$:840; Получено: 841 (M+H)⁺.

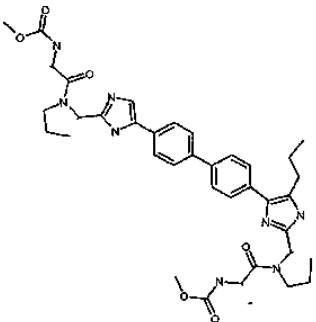
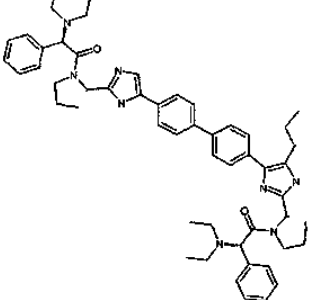
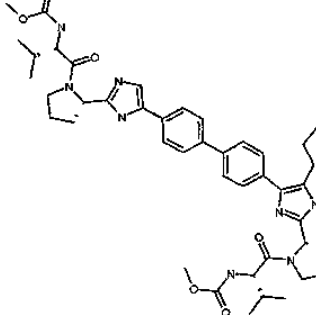
E5c Получен из Примера E4	метил ((1R)-2- ((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-((2R)- -2- ((метоксикарбонил) амино)-2- фенилацетил)-2- пирролидинил)- 1H- имидазол-4-ил)-4- бифенилил)-5- метил-1H- имидазол-2-ил)-1- пирролидинил) -2-оксо-1- фенилэтил) карбамат		LCMS: Вычислено для C ₄₇ H ₄₈ N ₈ O ₆ :820; Получено: 821 (M+H) ⁺ .
E5d Получен из Примера E4	метил ((1S)-2- ((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-(N- (метоксикарбонил) - L-аланил)-2- пирролидинил)-4- метил-1H- имидазол-5-ил)-4- бифенил)-1H- имидазол-2-ил)-1- пирролидинил)-1- метил-2- оксоэтил)карбамат		LCMS: Анализ Вычислено для C ₃₇ H ₄₄ N ₈ O ₆ :696; Получено: 697 (M+H) ⁺ .
E5e Получен из Примера E4	метил ((1S)-1- (((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-((2S)-2- ((метоксикарбонил) амино)-3- метилбутаноил)-2- пирролидинил)- 1H- имидазол-4-ил)-4- бифенил)-5-метил- 1H-имидазол-2- ил)-1- пирролидинил) карбонил)-2- метилпропил) карбамат		LCMS: Вычислено для C ₄₁ H ₅₂ N ₈ O ₆ :752; Получено: 753 (M+H) ⁺ .

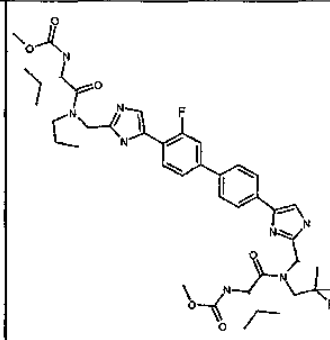
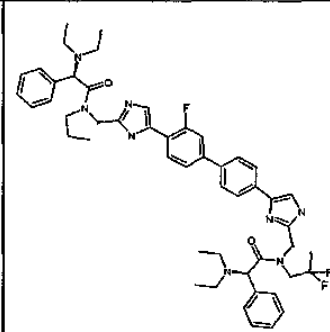
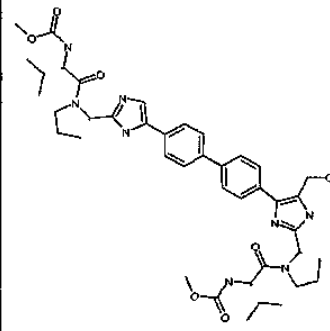
<i>E5f</i> Получен из Примера E4	метил ((1S,2R)-2-метокси-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-O-метил-1-треонил)-2-пирролидинил)-4-метил-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)пропил)карбамат		LCMS: Анализ Вычислено для $C_{41}H_{52}N_8O_8$:784; Получено: 785 (M+H) ⁺ .
<i>E5g</i> Получен из Примера E4a	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-бифенилдиилбис((4-метил-1H-имидазол-5,2-диил)(2S)-2,1-пирролидиндиил)) бис(N,N-диметил-2-оксо-1-фенилэтанамин)		LCMS: Вычислено для $C_{48}H_{54}N_8O_2$:774; Получено: 775 (M+H) ⁺ .
<i>E5h</i> Получен из Примера E4a	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-бифенилдиилбис((4-метил-1H-имидазол-5,2-диил)(2S)-2,1-пирролидиндиил)) бис(N,N-диэтил-2-оксо-1-фенилэтанамин)		LCMS: Анализ Вычислено для $C_{52}H_{62}N_8O_2$:830; Получено: 831 (M+H) ⁺ .
<i>E5i</i> Получен из Примера E4a	1,1'-(4,4'-бифенилдиилбис((4-метил-1H-имидазол-5,2-диил)(2S)-2,1-пирролидиндиил((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этандиил)))) дипиперидин		LCMS: Вычислено для $C_{54}H_{62}N_8O_2$:854; Получено: 855 (M+H) ⁺ .

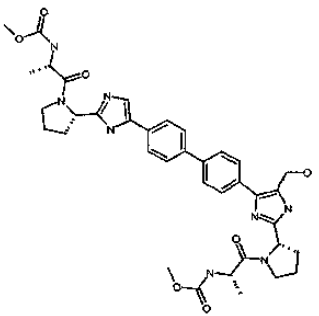
<i>E5j</i> Получен из Примера E4a	диметил-(4,4'- бифенилдиилбис((4-метил-1Н- имидазол-5,2- диил)(2S)-2,1- пирролидиндиил((1R)-2-оксо-1- фенил- 2,1-этандиил))) бискарбамат		LCMS: Вычислено для $C_{48}H_{50}N_8O_6$: 834; Получено: 835 (M+H) ⁺ .
<i>E5k</i> Получен из Примера E4a	метил ((1S)-2- ((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-(N- (метоксикарбонил) -L-аланил)-2- пирролидинил)-5- метил-1Н- имидазол-4-ил)-4- бифенил)-5- метил-1Н- имидазол-2-ил)-1- пирролидинил)-1- метил-2- оксоэтил)карбамат		LCMS: Вычислено для $C_{38}H_{46}N_8O_6$: 710; Получено: 711 (M+H) ⁺ .
<i>E5l</i> Получен из Примера E4a	метил ((1S)-1- (((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-((2S)-2- ((метоксикарбонил) амино)-3- метилбутаноил)-2- пирролидинил)-4- метил-1Н- имидазол-5-ил)-4- бифенил)-5- метил-1Н- имидазол-2-ил)-1- пирролидинил) карбонил)-2- метилпропил) карбамат		LCMS: Вычислено для $C_{42}H_{54}N_8O_6$: 766; Получено: 767 (M+H) ⁺ .

<i>E5m</i> Получен из Примера Е4а	метил ((1S,2R)-2-метокси-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-О-метил-1-треонил)-2-пирролидинил)-5-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)пропил)карбамат		LCMS: Вычислено для $C_{42}H_{54}N_8O_8$: 798; Получено: 799 (M+H)⁺.
<i>J14</i> Получен из Примера J13	метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(1,3-диоксан-2-илметил)-5-(4'-(2-((2S)-1-(2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат		$t_R=1.37$ мин., (Условие 1); HRMS: Вычислено для $C_{45}H_{58}N_8O_8$ 839.4450; Получено: 839.4456 (M+H)⁺.
<i>J14a</i> Получен из Примера J13а	метил ((1S,2R)-1-(((2S)-2-(4-(2,2-диметоксиэтил)-5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-О-метил-1-треонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метоксипропил)карбамат		$t_R=1.44$ мин., (Условие 1); HRMS: Вычислено для $C_{44}H_{58}N_8O_{10}$ 859.4349; Получено: 859.4352 (M+H)⁺.

J14a.1 Получен из Примера J13a	метил ((1S)-1- (((2S)-2-(4-(2,2- диметоксиэтил)-5- (4'-(2-((2S)-1- ((2S)-2- ((метоксикарбонил) амино)-3- метилбутаноил)-2- пирролидинил)- 1H-имидазол-4- ил)-4-бифенил)- 1H-имидазол-2- ил)-1- пирролидинил) карбонил)-2- метилпропил) карбамат		$t_R=1.44$ мин., (Условие 1); HRMS: Вычислено для $C_{44}H_{58}N_8O_8$ 827.4450; Получено: 827.4449 (M+H) ⁺ .
J14b Получен из Примера J13b	метил-(2-((2S)-1- (N- (метоксикарбонил) -O-метил-1- треонил)-2- пирролидинил)-4- (4'-(2-((2S)-1-(N- (метоксикарбонил) -O-метил-1- треонил)-2- пирролидинил)- 1H-имидазол-4- ил)-4-бифенил)- 1H-имидазол-5- ил)ацетат		HRMS: Вычислено для $C_{43}H_{54}N_8O_{10}$ 843.4036; Получено: 843.4046 (M+H) ⁺ .
J14b.1 Получен из Примера J13b	метил-(2-((2S)-1- (N- (метоксикарбонил) -L-валил)-2- пирролидинил)-4- (4'-(2-((2S)-1-(N- (метоксикарбонил) -L-валил)-2- пирролидинил)- 1H-имидазол-4- ил)-4-бифенил)- 1H-имидазол-5- ил)ацетат		$t_R=1.42$ мин., (Условие 1); HRMS: Вычислено для $C_{43}H_{54}N_8O_8$ 811.4137; Получено: 811.4154 (M+H) ⁺ .

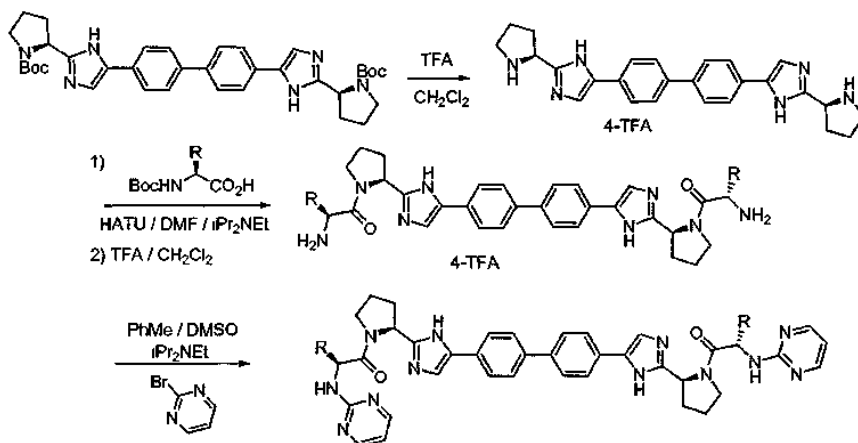
J14c Получен из Примера J13c	метил ((1S)-2- ((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-(N- (метоксикарбонил) -L-аланил)-2- пирролидинил)-4- пропил-1H- имидазол-5-ил)-4- бифенил)-1H- имидазол-2-ил)-1- пирролидинил)-1- метил-2- оксоэтил)карбамат		$t_R=1.42$ мин., (Условие 1); HRMS: Вычислено для $C_{39}H_{49}N_8O_6$ 725.3775; Получено: 725.3758 (M+H) ⁺ .
J14c.1 Получен из Примера J13c	(1R)-2-((2S)-2-(4- (4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (диэтиламино)-2- фенилацетил)-2- пирролидинил)- 1H-имидазол-4- ил)-4-бифенил)-5- пропил-1H- имидазол-2-ил)-1- пирролидинил)- N,N-диэтил-2- оксо-1- фенилэтанамин		$t_R=1.39$ мин., (Условие 1); HRMS: Вычислено для $C_{53}H_{65}N_8O_2$ 845.5225; Получено: 845.5207 (M+H) ⁺ .
J14c.2 Получен из Примера J13c	метил ((1S)-1- (((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-((2S)-2- ((метоксикарбонил))амино)-3- метилбутаноил)-2- пирролидинил)- 1H-имидазол-4- ил)-4-бифенил)-5- пропил-1H- имидазол-2-ил)-1- пирролидинил) карбонил)-2- метилпропил) карбамат		$t_R=1.59$ мин., (Условие 1); HRMS: Вычислено для $C_{43}H_{57}N_8O_6$ 781.4317; Получено: 781.4377 (M+H) ⁺ .

J14e Получен из Примера J13e	метил ((1S)-1-(((2S)-4,4-дифтор-2-(4-(3'-фтор-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат		$t_R=1.99$ мин., (Условие 2) HRMS: Анализ Вычислено для $C_{40}H_{48}F_3N_8O_6$ 793.3643; Получено: 793.3653 (M+H) ⁺ .
J14e 1 Получен из Примера J13e	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(диэтиламино)-2-фенилацетил)-4,4-дифтор-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-3-фтор-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-N,N-диэтил-2-оксо-1-фенилэтанамин		$t_R = 1.79$ мин., (Условие 2) HRMS: Вычислено для $C_{50}H_{56}F_3N_8O_2$ 857.4473; Получено: 857.4478 (M+H) ⁺ .
J14f Получен из Примера J13f	метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(гидроксиметил)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат		$t_R=1.40$ мин., (Условие 1); HRMS: Анализ Вычислено для $C_{41}H_{53}N_8O_7$ 769.4037; Получено: 769.4020 (M+H) ⁺ .

<i>Jl4f.1</i> Получен из Примера J13f	метил ((1<i>S</i>)-2-((2<i>S</i>)-2-(4-(4'-(гидроксиметил)-2-((2<i>S</i>)-1-(<i>N</i>-(метоксикарбонил)-<i>L</i>-аланил)-2-пирролидинил)-1<i>H</i>-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1<i>H</i>-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат		$t_R=1.21$ мин., (Условие 1); HRMS: Вычислено для $C_{37}H_{45}N_8O_7$ 713.3411; Получено: 713.3391 ($M+H$)⁺.
--	--	--	--

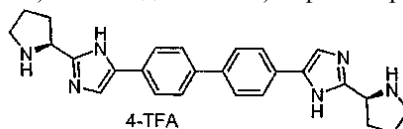
Часть PY.

Схема 1



Пример PY1.

4,4'-бис-(2-((*S*)-Пирролидин-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)бифенил трифторуксусной кислоты соль

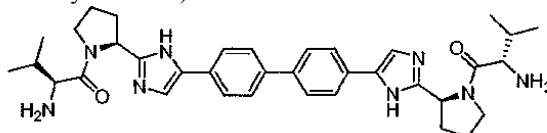


К раствору (2*S*,2'*S*)-трет-бутил 2,2'-(5,5'-(бифенил-4,4'-диил)-бис-(1*H*-имидазол-5,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилата (2.61 г, 4.18 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) добавляют TFA (12 мл) и смеси дают нагреться до комнатной температуры. После того как реакционную смесь перемешивают 2 ч, ее концентрируют досуха в вакууме. Продукт используют без дополнительной очистки на следующих стадиях.

LCMS: Вычислено для $C_{26}H_{28}N_6$: 424; Получено: 425 ($M+H$)⁺.

Пример PY2.

(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(Бифенил-4,4'-диил)-бис-(1*H*-имидазол-5,2-диил))-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(2-амино-3-метилбутан-1-он)



К раствору 4,4'-бис-(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)бифенил тетракис-(2,2,2-трифторацетата) (2.695 г, 3.06 ммоль), (*S*)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (1.60 г, 7.34 ммоль) и DIEA (5.3 мл, 30.6 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляют HATU (2.39 г, 6.27 ммоль) и смеси дают перемешиваться при комнатной температуре 14 ч. Добавляют MeOH (5 мл) и смеси дают возможность перемешиваться в течение еще 4 ч. Затем ее выливают в са. 150 мл холодной воды и оставляют отстояться на 20 мин. Твердое вещество фильтруют и сушат в вакууме в течение ночи и затем очищают на biotage (40+M, от 0 до 25% MeOH в EtOAc), что дает пену желто-коричневого цвета (1.76 г, 70%).

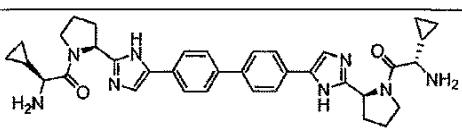
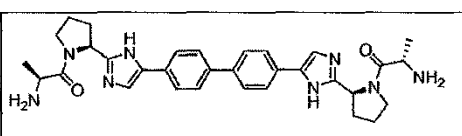
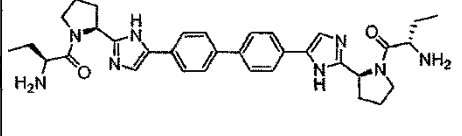
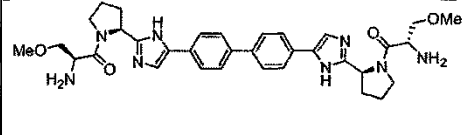
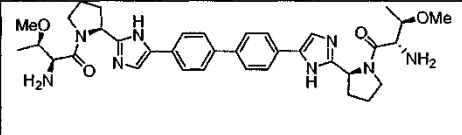
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 12.11-12.17 (м, 1H), 11.76 (с, 1H), 7.73-7.94 (м, 4H), 7.62-7.70 (м, 4H), 7.49 (д, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.76 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 5.06 (дд, $J=2.7$, 6.3 Гц, 2H), 4.00-4.07 (м, 2H), 3.77 (с, широкий, 3H), 2.07-2.15 (м, 4H), 1.88-2.00 (м, 6H), 1.37 (с, 18H), 0.88 (д, $J=6.6$ Гц, 6H), 0.82 (д, $J=6.6$ Гц, 6H).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{N}_8\text{O}_6$: 822; Получено: 823 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Продукт суспендируют в CH_2Cl_2 (15 мл) и добавляют TFA (6 мл). После перемешивания в течение 2 ч растворители удаляют в вакууме, давая вещество желто-оранжевого цвета твердое. Твердое вещество распределяют между насыщенным раствором NaHCO_3 и EtOAc, при этом продукт нерастворим в EtOAc. Таким образом летучие вещества удаляют в вакууме и остаток помещают на SCX ионообменный картридж и элюируют MeOH и затем NH_3 в MeOH (2M). Подходящие фракции концентрируют в вакууме, что дает пену желтого цвета (1.24 г, 65%).

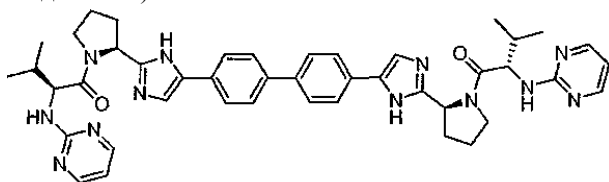
LCMS: Вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_2$: 622; Получено: 623 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Полученный продукт использовали в дальнейших стадиях.

Пример	Структура	Аналитические Данные
Пример PY3		LCMS: Вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_2$: 618; Получено: 619 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Пример PY4		LCMS: Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_2$: 566; Получено: 567 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Пример PY5		LCMS: Вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_2$: 594; Получено: 595 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Пример PY6		LCMS: Вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_4$: 626; Получено: 627 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Пример PY7		LCMS: Вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_2$: 618; Получено: 619 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример PY8.

N,N'-(4,4'-Бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((2S)-3-метил-1-оксо-1,2-бутандиил)))ди(2-пиримидинамин)



Смесь (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(бифенил-4,4'-диил)-бис-(1H-имидазол-5,2-диил))-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(2-амино-3-метилбутан-1-она) (222 мг, 0.36 ммоль), 2-бромпиримидина

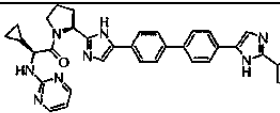
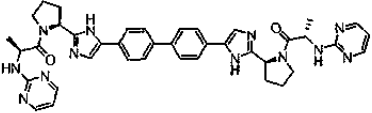
(0.170 г, 1.07 ммоль) и iPr_2NEt (0.25 мл, 1.432 ммоль) в толуоле (3 мл) и DMSO (0.5 мл) нагревают при температуре 90°C в течение ночи. LCMS показывает, что реакция не завершена, поэтому нагревание продолжают дополнительно 12 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме и остаток разбавляют MeOH и очищают с помощью препаративной HPLC ($CH_3CN-H_2O-NH_4OAc$). Подходящие фракции концентрируют в вакууме и последовательно повторно очищают с помощью препаративной HPLC (CH_3CN-H_2O-TFA). Подходящие фракции адсорбируют на MCX картридже с катионнообменной смолой (Oasis), промывают MeOH и элюируют 2 M NH_3 в MeOH. Растворитель удаляют в вакууме и остаток лиофилизуют, что дает бесцветное твердое вещество (17.2 мг, 6%).

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 12.15, 12.28 (с, 1H, ротамеры, 1:1 соотношение), 8.28 (д, $J=4.8$ Гц, 4H), 7.79 (видимый д, $J=8.1$ Гц, 4H), 7.62-7.70 (м, 4H), 7.49 (д, $J=1.5$ Гц, 2H), 6.85 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 6.60 (т, $J=4.8$ Гц, 2H), 5.05 (дд, $J=6.9, 4.0$ Гц, 2H), 4.50 (видимый т, неразрешенный дд, $J=8.5, 8.0$ Гц, 2H), 3.98-4.06 (м, 2H), 3.78-3.85 (м, 2H), 1.98-2.23 (м, 10H), 0.96 (д, $J=6.6$ Гц, 6H), 0.92 (д, $J=6.6$ Гц, 6H).

LCMS: Вычислено для $C_{44}H_{50}N_{12}O_2$: 778; Получено: 779 (M+H) $^+$.

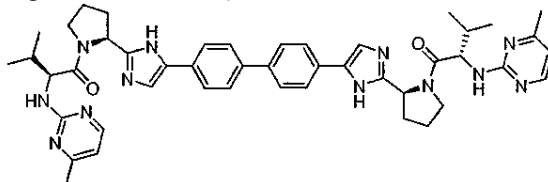
Следующие соединения получают аналогичным путем.

Отмечено, что в некоторых случаях соль TFA, полученная после удаления Boc защиты, используется непосредственно и подходящее количество iPr_2NEt добавляют в реакционную смесь.

Название соединения	Пример	Структура	Аналитические Данные
N,N'-(4,4'-бифенилдиил бис(1H-имидазол-4,2-диил(2S)-2,1-пирролидиндиил ((1S)-1-циклопропил-2-оксо-2,1-этандиил))) ди(2-пиримидинамин)	Пример PY 9		LCMS: Вычислено для $C_{36}H_{42}N_8O_2$: 618; Получено: 619 (M+H) $^+$.
N,N'-(4,4'-бифенилдиил бис(1H-имидазол-4,2-диил(2S)-2,1-пирролидиндиил ((2S)-1-оксо-1,2-пропандиил))) ди(2-пиримидинамин)	Пример PY10		LCMS: Вычислено для $C_{32}H_{38}N_8O_2$: 566; Получено: 567 (M+H) $^+$.

N,N'-(4,4'- бифенилдиил бис(1H- имидазол- 4,2-диил(2S)- 2,1- пирролидиндиил ((2S)-1- оксо-1,2- бутандиил))) ди(2- пиримидинамин)	Пример PY11		LCMS: Вычислено для C ₃₄ H ₄₂ N ₈ O ₂ : 594; Получено: 595 (M+H) ⁺ .
N,N'-(4,4'- бифенилдиил бис(1H- имидазол- 4,2-диил(2S)-	Пример PY12		LCMS: Вычислено для C ₃₄ H ₄₂ N ₈ O ₄ : 626;
2,1- пирролидиндиил ((2S)-3- метокси-1- оксо-1,2- пропандиил)) ди(2- пиримидинамин)			Получено: 627 (M+H) ⁺ .
N,N'-(4,4'- бифенилдиил бис(1H- имидазол- 4,2-диил(2S)- 2,1- пирролидиндиил ((2S,3R)-3- метокси-1- оксо-1,2- бутандиил))) ди(2- пиримидинамин)	Пример PY13		LCMS: Вычислено для C ₃₆ H ₄₂ N ₈ O ₂ : 618; Получено: 619 (M+H) ⁺ .

Пример PY14 (модифицированный способ).



Смесь (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(бифенил-4,4'-диил)-бис-(1H-имидазол-5,2-диил))-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(2-амино-3-метилбутан-1-она) (50 мг, 0.080 ммоль), 2-хлор-4-метилпиримидина (103 мг, 0.803 ммоль) и DIPEA (0.140 мл, 0.803 ммоль) в NMP (3 мл) нагревают в герметичной трубке 4 ч при 140°C, используя облучение. Летучие вещества удаляют в вакууме и остаток разбавляют MeOH и фильтруют через Strata XC MCX картридж. Картридж промывают метанолом. Соединение высвобождают с картриджа путем промывки раствором 2 М аммиак/метанол. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, что дает масло оранжевого цвета. Сырой продукт очищают HPLC (CH₃CN-H₂O-NH₄OAc). Подходящие фракции концентрируют в вакууме и последовательно вновь очищают с помощью препаративной HPLC (CH₃CN-H₂O-TFA). Подходящие фракции концентрируют в вакууме, что дает твердое вещество желтого цвета (21.5 мг, 31.9%).

LCMS: Вычислено для C₄₆H₅₄N₁₂O₂: 807; Получено: 807.5 (M+H)⁺.

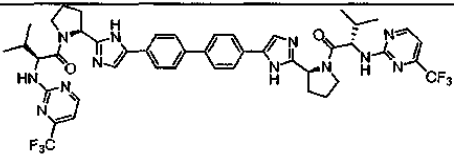
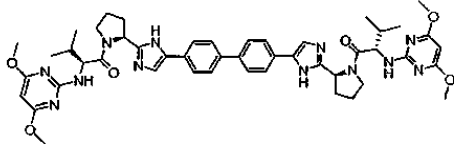
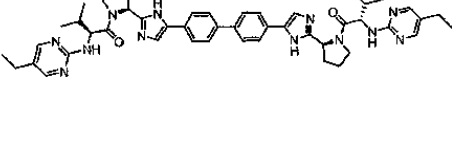
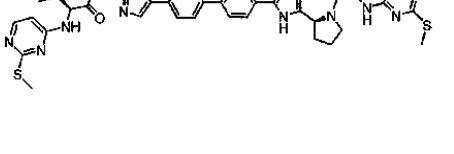
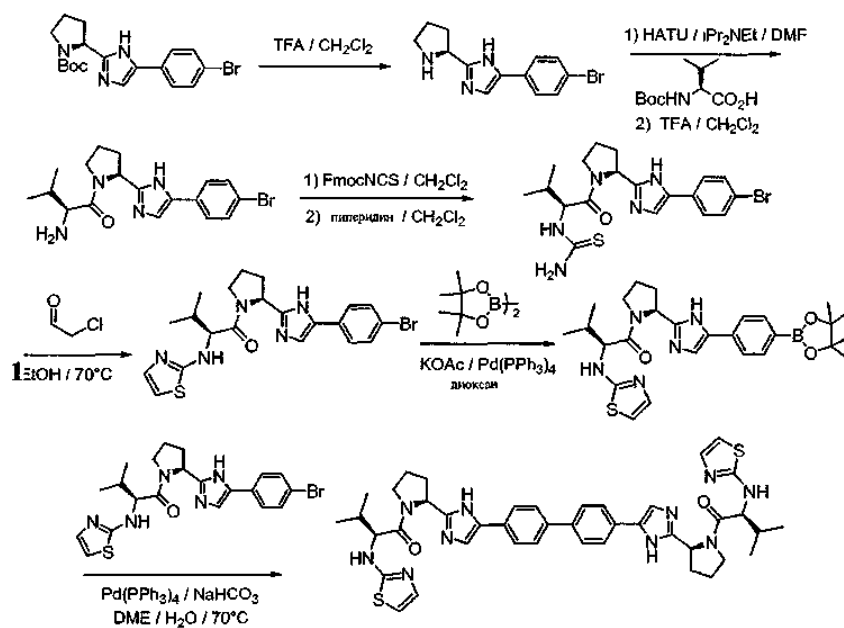
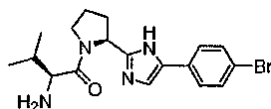
Пример	Структура	Аналитические Данные
Пример PY 15		LCMS: Анализ Вычислено для $C_{46}H_{48}F_6N_6O_2$: 914; Получено: 915.16 (M+H) ⁺ .
Пример PY 16		LCMS: Вычислено для $C_{48}H_{58}N_{12}O_6$: 898; Получено: (M+H) ⁺ 899.21. 16
Пример PY 17		LCMS: Вычислено для $C_{48}H_{58}N_{12}O_2$: 834; Получено: (M+H) ⁺ 835.45.
Пример PY 18		LCMS: Вычислено для $C_{46}H_{54}N_{12}O_4S_2$: 870; Получено: (M+H) ⁺ 871.24.

Схема 2



Пример PY19.

(S)-2-Амино-1-((S)-2-(5-(4-бромфенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он



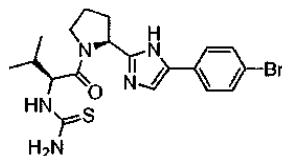
Указанное в заголовке соединение получают из (S)-трет-бутил-2-(5-(4-бромфенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата и (S)-2-амино-3-метилбутановой кислоты с помощью процессов, раскрытых в примерах 1 и 2.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11.73 (с, 1H), 7.68 (д, J=5.9 Гц, 1H), 7.65 (д, J=5.9 Гц, 1H), 7.46-7.58 (м, 3H), 5.14, 5.05 (дд, J=7.0, 3.0 Гц, 1H, ротaмеры, 1:1 соотношение), 3.66 (видимый т, J=6.5 Гц, 1H), 3.53-3.61 и 3.38-3.47 (м, 1H, ротaмеры, 1:1 соотношение), 3.28 (с, 2H), 1.70-2.21 (м, 6H), 0.75-0.88 (м, 6H).

LCMS: Вычислено для C₁₈H₂₃BrN₄O: 390, 392; Получено: 391, 393 (M+H)⁺.

Пример PY20.

1-((S)-1-((S)-2-(5-(4-Бромфенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)тиомочевина



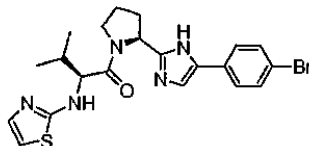
К раствору (S)-2-амино-1-((S)-2-(5-(4-бромфенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метилбутан-1-она (1.530 г, 3.91 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляют O-(9H-флуорен-9-ил)метилкарбонизотиоцианатидат (1.100 г, 3.91 ммоль) в виде твердого вещества одной порцией. Смеси дают перемешиваться при комнатной температуре 12 ч. Добавляют пиперидин (2 мл) и смеси дают перемешиваться при комнатной температуре еще 1 ч. Вводят дополнительную порцию пиперидина (2 мл) и раствору дают перемешиваться еще 1 ч. Раствор концентрируют досуха и остаток очищают на хроматографической колонке (biotage, элюирование с 5:4.5:0.5 гекс:EtOAc:MeOH и затем 5% MeOH в EtOAc). Указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого стекла (1.30 г, 74%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11.81 (с, H), 7.65 (д, J=8.8 Гц), 7.63-7.71 (м, перекрытие с предыдущим пиком, 2H общий), 7.42-7.56 (м, 2H), 7.10-7.14 (м, 1H), 5.06 (дд, J=7.0, 3.0 Гц, 1H), 4.94 (видимый т, J=8.0 Гц, 1H), 4.72-4.76 и 4.56-4.62 (м, 1H, ротaмеры, 1:1 соотношение), 3.77-3.90 (м, 1H), 2.07-2.14 (м, 2H), 1.90-1.98 (м, 3H), 0.93 (д, J=7.0 Гц, 3H), 0.84 (д, J=7.0 Гц, 3H).

LCMS: Вычислено для C₁₉BrN₅OS: 449, 451; Получено: 450, 452 (M+H)⁺.

Пример PY21.

(S)-1-((S)-2-(5-(4-Бромфенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-2-(тиазол-2-иламино)бутан-1-он.



В раствор 1-((S)-1-((S)-2-(5-(4-бромфенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)тиамочевины (1.29 г, 2.86 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляют 2-хлорацетальдегид (0.4 мл, 3.15 ммоль). Смесь нагревают при температуре 70°C в течение ночи. Добавляют еще одну порцию 2-хлорацетальдегида (0.4 мл, 3.15 ммоль) и нагревание продолжают дополнительно 12 ч. Раствор концентрируют в вакууме и остаток очищают на хроматографической колонке (biotage), элюируя 50% EtOAc в гексане и затем 10% MeOH в EtOAc. Желаемый продукт выделяют в виде пены оранжево-коричневого цвета (557.2 мг).

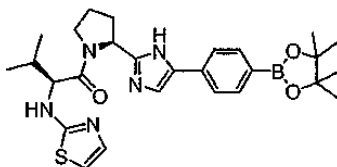
LCMS (NH₄OAc) показывает, что продукт имеет достаточную чистоту. Дальнейшее элюирование 100% MeOH дает вторую фракцию (980.8 мг), которая содержит продукт, как показывает TLC (5:4.5:0.5 гекс:EtOAc:MeOH). Указанная вторая фракция с колонки подвергается повторной очистке, что дает пену светло-оранжево-коричневого цвета (426.6 мг). Две фракции объединяют, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде пены оранжево-коричневого цвета (983.8 мг, 72%).

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7.57 (видимый д, J=8.0 Гц, 2H), 7.47 (видимый д, J=8.0 Гц, 2H), 7.32 (с, 1H), 6.98 (д, J=3.6 Гц, 1H), 6.55 (д, J=3.6 Гц, 1H), 5.32-5.35 и 5.10-5.15 (м, 1H, ротaмеры, 1:3 соотношение), 4.08-4.15 (м, 1H), 3.82-3.90 (м, 1H), 3.03-3.15 (м, 1H), 2.03-2.33 (м, 4H), 1.06 и 0.99 (д, J=7.0 Гц, 3H, ротaмеры 1:3 ratio), 1.04 и 0.94 (д, J=7.0 Гц, 3H, ротaмеры 1:3 соотношение).

LCMS: Вычислено для C₂₁H₂₄BrN₅OS: 473, 475; Получено: 474, 476 (M+H)⁺.

Пример PY22.

(S)-3-Метил-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-(тиазол-2-иламино)бутан-1-он.



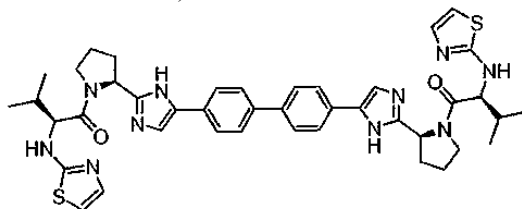
Смесь (S)-1-((S)-2-(5-(4-бромфенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-2-(тиазол-2-иламино)бутан-1-она (87.5 мг, 0.184 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис-(1,3,2-диоксаборолана) (141 мг, 0.553 ммоль), ацетата калия (91 мг, 0.922 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (21.31 мг, 0.018 ммоль) суспендируют в диоксане и дегазируют, пробулькивая N_2 через смесь. Затем смесь нагревают при температуре 85°C. После нагревания смеси в течение 4 ч ее концентрируют и очищают, пропуская через плотный слой силикагеля, элюируя смесью 1:1 гексан:EtOAc и затем EtOAc (чистый), что дает нужный продукт в виде пленки светло-желтого цвета (101 мг).

LCMS ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_4\text{OAc}$) показывает, что продукт загрязнен са. 10% PPh_3O . Продукт используют на следующей стадии.

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{BN}_5\text{O}_3\text{S}$: 521; Получено: 522 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример PY23.

(N,N'-(4,4'-Бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((2S)-3-метил-1-оксо-1,2-бутандиил)))-бис-(1,3-тиазол-2-амин)

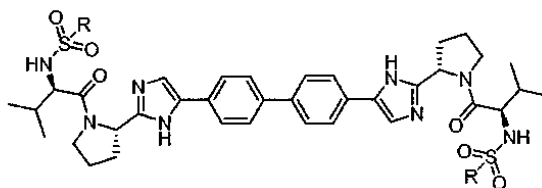


Смесь (S)-3-метил-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-(тиазол-2-иламино)бутан-1-она (275 мг, 0.527 ммоль), (S)-1-((S)-2-(5-(4-бромфенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-2-(тиазол-2-иламино)бутан-1-она (250 мг, 0.527 ммоль), NaHCO_3 (133 мг, 1.582 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (60.9 мг, 0.053 ммоль) в DME (3 мл) и воды (1 мл) дегазируют, пропуская ток N_2 через смесь. Сосуд подвергают герметизации и полученную реакционную смесь нагревают при температуре 80 С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют H_2O и экстрагируют EtOAc, содержащего са. 5% MeOH (X3). Объединенные органические слои концентрируют, растворяют в MeOH и загружают на MCX картридж. Картридж промывают MeOH и затем NH_3 в MeOH (2M). Подходящие фракции концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью препаративной HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_4\text{OAc}$). Продукт очищают на колоночной хроматографии (biotage), элюируя от 0 до 20% MeOH в EtOAc. Дальнейшая очистка с помощью препаративной HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_4\text{OAc}$), с последующей лиофилизацией, дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (6.9 мг, 2%).

¹H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.41 (с, 1H), 11.75 (с, 2H), 7.75-7.80 (м, 4H), 7.68-7.71 (м, 4H), 7.49 (с, 2H), 6.99 (д, $J=3.7$ Гц, 2H), 6.57 (д, $J=3.7$ Гц, 2H), 5.34-5.36 (м, 1H), 5.07 (видимый дд, $J=3.7$, 7.0 Гц, 2H), 4.42 (т, $J=8.4$ Гц, 2H), 3.98-4.05 (м, 2H), 3.79-3.85 (м, 2H), 3.44-3.56 (м, 1H), 1.97-2.21 (м, 8H), 1.01 и 0.95 (д, $J=7.0$ Гц, 6H, ротамеры, 1:3 соотношение), 0.99 и 0.92 (д, $J=7.0$ Гц, 6H, ротамеры, 1:3 соотношение).

LCMS: Вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$: 788; Получено: 789 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Примеры FY1-FY3.



Соединения по примерам FY1-FY3 получают в соответствии с методиками синтеза по примеру F66 и применяют подходящие материалы.

LC/MS Условие:

Колонка: Phenomenex 10u 3.0x50 мм, Исходный % B=0, Конечный % B=100, Градиентное время=3 мин, Скорость потока=4 мл/мин, Длина волны=220;

Растворитель A=10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA, Растворитель B=90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA

Пример	R	t_R (LC-Условие определено выше); % индекс гомогенности; MS данные
FY1		2.03 мин.; > 95%; LC/MS: Вычислено для $[M+H]^+$ $C_{38}H_{51}N_8O_6S_2$ 779.34; Получено: 779.72
FY2		2.19 мин.; > 95%; LC/MS: Вычислено для $[M+H]^+$ $C_{40}H_{55}N_8O_6S_2$ 807.37; Получено: 807.78
FY3		2.24 мин.; > 95%; LC/MS: Вычислено для $[M+H]^+$ $C_{42}H_{55}N_8O_6S_2$ 831.37; Получено: 832.02

Биологическая активность.

Исследование HCV репликона проведено в настоящем изобретении и было приготовлено, проведено и подтверждено, как это описано в заявке PCT/US 2006/022197 и в O'Boyle et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Apr; 49(4): 1346-53.

Клетки HCV 1b-377-неорепликона используют для тестирования описываемой серии соединений также как и клетки, резистентные к соединению А вследствие мутации Y2065H в NS5A (описано в заявке PCT/US 2006/022197). Протестированные соединения, как было определено, обладают более чем в 10 раз меньшей ингибиторной активностью на клетки, резистентные к соединению А, по сравнению с клетками дикого типа, что указывает на сходный механизм действия между двумя сериями соединений. Таким образом, соединения настоящего изобретения могут эффективно ингибировать функцию белка HCV NS5A и, как полагают, эффективны в комбинациях, как ранее описано в заявке PCT/US 2006/022197 и WO/04014852. Более того, соединения настоящего изобретения могут быть эффективны в отношении генотипа HCV 1b. Также необходимо понимать, что соединения настоящего изобретения могут ингибировать многочисленные генотипы HCV. В табл. 2 показаны уровни EC_{50} репрезентативных соединений настоящего изобретения против генотипа 1b HCV. В одном воплощении соединения настоящего изобретения активны против генотипов 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a и 5a. Значения EC_{50} против HCV 1b имеют следующие диапазоны: A=1-10 мкМ; B=100-999 нМ; C=1-99 нМ и D=10-999 пМ.

Соединения настоящего изобретения могут ингибировать HCV посредством механизмов наряду с или другими нежели ингибирование NS5A. В одном воплощении соединения настоящего изобретения ингибируют репликон HCV и в другом воплощении соединения настоящего изобретения ингибируют NS5A.

Таблица 2

Пример	Диапазон	Пример	Диапазон	Пример	Диапазон
M132	D	M138	D	M142	C
M133	D	M139	D	M143	C
M134	C	M140	D	M144	D
M135	D	M140a-ii	C	M145	D
M136	C	M140a-i	C	M146	D
M147	D	M161	C	E51	D
M148	D	M162	C	E5m	D
M149	C	E5	D	J14	D
M150	D	E5a	D	J14a	D
M151	D	E5b	D	J14a.1	D
M152		E5c	D	J14b	D
M153	D	E5d	D	J14b.1	D
M154	D	E5e	D	J14c	D
M155	C	E5f	D	J14c.1	D
M156	C	E5g	D	J14c.2	D
M157	D	E5h	D	J14e	D
M158	C	E5i	D	J14e.1	D
M159	D	E5j	D	J14f	D
M1 60	C	E5k	D	J14f.1	C

Специалисту будет очевидно, что настоящее изобретение не ограничено вышеприведенными иллюстративными примерами и что оно может быть воплощено в других частных формах без выхода за пределы его существенных признаков. Поэтому желательно, чтобы примеры рассматривались во всех аспектах как иллюстративные, а не ограничительные, ссылки делаются скорее на прилагаемую формулу, нежели на вышеперечисленные примеры, и все изменения, которые подпадают под значение и рамки эквивалентности пунктов формулы изобретения, таким образом, предназначены для включения в них.

Соединения настоящего изобретения могут ингибировать HCV посредством механизмов наряду с или другими нежели ингибирование NS5A. В одном воплощении соединения настоящего изобретения ингибируют репликацию HCV и в другом воплощении соединения настоящего изобретения ингибируют NS5A. Соединения настоящего изобретения могут ингибировать многочисленные генотипы HCV.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из группы соединений:

метил ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат;

диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,2-диил-((2S)-1-оксо-1,2-бутандиил)))бискарбамат;

метил-(2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((метоксикарбонил)амино)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)-2-оксоэтил)карбамат;

диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,2-диил-((1S)-1-циклопропил-2-оксо-2,1-этанндиил)))бискарбамат;

метил ((1R)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,2-диил-((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этанндиил)))бискарбамат;

метил ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-ацетил-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил ((1S)-2-метил-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

N-((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-ацетамидо-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)ацетамид;

трет-бутил-((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

(2S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-амино-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)-3-метил-1-оксо-2-бутанамин;

N-((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((циклопропилкарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)циклопропанкарбамат;

трет-бутил-((1R)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

N-((1R)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-ацетамидо-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)карбонил)-2-метилпропил)ацетамид;

N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,2-диил-((2S)-3-метил-1-оксо-1,2-бутандиил)))ди(2-пиримидинамин);

метил ((1S)-1-(((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил-(2-((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((метоксикарбонил)амино)ацетил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1H-

имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)-2-оксоэтил)карбамат;
метил ((1S)-2-((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат;
диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(6S)-5-азаспиро[2.4]гептан-6,5-диил-((2S)-1-оксо-1,2-бутандиил)))бискарбамат;
метил ((1R)-1-(((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((2R)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;
диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(6S)-5-азаспиро[2.4]гептан-6,5-диил-((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этандиил)))бискарбамат;
метил ((1R)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-((2R)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;
диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-((2S,5S)-5-метил-2,1-пирролидиндиил)((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этандиил)))бискарбамат;
диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-((2S,5S)-5-метил-2,1-пирролидиндиил)((2S)-1-оксо-1,2-бутандиил)))бискарбамат;
метил-(2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(((метоксикарбонил)амино)ацетил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)-2-оксоэтил)карбамат;
метил-(2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(2-((метоксикарбонил)амино)-2-метилпропаноил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)-1,1-диметил-2-оксоэтил)карбамат;
метил ((1S)-2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(N-(метоксикарбонил)-L-аланил)-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-5-метил-1-пирролидинил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат;
4,4'-(4,4'-бифенилдиил)-бис-(2-((2S,5S)-5-метил-1-(3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол);
4,4'-(4,4'-бифенилдиил)-бис-(2-((2S,5S)-5-метил-1-(фенилацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол);
(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-((2S,5S)-5-метил-2,1-пирролидиндиил)))-бис-(3-метил-1-оксо-2-бутанол);
(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-((2S,5S)-5-метил-2,1-пирролидиндиил)))-бис-(3-метил-1-оксо-2-бутанол);
2-((2S,5S)-1-ацетил-5-метил-2-пирролидинил)-4-(4'-(2-((2S,5S)-1-ацетил-5-метил-2-пирролидинил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол;
трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-4-(1,3-диоксан-2-илметил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат;
трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-4-(1,3-диоксолан-2-илметил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат;
трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат;
трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-пропил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинкарбоксилат;
этил-2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-5-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-4-карбоксилат;
трет-бутил-(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-3'-фтор-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-4,4-дифтор-1-пирролидинкарбоксилат;
2-((2S)-4,4-дифтор-2-пирролидинил)-4-(3'-фтор-4'-(2-((2S)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол;
(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(диэтиламино)-2-фенилацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-N,N-диэтил-2-оксо-1-фенилэтанамина;
1-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(4-метил-2-((2S)-1-((2R)-2-фенил-2-(1-пиперидинил)ацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-2-оксо-1-фенилэтил)пиперидин;
метил ((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((метоксикарбонил)амино)-2-фенилацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-2-оксо-1-фенилэтил)карбамат;
метил ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-2-пирролидинил)-4-метил-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат;
метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-

пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил ((1S,2R)-2-метокси-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-О-метил-1-треонил)-2-пирролидинил)-4-метил-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)пропил)карбамат;

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-бифенилдиил-бис-((4-метил-1H-имидазол-5,2-диил)(2S)-2,1-пирролидиндиил))-бис-(N,N-диметил-2-оксо-1-фенилэтанамин);

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-бифенилдиил-бис-((4-метил-1H-имидазол-5,2-диил)(2S)-2,1-пирролидиндиил))-бис-(N,N-диэтил-2-оксо-1-фенилэтанамин);

1,1'-(4,4'-бифенилдиил-бис-((4-метил-1H-имидазол-5,2-диил)(2S)-2,1-пирролидиндиил-((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этандиил)))дипиперидин;

диметил-(4,4'-бифенилдиил-бис-((4-метил-1H-имидазол-5,2-диил)(2S)-2,1-пирролидиндиил-((1R)-2-оксо-1-фенил-2,1-этандиил)))бискарбамат;

метил ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-2-пирролидинил)-5-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат;

метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-4-метил-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил ((1S,2R)-2-метокси-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-О-метил-1-треонил)-2-пирролидинил)-5-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)пропил)карбамат;

метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(1,3-диоксан-2-илметил)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил ((1S,2R)-1-(((2S)-2-(4-(2,2-диметоксиэтил)-5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-О-метил-1-треонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метоксипропил)карбамат;

метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(2,2-диметоксиэтил)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-О-метил-1-треонил)-2-пирролидинил)-4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-О-метил-1-треонил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-5-ил)ацетат;

метил-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-1-валил)-2-пирролидинил)-4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-1-валил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-5-ил)ацетат;

метил ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-2-пирролидинил)-4-пропил-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат;

(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(диэтиламино)-2-фенилацетил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-пропил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-N,N-диэтил-2-оксо-1-фенилэтанамин;

метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-5-пропил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил ((1S)-1-(((2S)-4,4-дифтор-2-(4-(3'-фтор-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(диэтиламино)-2-фенилацетил)-4,4-дифтор-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-3-фтор-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-N,N-диэтил-2-оксо-1-фенилэтанамин;

метил ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(гидроксиметил)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-4-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)карбонил)-2-метилпропил)карбамат;

метил ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(4-гидроксиметил)-2-((2S)-1-(N-(метоксикарбонил)-1-аланил)-2-пирролидинил)-1H-имидазол-5-ил)-4-бифенил)-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)-1-метил-2-оксоэтил)карбамат;

N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((2S)-3-метил-1-оксо-1,2-бутандиил)))ди(2-пиримидинамин);

N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((1S)-1-циклопропил-2-оксо-2,1-этандиил)))ди(2-пиримидинамин);

N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((2S)-1-оксо-1,2-пропандиил)))ди(2-пиримидинамин);

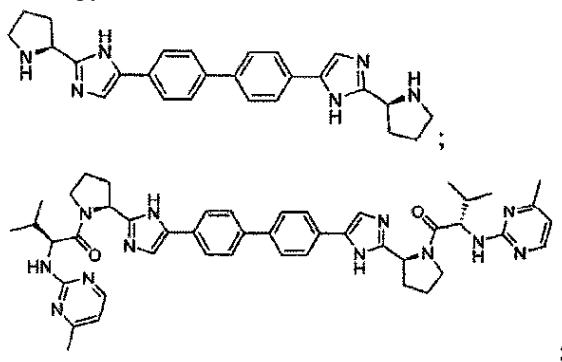
N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((2S)-1-оксо-1,2-бутандиил)))ди(2-пиримидинамин);

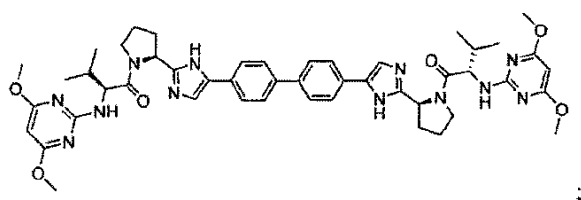
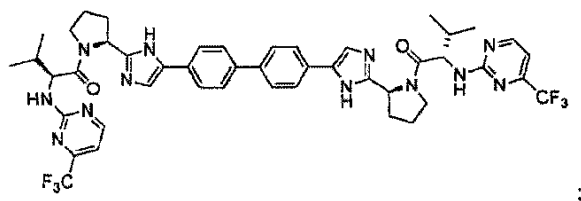
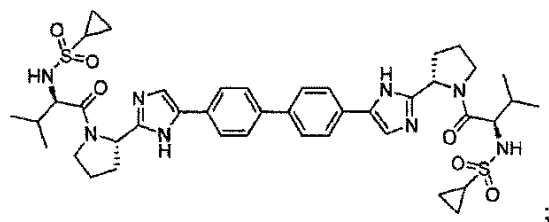
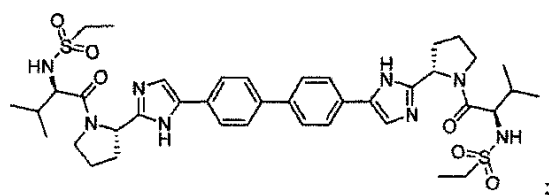
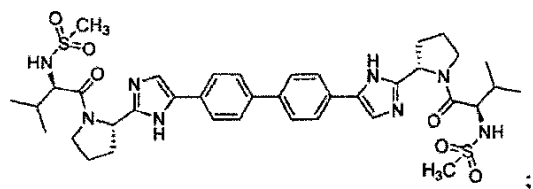
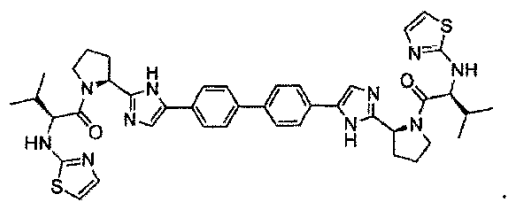
N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((2S)-3-метокси-1-оксо-1,2-пропандиил)))ди(2-пиримидинамин) и

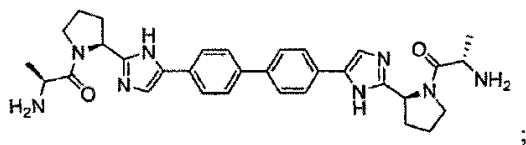
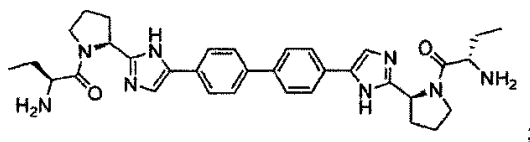
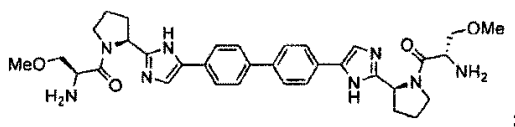
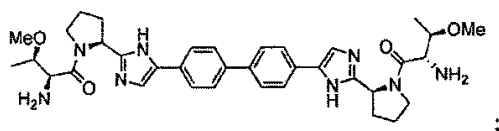
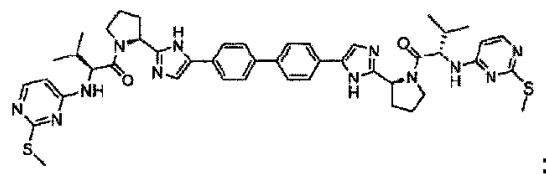
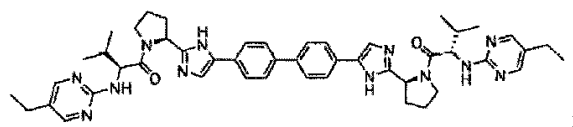
N,N'-(4,4'-бифенилдиил-бис-(1H-имидазол-4,2-диил-(2S)-2,1-пирролидиндиил-((2S,3R)-3-метокси-1-оксо-1,2-бутандиил)))ди(2-пиримидинамин);

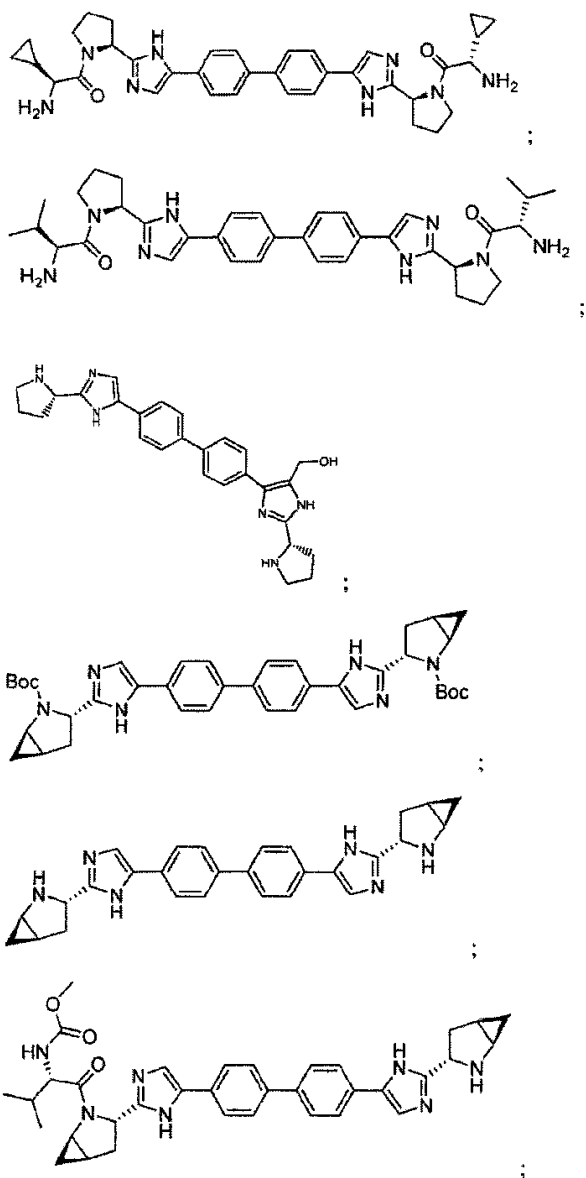
или его фармацевтически приемлемая соль.

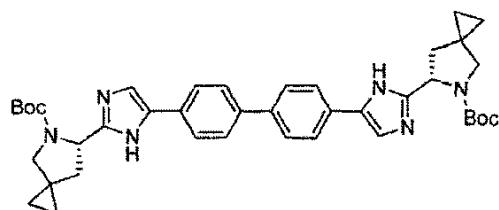
2. Соединение, выбранное из группы соединений:



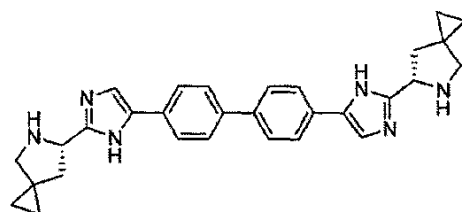




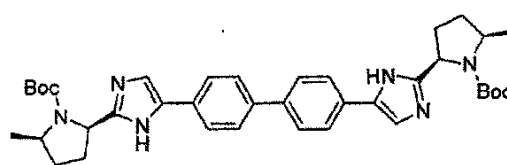




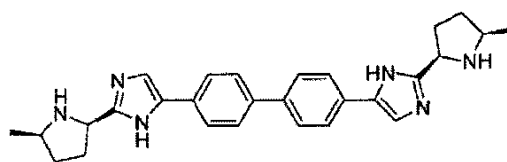
;



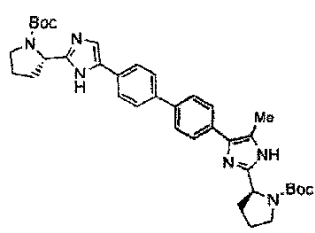
;



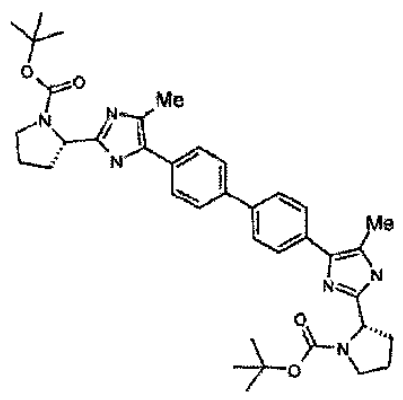
;



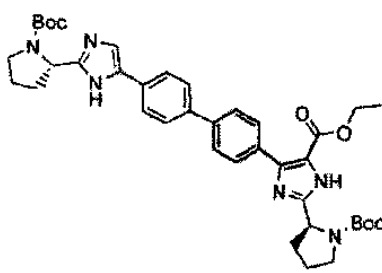
;



;

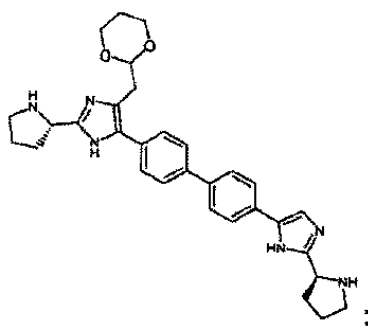
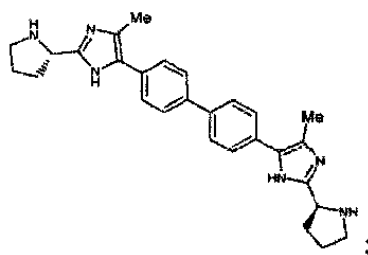
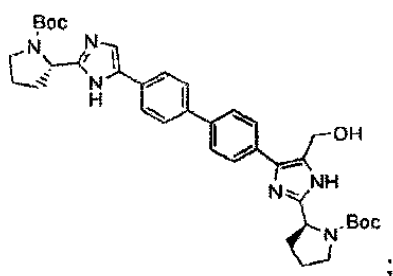


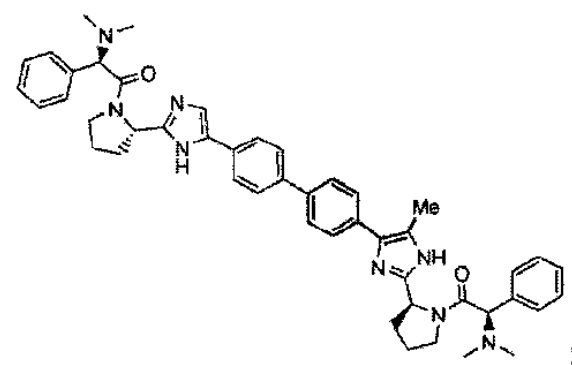
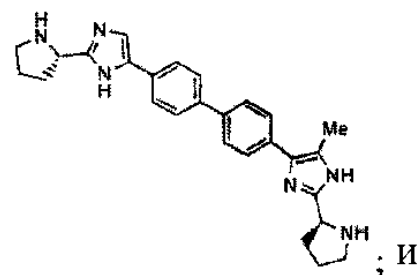
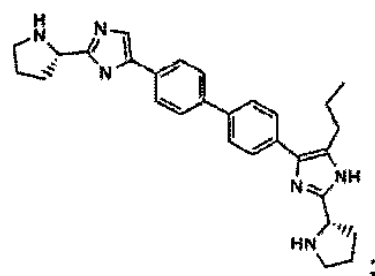
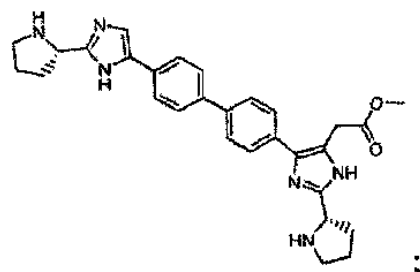
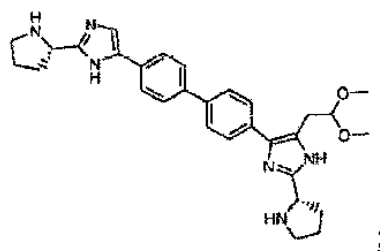
;



;

018088





или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Фармацевтическая композиция для ингибирования функции белка NS5A, кодируемого вирусом гепатита С (HCV), содержащая соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, дополнительно включающая один или два дополнительных соединения, имеющих активность против вируса гепатита С (HCV).

5. Фармацевтическая композиция по п.4, отличающаяся тем, что по крайней мере одно из дополнительных соединений представляет собой интерферон или рибавирин.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что интерферон выбран из интерферона альфа 2В, пегилированного интерферона альфа, консенсусного интерферона, интерферона альфа 2А и лимфобластоидного интерферона тау.

7. Фармацевтическая композиция по п.4, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно из дополнительных соединений является выбранным из интерлейкина 2, интерлейкина 6, интерлейкина 12, соединения, которое улучшает развитие реакции хелперных Т-клеток 1-го типа, интерферирующей РНК, антисмысловой РНК, имиквимода, рибавирина, ингибитора инозин 5'-монофосфат дегидрогеназы, амантадина и римантадина.

8. Фармацевтическая композиция по п.4, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно из дополнительных соединений эффективно ингибирует функцию мишени, выбранной из HCV металлопротеазы, HCV сериновой протеазы, HCV полимеразы, HCV хеликазы, HCV NS4B белка, HCV входа, HCV сборки, HCV выхода, HCV NS5A белка и IMPDH для лечения HCV инфекции.

9. Способ лечения HCV инфекции у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ по п.9, дополнительно включающий введение одного или двух дополнительных соединений, обладающих анти-HCV активностью перед, после или одновременно с соединением по п.1, или его фармацевтически приемлемой солью.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что по меньшей мере одно из дополнительных соединений является интерфероном или рибавирином.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что интерферон является выбранным из интерферона альфа 2В, пегилированного интерферона альфа, консенсусного интерферона, интерферона альфа 2А и лимфобластоидного интерферона тау.

13. Способ по п.10, отличающийся тем, что по меньшей мере одно из дополнительных соединений является выбранным из интерлейкина 2, интерлейкина 6, интерлейкина 12, соединения, которое улучшает развитие реакции хелперных Т-клеток 1-го типа, интерферирующей РНК, антисмысловой РНК, имиквимода, рибавирина, ингибитора инозин 5'-монофосфат дегидрогеназы, амантадина и римантадина.

14. Способ по п.10, отличающийся тем, что по меньшей мере одно из дополнительных соединений эффективно ингибирует функцию мишени, выбранной из HCV металлопротеазы, HCV сериновой протеазы, HCV полимеразы, HCV хеликазы, HCV NS4B белка, HCV входа, HCV сборки, HCV выхода, HCV NS5A белка и IMPDH для лечения HCV инфекции.

