

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201390538** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2014.02.28

(51) Int. Cl. *C07D 403/14* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2011.10.12

---

(54) **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

---

(31) 12/903,822; 12/964,027; 61/446,800;  
13/100,827

(32) 2010.10.13; 2010.12.09; 2011.02.25;  
2011.05.04

(33) US

(86) PCT/US2011/056045

(87) WO 2012/051361 2012.04.19

(71) Заявитель:  
ЭББВИ БАХАМАЗ ЛТД. (BS)

(72) Изобретатель:  
Дегой Дэвид А., Кати Уоррен М.,  
Хатчинс Чарльз У., Доннер Памела Л.,  
Крюгер Аллан К., Рандолф Джон Т.,  
Моттер Кристофер Э., Нельсон Лисса  
Т., Пател Сачел В., Матуленко Марк  
А., Кедди Райан Дж., Джинкерсон  
Тамми К., Гао И, Лю Дачунь, Пратт  
Джон К., Рокуэй Тодд В., Маринг  
Кларенс Дж., Хатчинсон Дуглас К.,  
Флентге Чарльз А., Вагнер Рольф,  
Тьюфано Майкл Д., Бетебеннер Дэвид  
А., Саррис Кэти, Воллер Кевин Р.,  
Уэгоу Сибил Х., Калифано Джин К.,  
Ли Вэнькэ, Каспи Дэниел Д., Беллиззи  
Мэри Э., Кэрролл Вилльям А. (US)

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

(57) Описаны соединения, эффективные при ингибировании репликации вируса гепатита С ("ВГС"). Данное изобретение относится также к способам получения таких соединений, композиций, содержащих такие соединения, способам применения таких соединений для лечения ВИЧ-инфекции.

**A1**

**201390538**

**201390538**

**A1**

**ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

## ОПИСАНИЕ

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с патентной заявкой США, серийный № 13/100827, поданной 4 мая 2011 года, предварительной заявкой США, серийный № 61/446800, поданной 25 февраля 2011 года, патентной заявкой США, серийный № 12/964027, поданной 9 декабря 2010 года, и патентной заявкой США, серийный № 12/903822, поданной 13 октября 2010 года, все они включены в данное описание в качестве ссылки в их полном объеме.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соединениям, эффективным для ингибирования репликации вируса гепатита С ("ВГС"). Настоящее изобретение относится также к композициям, содержащим указанные соединения и способы применения этих соединений для лечения ВИЧ инфекции.

## ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ВГС является РНК-вирусом, принадлежащим роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*. Окруженный ВГС вирион содержит положительно скрученный геном РНК, кодирующей все известные вирус-специфические белки в одной непрерывной открытой рамке считывания. Открытая рамка считывания включает около 9500 нуклеотидов и кодирует один большой полипротеин из около 3000 аминокислот. Полипротеин включает капсидный белок, окруженный белками Е1 и Е2, белок р7, связанный с мембраной, и неструктурные белки NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B.

Неструктурный белок NS5A представляет собой ассоциированный с мембраной фосфопротеин, представленный в базально фосфорилированной и гиперфосфорилированной формах. Это важнейший компонент репликации ВГС и, как полагают, проявляет множество функций на различных стадиях цикла жизни вируса. Первичный продукт трансляции NS5A включает три домена, а именно - домен I, домен II, домен и домен III. Домен I (остатки 1-213) содержит цинк-связывающий мотив и амфипатическую N-концевую спираль, которые могут способствовать ассоциации с мембраной.

Домен II (остатки 259–342) имеет функции регулирования, такие как взаимодействие с протеинкиназой PKR и PI3K, а также NS5B, и также содержит область определения чувствительности к интерферону. Домен III (остатки от 356 до 447) играет важную роль в инфекционной сборке вирионов и может быть модулирован с помощью фосфорилирования в домен. NS5A был определен в качестве перспективной терапевтической мишени для лечения ВГС.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении описаны соединения формул I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> и I<sub>G</sub> и их фармацевтически приемлемые соли. Указанные соединения и соли могут ингибировать репликацию ВГС и поэтому могут быть использованы для лечения инфекции ВГС.

В настоящем изобретении описаны также композиции, содержащие соединения или соли по настоящему изобретению. Композиции также могут включать дополнительные терапевтические агенты, такие как ингибиторы геликазы ВГС, ингибиторы полимеразы ВГС, ингибиторы протеазы ВГС, ингибиторы NS5A ВГС, ингибиторы CD81, ингибиторы циклофилина или ингибиторы внутреннего сайта посадки рибосомы (IRES).

В настоящем изобретении далее описаны способы применения соединения или соли по настоящему изобретению для ингибирования репликации ВГС. Способы включают контактирование клеток с вирусом ВГС и соединения или соли по настоящему изобретению, ингибируя таким образом репликацию вируса ВГС в клетках.

Кроме того, в настоящем изобретении описаны способы применения соединения или соли по настоящему изобретению или содержащих их композиций для лечения ВИЧ инфекции. Способы включают введение соединения или соли по настоящему изобретению или содержащей их фармацевтической композиции пациенту, при необходимости этого, тем самым снижая уровень вируса ВГС в крови или тканях пациента.

В настоящем изобретении описано также применение соединений или солей по настоящему изобретению при получении лекарственных средств для лечения инфекции ВГС.

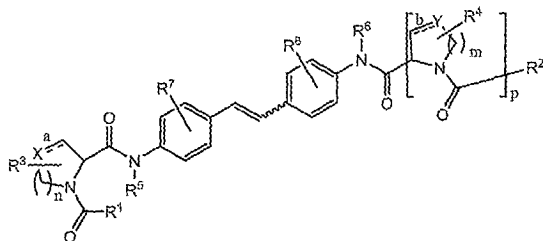
Кроме того, в настоящем изобретении описаны способы получения соединений или солей по изобретению.

Другие свойства, объекты и преимущества настоящего изобретения будут понятны из подробного описания, следующего далее. Должно быть понятно, однако, что подробное описание с указанием предпочтительных вариантов осуществления изобретения приведено только в качестве иллюстрации, а не для его ограничения. Различные изменения и модификации в пределах объема изобретения будут очевидны специалистам в данной области из подробного описания.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

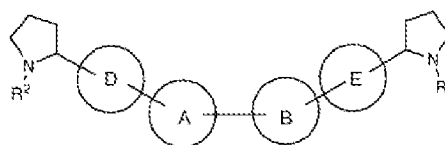
Tellinghuisen *et al.*, NATURE 435:374-379 (2005), описали кристаллическую структуру белка NS5A, в котором два мономера NS5A упакованы в димер посредством связей рядом с N-концами молекул. В WO2006093867 установлена возможность использования кристаллической структуры белка NS5A в связи с компьютерным моделированием для проектирования или выбора ингибиторов NS5A.

Для улучшения взаимодействия белка NS5A было разработано много ингибиторов NS5A, имеющих димерную или подобную димерной структуру. Например, в WO2006133326 (BMS) описаны соединения



формулы:

; в WO2008144380 (BMS)



изображены соединения формулы:

; в

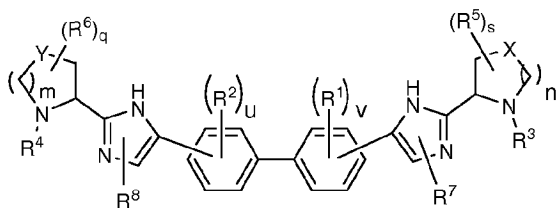
WO2008021927

(BMS)

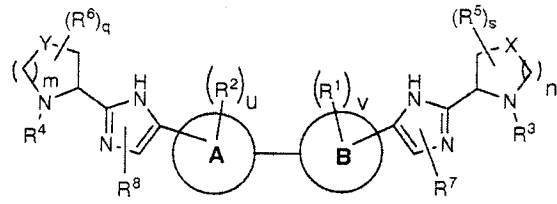
показаны

соединения

формулы:

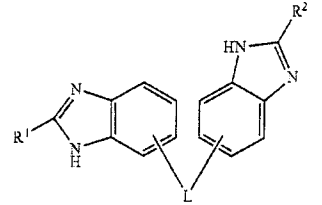


; в WO2008021927 (BMS) описаны

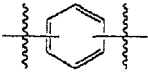


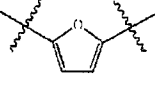
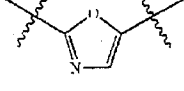
соединения формулы:


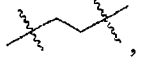
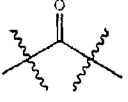
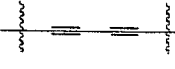
; и в

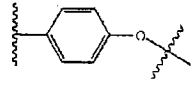
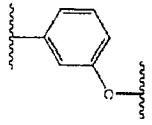


US20100068176 (BMS) показаны соединения формулы:

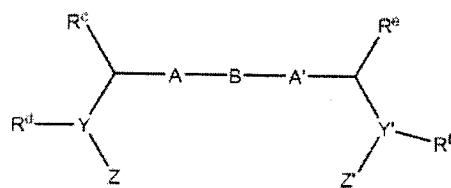
, где L выбран из арилов (например, ) , гетероариллов

(например,  или ) , алифатических групп

(например, , ,  или ) , или их

сочетания (например,  или ).

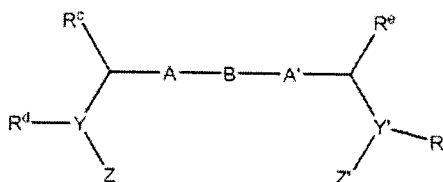
Были также предложены некоторые модификации вышеуказанных формул. Например, в WO2010065681 (Presidio) представлена



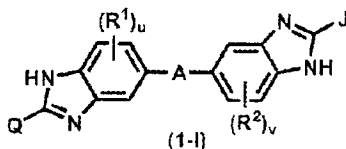
формула:

, где B представляет собой Q

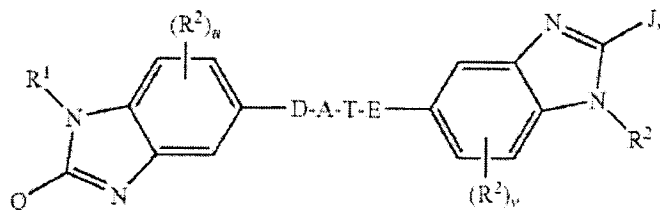
или Q-Q, и каждый Q независимо выбран из циклоалкила, циклоалкенила, гетероцикла, арила или гетероарила, при условии, что только один Q представляет собой шестичленное ароматическое кольцо, когда B представляет собой Q-Q, и при условии, что, если B представляет собой Q-Q, любой Q является таким полициклом, который связан с остальной частью молекулы через только один цикл полицикла; в WO2010096777 (Presidio) описана



подобная формула:  $\text{R}^c$ ,  $\text{R}^d$ ,  $\text{Z}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{B}$ ,  $\text{A}'$ ,  $\text{R}^e$ ,  $\text{Z}'$ ,  $\text{R}^f$ , где В представляет собой W-W или W-X''-W и где каждый W необязательно замещен арилом или гетероарилом, и X'' выбран из -O-, -S(O)<sub>k</sub>, -N(R<sup>N</sup>)- и -CR'<sub>2</sub>-; в WO2010091413 (Enanta) и US20100266543 (Enanta)



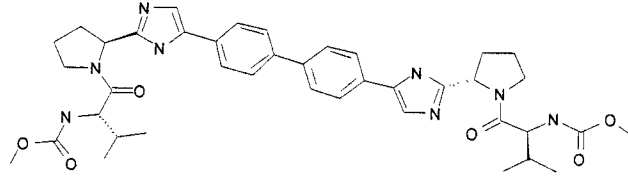
показана формула: (1-I), где А представляет собой замещенный арил, гетероарил, гетероцикл, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкил или С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкенил и необязательно замещен выбранными заместителями; и в US20100221215 (Enanta) представлена формула



, где А выбран из арила, гетероарила, гетероцикла, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкила или С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкенила, каждый необязательно замещен, D отсутствует или представляет собой необязательно замещенную алифатическую группу, Т отсутствует или представляет собой необязательно замещенную линейную алифатическую группу, содержащую от нуля до восьми атомов углерода, Е отсутствует или независимо выбран из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила и где один или два из D, Е и Т отсутствуют.

В таблицах 1-4 сравнивается противовирусная активность различных соединений NS5A. Как показано в этих таблицах, некоторые соединения, которые в целом представлены в WO2010065681 (Presidio) WO2010096777 (Presidio), WO2010096462 (Enanta), US20100266543 (Enanta), WO2010096462 (Enanta) и US20100266543 (Enanta), по всей видимости, имеют сопоставимую или хуже против-ВГС активность, чем соответствующие соединения, описанные в заявках BMS. В WO2010065681 (Presidio),

WO2010096777 (Presidio), WO2010096462 (Enanta), US20100266543 (Enanta), WO2010096462 (Enanta) и US20100266543 (Enanta) также не удалось определить какое-либо преимущество этих соединений над теми, которые описаны в заявках BMS.



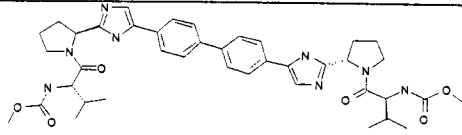
В соединении

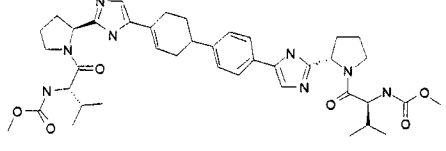
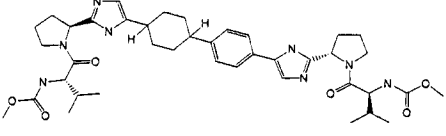
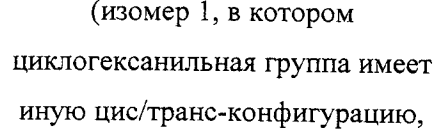
(BMS-790052)

используется бифенильный линкер между имидазольными группами. См. WO2008021927 (BMS). Значение  $EC_{50}$  у BMS-790052 в отношении различных генотипов ВГС было показано Nettles *et al.*, "BMS-790052 is a First-in-class Potent Hepatitis C Virus (ВГС) NS5A Inhibitor for Patients with Chronic HCV Infection: Results from a Proof-of-concept Study", 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (Oct 31-Nov 1 2008, San Francisco, CA; [www.natap.org/2008/AASLD/AASLD\\_06.htm](http://www.natap.org/2008/AASLD/AASLD_06.htm)). В частности, Nettles *et al.*, отмечали, что значения  $EC_{50}$  у BMS-790052 в отношении ВГС генотипов 1a 1b, 3a, 4a и 5a были 0,05, 0,009, 0,127, 0,012 и 0,033 нМ, соответственно. См. также Gao *et al.*, NATURE 465:96-100 (2010). В соединениях в таблице 1 используются различные линкеры между имидазольными группами. В таблице 1 представлены значения  $EC_{50}$  указанных соединений при тестировании с помощью соответствующих анализов репликонов в присутствии 5% (об./об.) эмбриональной телячьей сыворотки (FBS). Как показывает сравнение с BMS-790052, замена бифенильного линкера другими линкерами может существенно понизить активность соединений в отношении различных генотипов ВГС.

Таблица 1

Бифенильный линкер в сравнении с другими линкерами

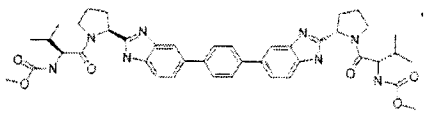
	$EC_{50}$ (нМ)							
	1a	1b	2a	2b	3a	4a	5a	6a
 (BMS-790052)	см. Nettles <i>et al.</i> , выше							

	0,12	0,03	16	0,09	1,5	0,03	0,05	0,5
 (изомер 1, в котором циклогексанильная группа имеет иную цис/транс-конфигурацию, чем изомер 2)	0,71	0,06	9,0	0,4	2,3	0,04	0,08	0,5
 (изомер 2, в котором циклогексанильная группа имеет иную цис/транс-конфигурацию, чем изомер 1)	>10	8,5	>10 0	>10	>10	4,0	>10	>10

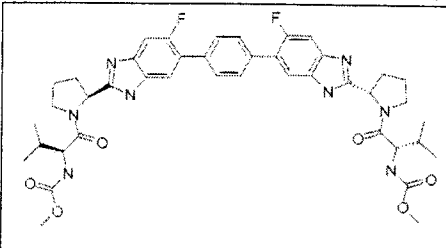
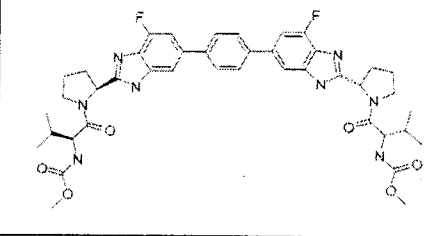
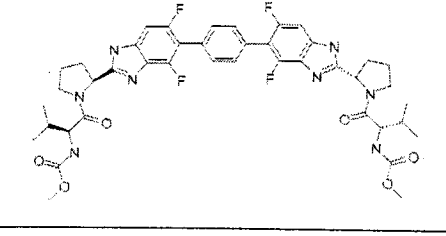
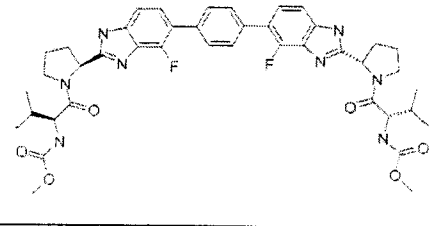
В таблице 2 сравниваются соединения, содержащие незамещенный бензимидазол, с соединениями, содержащими галогензамещенный бензимидазол. Противовирусную активность оценивали, используя репликоны дикого типа (например, 1b WT или 1a WT), а также репликоны, содержащие специфические мутации NS5A (например, 1b L28T, 1b Y93H, 1a L31V, 1a Y93C, 1a M28V или 1a Q30E) в отсутствие FBS. По сравнению со ссылкой, соединения, содержащие незамещенный бензимидазол, соединения, содержащие замещенный бензимидазол, обычно показывают сопоставимую активность или хуже в отношении многих из этих вирусов ВГС.

Таблица 2

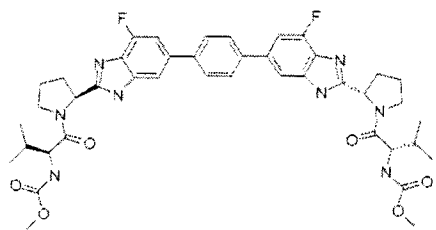
Незамещенный бензимидазол в сравнении с галогензамещенным бензимидазолом

	EC <sub>50</sub> (nM)							
	1b WT	1b L28T	1b Y93H	1a WT	1a L31V	1a Y93C	1a M28V	1a Q30E
 (ссылочное соединение)	0,01	2,7	0,9	0,09	36	40	1,0	40

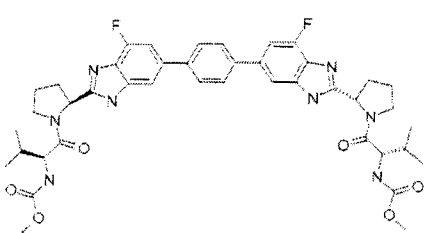


	0,003	1,8	0,5	0,14	109	26	2,4	119
	0,004	4,3	2,4	0,26	5,5	34	1,8	59
	0,005	>10	5,7	0,28	33	103	11,6	306
	0,007	>10	3,6	0,1	80	141	5,8	52

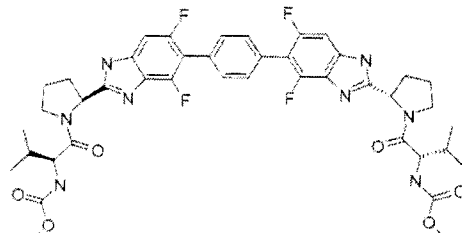
В настоящем изобретении неожиданно обнаружилось, что соединения с галогензамещенным бензимидазолом (например,



) могут иметь лучшую активность в отношении некоторых вариантов ВГС, содержащих мутации NS5A (например, 1a L31V). Подобное исследование также показало, что

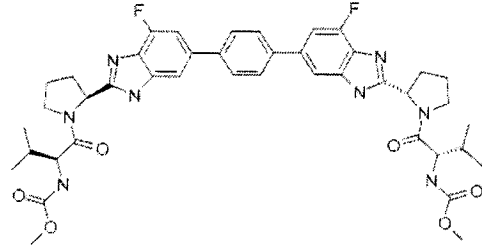


и



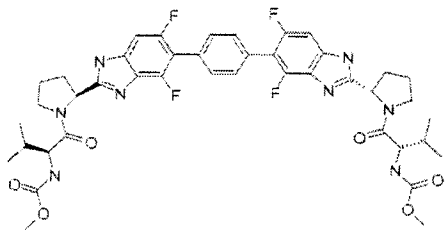
, в сравнении со ссылочным соединением в таблице 2, проявляли значительно улучшенную активность в отношении варианта ВГС 1a, содержащего

NS5A мутацию M28T. Эти улучшения не были описаны или предположены в каких-либо из указанных заявок BMS, Presidio или Enanta. Соответственно, в настоящем изобретении описываются способы применения соединений, содержащих галогензамещенный



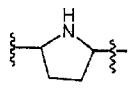
бензимидазол (например,

или



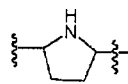
), для лечения вариантов ВГС (например, 1a M28T или 1a L31V). Указанные способы включают введение эффективного количества такого соединения пациенту, инфицированному таким вариантом ВГС (например, 1a M28T или 1a L31V).

Было также обнаружено, что, когда фенильный линкер между бензимидазольными группами был заменен пирролидинильным звеном

(например, ) ,

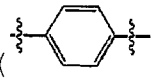
химический метод введения

галогензаместителей в бензимидазольные группы становился крайне сложным. В вышеуказанных заявках BMS, Presidio и Enanta не дается никаких указаний, которые позволяли бы осуществить замещение галогенами в бензимидазольных группах в соединении, в

котором фенильный линкер заменен на  . Схема XXIV и различные примеры по настоящей заявке (например, примеры 2.16, 3.35-3.41, 3.46-3.53, 4.26-4.31, 4.37-4.40, 4.42-4.46 и 4.51-4.57) представляют возможное описание того, как можно осуществить такие замещения в соединениях с замещенными пирролидинильными линкерами.

В таблице 3 дано сравнение соединений с различными линкерами

между бензимидазольными группами. Противовирусную активность определяли, используя анализ репликонов 1a и 1b. "HP" относится к плазме человека. Соединение, содержащее пирролидинильный линкер, показывало значительно худшую против-ВГС активность, чем соединения, содержащие пиридиновый линкер. В сравнении с

фенильным линкером () , используемым в US20100068176

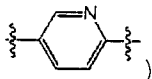
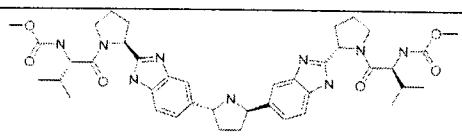
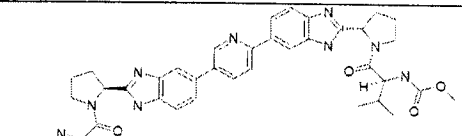
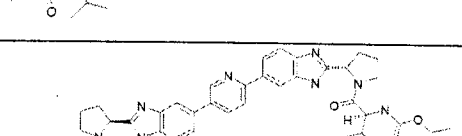
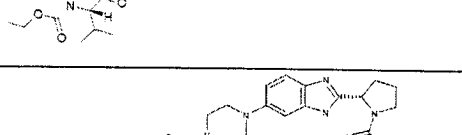

(BMS), пиридиновый линкер () или подобные 6-членные ароматические линкеры, как полагают, обеспечивают подобную или сравнимую против-ВГС активность.

Таблица 3

Неароматический гетероциклический линкер в сравнении с ароматическим гетероциклическим линкером

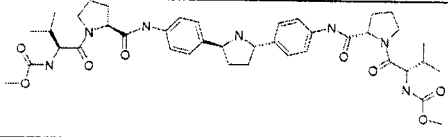
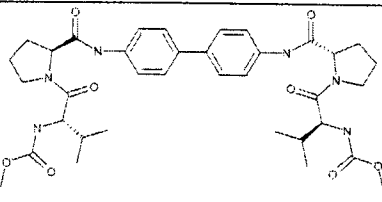
	EC <sub>50</sub> (нМ, в присутствии 5% FBS)		EC <sub>50</sub> (нМ, в присутствии 5% FBS и 40% HP)	
	1a	1b	1a	1b
	>250	>250	2500-8000	>4500
	<0,32	<0,32	<3,2	<3,2
	6,8	2,9	83	190
	1,7	1,7	< 3,2	6
	82	73	166	548

Далее, в таблице 4 показано, что, когда фенильный линкер

заменен на пирролидинильный линкер, активность соединений в отношении ВГС может быть значительно уменьшена. Соединение в таблице 4 содержит пирролидинильный линкер и имеет значение  $EC_{50}$  выше 200 нМ. Для сравнения, BMS-790052, который содержит бифенильный линкер, имеет значение  $EC_{50}$  не более чем 0,2 нМ, см. *Nettles et al., выше*. Таким образом, таблицы 3 и 4 ясно демонстрируют, что применение незамещенного пирролидинильного линкера в димерном или подобном димерному ингибиторе NS5A может приводить к слабой противо-ВГС активности.

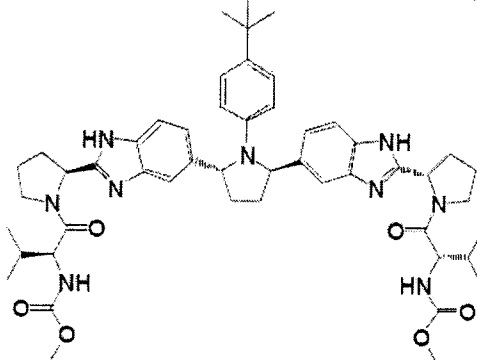
Таблица 4

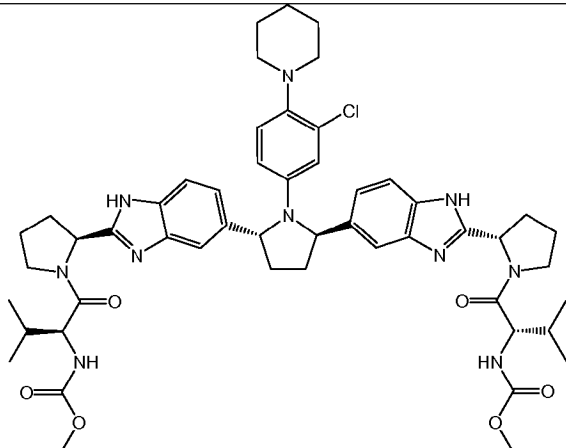
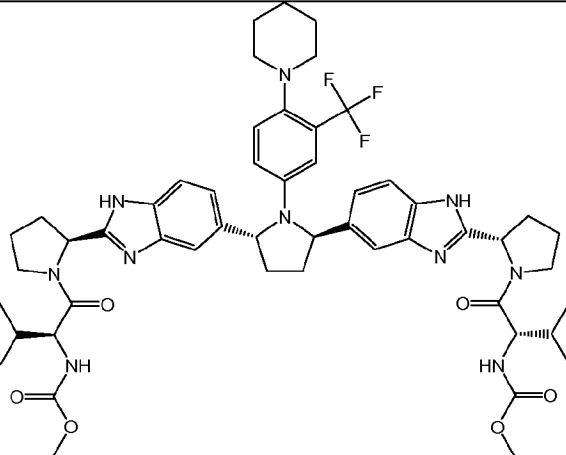
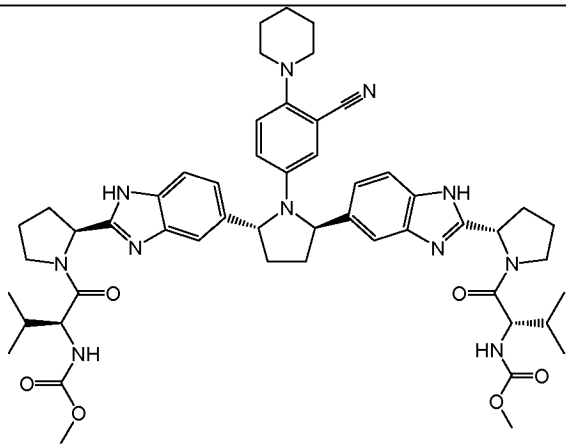
Неароматический гетероциклический линкер в сравнении с ароматическим гетероциклическим линкером

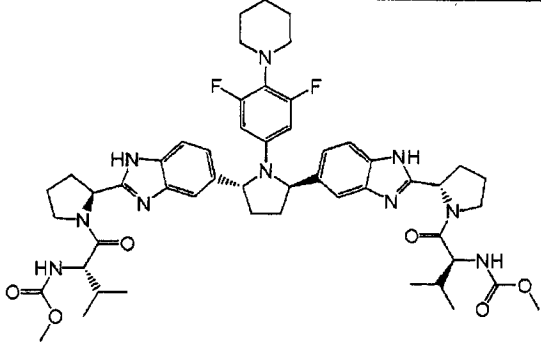
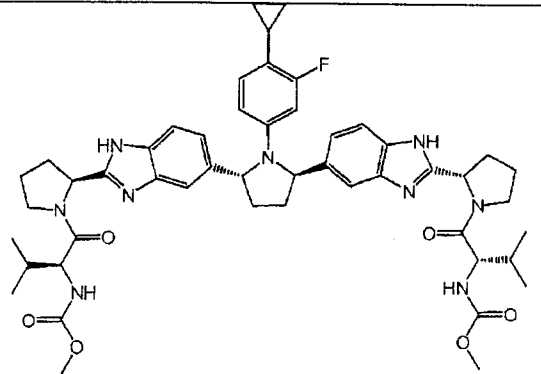
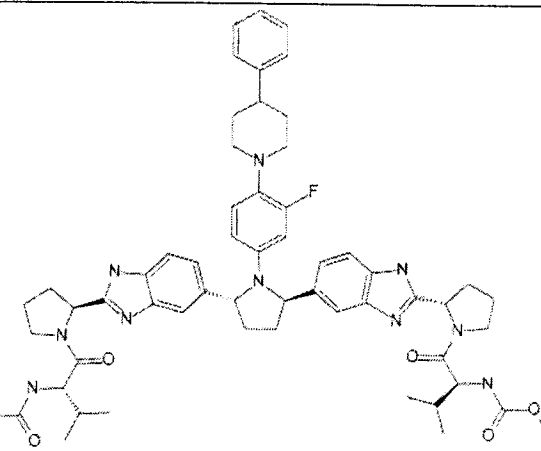
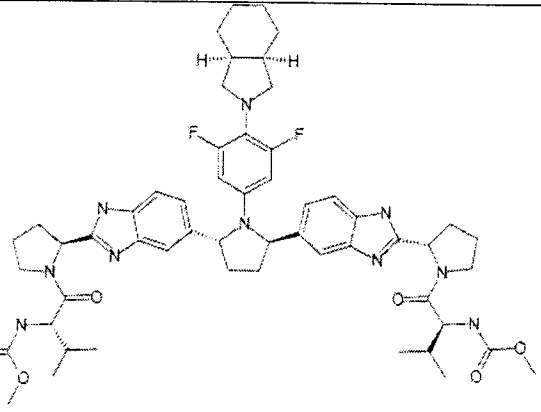
	$EC_{50}$ (нМ, в присутствии 5% FBS)		$EC_{50}$ (нМ, в присутствии 5% FBS и 40% HP)	
	1a	1b	1a	1b
	290	320	1200	2400
	>1000	10	>10000	60

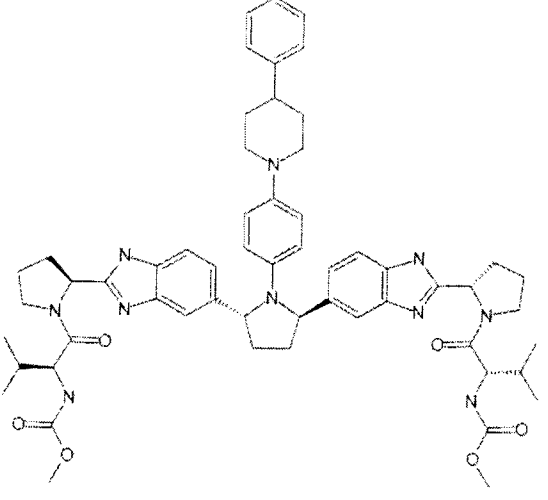
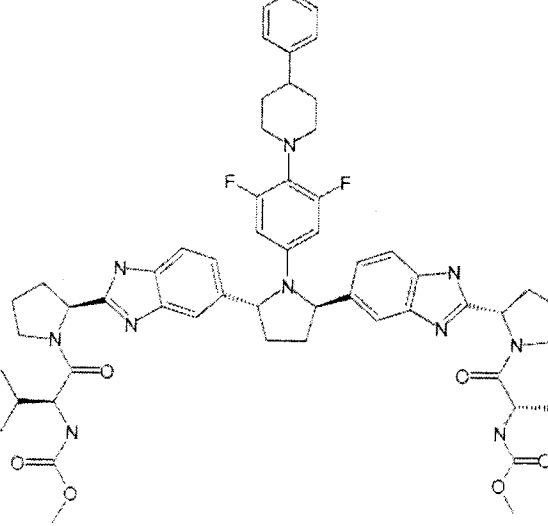
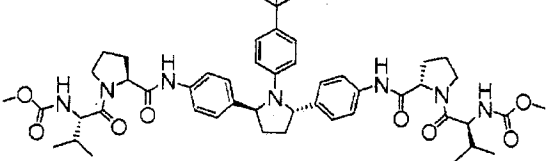
Было неожиданно обнаружено, что, когда атом азота в пирролидинильном линкере замещен карбоциклом или гетероциклом, противовирусная активность соединения может быть значительно улучшена. В таблице 5 показана противо-ВГС активность соединения, в котором пирролидинильный линкер замещен замещенным карбоциклом или гетероциклом.

## Замещенный пирролидинильный линкер

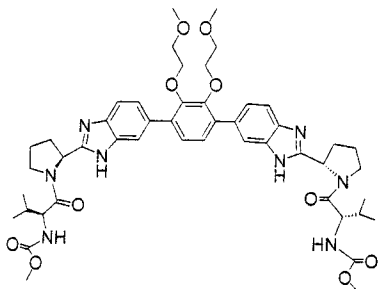
	EC <sub>50</sub> (нМ, в присутствии 40% НР)		EC <sub>50</sub> (нМ, в отсутствие НР)			
	1a	1b	2a	2b	3a	4a
 <p>(Пример 109 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,1	0,3	0,2	≤0,05	≤0,05	≤0,05

 <p>(Пример 256 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,2	0,2	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
 <p>(Пример 257 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,6	0,3	0,5	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
 <p>(Пример 258 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,4	0,5	0,07	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$

 <p>(Пример 271 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,1	0,2	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
 <p>(Пример 302 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,1	0,1	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
 <p>(Пример 3.20, описанный выше)</p>	0,5	0,6	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
 <p>(Пример 4.3, описанный выше)</p>	0,1	0,2				

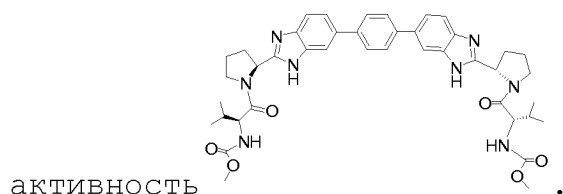
 <p>(Пример 4.25, описанный выше)</p>	1,5	1,5	0,5	0,5	0,5	0,2
 <p>(Пример 5.1, описанный выше)</p>	0,1	0,2	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 <p>(Пример 37 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,2	0,1	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05

Следует учесть, что противo-ВГС активность



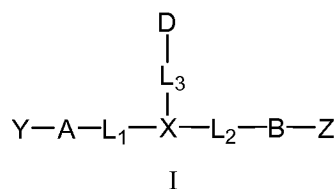
была показана как не лучше, чем





В таблице 5 также показано, что дополнительный(ые) галоген-заместитель(и) у карбоцикл/гетероцикл заместителей на пирролидинильном линкере может(могут) значительно улучшить против-ВГС активность соединения (например, сравнить пример 4.25 с примером 3.20 или примером 5.1).

В настоящем изобретении представлены соединения, имеющие формулу I и их фармацевтически приемлемые соли,



где

X представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub> или R<sub>F</sub>;

L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub>, каждый независимо, выбраны из связи; или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилена, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенилена или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинилена, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими R<sub>L</sub>;

L<sub>3</sub> представляет собой связь или -L<sub>S</sub>-K-L<sub>S'</sub>-, где K выбран из связи, -O-, -S-, -N(R<sub>B</sub>)-, -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -OS(O)-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>O-, -S(O)O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)S(O)-, -N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)N(R<sub>B</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>B</sub>)-, -C(O)N(R<sub>B</sub>)C(O)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)N(R<sub>B</sub>')-, -N(R<sub>B</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>B</sub>')- или -N(R<sub>B</sub>)S(O)N(R<sub>B</sub>')-;

A и B, каждый независимо, представляют собой C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл, и, каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>;

D представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>; или D представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл или 3-12-членный

гетероцикл, который замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где J представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , или J представляет собой  $-SF_5$ ; или D представляет собой водород или  $R_A$ ;

Y выбран из  $-T'-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-T'-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ,  $-L_K-T-R_D$  или  $-L_K-E$ ;

$R_1$  и  $R_2$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_5$  представляет собой  $R_B$ ; или  $R_1$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  и  $R_7$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ ; или  $R_3$  и  $R_6$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_4$  и  $R_7$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный карбоцикл или гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

Z выбран из  $-T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-T'-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-L_K-T-R_D$  или  $-L_K-E$ ;

$R_8$  и  $R_9$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_{12}$  представляет собой  $R_B$ ; или  $R_8$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{13}$  и  $R_{14}$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ ; или  $R_{10}$  и  $R_{13}$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_{11}$  и  $R_{14}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный карбоцикл или гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

T и T', каждый независимо, в каждом случае выбран из связи,  $-L_S-$ ,  $-L_S-M-L_S'-$  или  $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ , где M и M', каждый независимо, в каждом случае выбран из связи,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R_B)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-OS(O)-$ ,  $-OS(O)_2-$ ,  $-S(O)_2O-$ ,  $-S(O)O-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)O-$ ,  $-OC(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)S(O)-$ ,  $-N(R_B)S(O)_2-$ ,  $-S(O)N(R_B)-$ ,  $-S(O)_2N(R_B)-$ ,  $-C(O)N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$ ,  $-$

$N(R_B)SO_2N(R_B')$ -,  $-N(R_B)S(O)N(R_B')$ -,  $C_3-C_{12}$ карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл, и где указанные  $C_3-C_{12}$ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл, каждый независимо, необязательно замещены в каждом случае одним или несколькими  $R_A$ ;

$L_K$  в каждом случае независимо выбран из связи,  $-L_S-N(R_B)C(O)-L_S'$ - или  $-L_S-C(O)N(R_B)-L_S'$ -; или  $C_1-C_6$ алкилена,  $C_2-C_6$ алкенилена или  $C_2-C_6$ алкинилена, каждый из которых независимо замещен в каждом случае одним или несколькими  $R_L$ ; или  $C_3-C_{12}$ карбоцикла или 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими  $R_A$ ;

$E$  в каждом случае независимо выбран из  $C_3-C_{12}$ карбоцикла или 3-12-членного гетероцикла, и в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_D$ , каждый, в каждом случае независимо выбран из водорода или  $R_A$ ;

$R_A$  в каждом случае независимо выбран из галогена, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано или  $-L_S-R_E$ , где два соседних  $R_A$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, и любые атомы, между атомами, к которым они присоединены, необязательно могут образовывать карбоцикл или гетероцикл;

$R_B$  и  $R_B'$ , каждый независимо, в каждом случае, выбраны из водорода; или  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила или  $C_2-C_6$ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; где каждый 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в  $R_B$  или  $R_B'$  в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила или  $C_2-C_6$ галогеналкинила;

$R_C$  в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формила или циано; или  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формила, циано или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; где каждый 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в  $R_C$  в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила;

$R_E$  в каждом случае независимо выбран из  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-OS(O)-R_S$ ,  $-OS(O)_2-R_S$ ,  $-S(O)_2OR_S$ ,  $-S(O)OR_S$ ,  $-OC(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-S(O)N(R_S R_S')$ ,  $-P(O)(OR_S)_2$  или  $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ; или  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формила или циано; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ ;

$R_F$  в каждом случае независимо выбран из  $C_1$ - $C_{10}$ алкила,  $C_2$ - $C_{10}$ алкенила или  $C_2$ - $C_{10}$ алкинила, каждый из которых содержит 0, 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, выбранных из O, S или N, и

независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ ; или  $-(R_X-R_Y)_Q-(R_X-R_{Y'})$ , где  $Q$  равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый  $R_X$  независимо представляет собой 0, S или  $N(R_B)$ , где каждый  $R_Y$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен,  $C_2$ - $C_6$ алкенилен или  $C_2$ - $C_6$ алкинилен, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил или циано, и где каждый  $R_{Y'}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил или циано;

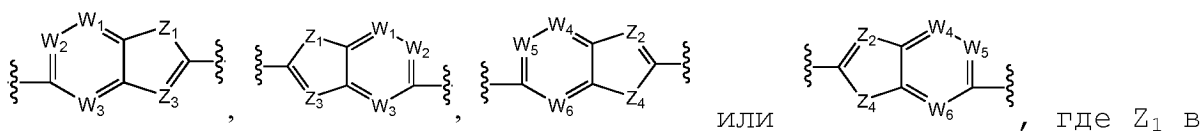
$R_L$  в каждом случае независимо выбран из галогена, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, циано,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_{S'})$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_{S'})$  или  $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ ; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила; где два соседних  $R_L$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, и любые атомы, между атомами, к которым они присоединены, необязательно могут образовывать карбоцикл или гетероцикл;

$L_S$ ,  $L_{S'}$  и  $L_{S''}$ , каждый независимо, в каждом случае выбран из связи; или  $C_1$ - $C_6$ алкилена,  $C_2$ - $C_6$ алкенилена или  $C_2$ - $C_6$ алкинилена, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими  $R_L$ ; и

$R_S$ ,  $R_{S'}$  и  $R_{S''}$ , каждый независимо, в каждом случае выбраны из водорода;  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $-O-C_1-C_6$ алкила,  $-O-C_1-$

$C_6$ алкилен-О- $C_1$ - $C_6$ алкила или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; где каждый 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в  $R_S$ ,  $R_{S'}$  или  $R_{S'}$  в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, аминогруппы, карбоксигруппы, нитро-, оксо-, фосфоно-, тио-, формил-, циано-,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила.

А и В предпочтительно независимо выбраны из  $C_5$ - $C_6$ карбоцикла (например, фенила), 5-6-членного гетероцикла (например, пиридинила или тиазолила) или 8-12-членных бициклов, таких как



где  $Z_1$  в каждом случае независимо выбран из O, S, NH или  $CH_2$ ,  $Z_2$  в каждом случае независимо выбран из N или CH,  $Z_3$  в каждом случае независимо выбран из N или CH,  $Z_4$  в каждом случае независимо выбран из O, S, NH или  $CH_2$ , и  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $W_3$ ,  $W_4$ ,  $W_5$  и  $W_6$ , каждый независимо, в каждом случае выбраны из CH или N. А и В, каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

Более предпочтительно А выбран из  $C_5$ - $C_6$ карбоцикла, 5-6-

членного гетероцикла, или и

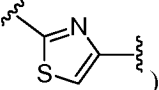
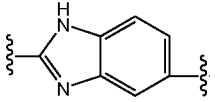
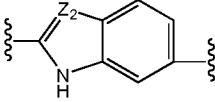
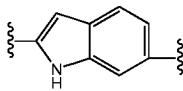
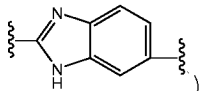
необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ; В выбран из  $C_5$ -

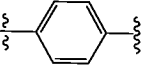
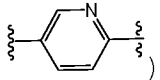
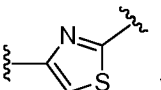
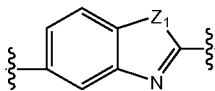
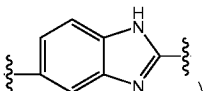
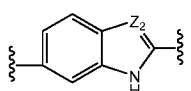
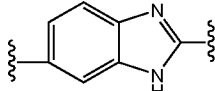
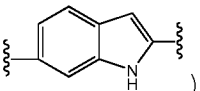
$C_6$ карбоцикла, 5-6-членного гетероцикла, или

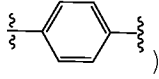
и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

где  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $W_3$ ,  $W_4$ ,  $W_5$ ,  $W_6$  имеют значения, указанные выше. Предпочтительно  $Z_3$  представляет собой N, и  $Z_4$  представляет собой NH. Например, А может быть выбран из фенила

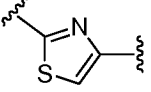


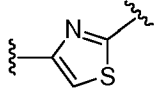
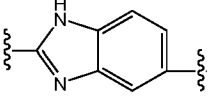
тиазолила (например, , ) (например, ) или ) (например, ) или ) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ; и

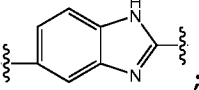
$B$  может быть выбран из фенила (например, ), пиридинила (например, ), тиазолила (например, ), ) (например, ) или ) (например, ) или ) и необязательно замещен одним или

несколькими  $R_A$ . Наиболее предпочтительно, когда оба  $A$  и  $B$  представляют собой фенил (например, оба  $A$  и  $B$  представляют собой ). Также наиболее предпочтительно, когда  $A$

представляет собой ) и  $B$  представляет собой ;

или  $A$  представляет собой ) и  $B$  представляет собой

; или  $A$  представляет собой ) и  $B$

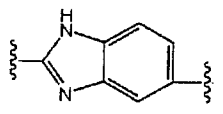
представляет собой ; или  $A$  представляет собой

) и  $B$  представляет собой ; или  $A$  представляет

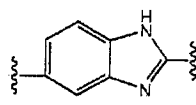
собой ) и  $B$  представляет собой ; где каждый  $A$

и В независимо необязательно замещены одним или несколькими R<sub>A</sub>.

Предпочтительно также, когда А представляет собой

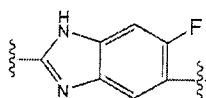


, В представляет собой



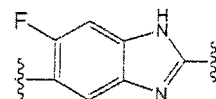
, и А и В замещены

одним или несколькими атомами галогена, такими как F или Cl. Неожиданно было обнаружено, что когда А и/или В представляли собой галогензамещенный бензимидазол (например, А представляет



собой

и В представляет собой



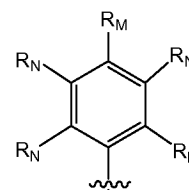
),

соединения формулы I (а также соединения формулы I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub>, описанные выше, и соединения по каждому варианту осуществления, описанному ниже) неожиданно показали значительно улучшенные фармакокинетические свойства в сравнении с соединениями с незамещенным бензимидазолом. Улучшения фармакокинетики можно наблюдать, например, в качестве проявления более высокого общего уровня плазмы, измеренного как площадь под кривой (AUC) в течение 24-часового периода после перорального приема у мышей (примеры см. ниже). Было также неожиданно обнаружено, что указанные соединения с галогензамещенным бензимидазолом неожиданно проявляли улучшенную ингибирующую активность в отношении некоторых вариантов ВГС генотипа 1a (например, варианты, содержащие NS5A мутации L31M, Y93N или Y93N). Соответственно, настоящее изобретение предусматривает способы применения таких соединений для лечения вариантов инфекции ВГС генотипа 1a (например, вариант инфекции L31M, Y93N или Y93N 1a). Указанные способы включают введение такого соединения пациенту, имеющему вариант ВГС генотипа 1a (например, вариант L31M, Y93N или Y93N 1a). Настоящее изобретение также предусматривает применение таких соединений при получении лекарственного средства для лечения варианта инфекции генотипа 1a (например, вариант инфекции L31M, Y93N или Y93N 1a).

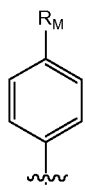
D предпочтительно выбран из C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикла, 5-6-членного гетероцикла или 6-12-членных бициклов, и необязательно замещен



одним или несколькими  $R_A$ . D также может быть предпочтительно выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ . Более предпочтительно D представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл (например, фенил), 5-6-членный гетероцикл (например, пиридинил, пиримидинил, тиазолил) или 6-12-членные бициклы (например, инданил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензо[d]тиазолил, индазолил, бензо[d][1,3]диоксол-5-ил) и замещен одним или несколькими  $R_M$ , где  $R_M$  представляет собой галоген, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано или  $-L_S-R_E$ . Предпочтительно также D представляет собой фенил и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно D представляет собой фенил и замещен одним или несколькими  $R_M$ , где  $R_M$  имеет значения, указанные выше. Более

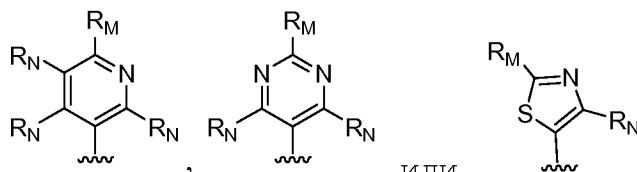


предпочтительно, когда D представляет собой



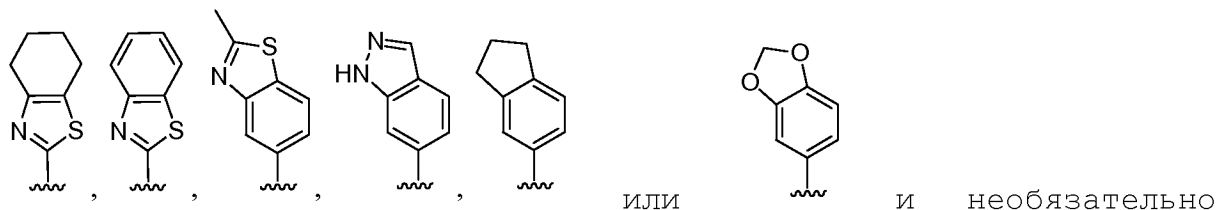
, где  $R_M$  имеет значения, указанные выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и предпочтительно представляет собой водород. Один или несколько  $R_N$  предпочтительно также могут быть галогеном, таким как F.

D предпочтительно представляет собой также пиридинил, пиримидинил или тиазолил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно D представляет собой пиридинил, пиримидинил или тиазолил и замещен одним или несколькими  $R_M$ . Наиболее предпочтительно, когда D представляет



собой , или , где  $R_M$  имеет значения, указанные выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и предпочтительно представляет собой водород. Один или несколько

$R_N$  предпочтительно также могут быть галогеном, таким как F. D предпочтительно представляет собой также инданил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензо[d]тиазолил или индазолил и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно D представляет собой инданил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензо[d]тиазолил, индазолил или бензо[d][1,3]диоксол-5-ил и замещен одним или несколькими  $R_M$ . Наиболее предпочтительно, когда D представляет собой



замещен одним или несколькими  $R_M$ .

Предпочтительно  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксигруппу, меркаптогруппу, аминогруппу, карбоксигруппу, нитрогруппу, оксогруппу, фосфоноксигруппу, фосфоногруппу, тиоксогруппу, цианогруппу; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формила или циано; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила. Более предпочтительно  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксигруппу, меркаптогруппу, аминогруппу, карбоксигруппу; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы или карбоксигруппы. Наиболее предпочтительно, когда  $R_M$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы или карбоксигруппы.

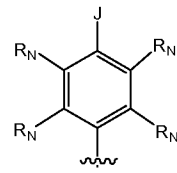
Предпочтительно также, когда  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксигруппу, меркаптогруппу, аминогруппу, карбоксигруппу, нитрогруппу, оксогруппу, фосфоноксигруппу, фосфогруппу, тиоксогруппу, или циано; или  $R_M$  представляет собой  $-L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой связь или  $C_1-C_6$ алкилен, и  $R_E$  представляет собой  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-SR_S$  или  $-P(O)(OR_S)_2$ , где  $R_S$  и  $R_S'$  может быть, например, каждый, независимо выбран в каждом случае из (1) водорода или (2)  $C_1-C_6$ алкила, необязательно замещенного в каждом случае одним или несколькими атомами галогена, гидроксигруппы,  $-O-C_1-C_6$ алкилом или 3-6-членным гетероциклом; или  $R_M$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкил,  $C_2-C_6$ алкенил или  $C_2-C_6$ алкинил, каждый из которых независимо замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формила или циано; или  $R_M$  представляет собой  $C_3-C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых независимо замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формила, циано,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила,  $C_2-C_6$ галогеналкинила,  $-C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ . Более предпочтительно,  $R_M$  представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром, йод), гидроксигруппу, меркаптогруппу, аминогруппу, карбоксигруппу или  $C_1-C_6$ алкил (например, метил, изопропил, трет-бутил),  $C_2-C_6$ алкенил или  $C_2-C_6$ алкинил, каждый из которых независимо замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, циано или карбоксигруппы. Например,  $R_M$  представляет собой  $CF_3$ ,  $-C(CF_3)_2-OH$ ,  $-C(CH_3)_2-CN$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2OH$  или  $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$ . Предпочтительно также, когда  $R_M$  представляет собой  $-L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой связь, и  $R_E$  представляет собой  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$  или  $-SR_S$ . Например, когда  $L_S$  представляет собой связь,  $R_E$  представляет собой  $-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  (например,  $-NMe_2$ );  $-N(C_1-C_6\text{алкилен}-O-C_1-C_6\text{алкил})_2$  (например,  $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ );  $-N(C_1-$

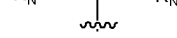
$C_6$ алкил) ( $C_1$ - $C_6$ алкилен- $O$ - $C_1$ - $C_6$ алкил) (например,  $N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ );  $-O-C_1-C_6$ алкил (например,  $-O-Me$ ,  $-O-Et$ ,  $-O$ -изопропил,  $-O$ -трет-бутил,  $-O$ - $n$ -гексил);  $-O-C_1-C_6$ галогеналкил (например,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ );  $-O-C_1-C_6$ алкилен-пиперидин (например,  $-O-CH_2CH_2-1$ -пиперидил);  $-N(C_1-C_6$ алкил) $C(O)OC_1-C_6$ алкил (например,  $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$ ),  $-N(C_1-C_6$ алкил) $SO_2C_1-C_6$ алкил (например,  $-N(CH_3)SO_2CH_3$ );  $-SO_2C_1-C_6$ алкил (например,  $-SO_2Me$ );  $-SO_2C_1-C_6$ галогеналкил (например,  $-SO_2CF_3$ ); или  $-S-C_1-C_6$ галогеналкил (например,  $SCF_3$ ). Предпочтительно также, когда  $R_M$  представляет собой  $-L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ), и  $R_E$  представляет собой  $-O-R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$  или  $-P(O)(OR_S)_2$ . Например,  $R_M$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкилен- $O-R_S$  (например,  $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$ );  $-C_1-C_6$ алкилен- $C(O)OR_S$  (например,  $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$ );  $-C_1-C_6$ алкилен- $N(R_S)C(O)OR_S'$  (например,  $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$ ); или  $-C_1-C_6$ алкилен- $P(O)(OR_S)_2$  (например,  $-CH_2-P(O)(OEt)_2$ ). Также более предпочтительно, когда  $R_M$  представляет собой  $C_3-C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила,  $C_2-C_6$ галогеналкинила,  $-C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ . Например,  $R_M$  представляет собой циклоалкил (например, циклопропил, 2,2-дихлор-1-метилциклопроп-1-ил, циклогексил), фенил, гетероциклил (например, морфолин-4-ил, 1,1-диоксидтиоморфолин-4-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метоксикарбонилпиперазин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 3,5-диметилпиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, тетрагидропиран-4-ил, пиридинил, пиридин-3-ил, 6-(диметиламино)пиридин-3-ил). Наиболее предпочтительно, когда  $R_M$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино или карбокси (например, трет-бутил,  $CF_3$ ).

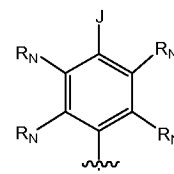
Более предпочтительно,  $D$  представляет собой  $C_5-C_6$ карбоцикл,

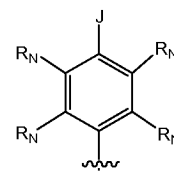
5-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл, и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно J замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, где указанные  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенил,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинил,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ , и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно также, когда D представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, и необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ , и, предпочтительно, J по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенил,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинил,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ . Предпочтительно также, когда D представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл, и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и J представляет собой 6-12-членный бицикл (например, 7-12-членный конденсированный, мостиковый или спиробицикл, содержащий кольцевой атом азота, посредством которого J ковалентно присоединен к D) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно, D представляет собой фенил и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и предпочтительно J по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом

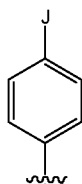
или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формилгруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>').




Наиболее предпочтительно, когда D представляет собой , где каждый R<sub>N</sub> независимо выбран из R<sub>D</sub> и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, и J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещены одним или несколькими R<sub>A</sub>, и, предпочтительно, J по меньшей мере замещен C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формилгруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>').

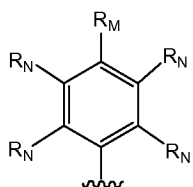


Предпочтительно также, когда D представляет собой , где каждый R<sub>N</sub> независимо выбран из R<sub>D</sub> и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, и J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл и замещен C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формилгруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>. Предпочтительно также, когда



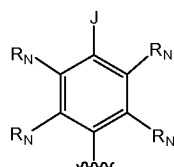
D представляет собой , и J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, и, предпочтительно, J по меньшей мере замещен C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ).

Неожиданно было обнаружено, что, когда D содержит галогензамещенный карбоцикл или гетероцикл (например, галогензамещенный 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, напрямую связанный с X), соединение формулы I (а также соединения формул I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub>, описанные выше, и соединения по каждому варианту осуществления, описанные выше) могут проявлять значительно улучшенную ингибирующую активность в отношении ВГС генотипов 2a, 2b, 3a или 4a и/или улучшенные фармакокинетические свойства. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает способы применения таких соединений для лечения инфекций ВГС генотипа 2a, 2b, 3a или 4a. Указанные способы включают введение такого соединения пациенту, имеющему ВГС генотипа 2a, 2b, 3a или 4a. Настоящее изобретение также предусматривает применение таких соединений при получении лекарственного средства для лечения ВГС генотипов 2a, 2b, 3a или 4a. Подходящий D для этой цели может представлять собой,



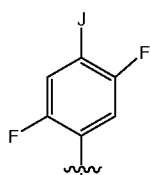
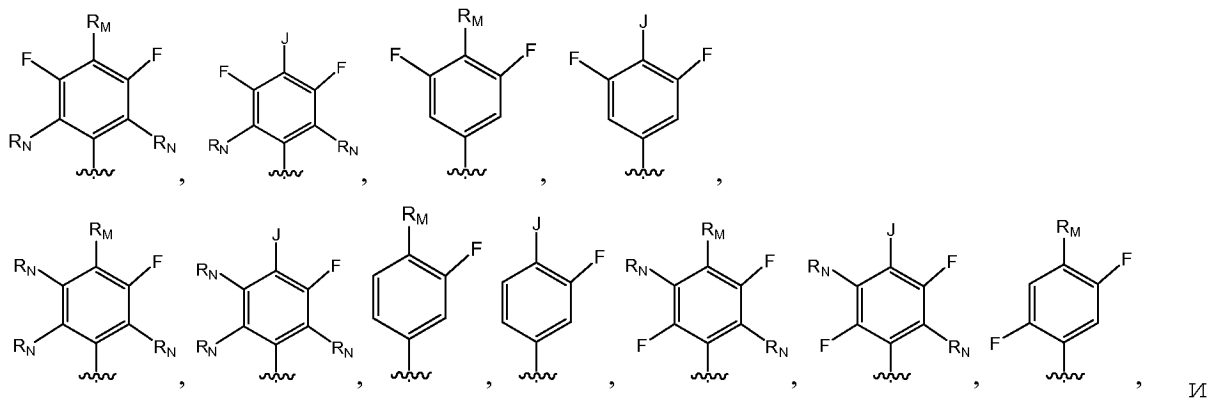
например,

или



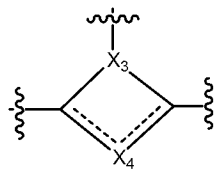
, как описано выше, где по меньшей мере один R<sub>N</sub> представляет собой галоген, такой как фтор. Конкретные примеры подходящего D включают, но этим не

ограничиваются,

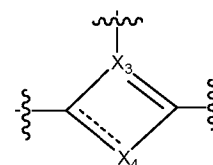


, где  $R_N$ ,  $R_M$  и  $J$  имеют значения, указанные выше.

$X$ , предпочтительно, представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членные бициклы, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ .  $X$  также может представлять собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ , где два соседних  $R_A$  на  $X$ , взятые вместе с атомами кольца, к которому они присоединены, необязательно образуют 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл. Предпочтительно также, когда  $X$

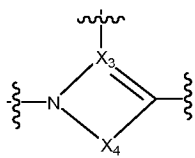


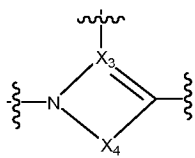
представляет собой , где  $X_3$  представляет собой  $C(H)$  или, предпочтительно,  $N$  и непосредственно присоединен к  $-L_3-D$ ;  $X_4$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ алкилен,  $C_2$ - $C_4$ алкенилен или  $C_2$ - $C_4$ алкинилен, каждый из которых необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $S$  или  $N$ ; и  $X$  необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ , и два соседних  $R_A$  на  $X$ , взятые вместе с атомами кольца, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать 5-6-членный карбоцикл или

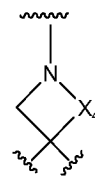


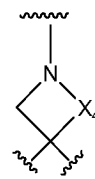
гетероцикл. Кроме того,  $X$  может представлять собой



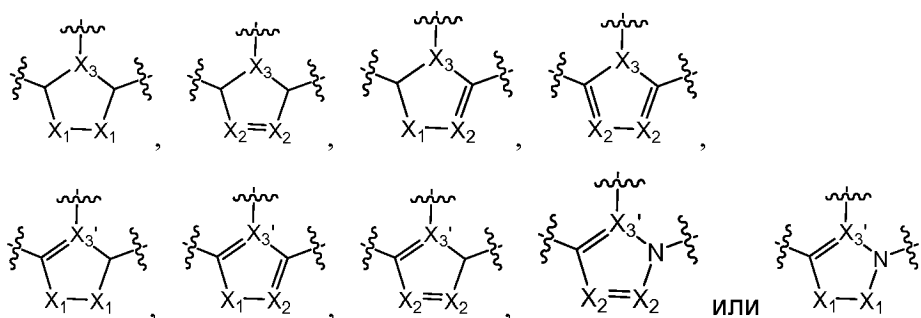


или , где  $X_3$  представляет собой C и непосредственно связан с  $-L_3-D$ ,  $X_4$  представляет собой  $C_2-C_4$ алкилен,  $C_2-C_4$ алкенилен или  $C_2-C_4$ алкинилен, каждый из которых необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, S или N, и X необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ , и два соседних  $R_A$  на X, взятые вместе с атомами кольца, к которому они присоединены, необязательно образуют 5-6-членный карбоцикл



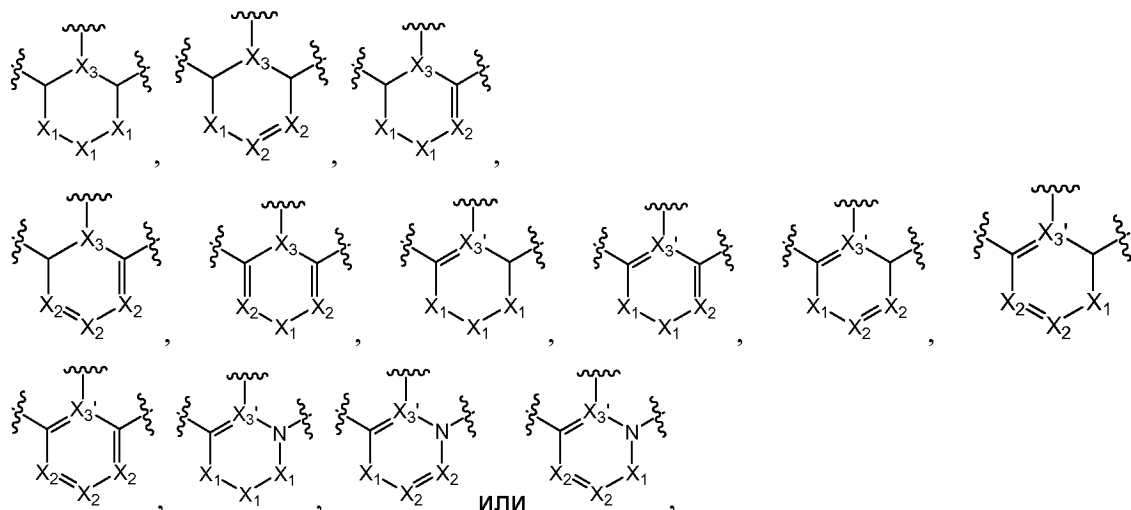
или гетероцикл. Кроме того, X может представлять собой , где N непосредственно связан с  $L_3-D$ ,  $X_4$  представляет собой  $C_2-C_4$ алкилен,  $C_2-C_4$ алкенилен или  $C_2-C_4$ алкинилен, каждый из которых необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, S или N, и X необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ , и два соседних  $R_A$  на X, взятые вместе с атомами кольца, к которому они присоединены, необязательно образуют 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл.

Например, X может представлять собой



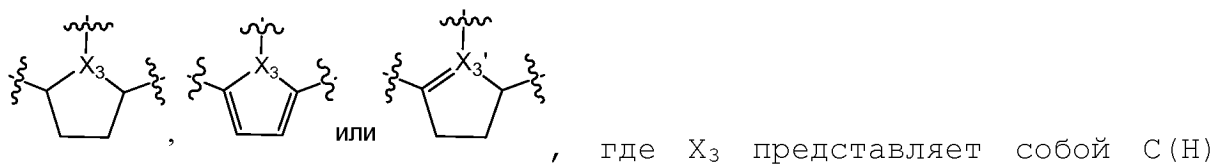
где  $X_1$  в каждом случае независимо выбран из  $CH_2$ , O, S или NH,  $X_2$  в каждом случае независимо выбран из CH или N,  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ , и  $X_3'$  представляет собой C и непосредственно связан с  $-L_3-D$ ; и X необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ , и два соседних  $R_A$  на X, взятые вместе с атомами кольца, к которому они присоединены, необязательно образуют 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл. В качестве другого примера, X представляет

собой



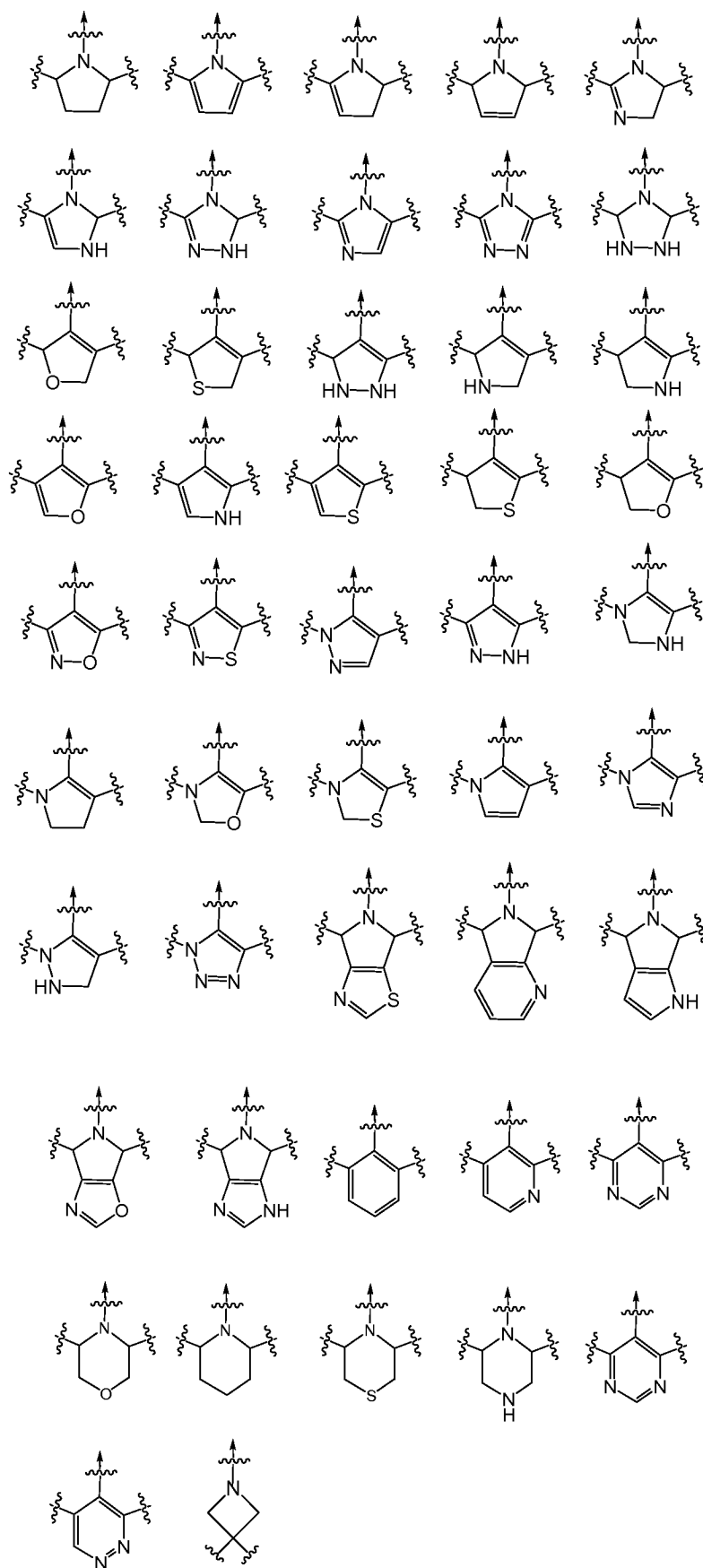
где  $X_1$  в каждом случае независимо выбран из  $\text{CH}_2$ , O, S или NH,  $X_2$  в каждом случае независимо выбран из CH или N,  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-\text{L}_3\text{-D}$ , и  $X_3'$  представляет собой C и непосредственно связан с  $-\text{L}_3\text{-D}$ ; и где X необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ , и два соседних  $R_A$  на X, взятые вместе с атомами кольца, к которому они присоединены, необязательно образуют 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл.

Наиболее предпочтительно, когда X представляет собой



где  $X_3$  представляет собой C(H) или N и непосредственно связан с  $-\text{L}_3\text{-D}$ ,  $X_3'$  представляет собой C и непосредственно связан с  $-\text{L}_3\text{-D}$ , и где X необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ , и два соседних  $R_A$  на X, взятые вместе с атомами кольца, к которому они присоединены, необязательно образуют 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл. Более предпочтительно,  $X_3$  представляет собой N.

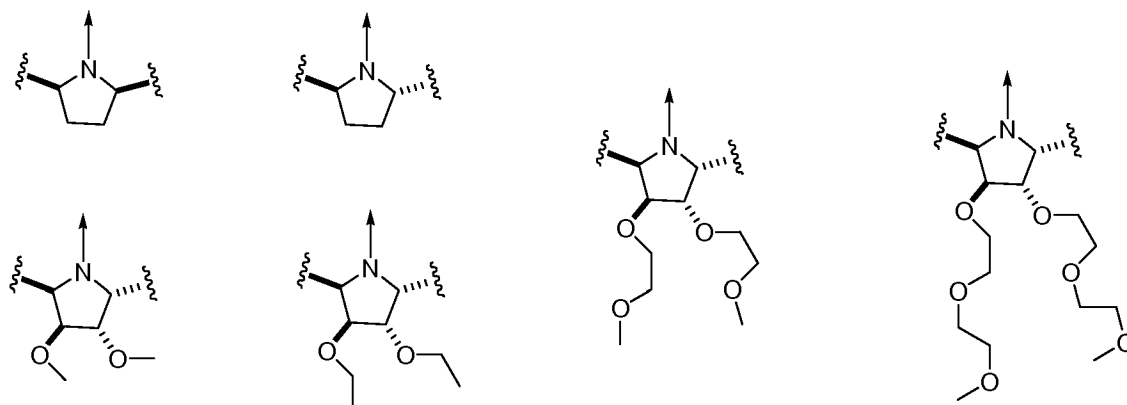
Неограничивающие примеры X включают:



где "→" обозначает ковалентное присоединение к  $-L_3-D$ .  
 Каждый X может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ , и два соседних  $R_A$  на X, взятые вместе с атомами

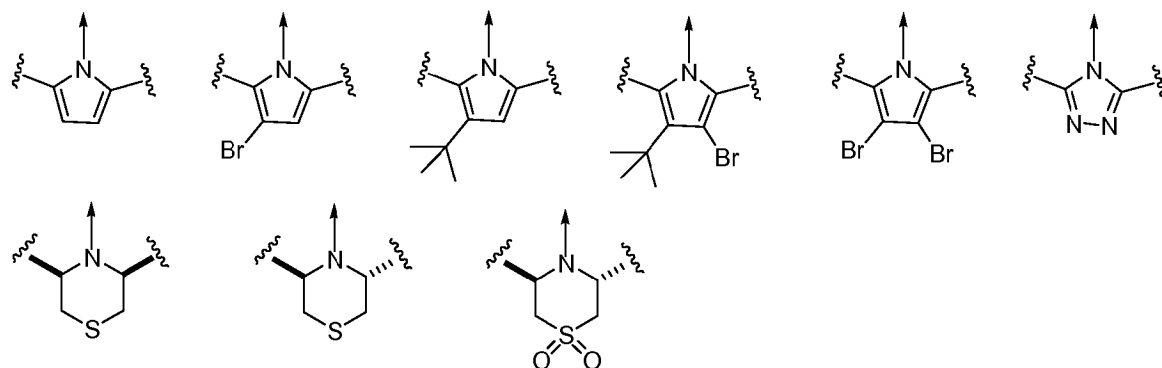
кольца, к которому они присоединены, необязательно образуют 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл.

Неограничивающие примеры предпочтительного X включают следующие пирролидиновые кольца, каждое из которых необязательно замещено одним или несколькими R<sub>A</sub> или R<sub>F</sub>:



Как показано, относительная стереохимия во 2- и 5-положениях вышеуказанного пирролидинового кольца может быть либо цис, либо транс. Стереохимия необязательных заместителей R<sub>A</sub> в 3- или 4-положениях пирролидина может изменяться относительно любого заместителя в любом положении пирролидинового кольца. В зависимости от конкретных заместителей, присоединенных к пирролидину, стереохимия атома углерода может быть либо (R), либо (S).

Неограничивающие примеры предпочтительного X также включают следующие пиррольное, триазольное или тиоморфолиновое кольца, каждое из которых необязательно замещено одним или несколькими R<sub>A</sub> или R<sub>F</sub>:



Как показано, относительная стереохимия в 3- и 5-положениях тиоморфолинового кольца может быть либо цис, либо транс. В зависимости от конкретных заместителей, присоединенных

к тиоморфолину, стереохимия атома углерода может быть либо (R), либо (S).

Предпочтительно также, когда X представляет собой



или

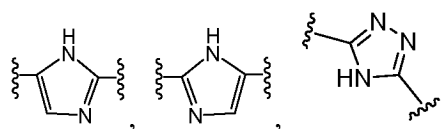
,

где  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ , и X необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ . Предпочтительно,  $R_F$  представляет собой  $C_1-C_{10}$ алкил,  $C_2-C_{10}$ алкенил или  $C_2-C_{10}$ алкинил, каждый из которых содержит 0, 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, выбранных из O, S или N, и независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано. Предпочтительно также, когда  $R_F$  представляет собой  $C_1-C_{10}$ алкил,  $C_2-C_{10}$ алкенил или  $C_2-C_{10}$ алкинил, каждый из которых содержит 0, 1, 2, 3, 4 или 5 O и независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно также, когда  $R_F$  представляет собой  $-(R_X-R_Y)_Q-(R_X-R_Y')$ , где Q равен 0, 1, 2, 3 или 4; каждый  $R_X$  независимо представляет собой O, S или N( $R_B$ ); каждый  $R_Y$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен,  $C_2-C_6$ алкенилен или  $C_2-C_6$ алкинилен, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано; и каждый  $R_Y'$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ алкил,  $C_2-C_6$ алкенил или  $C_2-C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано. Предпочтительно, каждый  $R_X$  представляет собой O. Более предпочтительно, X необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ , каждый  $R_F$  независимо выбран из  $C_1-C_{10}$ алкила,  $C_2-C_{10}$ алкенила или  $C_2-C_{10}$ алкинила, каждый из которых содержит 0, 1, 2 или 3 O и независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо,

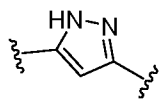
фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано. Предпочтительно также, когда X необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ , каждый  $R_F$  независимо выбран из  $-(O-C_1-C_6\text{алкилен})_Q-(O-C_1-C_6\text{алкил})$ , где Q, предпочтительно, представляет собой 0, 1, 2 или 3.

$L_1$  и  $L_2$  предпочтительно независимо представляют собой связь или  $C_1-C_6\text{алкилен}$ ,  $L_3$ , предпочтительно, выбран из связи,  $C_1-C_6\text{алкилена}$  или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ . Более предпочтительно,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1-C_6\text{алкилен}$  (например,  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ), и, каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ . Наиболее предпочтительно, когда  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.

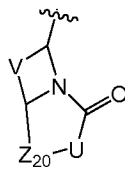
Y предпочтительно выбран из  $-L_5-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-L_5-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ,  $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ,  $-C(O)N(R_B)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-C(O)N(R_B)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_5-E$  или  $-C(O)N(R_B)-L_5-E$ . G представляет собой  $C_5-C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл, такой как



или

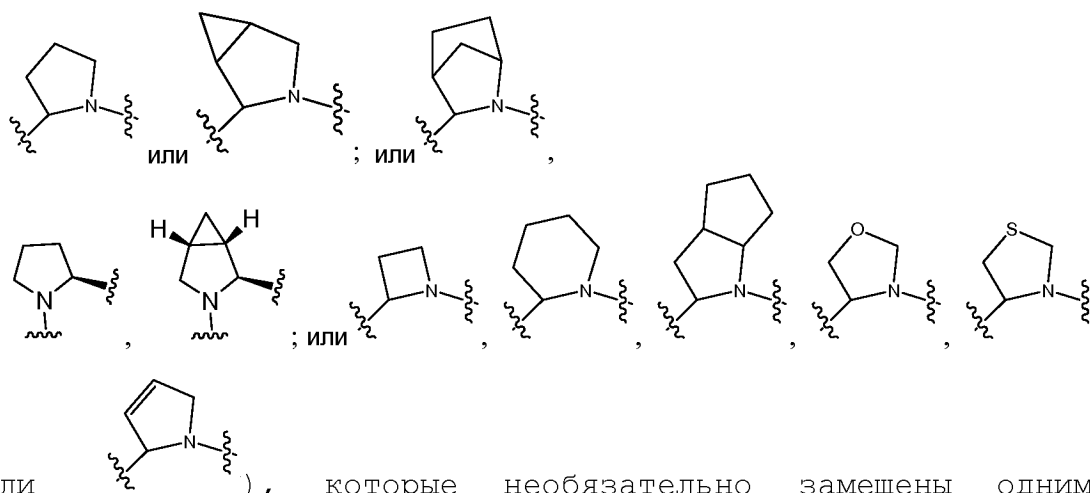


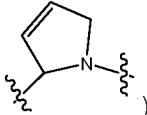
и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  (например, одним или несколькими атомами хлора или брома). E предпочтительно представляет собой



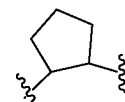
7-12-членный бицикл (такой как  $Z_{20}$ , где U в каждом случае независимо выбран из  $-(CH_2)-$  или  $-(NH)-$ ; V и  $Z_{20}$ , каждый независимо, выбраны из  $C_1-C_4\text{алкилена}$ ,  $C_2-C_4\text{алкенилена}$  или  $C_2-C_4\text{алкинилена}$ , в которых по меньшей мере один атом углерода независимо необязательно может быть заменен на O, S или N), и независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно,  $R_1$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

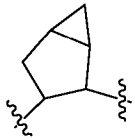
5-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл (например,



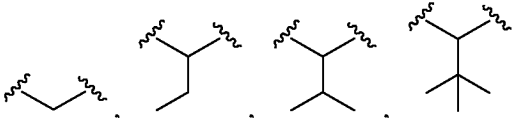
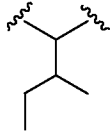
или , которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$  (таким как, но этим не ограничиваясь, гидроксигруппа, галоген (например, фтор),  $C_1$ - $C_6$ алкил (например, метил), или  $C_2$ - $C_6$ алкенил (например, аллил)); и  $R_3$  и  $R_6$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_4$  и  $R_7$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный

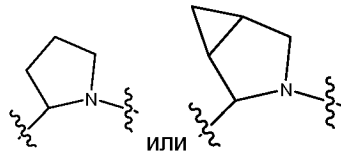
карбоцикл/гетероцикл или 6-12-членный бицикл (например,



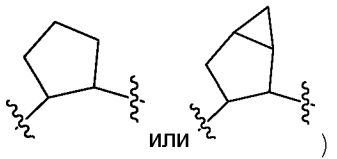
или , которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$  (таким как, но этим не ограничиваясь, гидроксигруппа, галоген (например, фтор),  $C_1$ - $C_6$ алкил (например, метил), или  $C_2$ - $C_6$ алкенил (например, аллил)).

$Y$  также может быть выбран из  $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-L_{Y'}-M'-R_D$ ,  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ ,  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-L_{Y'}-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_{Y'}-M'-R_D$ ,  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$  или  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_{Y'}-M'-R_D$ , где  $M$ , предпочтительно, представляет собой связь,  $-C(O)N(R_B)-$  или  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $M'$ , предпочтительно, представляет собой связь,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)O-$ ,  $N(R_B)C(O)N(R_B')$ ,  $-N(R_B)S(O)-$  или  $-N(R_B)S(O)_2-$ , и  $L_{Y'}$ , предпочтительно, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ .  $L_{Y'}$ , например, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен, такой как, но этим не

ограничиваясь, , или ; и  
 необязательный  $R_L$  представляет собой заместитель, такой как, но  
 этим не ограничиваясь, фенил,  $-SMe$  или метокси. Стереохимия на  
 атоме углерода в группе  $L_Y'$  может быть либо (R), либо (S).  
 Более предпочтительно,  $R_1$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_2$  и  $R_5$ ,  
 взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  
 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл (например,



), которые необязательно замещены одним или  
 несколькими  $R_A$  (например, один или несколько гидроксигрупп); и  $R_3$  и  
 $R_6$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_4$  и  $R_7$ , взятые  
 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-  
 членный карбоцикл/гетероцикл или 6-12-членный бицикл (например,

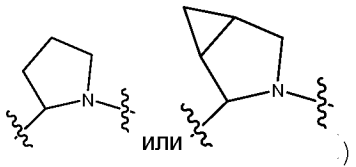


), которые необязательно замещены одним или  
 несколькими  $R_A$ .

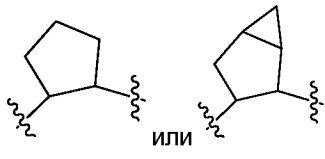
Предпочтительно также, когда  $Y$  выбран из  $-N(R_B)CO-$   
 $C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-$   
 $L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-$   
 $N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B R_B')-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-$   
 $C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-$   
 $C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$ ,  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-L_S-$   
 $C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-$   
 $N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B R_B')-R_D$ ,  $-L_S-$   
 $C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$ ,  $-L_S-$   
 $C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-$   
 $N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-$   
 $C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-$   
 $C(O)-L_Y'-N(R_B R_B')-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-$   
 $N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-R_D$ ,  $-L_S-$



$C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_{Y'}-N(R_B R_B')-R_D$ ,  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_{Y'}-O-R_D$ ,  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_{Y'}-R_D$  или  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-R_D$ , где  $L_{Y'}$ , предпочтительно, представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ .  $R_1$  может представлять собой  $R_C$ , и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, может образовывать 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл (например,

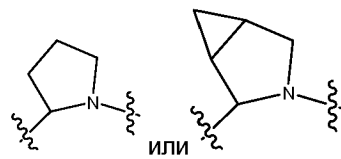


), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ ; и  $R_3$  и  $R_6$  может представлять собой, каждый независимо,  $R_C$ , и  $R_4$  и  $R_7$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5-6-членный карбоцикл/гетероцикл или 6-12-членный бицикл (например,



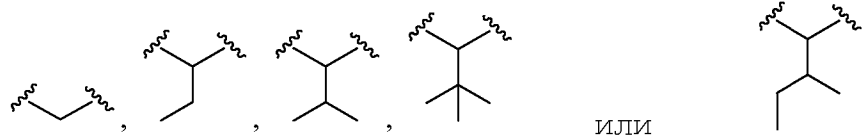
), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

Наиболее предпочтительно, когда  $Y$  выбран из  $-N(R_B'')CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$  или  $-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ , или  $Y$  представляет собой  $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ , где  $L_Y$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_L$ , и каждый  $R_B''$ , независимо, представляет собой  $R_B$ .  $R_B''$  и  $R_1$ , каждый, предпочтительно, представляют собой водород или  $C_1-C_6$ алкил, и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно, образуют 5-6-членный гетероцикл или 6-12-

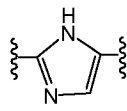


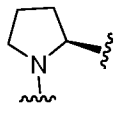
членный бицикл (например, ), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$  (таким как, но этим не ограничиваясь, гидроксигруппа, галоген (например, фтор),  $C_1-$

$C_6$ алкил (например, метил) или  $C_2$ - $C_6$ алкенил (например, аллил)). Предпочтительно,  $L_Y$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен, замещенный одним или несколькими  $R_L$ , таким как  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила. Наиболее предпочтительно, когда  $L_Y$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен, такой как, но этим не

ограничиваясь,  или

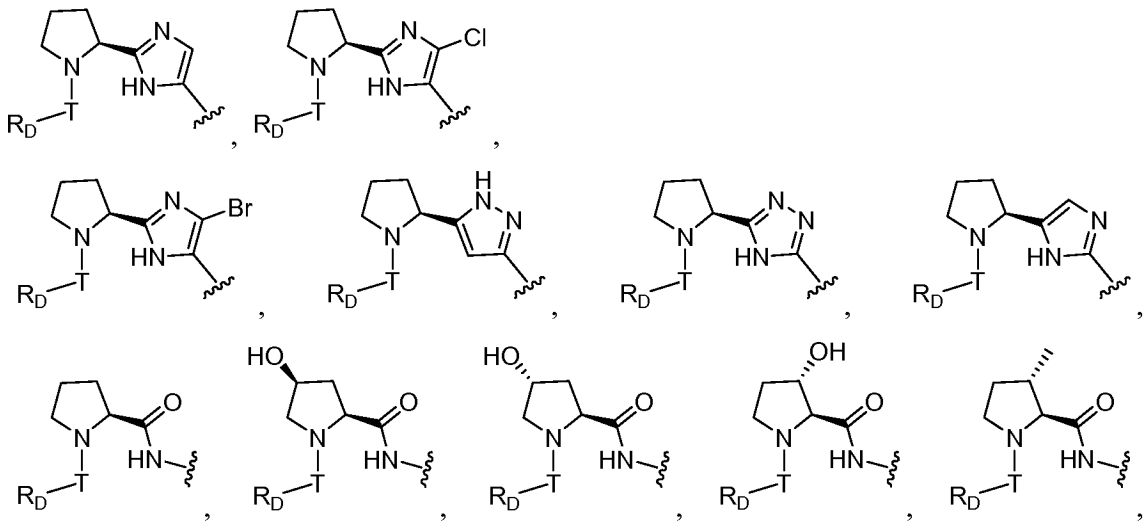
(стереохимия на атоме углерода в группе  $L_Y$  может быть либо (R), либо (S)),  $L_Y$  независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$  (например, одним или несколькими фенилом или

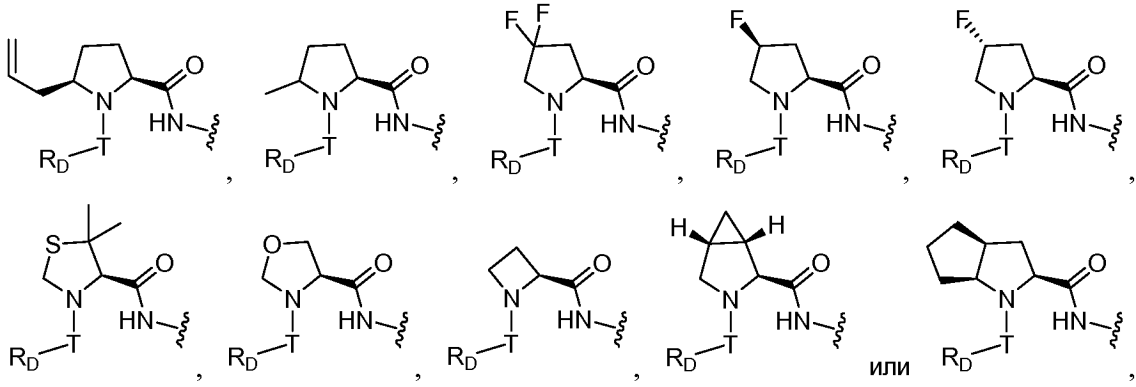
метокси),  $G$  предпочтительно представляет собой ,  $R_{B''}$  представляет собой водород;  $-C(R_1R_2)N(R_3)-$  представляет собой



;  $L_S$  представляет собой связь; и  $R_E$  представляет собой метокси.

Неограничивающие примеры предпочтительного  $Y$  включают:

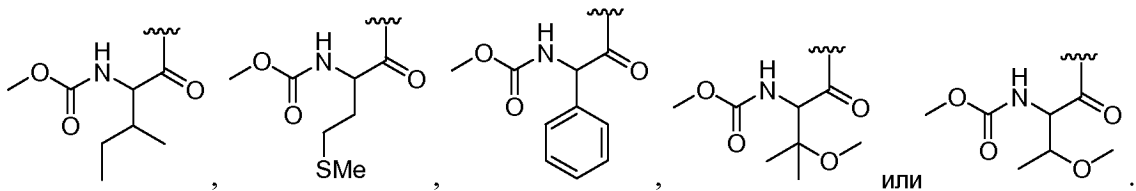




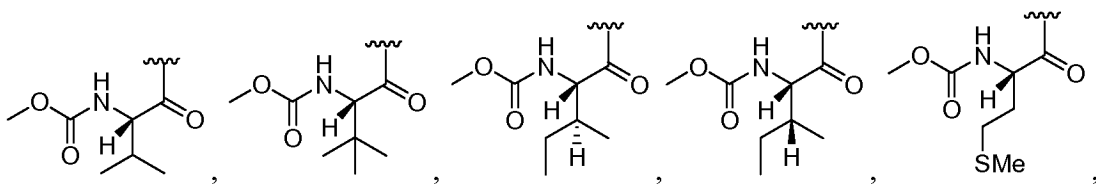
где T и R<sub>D</sub> имеют указанные в данном документе значения. T, например, может представлять собой -L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>'-M'-L<sub>S</sub>'', где L<sub>S</sub> представляет собой связь; M представляет собой C(O); L<sub>S</sub>' представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен, такой как, но этим не

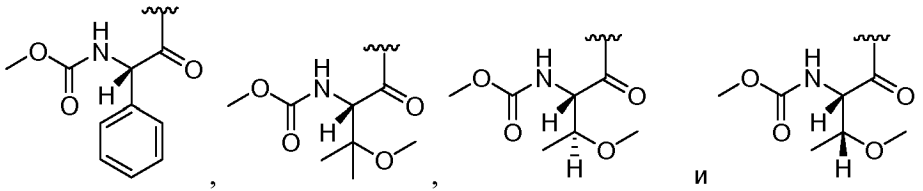
ограничиваясь, или , где L<sub>S</sub>' независимо необязательно замещен одним или несколькими R<sub>L</sub>; R<sub>L</sub> представляет собой заместитель, такой как, но этим не ограничиваясь, фенил или метокси; M' представляет собой -NHC(O)- или -NMeC(O)-; и L<sub>S</sub>'' представляет собой связь. Стереохимия на атоме углерода в группе L<sub>S</sub>' может быть либо (R), либо (S). R<sub>D</sub>, например, представляет собой метокси. T-RD

включает, но этим не ограничивается:

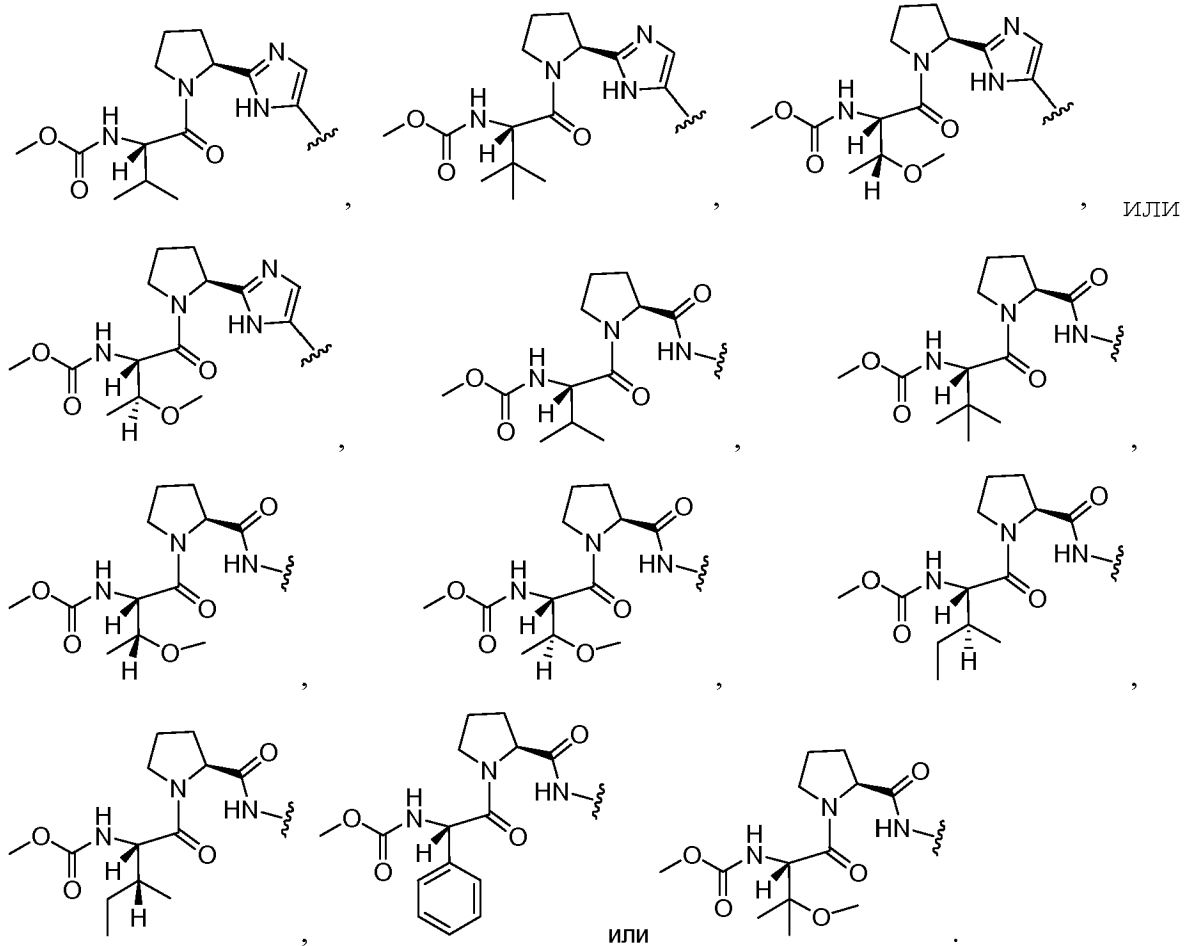


T-RD также может включать некоторые стереохимические конфигурации; так, T-RD включает, но этим не ограничивается,

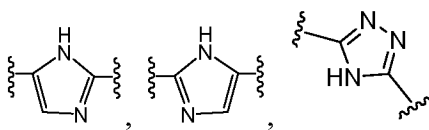




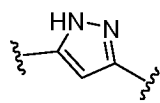
Неограничивающие примеры предпочтительного Y также включают



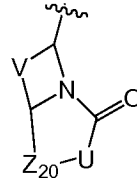
Z, предпочтительно, выбран из  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-C(O)N(R_B)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-C(O)N(R_B)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_S-E$  или  $-C(O)N(R_B)-L_S-E$ . G представляет собой  $C_5-C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл, такой как



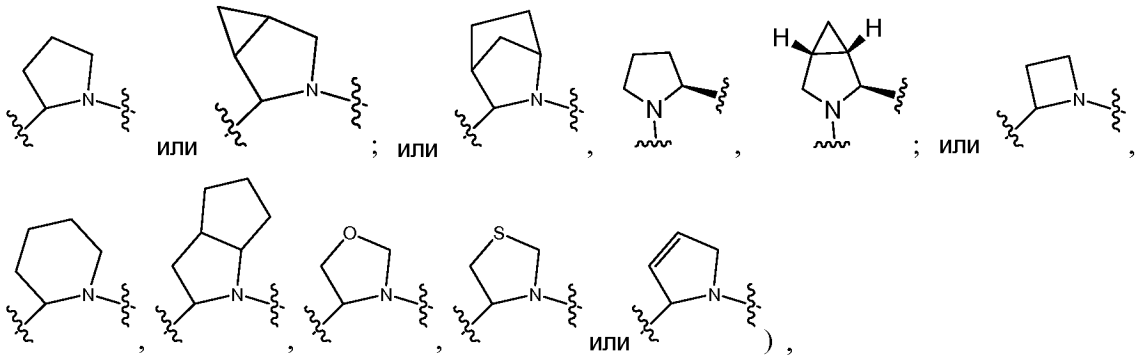
или



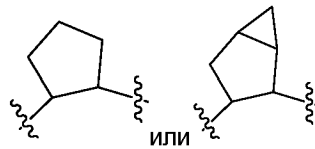
и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  (например, одним или несколькими атомами хлора или брома). E, предпочтительно, представляет



собой 8-12-членный бицикл (такой как  $Z_{20}-U$ , где U в каждом случае независимо выбран из  $-(CH_2)-$  или  $-(NH)-$ ; и V и  $Z_{20}$ , каждый независимо, выбраны из  $C_1-C_4$ алкилена,  $C_2-C_4$ алкенилена или  $C_2-C_4$ алкинилена, в которых по меньшей мере один атом углерода независимо необязательно заменен на O, S или N), и независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно,  $R_8$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл (например,



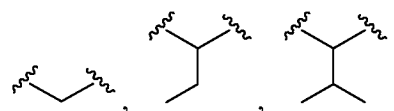
которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$  (таким как, но этим не ограничиваясь, гидроксигруппа, галоген (например, фтор),  $C_1-C_6$ алкил (например, метил) или  $C_2-C_6$ алкенил (например, аллил)); и  $R_{10}$  и  $R_{13}$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_{11}$  и  $R_{14}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный карбоцикл/гетероцикл или 6-12-членный



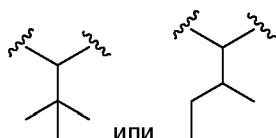
бицикл (например,  $Z_{20}-U$ ), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$  (таким как, но этим не ограничиваясь, гидроксигруппа, галоген (например, фтор),  $C_1-C_6$ алкил (например, метил) или  $C_2-C_6$ алкенил (например, аллил)).

Z также может быть выбран из  $-M-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_8R_9)N(R_{12})-L_{Y'}-M'-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-L_{Y'}-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-L_{Y'}-M'-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$

или  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-L_{Y'}-M'-R_D$ , где  $M$ , предпочтительно, представляет собой связь,  $-C(O)N(R_B)-$  или  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $M'$ , предпочтительно, представляет собой связь,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)O-$ ,  $N(R_B)C(O)N(R_B')$ ,  $-N(R_B)S(O)-$  или  $-N(R_B)S(O)_2-$ , и  $L_{Y'}$ , предпочтительно, представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен, который необязательно независимо замещен одним или несколькими  $R_L$ .  $L_{Y'}$ , например, представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен,



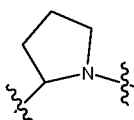
такой как, но этим не ограничиваясь,



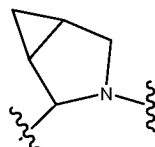
или

; и необязательный  $R_L$  представляет собой

заместитель, такой как, но этим не ограничиваясь, фенил,  $-SMe$ , или метокси. Стереохимия на атоме углерода в группе  $L_{Y'}$  может быть либо (R), либо (S). Более предпочтительно,  $R_8$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членный



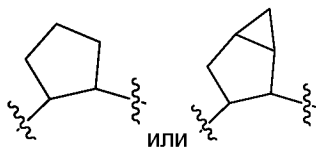
или



бицикл (например,

), который

необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  (например, один или несколько гидроксигрупп); и  $R_{10}$  и  $R_{13}$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_{11}$  и  $R_{14}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный карбоцикл/гетероцикл или 6-12-членный бицикл (например,



или

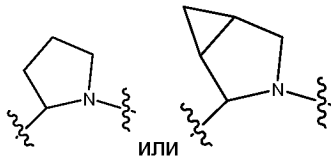
), которые необязательно замещены одним или

несколькими  $R_A$ .

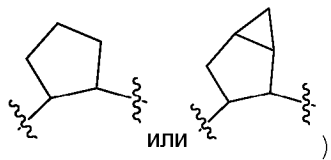
Предпочтительно также, когда  $Z$  выбран из  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)R_B'-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-$

$C(O)-L_{Y'}-O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-$   
 $C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-L_S-$   
 $C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-$   
 $N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_BR_B')-R_D$ ,  $-L_S-$   
 $C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-O-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-R_D$ ,  $-L_S-$   
 $C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  
 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-$   
 $C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-$   
 $C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_BR_B')-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-$   
 $C(O)-L_{Y'}-O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-$   
 $C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  
 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-$   
 $C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_BR_B')-R_D$ ,  
 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-O-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-$   
 $R_D$  или  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$ , где  $L_{Y'}$ , предпочтительно,

представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен, который необязательно независимо замещен одним или несколькими  $R_L$ .  $R_8$  может представлять собой  $R_C$ , и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл (например,



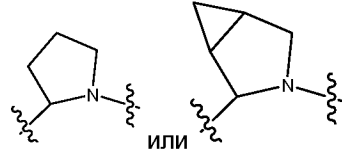
), который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ; и  $R_{10}$  и  $R_{13}$  может представлять собой, каждый независимо,  $R_C$ , и  $R_{11}$  и  $R_{14}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5-6-членный карбоцикл/гетероцикл или 6-12-членный бицикл (например,

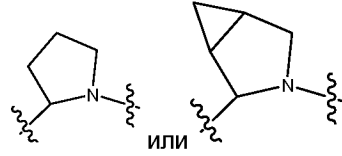


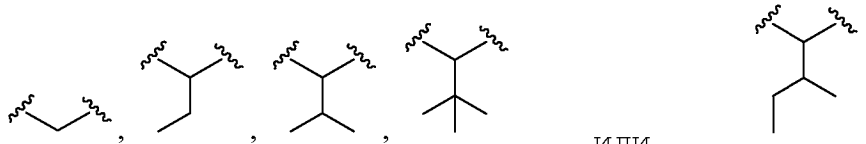
), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

Наиболее предпочтительно, когда  $Z$  выбран из  $-N(R_B'')CO-$   
 $C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$  или  $-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-$   
 $N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ , или  $Z$  представляет собой  $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-$

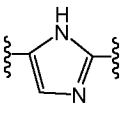
$C(O)-L_Y-N(R_{B''})C(O)-L_S-R_E$ , где  $L_Y$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_L$ , и каждый  $R_{B''}$ , независимо, представляет собой  $R_B$ .  $R_{B''}$  и  $R_B$ , каждый, предпочтительно, представляют собой водород или  $C_1-C_6$ алкил, и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно, образуют 5-6-членный гетероцикл

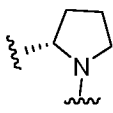


или 6-12-членный бицикл (например, ) , которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$  (таким как, но этим не ограничиваясь, гидроксигруппа, галоген (например, фтор),  $C_1-C_6$ алкил (например, метил) или  $C_2-C_6$ алкенил (например, аллил)). Предпочтительно,  $L_Y$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен, замещенный одним или несколькими  $R_L$ , таким как  $C_3-C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфо-, тиоксо-, формил-, циано-,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила или  $C_2-C_6$ галогеналкинила. Наиболее предпочтительно, когда  $L_Y$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен, такой как, но этим не



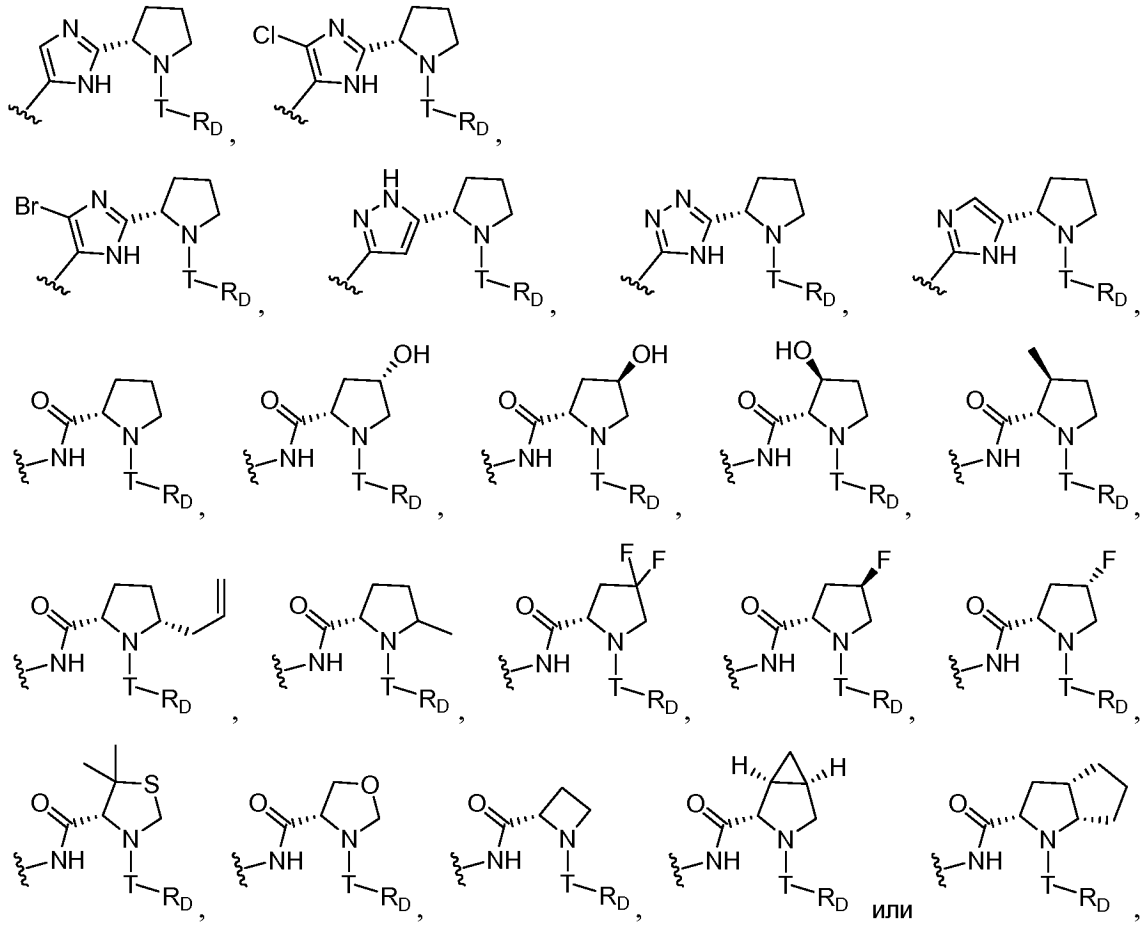
ограничиваясь, (стереохимия на атоме углерода в группе  $L_Y$  может быть либо (R), либо (S));  $L_Y$  независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$  (например, одним или несколькими фенилом или

метокси);  $G$ , предпочтительно, представляет собой  ;  $R_{B''}$  представляет собой водород;  $-C(R_8R_9)N(R_{12})-$  представляет собой

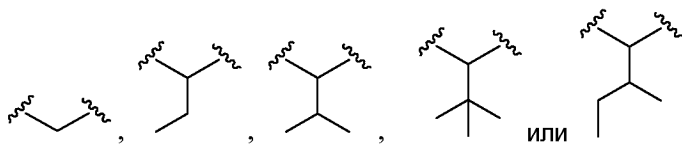
 ;  $L_S$  представляет собой связь; и  $R_E$  представляет собой метокси.



Неограничивающие примеры предпочтительного Z включают:

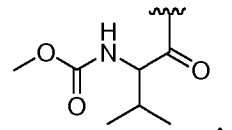


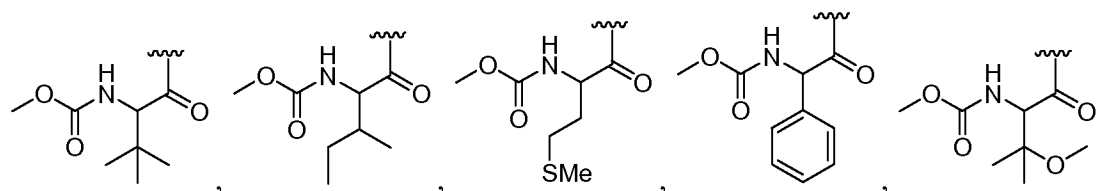
где T и  $R_D$  имеют указанные здесь значения. T, например, может представлять собой  $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ , где  $L_S$  представляет собой связь; M представляет собой C(O);  $L_S'$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен, такой как, но этим не ограничиваясь,



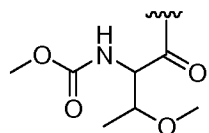
где  $L_S'$  независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ ; необязательный  $R_L$  представляет собой заместитель, такой как, но этим не ограничиваясь, фенил или метокси;  $M'$  представляет собой  $-NHC(O)-$  или  $-NMeC(O)-$ ; и  $L_S''$  представляет собой связь. Стереохимия на атоме углерода в группе  $L_S'$  может быть либо (R), либо (S).  $R_D$ , например, представляет собой метокси. T-RD

включает, но этим не ограничивается,

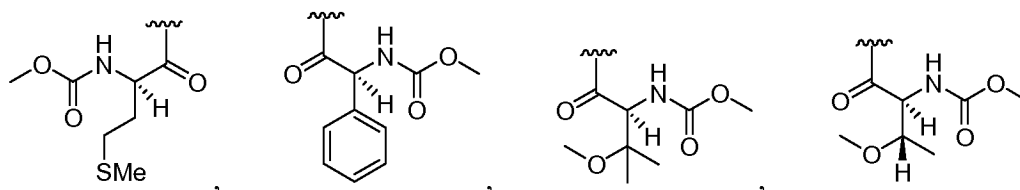
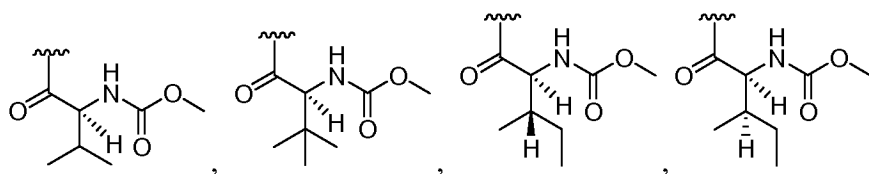




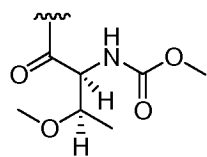
ИЛИ



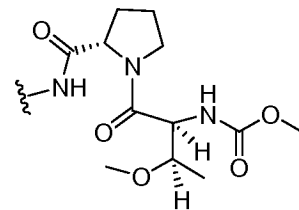
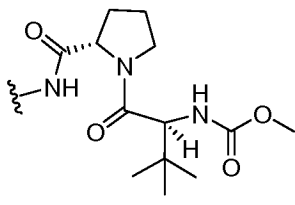
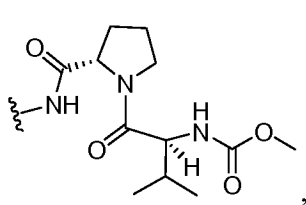
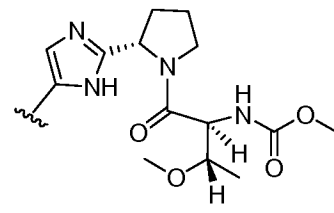
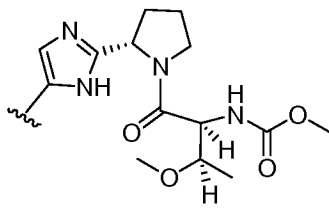
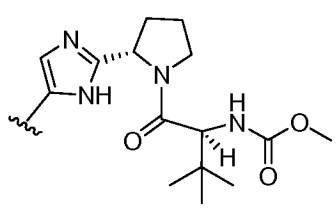
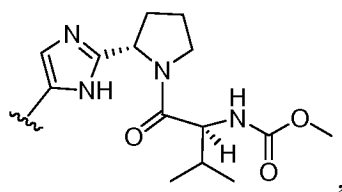
T-RD также может включать некоторые стереохимические конфигурации; так, T-RD включает, но этим не ограничивается,

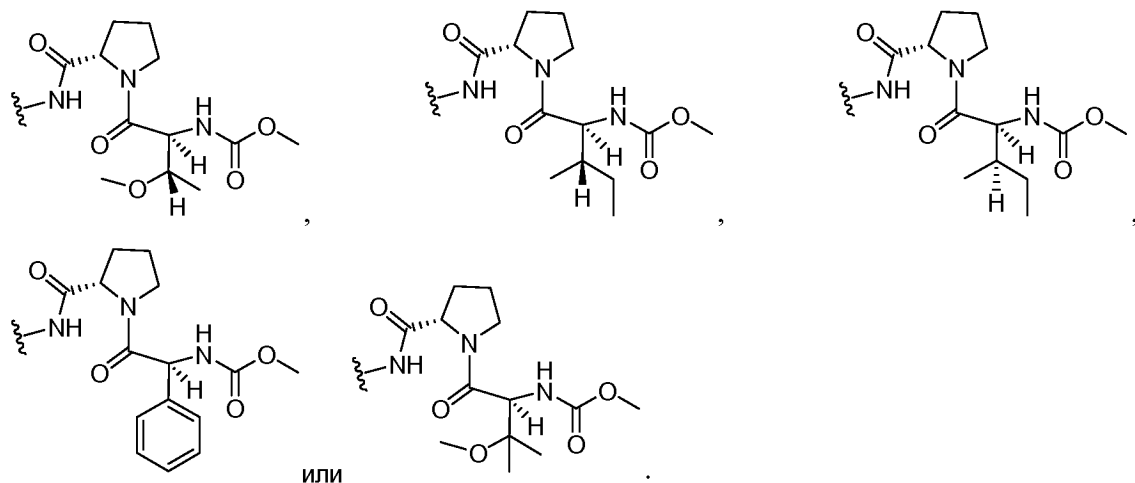


И

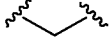


Неограничивающие примеры предпочтительного Z также включают

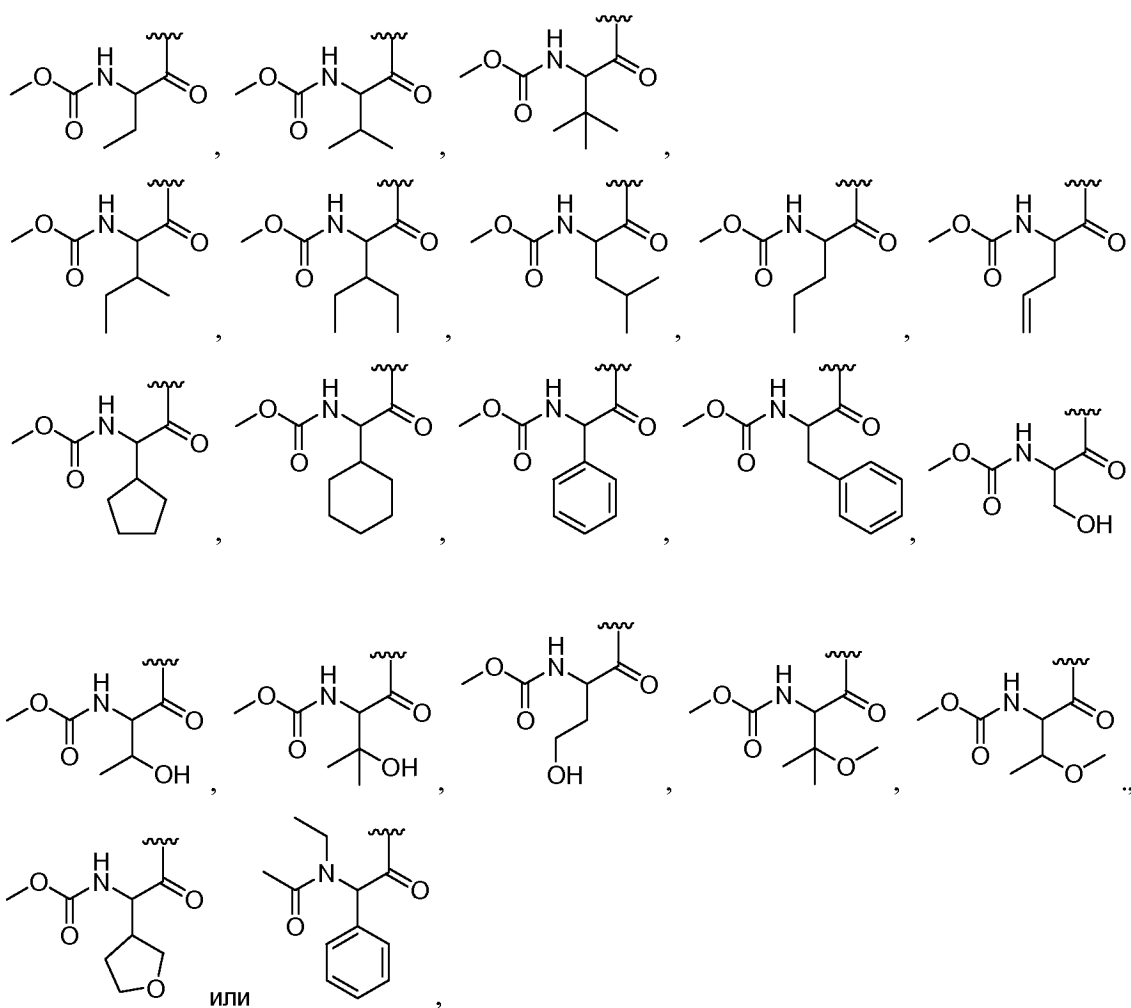




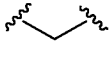
T может быть, без ограничений, независимо выбран в каждом случае из  $-C(O)-L_S'-$ ,  $-C(O)O-L_S'-$ ,  $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ ,  $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_S'--N(R_B)C(O)O-L_S''-$  или  $-N(R_B)C(O)-L_S'--N(R_B)-L_S''-$ . Предпочтительно, T в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-$  или  $-N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S''-$ . Более предпочтительно, T в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$  или  $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ .

T также может быть, например,  $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ , где  $L_S$  представляет собой связь; M представляет собой  $C(O)$ ;  $L_S'$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен (например, ) , где  $L_S'$  независимо необязательно замещен  $R_T$ ; необязательный  $R_T$  представляет собой заместитель, выбранный из  $-C_1-C_6$ алкила,  $-C_2-C_6$ алкенила,  $-C_1-C_6$ алкил-ОН,  $-C_1-C_6$ алкил-О- $C_1-C_6$ алкила, 3-6-членного гетероцикла (например, тетрагидрофуранила) или  $C_3-C_6$ карбоциклила (например, фенил, циклогексил);  $M'$  представляет собой  $-NHC(O)-$ ,  $-N(Et)C(O)-$  или  $-N(Me)C(O)-$ ; и  $L_S''$  представляет собой связь.  $R_D$ , предпочтительно, представляет собой водород,  $-C_1-C_6$ алкил (например, метил),  $-O-C_1-C_6$ алкил (например, метокси, трет-бутокси), метоксиметил или  $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$  (например,  $-NMe_2$ ).

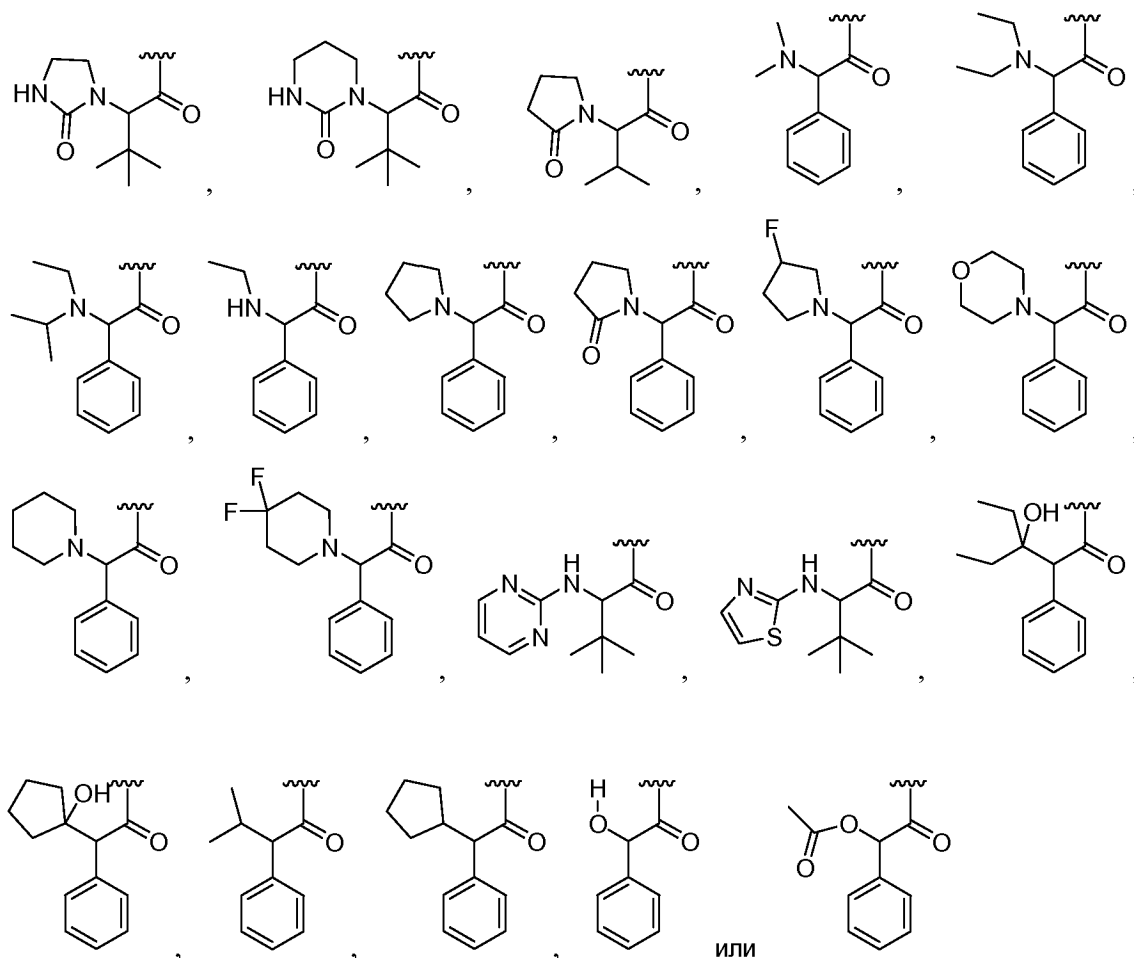
T- $R_D$  может представлять собой, без ограничений,



где стереохимия на атоме углерода в группе T-RD может быть либо (R), либо (S).

T также может быть, без ограничений,  $-L_S-M-L_S'$ , где  $L_S$  представляет собой связь; M представляет собой C(O);  $L_S'$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен (например, ) , где  $L_S'$  независимо необязательно замещен  $R_T$ ; необязательный  $R_T$  представляет собой заместитель, выбранный из  $-C_1-C_6$ алкила,  $-C_1-C_6$ алкил-OH,  $-C_1-C_6$ алкил-O- $C_1-C_6$ алкила или  $C_3-C_6$ карбоциклила (например, фенил, циклогексил).  $R_D$ , например, представляет собой -OH; -OC(O)Me; -NH( $C_1-C_6$ алкил) (например, -NHMe, -NHEt); -N( $C_1-C_6$ алкил) $_2$  (например, -NMe $_2$ , -NEt $_2$ ); 3-10-членный гетероциклил (например, пирролидинил, имидазолидинил, гексагидропиримидинил, морфолинил, пиперидинил), необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, оксо;  $C_3-C_{10}$ карбоцикл (например, циклопентил), необязательно замещенный -OH;  $-C_1-C_6$ алкил (например, изопропил, 3-пентил) необязательно

замещенный  $-OH$ ; или  $NHR_T$ , где  $R_T$  представляет собой 3-6-членный гетероцикл (например, триазазол, пиридинил).  $T-RD$  включает, но этим не ограничивается:



где стереохимия на атоме углерода в группе  $T-RD$  может быть либо  $(R)$ , либо  $(S)$ .

Для каждого соединения формулы I,  $L_K$  также может быть независимо выбран в каждом случае из связи;  $-L_{S'}-N(R_B)C(O)-L_S-$ ;  $-L_{S'}-C(O)N(R_B)-L_S-$ ; или  $C_1-C_6$ алкилена,  $C_2-C_6$ алкенилена,  $C_2-C_6$ алкинилена,  $C_3-C_{10}$ карбоцикла или 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,  $R_T$ ,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ , нитро, оксо, фосфоокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано, где  $R_T$ ,  $R_B$ ,  $R_S$ ,  $R_S'$ ,  $L_S$  и  $L_{S'}$  имеют значения, указанные выше.

В формуле I, а также в формулах I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub>, описанных выше, в том числе каждый вариант осуществления описан ниже,  $R_A$ , предпочтительно, представляет собой галоген,

гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано; или  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила; или  $-L_A-O-R_S$ ,  $-L_A-S-R_S$ ,  $-L_A-C(O)R_S$ ,  $-L_A-OC(O)R_S$ ,  $-L_A-C(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-S(O)R_S$ ,  $-L_A-SO_2R_S$ ,  $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-L_A-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-OS(O)-R_S$ ,  $-L_A-OS(O)_2-R_S$ ,  $-L_A-S(O)_2OR_S$ ,  $-L_A-S(O)OR_S$ ,  $-L_A-OC(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$  или  $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ , где  $L_A$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен,  $C_2$ - $C_6$ алкенилен или  $C_2$ - $C_6$ алкинилен.

Более предпочтительно  $R_A$  представляет собой галоген, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила.

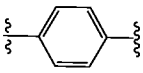
Наиболее предпочтительно, когда  $R_A$  представляет собой галоген, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил

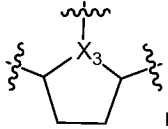
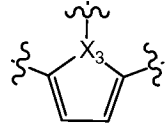
или  $C_2-C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формила или циано.

$L_S$ ,  $L_S'$  и  $L_S''$  предпочтительно, каждый независимо, в каждом случае выбран из связи; или  $C_1-C_6$ алкилена,  $C_2-C_6$ алкенилена или  $C_2-C_6$ алкинилена.

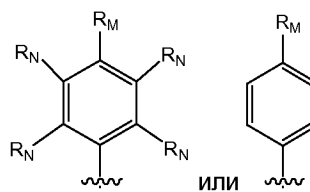
A и B могут быть одинаковыми или различными. Подобным же образом,  $L_1$  и  $L_2$ , или Y и Z, или Y-A- и Z-B-, или -A- $L_1$ - и -B- $L_2$ -, могут быть одинаковыми или различными. В некоторых случаях, Y-A- $L_1$ - идентичен Z-B- $L_2$ -. В некоторых других случаях, Y-A- $L_1$ - отличается от Z-B- $L_2$ -.

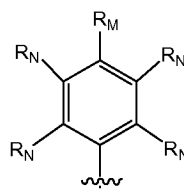
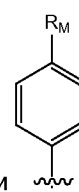
В одном варианте осуществления A и B, каждый независимо, представляют собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл

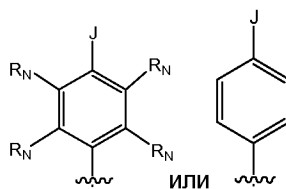
(например, фенил, такой как , и, каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . X представляет собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл или 6-12-

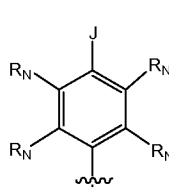
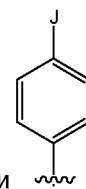
членный бицикл (например,  или , где  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с - $L_3$ -D) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Конкретные примеры X описаны здесь выше. D представляет собой  $C_5-C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл (например, фенил), и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , или замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где J представляет собой  $C_3-C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно, J замещен  $C_3-C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формила, циано,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила,  $C_2-$

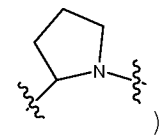
$C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ , и  $J$  также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .

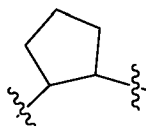


Предпочтительно,  $D$  представляет собой  или , где  $R_M$  и  $R_N$  имеют значения, указанные выше. Предпочтительно также,

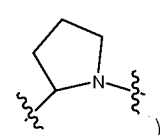


когда  $D$  представляет собой  или , где  $J$  и  $R_N$  имеют значения, указанные выше.  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.  $Y$  представляет собой  $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$  или  $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ , и  $Z$  представляет собой  $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$  или  $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ .  $R_1$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное

гетероциклическое кольцо (например, ,), которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ ;  $R_3$  и  $R_6$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_4$  и  $R_7$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо (например,

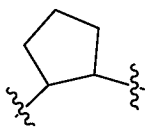


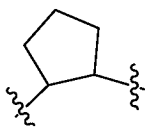
), которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ .  $R_8$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное

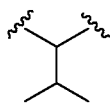
гетероциклическое кольцо (например, ,), которое

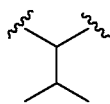


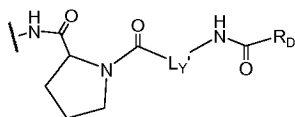
необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ ; и  $R_{10}$  и  $R_{13}$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_{11}$  и  $R_{14}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо



(например, ) , которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ .  $T$ , предпочтительно, независимо выбран в каждом случае из  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}$  или  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}$ .  $L_{Y'}$  каждый независимо, представляет собой  $L_{S'}$ , и, предпочтительно, каждый независимо, представляет собой  $C_1$ -



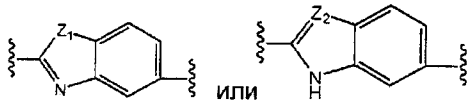
$C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ .  $T$  также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}$ ,  $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}$ ,  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}$  или  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}$ . В некоторых случаях по меньшей мере один из  $Y$  и  $Z$  представляет собой или оба  $Y$  и  $Z$  независимо представляют собой



, где неограничивающие примеры  $R_D$  включают (1)  $-O-C_1-C_6$ алкил,  $-O-C_2-C_6$ алкенил,  $-O-C_2-C_6$ алкинил,  $C_1-C_6$ алкил,  $C_2-C_6$ алкенил или  $C_2-C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_3-C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла; или (2)  $C_3-C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила или  $C_2-C_6$ галогеналкинила; и неограничивающие примеры  $L_{Y'}$  включают  $C_1-C_6$ алкилен, необязательно замещенный галогеном, гидроксид, меркапто, амино,

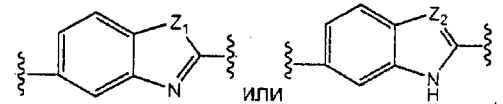
карбоксо, фосфонокси,  $-O-C_1-C_6$ алкилом,  $-O-C_2-C_6$ алкенилом,  $-O-C_2-C_6$ алкинилом или 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл, где указанные 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксо, меркапто, амино, карбоксо, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила или  $C_2-C_6$ галогеналкинила.

В другом варианте осуществления А представляет собой



и необязательно замещен одним или

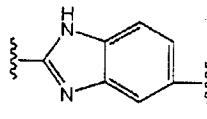
несколькими R<sub>A</sub>; В представляет собой



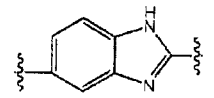
и

необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>. Z<sub>1</sub> в каждом случае независимо выбран из O, S, NH или CH<sub>2</sub>; и Z<sub>2</sub> в каждом случае независимо выбран из N или CH. Предпочтительно А

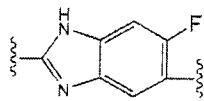
представляет собой



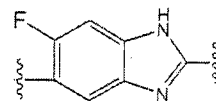
, В представляет собой



, и А и В замещены одним или несколькими атомами галогена, такими как F или Cl. Когда А и/или В представляет собой галогензамещенный бензимидазол (например, А представляет собой

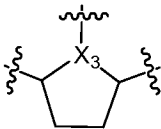
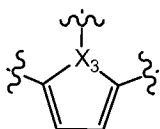


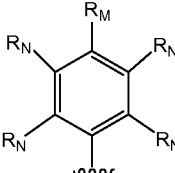
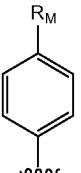
, и В представляет собой

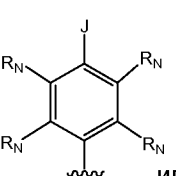
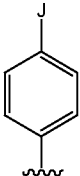


), соединения по

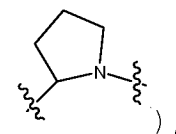
данному варианту осуществления изобретения могут обладать существенно улучшенными фармакокинетическими свойствами, а также улучшенной ингибирующей активностью в отношении некоторых мутантов ВГС генотипа 1a, в сравнении с такими же соединениями, но с незамещенным бензимидазолом. X представляет собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл

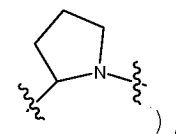
или 6-12-членный бицикл (например,  или , где  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ ) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Конкретные примеры X описаны здесь выше. D представляет собой  $C_5-C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл (например, фенил), и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , или замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где J представляет собой  $C_3-C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно, J замещен  $C_3-C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила,  $C_2-C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_{S'})$ , и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно

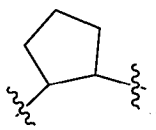
D представляет собой  или , где  $R_M$  и  $R_N$  имеют значения, указанные выше. Предпочтительно также, когда D

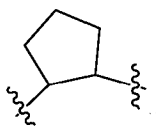
представляет собой  или , где J и  $R_N$  имеют значения, указанные выше.  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1-C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1-C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь. Y представляет собой  $-L_5-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$  или  $-L_5-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ , и Z представляет собой  $-L_5-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$  или  $-L_5-$

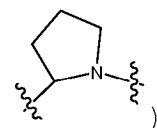
$C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ .  $R_1$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

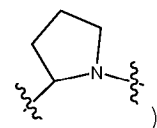


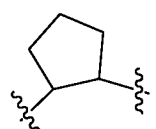
5-6-членное гетероциклическое кольцо (например, ) , которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ ;  $R_3$  и  $R_6$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_4$  и  $R_7$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо

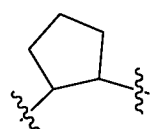


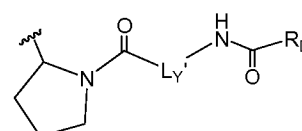
(например, ) , которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ .  $R_8$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-



членное гетероциклическое кольцо (например, ) , которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ ; и  $R_{10}$  и  $R_{13}$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_{11}$  и  $R_{14}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо



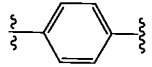
(например, ) , которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ .  $T$ , предпочтительно, независимо выбран в каждом случае из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ .  $L_Y'$ , каждый независимо, представляет собой  $L_S'$  и, предпочтительно, независимо представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$ ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ .  $T$  также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_Y'-L_S''-$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$ . В некоторых случаях, по меньшей мере, один из  $Y$  и  $Z$  представляет собой, или

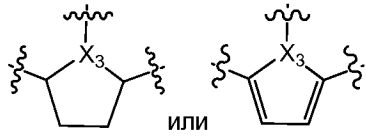


оба  $Y$  и  $Z$  независимо представляют собой, , где

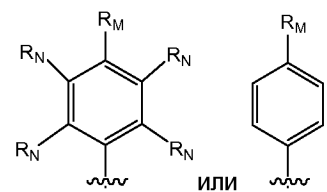
неограничивающие примеры  $R_D$  включают (1)  $-O-C_1-C_6$ алкил,  $-O-C_2-C_6$ алкенил,  $-O-C_2-C_6$ алкинил,  $C_1-C_6$ алкил,  $C_2-C_6$ алкенил или  $C_2-C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формилгруппы, цианогруппы,  $C_3-C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла; или (2)  $C_3-C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формилгруппы, цианогруппы,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила или  $C_2-C_6$ галогеналкинила; и неограничивающие примеры  $L_Y'$  включают  $C_1-C_6$ алкилен, необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, меркаптогруппой, аминогруппой, карбоксигруппой, фосфоноксигруппой,  $-O-C_1-C_6$ алкилом,  $-O-C_2-C_6$ алкенилом,  $-O-C_2-C_6$ алкинилом или 3-6-членным карбоциклом или гетероциклом, где указанные 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формилгруппы, цианогруппы,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила или  $C_2-C_6$ галогеналкинила.

В еще одном варианте осуществления изобретения А и В, каждый независимо, представляют собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл (например, А и В, каждый независимо,

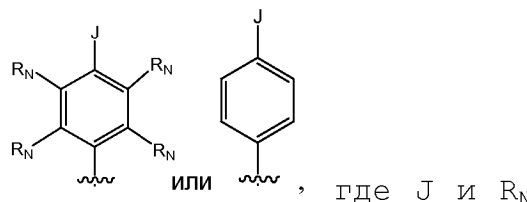
представляют собой фенил, такой как , и, каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . X представляет собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл

или 6-12-членный бицикл (например, , где  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ ) и необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ . Конкретные

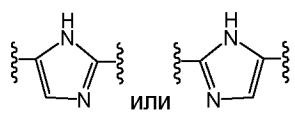
примеры X описаны здесь выше. D может представлять собой, например, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл (например, фенил), и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, или замещен J и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, где J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>. Предпочтительно, J замещен C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфонокси-, фосфоно-, тиоксо-, формил-, циано-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>), и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими



R<sub>A</sub>. Предпочтительно, D представляет собой где R<sub>M</sub> и R<sub>N</sub> имеют значения, указанные выше. Предпочтительно

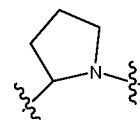


также, когда D представляет собой имеют значения, указанные выше. L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub>, каждый независимо, представляют собой связь или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен, и L<sub>3</sub> представляет собой связь, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен или -C(O)-, и L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> и L<sub>3</sub>, каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими R<sub>L</sub>. Предпочтительно, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> и L<sub>3</sub> представляют собой связь. Y представляет собой -G-C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>D</sub> или -G-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)C(R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-T-R<sub>D</sub>, и Z представляет собой -G-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-T-R<sub>D</sub> или -G-C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-T-R<sub>D</sub>. G независимо представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл, такой как

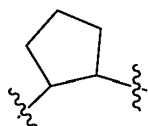


, и независимо необязательно замещен одним или

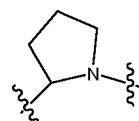
несколькими  $R_A$ .  $R_1$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-



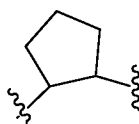
членное гетероциклическое кольцо (например, ), которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ ;  $R_3$  и  $R_6$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_4$  и  $R_7$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо (например,



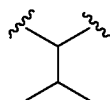
), которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ .  $R_8$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное



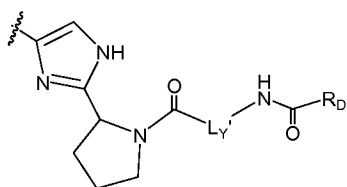
гетероциклическое кольцо (например, ), которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ ; и  $R_{10}$  и  $R_{13}$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_{11}$  и  $R_{14}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо



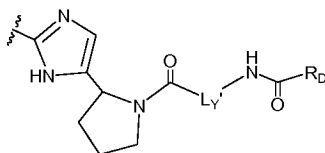
(например, ), которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ .  $T$  предпочтительно независимо выбран в каждом случае из  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}-$  или  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}-$ .  $L_{Y'}$  каждый независимо, представляет собой  $L_{S'}$  и, предпочтительно, каждый независимо, представляет собой  $C_1-$



$C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ .  $T$  также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}-$ ,  $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}-$ ,  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}-$  или  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-$ . В некоторых случаях по меньшей мере один из  $Y$  и  $Z$  представляет собой, или оба  $Y$  и  $Z$  независимо представляют собой,



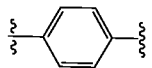
или



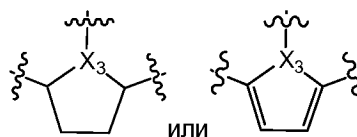
, где неограничивающие

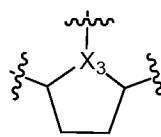
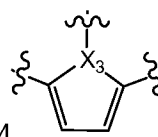
примеры  $R_D$  включают (1)  $-O-C_1-C_6$ алкил,  $-O-C_2-C_6$ алкенил,  $-O-C_2-C_6$ алкинил,  $C_1-C_6$ алкил,  $C_2-C_6$ алкенил или  $C_2-C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_3-C_6$ карбоцикл или 3-6-членного гетероцикла; или (2)  $C_3-C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила или  $C_2-C_6$ галогеналкинила; и неограничивающие примеры  $L_{Y'}$  включают  $C_1-C_6$ алкилен, необязательно замещенный галогеном, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, фосфоноксид,  $-O-C_1-C_6$ алкилом,  $-O-C_2-C_6$ алкенилом,  $-O-C_2-C_6$ алкинилом, или 3-6-членный карбоциклом или гетероциклом, где указанные 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила или  $C_2-C_6$ галогеналкинила.

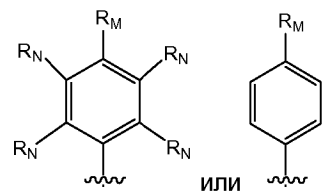
В еще другом варианте осуществления изобретения А и В, каждый независимо, представляют собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл (например, А и В, каждый независимо,

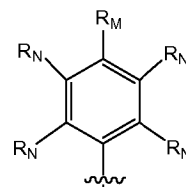
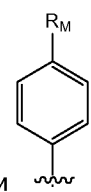
представляют собой фенил, такой как , и, каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . X представляет собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл

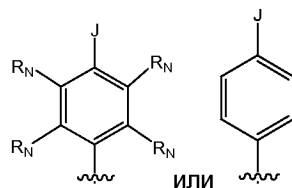


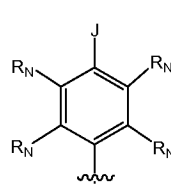
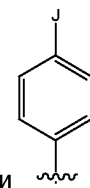


или 6-12-членный бицикл (например,  или , где  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ ) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Конкретные примеры X описаны здесь выше. D может представлять собой, например,  $C_5-C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл (например, фенил), и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , или замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где J представляет собой  $C_3-C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно, J замещен  $C_3-C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфо-, тиоксо-, формил-, циано-,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила,  $C_2-C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_{S'})$ , и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими

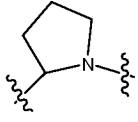


$R_A$ . Предпочтительно, D представляет собой  или , где  $R_M$  и  $R_N$  имеют значения, указанные выше. Предпочтительно

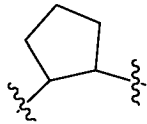


также, когда D представляет собой  или , где J и  $R_N$  имеют значения, указанные выше.  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1-C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1-C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь. Y представляет собой  $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$  или  $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ , и Z представляет собой  $-G-$

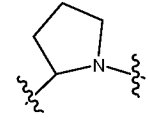
$C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$  или  $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ; или  $Y$  представляет собой  $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$  или  $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ , и  $Z$  представляет собой  $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$  или  $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ .  $R_1$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо (например,



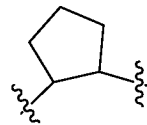
), который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;  $R_3$  и  $R_6$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_4$  и  $R_7$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо



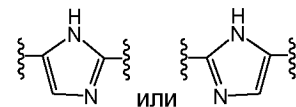
(например, ), который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .  $R_8$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-



членное гетероциклическое кольцо (например, ), который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ; и  $R_{10}$  и  $R_{13}$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_{11}$  и  $R_{14}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо

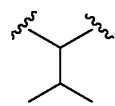


(например, ), которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ .  $G$  независимо представляет собой  $C_5-C_6$ карбоцикл



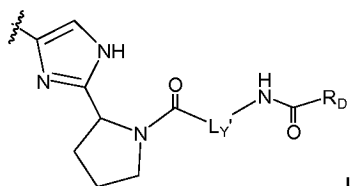
или 5-6-членный гетероцикл, такой как

и независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .  $T$ , предпочтительно, независимо выбран в каждом случае из  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}$  или  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}$ .  $L_{Y'}$  каждый независимо, представляет собой  $L_{S'}$  и, предпочтительно, каждый независимо, представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или

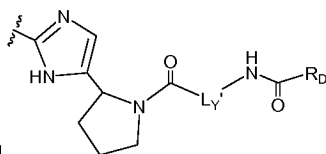


) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ . T также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}-$ ,  $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}-$ ,  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}-$  или  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-$ . В некоторых

случаях, Y представляет собой , как описано выше, и Z представляет собой

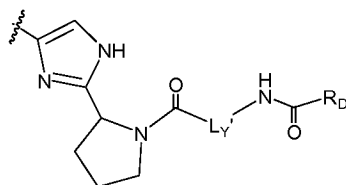


или

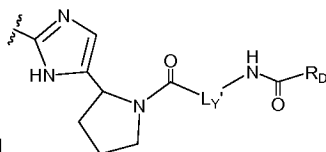


, как описано выше. В

некоторых других случаях Y представляет собой

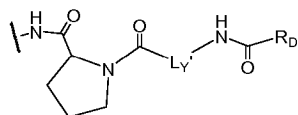


или



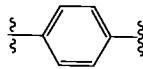
, как описано выше, и Z

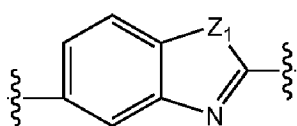
представляет собой



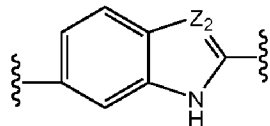
, как описано выше.

В еще другом варианте осуществления изобретения A представляет собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл

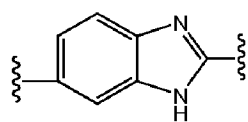
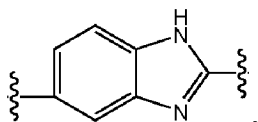
(например, фенил, такой как ) , и B представляет собой



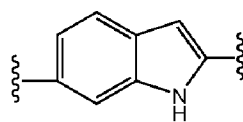
или



(например,



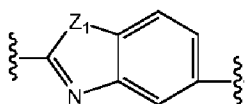
или



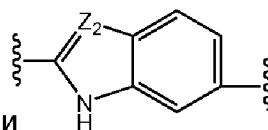
);

или A

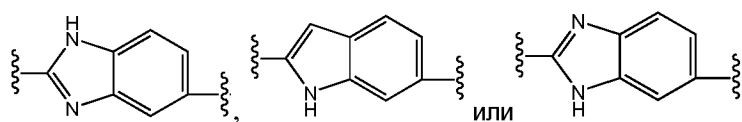
представляет собой



или



(например,



), и В представляет собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл (например, фенил,

такой как ). А и В, каждый независимо, необязательно

замещены одним или несколькими  $R_A$ .  $Z_1$  в каждом случае независимо выбран из O, S, NH или  $CH_2$ ; и  $Z_2$  в каждом случае независимо

выбран из N или CH. X представляет собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл или 6-12-членный бицикл (например,



где  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ ) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Конкретные примеры X описаны здесь выше. D

представляет собой  $C_5-C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл (например, фенил) и необязательно замещен одним или несколькими

$R_A$ , или замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где J представляет собой  $C_3-C_6$ карбоцикл, 3-6-членный

гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно J замещен  $C_3-$

$C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими

заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто,

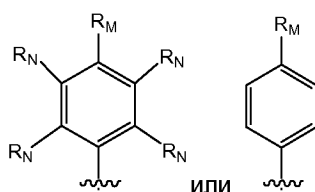
амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо,

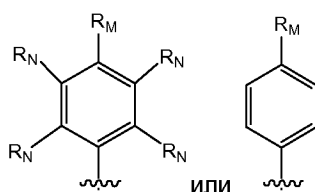
формил, циано,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-$

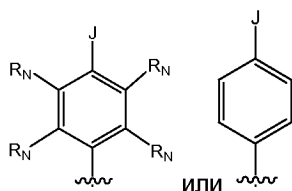
$C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила,  $C_2-C_6$ галогеналкинила,

$C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_{S'})$ , и J также может быть необязательно

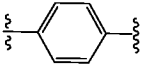
замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно, D

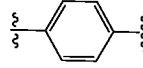


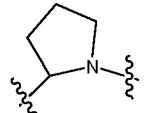
представляет собой , где  $R_M$  и  $R_N$  имеют значения, указанные выше. Предпочтительно также, когда D

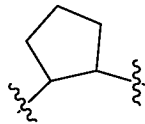


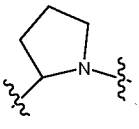
представляет собой  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1-C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1-C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь. Когда А представляет собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл

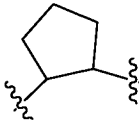
(например, фенил, такой как ) , Y представляет собой  $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ,  $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$  или  $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ , и Z представляет собой  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$  или  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ . Когда В представляет собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл

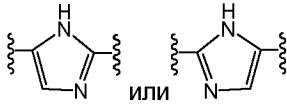
(например, фенил, такой как ) , Y представляет собой  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$  или  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ , и Z представляет собой  $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$  или  $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ .  $R_1$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное

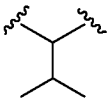
гетероциклическое кольцо (например, ) , которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ ;  $R_3$  и  $R_6$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_4$  и  $R_7$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо (например,

) , которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ .  $R_8$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное

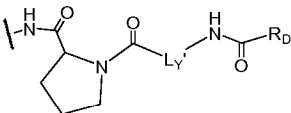
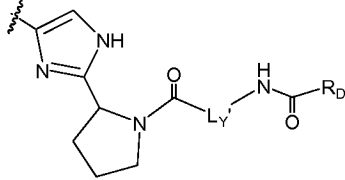
гетероциклическое кольцо (например, ) , которое необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ ; и  $R_{10}$  и  $R_{13}$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_{11}$  и  $R_{14}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо

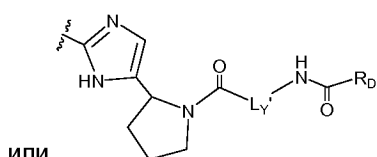
(например, ) , который необязательно замещено одним или несколькими  $R_A$ . G независимо представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл

или 5-6-членный гетероцикл, такой как , и независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . T, предпочтительно, независимо выбран в каждом случае из  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}-$  или  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}-$ .  $L_{Y'}$  каждый независимо, представляет собой  $L_S'$  и, предпочтительно, каждый независимо, представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен (например,  $-CH_2-$  или

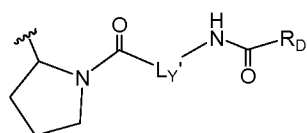
) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ . T также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}-$ ,  $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}-$ ,  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}-$  или  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-$ . В некоторых случаях, когда A представляет собой 5- или 6-членный карбоцикл

или гетероцикл (например, фенил, такой как ) , Y

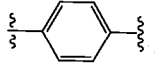
представляет собой , ,

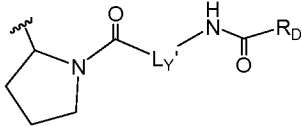


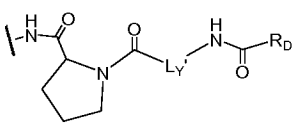
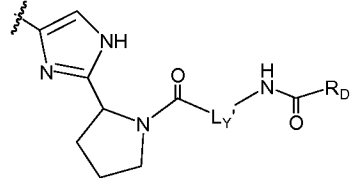
, как описано выше, и Z представляет собой

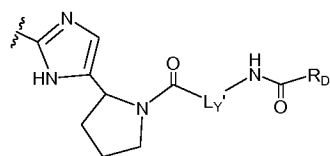


, как описано выше. В некоторых других случаях, когда В представляет собой 5- или 6-членный карбоцикл или

гетероцикл (например, фенил, такой как , Y

представляет собой , как описано выше, и Z

представляет собой , , или



, как описано выше.

Настоящее изобретение касается также соединений формул I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> и I<sub>D</sub>, как здесь описано (включая каждый вариант осуществления, описанный ниже) и их фармацевтически приемлемые соли где

D представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл, и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>; или D представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл, который замещен J и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, где J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>карбоцикл или 3-15-членный гетероцикл (например, 3-6-членный моноцикл, 6-12-членный конденсированный, мостиковый или спиро бицикл, 10-15-членный трицикл, содержащий конденсированные, мостиковые или спиро кольца, или 13-15-членный карбоцикл или гетероцикл) и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, или J представляет собой -SF<sub>5</sub>; или D представляет собой водород или R<sub>A</sub>;

R<sub>A</sub> в каждом случае независимо выбран из галогена, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано или -L<sub>B</sub>-R<sub>E</sub>; где два

соседних  $R_A$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, и любые атомы, между атомами, к которым они присоединены, необязательно могут образовывать карбоцикл или гетероцикл;

$L_B$  в каждом случае независимо выбран из  $L_S$ ; или  $C_1$ - $C_{10}$ алкилена,  $C_2$ - $C_{10}$ алкенилена или  $C_2$ - $C_{10}$ алкинилена, каждый из которых необязательно содержит 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода, независимо замененных на O, S или N( $R_B$ ), и где каждый из указанных  $C_1$ - $C_{10}$ алкилена,  $C_2$ - $C_{10}$ алкенилена или  $C_2$ - $C_{10}$ алкинилена независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ ;

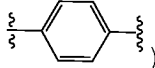
$R_E$  в каждом случае независимо выбран из  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-OS(O)-R_S$ ,  $-OS(O)_2-R_S$ ,  $-S(O)_2OR_S$ ,  $-S(O)OR_S$ ,  $-OC(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-S(O)N(R_S R_S')$ ,  $-P(O)(OR_S)_2$ ,  $=C(R_S R_S')$  или  $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ; или  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикла или 3-12-членного гетероцикла; или  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикла или 3-12-членного гетероцикла (например, 7-12-членного карбоцикла или гетероцикла), каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано, триметилсилила,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ .

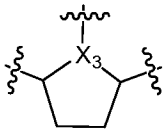
$R_L$  в каждом случае независимо выбран из галогена, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, циано,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$  или  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ; или  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикла или 3-12-членного гетероцикла (например,  $C_3$ - $C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла), каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или



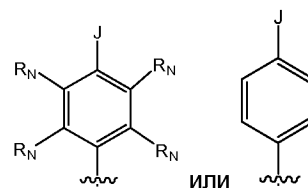
несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила; где два соседних R<sub>L</sub>, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, и любые атомы, между атомами, к которым они присоединены, необязательно могут образовывать карбоцикл или гетероцикл.

В одном варианте осуществления А и В, каждый независимо, представляют собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл (предпочтительно, А и В, каждый независимо, представляют собой

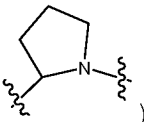
фенил, такой как , и каждый независимо необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub> (предпочтительно, А и В, каждый независимо, замещен по меньшей мере одним галогеном, таким как F). X представляет собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл или 6-12-членный бицикл (предпочтительно, X

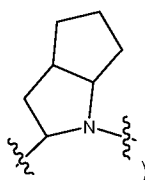
представляет собой , где X<sub>3</sub> представляет собой N и непосредственно связан с -L<sub>3</sub>-D), и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>. D представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл (например, фенил), и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>. J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл, 6-12-членный бицикл, 10-15-членный трицикл или 13-15-членный карбоцикл/гетероцикл, и J необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>. Предпочтительно, J замещен C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом, 3-6-членным гетероциклом, 6-12-членным бициклом или 7-12-членным карбоциклом/гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из (1) галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, -C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), или (2) триметилсилила, -O-R<sub>S</sub>, -S-R<sub>S</sub>, -C(O)R<sub>S</sub>; и J также может

быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .

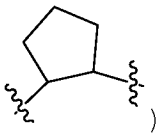


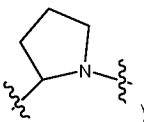
Предпочтительно,  $D$  представляет собой  $J$  определен выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, такой как  $F$ .  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.  $Y$  представляет собой  $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ,  $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$  или  $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ .  $Z$  представляет собой  $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$  или  $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ .  $R_1$  представляет собой  $R_C$ ; и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо

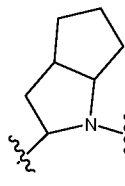
(например, ) или 6-12-членный бицикл (например,



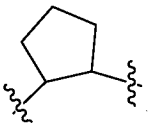
), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ ;  $R_3$  и  $R_6$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_4$  и  $R_7$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо

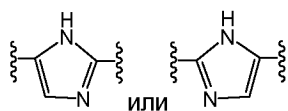
(например, ) или 6-12-членный бицикл, которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .  $R_8$  представляет собой  $R_C$ ; и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо

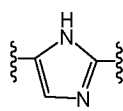
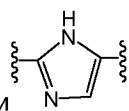
(например, ) или 6-12-членный бицикл (например,

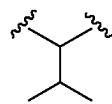


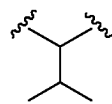
), который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ; и  $R_{10}$  и  $R_{13}$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_{11}$  и  $R_{14}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое

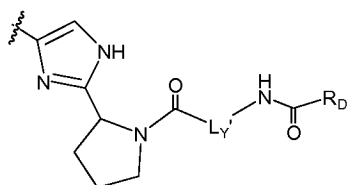
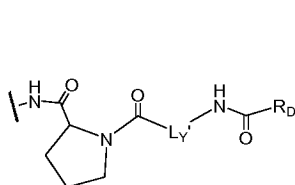
кольцо (например, ) или 6-12-членный бицикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . G независимо представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл,



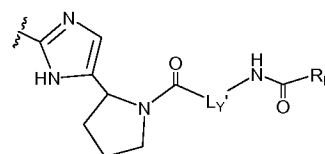
такой как  или , и независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . T предпочтительно независимо выбран в каждом случае из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ .  $L_Y'$ , каждый независимо, представляет собой  $L_S'$  и, предпочтительно, каждый независимо, представляет собой  $C_1$ -



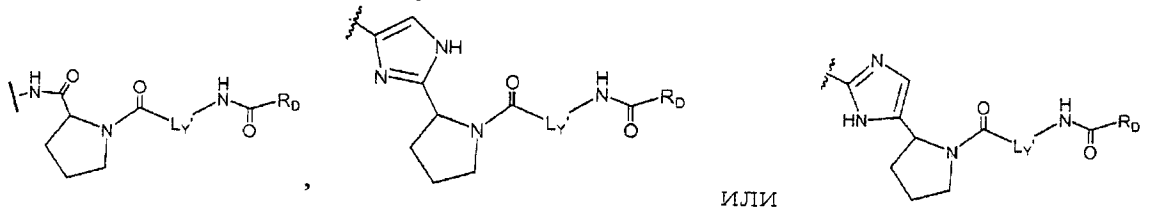
$C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ . T также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_Y'-L_S''-$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$ . В некоторых случаях Y представляет собой



или



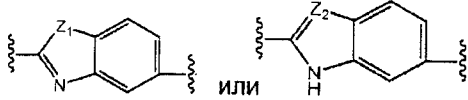
описано выше, и Z представляет собой как



ИЛИ

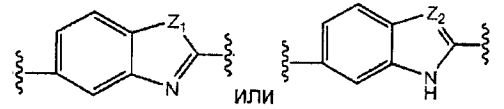
, как описано выше.

В другом варианте осуществления А представляет собой



ИЛИ

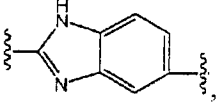
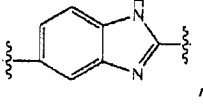
и необязательно замещен одним или

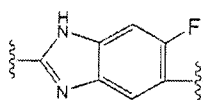


ИЛИ

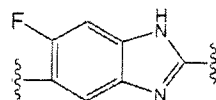
несколькими R<sub>A</sub>; В представляет собой

и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>. Z<sub>1</sub> в каждом случае независимо выбран из O, S, NH или CH<sub>2</sub>; и Z<sub>2</sub> в каждом случае независимо выбран из N или CH. Предпочтительно, А и В, каждый независимо, замещены по меньшей мере одним атомом галогена, таким как F. Предпочтительно также, когда А

представляет собой , В представляет собой , и А и В замещены одним или несколькими атомами галогена, такими как F или Cl. Когда А и/или В представляет собой галогензамещенный бензимидазол (например, А представляет собой

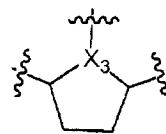


, и В представляет собой



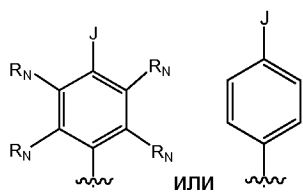
), соединения по

данному варианту осуществления изобретения могут иметь значительно улучшенные фармакокинетические свойства, а также улучшенную ингибирующую активность в отношении некоторых мутантов ВГС генотипа 1a, в сравнении с теми же соединениями, но с незамещенным бензимидазолом. Х представляет собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл или 6-12-членный бицикл

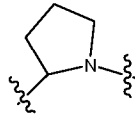


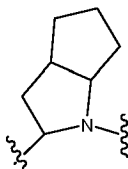
(предпочтительно, Х представляет собой , где X<sub>3</sub>

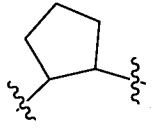
представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ , и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . D представляет собой  $C_5-C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл (например, фенил), и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . J представляет собой  $C_3-C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл, 6-12-членный бицикл, 10-15-членный трицикл или 13-15-членный карбоцикл/гетероцикл, и J необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно, J замещен  $C_3-C_6$ карбоциклом, 3-6-членным гетероциклом, 6-12-членным бициклом или 7-12-членным карбоциклом/гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из (1) галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфо-, тиоксо-, формил-, циано-,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила,  $C_2-C_6$ галогеналкинила,  $-C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_{S'})$ , или (2) триметилсилила,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ , или  $-C(O)R_S$ ; и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно, D представляет собой



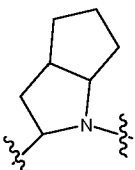
где J определен выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, такой как F.  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1-C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1-C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь. Y представляет собой  $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$  или  $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ . Z представляет собой  $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$  или  $-L_S-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ .  $R_1$  представляет собой  $R_C$ ; и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

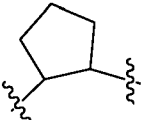
5-6-членное гетероциклическое кольцо (например, ) или 6-

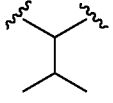
12-членный бицикл (например, , которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ ;  $R_3$  и  $R_6$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_4$  и  $R_7$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое

или гетероциклическое кольцо (например, ) или 6-12-членный бицикл, которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .  $R_8$  представляет собой  $R_C$ ; и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-

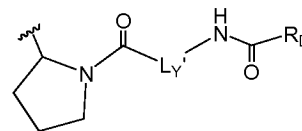
членное гетероциклическое кольцо (например, ) или 6-12-

членный бицикл (например, , которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ ; и  $R_{10}$  и  $R_{13}$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_{11}$  и  $R_{14}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо (например,

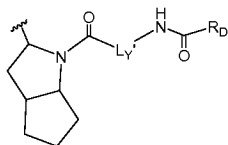
) или 6-12-членный бицикл, которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .  $T$ , предпочтительно, независимо выбран в каждом случае из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ .  $L_Y'$  каждый независимо, представляет собой  $L_S'$  и, предпочтительно, каждый независимо,

представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ .  $T$  также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_Y'-L_S''-$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-$  или

$-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-$ . В некоторых случаях, Y и Z

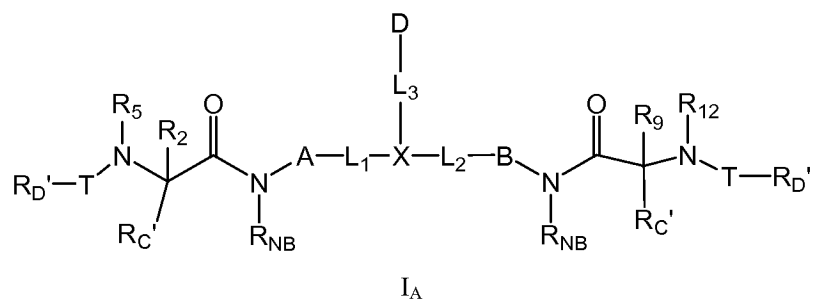


независимо представляют собой или



, где неограничивающие примеры  $R_D$  включают (1)  $-O-C_1-C_6$ алкил,  $-O-C_2-C_6$ алкенил,  $-O-C_2-C_6$ алкинил,  $C_1-C_6$ алкил,  $C_2-C_6$ алкенил или  $C_2-C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формилгруппы, цианогруппы,  $C_3-C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла; или (2)  $C_3-C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формилгруппы, цианогруппы,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила или  $C_2-C_6$ галогеналкинила; и неограничивающие примеры  $L_{Y'}$  включают  $C_1-C_6$ алкилен, необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, меркаптогруппой, аминогруппой, карбоксигруппой, фосфоноксигруппой,  $-O-C_1-C_6$ алкилом,  $-O-C_2-C_6$ алкенилом,  $-O-C_2-C_6$ алкинилом, или 3-6-членным карбоциклом или гетероциклом, где указанные 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формилгруппы, цианогруппы,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила или  $C_2-C_6$ галогеналкинила.

В другом аспекте, настоящее изобретение описывает соединения формулы I<sub>A</sub> и их фармацевтически приемлемые соли.



где

$R_{NB}$ , каждый независимо, выбран из  $R_B$ ;

$R_{C'}$ , каждый независимо, выбран из  $R_C$ ;

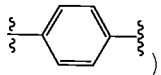
$R_{D'}$ , каждый независимо, выбран из  $R_D$ ;

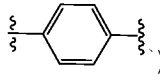
$R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$A$ ,  $B$ ,  $D$ ,  $X$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ ,  $T$ ,  $R_A$ ,  $R_B$ ,  $R_C$  и  $R_D$  имеют значения, указанные выше, в формуле I.

В данном аспекте,  $A$  и  $B$ , предпочтительно, независимо выбраны из  $C_5$ - $C_6$ карбоцикла или 5-6-членного гетероцикла, и, каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно по меньшей мере один из  $A$  и  $B$

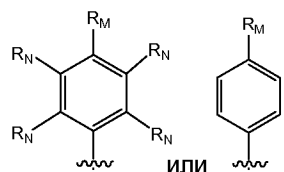
представляет собой фенил (например, ) , и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Наиболее предпочтительно, когда оба  $A$  и  $B$ , каждый независимо, представляют собой фенил

(например, ) , и, каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

$D$ , предпочтительно, выбран из  $C_5$ - $C_6$ карбоцикла, 5-6-членного гетероцикла или 8-12-членных бициклов, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .  $D$  также может быть, предпочтительно, выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ . Более предпочтительно,  $D$  представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл, 5-6-

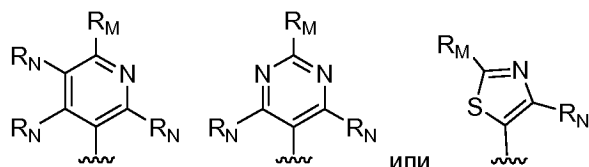


членный гетероцикл или 6-12-членные бициклы, и замещен одним или несколькими  $R_M$ , где  $R_M$  представляет собой галоген, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано или  $-L_S-R_E$ . Предпочтительно также, когда D представляет собой фенил, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно, D представляет собой фенил, и замещен одним или несколькими  $R_M$ , где  $R_M$  имеет значения, указанные выше. Наиболее предпочтительно, когда D представляет собой

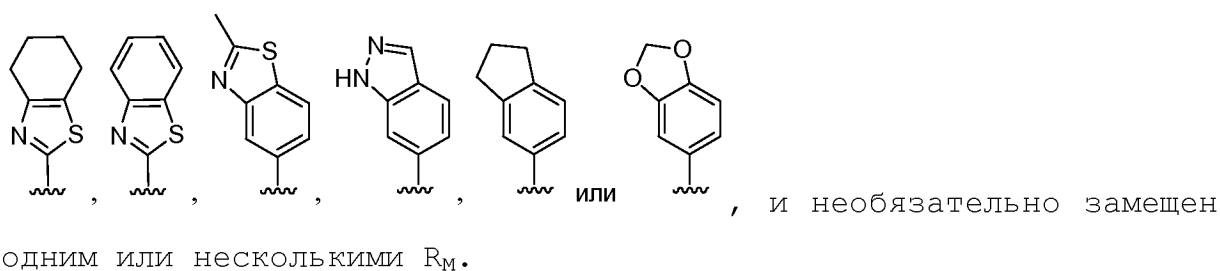


, где  $R_M$  имеет значения, указанные выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и, предпочтительно, представляет собой водород. Один или несколько  $R_N$  предпочтительно, также могут быть галогеном, таким как F.

D, предпочтительно, представляет собой также пиридинил, пиримидинил или тиазолил, необязательно замещенные одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно, D представляет собой пиридинил, пиримидинил или тиазолил, и замещен одним или несколькими  $R_M$ . Наиболее предпочтительно, когда D представляет



собой , или , где  $R_M$  имеет значения, указанные выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и, предпочтительно, представляет собой водород. Один или несколько  $R_N$  предпочтительно, также могут быть галогеном, таким как F. D, предпочтительно, представляет собой также инданил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензо[d]тиазолил или индазолил, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно, D представляет собой инданил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензо[d]тиазолил, индазолил или бензо[d][1,3]диоксол-5-ил, и замещен одним или несколькими  $R_M$ . Наиболее предпочтительно, когда D представляет собой



Предпочтительно,  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксигруппу, меркаптогруппу, аминогруппу, карбоксигруппу, нитрогруппу, оксогруппу, фосфоноксигруппу, фосфоногруппу, тиоксогруппу, цианогруппу; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формила или цианогруппы; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формила, цианогруппы,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила. Более предпочтительно,  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксигруппу, меркаптогруппу, аминогруппу, карбоксигруппу; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы или карбоксигруппы. Наиболее предпочтительно, когда  $R_M$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы или карбоксигруппы.

Предпочтительно также, когда  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксигруппу, меркаптогруппу, аминогруппу, карбоксигруппу, нитрогруппу, оксогруппу, фосфоноксигруппу, фосфоногруппу, тиоксогруппу или цианогруппу; или  $R_M$  представляет собой  $-L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $R_E$  представляет собой  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-SR_S$  или  $-P(O)(OR_S)_2$ , где  $R_S$  и  $R_S'$  может быть, например, каждый, независимо выбранным в каждом случае из (1) водорода или (2)

$C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного в каждом случае одним или несколькими атомами галогеном, гидроксигруппой,  $-O-C_1-C_6$ алкилом или 3-6-членным гетероциклом; или  $R_M$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкил,  $C_2-C_6$ алкенил или  $C_2-C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфоно-, тиоксо-, формила или циано-; или  $R_M$  представляет собой  $C_3-C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфоно-, тиоксо-, формила, циано-,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила,  $C_2-C_6$ галогеналкинила,  $-C(O)OR_S$ , или  $-N(R_S R_{S'})$ .

Более предпочтительно,  $R_M$  представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром, йод), гидроксигруппу, меркапто-, амино-, карбокси- или  $C_1-C_6$ алкил (например, метил, изопропил, трет-бутил),  $C_2-C_6$ алкенил или  $C_2-C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, циано- или карбокси-группы.

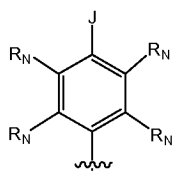
Например,  $R_M$  представляет собой  $CF_3$ ,  $-C(CF_3)_2-OH$ ,  $-C(CH_3)_2-CN$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2OH$  или  $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$ . Предпочтительно также, когда  $R_M$  представляет собой  $-L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой связь и  $R_E$  представляет собой  $-N(R_S R_{S'})$ ,  $-O-R_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ ,  $-N(R_S)SO_2R_{S'}$ ,  $-SO_2R_S$  или  $-SR_S$ .


Например, когда  $L_S$  представляет собой связь,  $R_E$  представляет собой  $-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  (например,  $-NMe_2$ );  $-N(C_1-C_6\text{алкилен-}O-C_1-C_6\text{алкил})_2$  (например,  $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ );  $-N(C_1-C_6\text{алкил})(C_1-C_6\text{алкилен-}O-C_1-C_6\text{алкил})$  (например,  $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ );  $-O-C_1-C_6\text{алкил}$  (например,  $-O-Me$ ,  $-O-Et$ ,  $-O$ -изопропил,  $-O$ -трет-бутил,  $-O$ -н-гексил);  $-O-C_1-C_6\text{галогеналкил}$  (например,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ );  $-O-C_1-C_6\text{алкилен-пиперидин}$  (например,  $-O-CH_2CH_2-1$ -пиперидил);  $-N(C_1-C_6\text{алкил})C(O)OC_1-C_6\text{алкил}$  (например,  $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$ ),  $-N(C_1-C_6\text{алкил})SO_2C_1-C_6\text{алкил}$  (например,  $-N(CH_3)SO_2CH_3$ );  $-SO_2C_1-C_6\text{алкил}$  (например,  $-SO_2Me$ );  $-SO_2C_1-C_6\text{галогеналкил}$  (например,  $-SO_2CF_3$ ); или  $-S-C_1-C_6\text{галогеналкил}$  (например,  $SCF_3$ ).

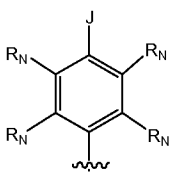
Предпочтительно также, когда  $R_M$  представляет собой  $-L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ), и  $R_E$  представляет собой  $-O-R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$  или  $-P(O)(OR_S)_2$ . Например,  $R_M$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкилен- $O-R_S$  (например,  $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$ );  $-C_1-C_6$ алкилен- $C(O)OR_S$  (например,  $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$ );  $-C_1-C_6$ алкилен- $N(R_S)C(O)OR_S'$  (например,  $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$ ); или  $-C_1-C_6$ алкилен- $P(O)(OR_S)_2$  (например,  $-CH_2-P(O)(OEt)_2$ ). Также более предпочтительно, когда  $R_M$  представляет собой  $C_3-C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфоно-, тиоксо-, формил-, циано-,  $C_1-C_6$ алкила-,  $C_2-C_6$ алкенила-,  $C_2-C_6$ алкинила-,  $C_1-C_6$ галогеналкила-,  $C_2-C_6$ галогеналкенила-,  $C_2-C_6$ галогеналкинила-,  $-C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ . Например,  $R_M$  представляет собой циклоалкил (например, циклопропил, 2,2-дихлор-1-метилциклопроп-1-ил, циклогексил), фенил, гетероциклил (например, морфолин-4-ил, 1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метоксикарбонилпиперазин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 3,5-диметилпиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, тетрагидропиран-4-ил, пиридинил, пиридин-3-ил, 6-(диметиламино)пиридин-3-ил). Наиболее предпочтительно, когда  $R_M$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкил, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино- или карбокси (например, трет-бутил,  $CF_3$ ).


Более предпочтительно,  $D$  представляет собой  $C_5-C_6$ карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и замещен  $J$  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где  $J$  представляет собой  $C_3-C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно  $J$  замещен  $C_3-C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, где указанные  $C_3-C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы,

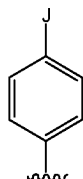
меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ , и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно также, когда D представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и, предпочтительно, J по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ . Предпочтительно также, когда D представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и J представляет собой 6-12-членный бицикл (например, 7-12-членный конденсированный, мостиковый или спиробицикл, содержащий кольцевой атом азота, посредством которого J ковалентно присоединен к D), и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно, D представляет собой фенил и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и, предпочтительно, J по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ . Наиболее предпочтительно, когда D




представляет собой , где каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, и  $J$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и предпочтительно  $J$  по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенил,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинил,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ . Предпочтительно также, когда  $D$



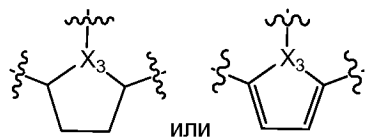
представляет собой , где каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, и  $J$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл и замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенил,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинил,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ , и  $J$  также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно



также, когда  $D$  представляет собой , и  $J$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и предпочтительно  $J$  по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным

гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксигруппы, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_{S'})$ .

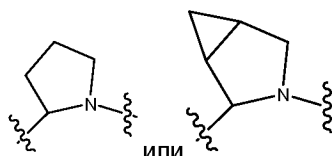
X предпочтительно представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членные бициклы (например,



где  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ ), и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ . Неограничивающие примеры X описаны в данном документе выше.

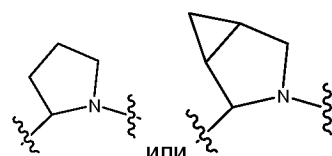
$L_1$  и  $L_2$  предпочтительно независимо представляют собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен,  $L_3$  предпочтительно выбран из связи,  $C_1$ - $C_6$ алкилена или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Более предпочтительно,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ), и, каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Наиболее предпочтительно, когда  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.

$R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно, образуют 5-6-членный гетероцикл



или 6-12-членный бицикл (например, ), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

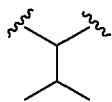
$R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно, образуют 5-6-членный гетероцикл

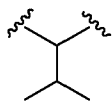


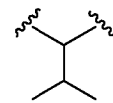
или 6-12-членный бицикл (например, ), которые

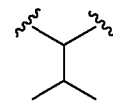
необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

$-T-R_D'$  может быть, без ограничений, независимо выбран в каждом случае из  $-C(O)-L_Y'-$ ,  $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$  или  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ , где  $L_Y'$ , каждый независимо, представляет собой  $L_S'$  и предпочтительно, каждый независимо, представляет собой  $C_1-$



$C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ . Предпочтительно,  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$  или  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ . Более предпочтительно,  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ . Наиболее предпочтительно, когда  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ , где  $L_Y'$ , предпочтительно, каждый независимо,



представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ .

$R_{NB}$  и  $R_C'$  представляют собой предпочтительно водород, и  $R_D'$  предпочтительно в каждом случае независимо выбран из  $R_E$ . Более предпочтительно  $R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила или  $C_2-C_6$ алкинила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_3-C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла; или  $C_3-C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-$



$C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила.

$R_A$  предпочтительно представляет собой галоген, гидроксигруппу, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфоно-, тиоксо-, циано-; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфоно-, тиоксо-, формила или циано-; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфоно-, тиоксо-, формила, циано-,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила; или  $-L_A-O-R_S$ ,  $-L_A-S-R_S$ ,  $-L_A-C(O)R_S$ ,  $-L_A-OC(O)R_S$ ,  $-L_A-C(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-S(O)R_S$ ,  $-L_A-SO_2R_S$ ,  $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-L_A-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-OS(O)-R_S$ ,  $-L_A-OS(O)_2-R_S$ ,  $-L_A-S(O)_2OR_S$ ,  $-L_A-S(O)OR_S$ ,  $-L_A-OC(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$  или  $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ , где  $L_A$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен,  $C_2$ - $C_6$ алкенилен или  $C_2$ - $C_6$ алкинилен.

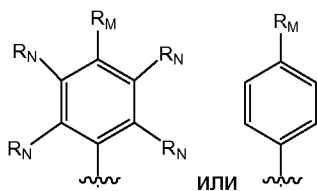
Более предпочтительно  $R_A$  представляет собой галоген, гидроксигруппу, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфоно-, тиоксо-, циано-; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфоно-, тиоксо-, формила или циано-; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфоно-, тиоксо-, формила, циано-,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила.

Наиболее предпочтительно, когда  $R_A$  представляет собой галоген, гидроксигруппу, меркаптогруппу, аминогруппу, карбоксигруппу, нитрогруппу, оксогруппу, фосфоноксигруппу, фосфогруппу, тиоксогруппу, цианогруппу; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формила или циано.

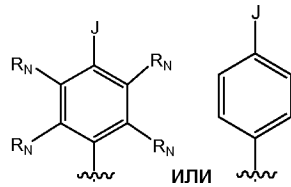
$L_S$ ,  $L_S'$  и  $L_S''$ , предпочтительно, каждый независимо, в каждом случае выбран из связи; или  $C_1$ - $C_6$ алкилена,  $C_2$ - $C_6$ алкенилена или  $C_2$ - $C_6$ алкинилена.

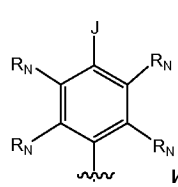
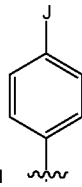
$A$  и  $B$  могут быть одинаковыми или различными. Подобным же образом,  $L_1$  и  $L_2$  могут быть одинаковыми или различными.

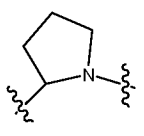
В одном варианте осуществления по данному аспекту  $A$  и  $B$ , каждый независимо, представляют собой фенил, и, каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;  $D$  представляет собой фенил и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , или замещен  $J$  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где  $J$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно  $J$  замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ , и  $J$  также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно  $D$

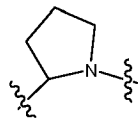


представляет собой  $\text{C}_6\text{H}_2(\text{R}_M)(\text{R}_N)_3$  или  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}_M)$ , где  $R_M$  и  $R_N$  имеют значения, указанные выше. Предпочтительно также, когда  $D$



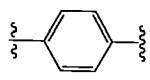
представляет собой  ИЛИ , где J и  $R_N$  имеют значения, указанные выше.  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ , где  $L_Y'$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$ ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ , и  $L_S''$ , предпочтительно, представляет собой связь.  $-T-R_D'$  также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ , или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ . Предпочтительно  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к

которым они присоединены, образуют , который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

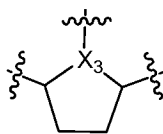


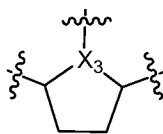
, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .

В другом варианте осуществления по данному аспекту А и В, каждый независимо, представляют собой фенил (например,

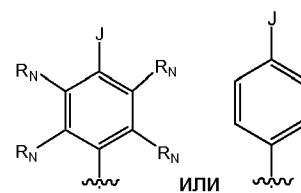


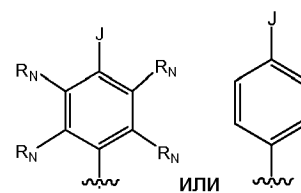
), и, каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$  (предпочтительно, А и В, каждый независимо, замещен, по меньшей мере, одним атомом галогена, таким как F).

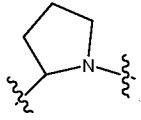


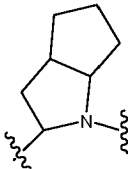
X представляет собой , где  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ , и X необязательно замещен одним

или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ . D представляет собой фенил, и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл, 6-12-членный бицикл, 10-15-членный трицикл или 13-15-членный карбоцикл/гетероцикл, и J необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно, J замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом, 3-6-членным гетероциклом, 6-12-членным бициклом или 7-12-членным карбоциклом/гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из (1) галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $-C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ , или (2) триметилсилила,  $-OR_S$ ,  $-SR_S$  или  $-C(O)R_S$ ; и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .

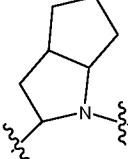


Предпочтительно D представляет собой  , где J определен выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, такой как F.  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ , где  $L_Y'$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$ ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ , и  $L_S''$  предпочтительно представляет собой связь.  $-T-R_D'$  также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ .  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо (например,

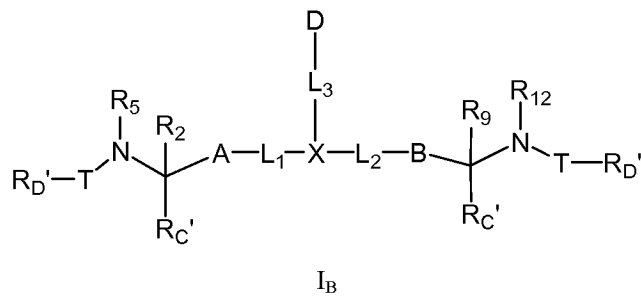


) или 6-12-членный бицикл (например, ) , которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ ; и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

5-6-членное гетероциклическое кольцо (например, ) или 6-

12-членный бицикл (например, ) , которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

В еще одном аспекте настоящее изобретение описывает соединения формулы I<sub>B</sub> и их фармацевтически приемлемые соли:



где

$R_{C'}$ , каждый независимо, выбран из  $R_C$ ;

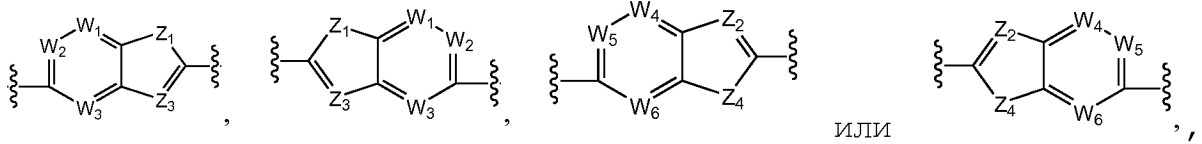
$R_{D'}$ , каждый независимо, выбран из  $R_D$ ;

$R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

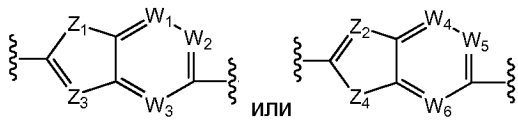
$A$ ,  $B$ ,  $D$ ,  $X$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ ,  $T$ ,  $R_A$ ,  $R_C$  и  $R_D$  имеют значения, указанные выше, в формуле I.

В данном аспекте  $A$  и  $B$  предпочтительно независимо выбраны из 8-12-членных бициклов, таких как

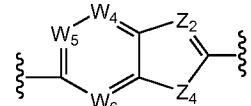
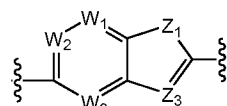


где  $Z_1$  в каждом случае независимо выбран из O, S, NH или  $\text{CH}_2$ ,  $Z_2$  в каждом случае независимо выбран из N или CH,  $Z_3$  в каждом случае независимо выбран из N или CH,  $Z_4$  в каждом случае независимо выбран из O, S, NH или  $\text{CH}_2$ , и  $W_1, W_2, W_3, W_4, W_5$  и  $W_6$ , каждый независимо, в каждом случае, выбраны из CH или N. А и В, каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

Боле предпочтительно А выбран из



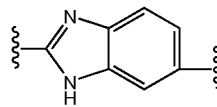
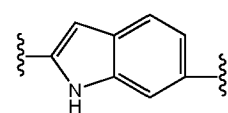
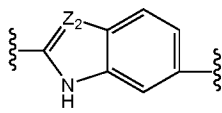
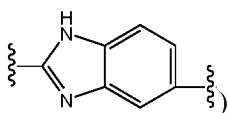
и необязательно замещен одним или

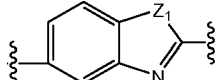


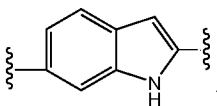
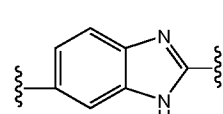
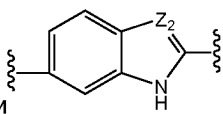
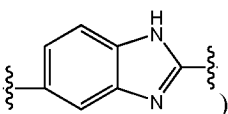
несколькими  $R_A$ ; В выбран из

необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где  $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6$  имеют значения, указанные выше, предпочтительно  $Z_3$  представляет собой N и  $Z_4$  представляет собой

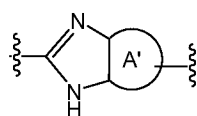
NH. Например, А может быть выбран из  (например,



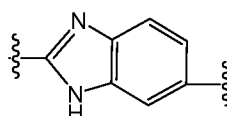
и В может быть выбран из  (например,



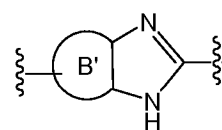
Предпочтительно также, когда А представляет собой



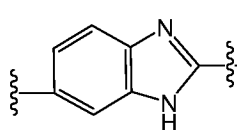
(например,



), и В представляет собой



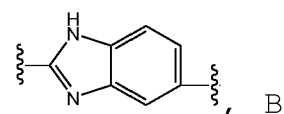
(например,



), где А' и В' независимо

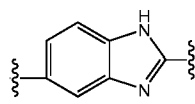
выбраны из С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>карбоцикла или 5-6-членного гетероцикла, и А и В независимо необязательно замещены одним или несколькими R<sub>А</sub>.

Более предпочтительно А представляет собой



В

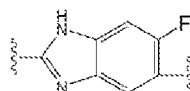
представляет собой



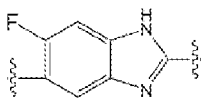
, и А и В замещены одним или

несколькими атомами галогена, такими как F или Cl. Когда А и/или В представляет собой галогензамещенный бензимидазол

(например, А представляет собой

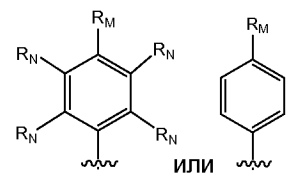


и В представляет

собой ) , соединения формулы I<sub>В</sub> могут обладать значительно улучшенными фармакокинетическими свойствами, а также улучшенной ингибирующей активностью в отношении некоторых мутантов ВГС генотипа 1а, в сравнении с теми же соединениями, но с незамещенным бензимидазолом.

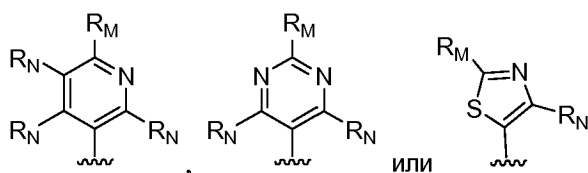
D предпочтительно выбран из С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>карбоцикла, 5-6-членного гетероцикла или 6-12-членных бициклов и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>А</sub>. D также может быть предпочтительно выбран из С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенила или С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкинила и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из R<sub>Л</sub>. Более предпочтительно D представляет собой С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членные бициклы и замещен одним или несколькими R<sub>М</sub>, где R<sub>М</sub> представляет собой галоген, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано или -L<sub>5</sub>-R<sub>Е</sub>. Предпочтительно также, когда D представляет собой фенил и

необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно D представляет собой фенил и замещен одним или несколькими  $R_M$ , где  $R_M$  имеет значения, указанные выше. Наиболее

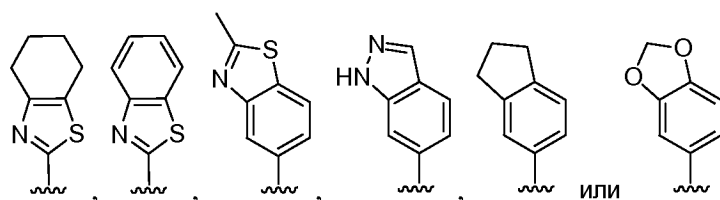


предпочтительно, когда D представляет собой  $\text{C}_6\text{H}_2(\text{R}_M)_2(\text{R}_N)_3$  или  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}_M)_2$ , где  $R_M$  имеет значения, указанные выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и предпочтительно представляет собой водород. Один или несколько  $R_N$  предпочтительно также могут быть галогеном, таким как F.

D предпочтительно представляет собой также пиридинил, пиримидинил или тиазолил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно D представляет собой пиридинил, пиримидинил или тиазолил и замещен одним или несколькими  $R_M$ . Наиболее предпочтительно, когда D представляет



собой  $\text{C}_5\text{H}_2(\text{R}_M)_1(\text{R}_N)_4$ ,  $\text{C}_4\text{H}_2(\text{R}_M)_1(\text{R}_N)_3$  или  $\text{C}_3\text{H}_2(\text{R}_M)_2(\text{R}_N)_1$ , где  $R_M$  имеет значения, указанные выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и предпочтительно представляет собой водород. Один или несколько  $R_N$  предпочтительно также могут быть галогеном, таким как F. D, предпочтительно, представляет собой также инданил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензо[d]тиазолил или индазолил и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно D представляет собой инданил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензо[d]тиазолил, индазолил или бензо[d][1,3]диоксол-5-ил и замещен одним или несколькими  $R_M$ . Наиболее предпочтительно, когда D представляет собой



и необязательно замещен одним или несколькими  $R_M$ .

Предпочтительно  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксиль,



меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил или циано; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила. Более предпочтительно,  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксид, меркапто, amino, карбокси; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino или карбокси. Наиболее предпочтительно, когда  $R_M$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino или карбокси.

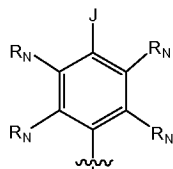
Предпочтительно также, когда  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо или циано; или  $R_M$  представляет собой  $-L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $R_E$  представляет собой  $-N(R_S R_{S'})$ ,  $-O-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_{S'})$ ,  $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ ,  $-N(R_S)SO_2R_{S'}$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-SR_S$  или  $-P(O)(OR_S)_2$ , где  $R_S$  и  $R_{S'}$  может быть, например, каждый, независимо выбранным в каждом случае из (1) водорода или (2)  $C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного в каждом случае одним или несколькими атомами галогена, гидроксид,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ алкилом или 3-6-членным гетероциклом; или  $R_M$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил или циано; или  $R_M$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный

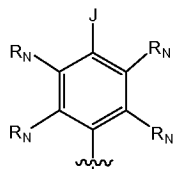
гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формилгруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилгруппы, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенилгруппы, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинилгруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкилгруппы, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенилгруппы, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинилгруппы, -C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>′). Более предпочтительно R<sub>M</sub> представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром, йод), гидроксигруппу, меркаптогруппу, аминогруппу, карбоксигруппу или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, метил, изопропил, трет-бутил), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, цианогруппы или карбоксигруппы. Например, R<sub>M</sub> представляет собой CF<sub>3</sub>, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH или -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Предпочтительно также, когда R<sub>M</sub> представляет собой -L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>, где L<sub>S</sub> представляет собой связь и R<sub>E</sub> представляет собой -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>′), -O-R<sub>S</sub>, -N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>′, -N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>′, -SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>, или -SR<sub>S</sub>. Например, когда L<sub>S</sub> представляет собой связь, R<sub>E</sub> представляет собой -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub> (например, -NMe<sub>2</sub>); -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub> (например, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>); -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) (например, -N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)); -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -O-Me, -O-Et, -O-изопропил, -O-трет-бутил, -O-н-гексил); -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил (например, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>); -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-пиперидин (например, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-1-пиперидил); -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)O-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -SO<sub>2</sub>Me); -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил (например, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>); или -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил (например, SCF<sub>3</sub>). Предпочтительно также, когда R<sub>M</sub> представляет собой -L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>, где L<sub>S</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен (например, -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) и R<sub>E</sub> представляет собой -O-R<sub>S</sub>, -C(O)OR<sub>S</sub>, -N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>′, или -P(O)(OR<sub>S</sub>)<sub>2</sub>. Например, R<sub>M</sub> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-O-R<sub>S</sub> (например, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OMe); -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-C(O)OR<sub>S</sub> (например, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)OMe); -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>′ (например, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NHC(O)OCH<sub>3</sub>); или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-P(O)(OR<sub>S</sub>)<sub>2</sub> (например, -CH<sub>2</sub>-P(O)(OEt)<sub>2</sub>). Также более предпочтительно, когда

$R_M$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $-C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_{S'})$ . Например,  $R_M$  представляет собой циклоалкил (например, циклопропил, 2,2-дихлор-1-метилциклопроп-1-ил, циклогексил), фенил, гетероциклил (например, морфолин-4-ил, 1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метоксикарбонилпиперазин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 3,5-диметилпиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, тетрагидропиран-4-ил, пиридинил, пиридин-3-ил, 6-(диметиламино)пиридин-3-ил). Наиболее предпочтительно, когда  $R_M$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина или карбокси (например, трет-бутил,  $CF_3$ ).

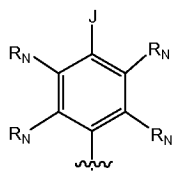
Более предпочтительно  $D$  представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и замещен  $J$  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где  $J$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно,  $J$  замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, где указанные  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_{S'})$ , и  $J$  также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно также, когда  $D$  представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл и замещен  $J$  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и  $J$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-

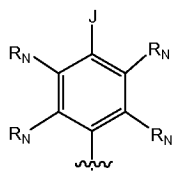
членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и, предпочтительно, J по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_{S'})$ . Предпочтительно также, когда D представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и J представляет собой 6-12-членный бицикл (например, 7-12-членный конденсированный, мостиковый или спиро бицикл, содержащий кольцевой атом азота, посредством которого J ковалентно присоединен к D) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно, D представляет собой фенил и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и, предпочтительно, J по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_{S'})$ . Наиболее предпочтительно, когда D

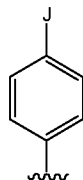


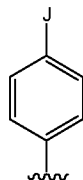
представляет собой , где каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, и J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и, предпочтительно, J по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые

необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ). Предпочтительно также, когда D

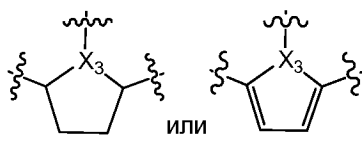


представляет собой , где каждый R<sub>N</sub> независимо выбран из R<sub>D</sub> и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, и J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл и замещен C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ), и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>. Предпочтительно



также, когда D представляет собой , и J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, и предпочтительно J по меньшей мере замещен C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ).

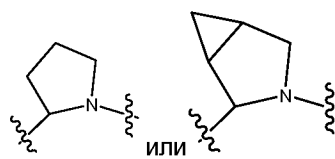
X предпочтительно представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членные бициклы (например,



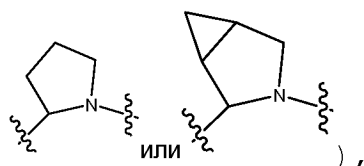
, где  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ ), и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ . Неограничивающие примеры X описаны здесь выше.

$L_1$  и  $L_2$  предпочтительно независимо представляют собой связь или  $C_1-C_6$ алкилен,  $L_3$  предпочтительно выбран из связи,  $C_1-C_6$ алкилена или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Более предпочтительно  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1-C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ), и, каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ . Наиболее предпочтительно, когда  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.

$R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно образуют 5-6-членный гетероцикл

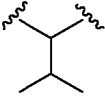


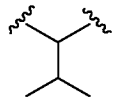
или 6-12-членный бицикл (например, ), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно, образуют 5-6-членный гетероцикл или 6-12-



членный бицикл (например, ), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

$-T-R_D'$  может быть, без ограничений, независимо выбран в каждом случае из  $-C(O)-L_Y'-R_D'$ ,  $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'--N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$  или  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ , где  $L_Y'$ , каждый независимо, представляет собой  $L_S'$  и предпочтительно каждый независимо,

представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или ) и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ . Предпочтительно  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$  или  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ . Более предпочтительно  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ . Наиболее предпочтительно, когда  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ , где  $L_Y'$  предпочтительно, каждый независимо, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или



) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ .

$R_C'$  представляет собой предпочтительно водород, и  $R_D'$  предпочтительно в каждом случае независимо выбран из  $R_E$ . Более предпочтительно  $R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_3$ - $C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила.

$R_A$  предпочтительно представляет собой галоген, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, циано; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,

гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила; или  $-L_A-O-R_S$ ,  $-L_A-S-R_S$ ,  $-L_A-C(O)R_S$ ,  $-L_A-OC(O)R_S$ ,  $-L_A-C(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-S(O)R_S$ ,  $-L_A-SO_2R_S$ ,  $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-L_A-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-OS(O)-R_S$ ,  $-L_A-OS(O)_2-R_S$ ,  $-L_A-S(O)_2OR_S$ ,  $-L_A-S(O)OR_S$ ,  $-L_A-OC(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$  или  $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ , где  $L_A$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен,  $C_2$ - $C_6$ алкенилен или  $C_2$ - $C_6$ алкинилен.

Более предпочтительно  $R_A$  представляет собой галоген, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила.

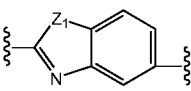
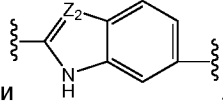
Наиболее предпочтительно, когда  $R_A$  представляет собой галоген, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано.

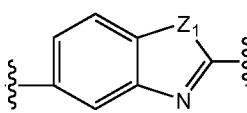
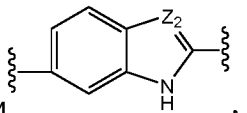


$L_S$ ,  $L_S'$  и  $L_S''$ , предпочтительно, каждый независимо, в каждом случае выбран из связи; или  $C_1$ - $C_6$ алкилена,  $C_2$ - $C_6$ алкенилена или  $C_2$ - $C_6$ алкинилена.

А и В могут быть одинаковыми или различными. Подобным же образом  $L_1$  и  $L_2$  могут быть одинаковыми или различными.

В одном варианте осуществления по данному аспекту А

представляет собой  или , и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ; В представляет собой

 или , и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ; и D представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-

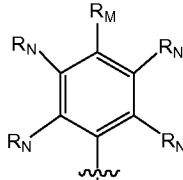
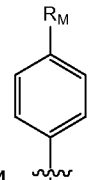
членный гетероцикл (например, фенил) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , или замещен J и необязательно замещен

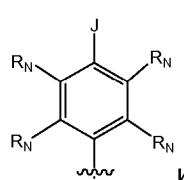
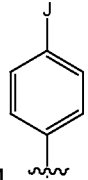
одним или несколькими  $R_A$ , где J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно

J замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто,

амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,

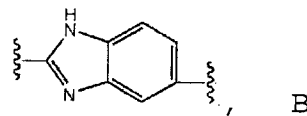
$C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ , и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно D

представляет собой  или , где  $R_M$  и  $R_N$  имеют значения, указанные выше. Предпочтительно также, когда D

представляет собой  или , где J и  $R_N$  имеют значения,

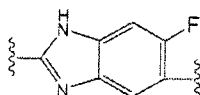
указанные выше,  $Z_1$  в каждом случае независимо выбран из O, S, NH или  $CH_2$ ; и  $Z_2$  в каждом случае независимо выбран из N или

CH. Предпочтительно А представляет собой

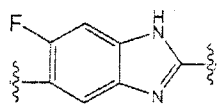


представляет собой и А и В замещены одним или несколькими атомами галогена, такими как F или Cl. Когда А и/или В представляет собой галогензамещенный бензимидазол (например, А

представляет собой

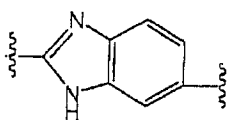


и В представляет собой

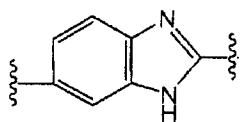


), соединения по данному варианту осуществления изобретения могут иметь значительно улучшенные фармакокинетические свойства, а также улучшенную ингибирующую активность в отношении некоторых мутантов ВГС генотипа 1a, в сравнении с теми же соединениями, но с незамещенным бензимидазолом.  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ , где  $L_Y'$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$ ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$  и  $L_S''$ , предпочтительно, представляет собой связь.  $-T-R_D'$  также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ .

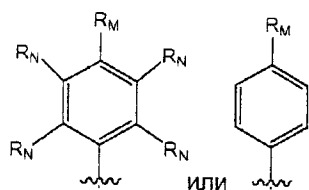
В другом варианте осуществления по данному аспекту А



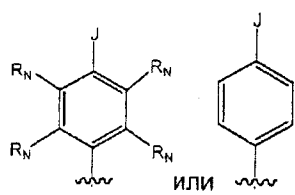
представляет собой и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  (например, галоген); В представляет собой



и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  (например, галоген); и D представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл (например, фенил), и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , или замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно J замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенил,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинил,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ , и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно D представляет собой

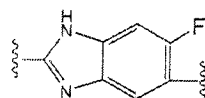


где  $R_M$  и  $R_N$  имеют значения, указанные выше. Предпочтительно также, когда D представляет собой



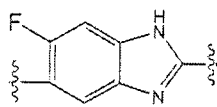
где J и  $R_N$  имеют значения, указанные выше. Когда A и/или B представляет собой галогензамещенный бензимидазол

(например, A представляет собой



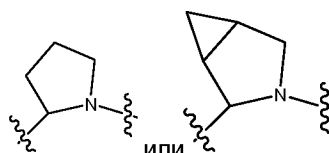
и B представляет

собой

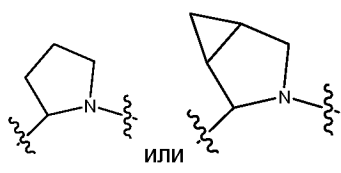


), соединения по данному варианту осуществления изобретения могут иметь значительно улучшенные фармакокинетические свойства, а также улучшенную ингибирующую

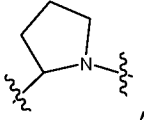
активность в отношении некоторых мутантов ВГС генотипа 1a, в сравнении с теми же соединениями, но с незамещенным бензимидазолом.  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ , где  $L_Y'$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$ ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ , и  $L_S''$ , предпочтительно, представляет собой связь.  $-T-R_D'$  также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ .  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно, образуют 5-6-членный гетероцикл

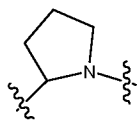


или 6-12-членный бицикл (например, ), который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно, образуют 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл



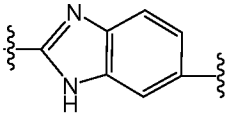
(например, ), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно,  $R_2$  и  $R_5$ , взятые

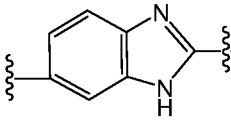
вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют , который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены,

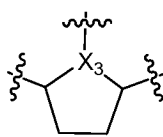


образуют , который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .

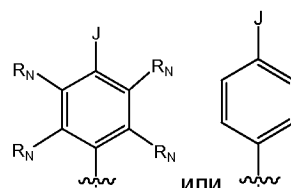
В еще другом варианте осуществления изобретения по данному

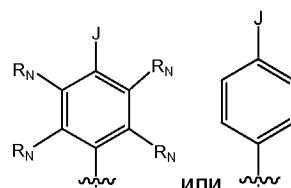
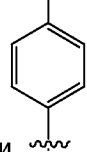
аспекту А представляет собой  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  (предпочтительно А замещен по меньшей мере одним атомом галогена, таким как F); В

представляет собой  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  (предпочтительно В замещен по меньшей мере одним атомом галогена, таким как F). Х представляет собой

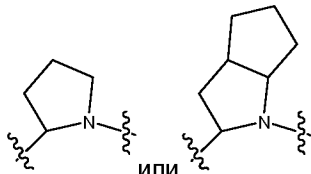


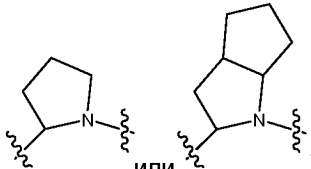
, где  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ , и Х необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ . D представляет собой фенил, и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . J представляет собой  $C_3-C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл, 6-12-членный бицикл, 10-15-членный трицикл или 13-15-членный карбоцикл/гетероцикл, и J необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно, J замещен  $C_3-C_6$ карбоциклом, 3-6-членным гетероциклом, 6-12-членным бициклом или 7-12-членным карбоциклом/гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из (1) галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфонокси-, фосфоно-, тиоксо-, формил-, циано-,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила,  $C_2-C_6$ галогеналкинила,  $-C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ , или (2) триметилсилила,  $-OR_S$ ,  $-S-R_S$  или  $-C(O)R_S$ ; и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .

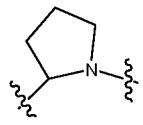


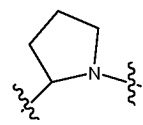
Предпочтительно D представляет собой  или , где J определен выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, такой

как F.  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ , где  $L_Y'$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$ ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$  и  $L_S''$ , предпочтительно представляет собой связь.  $-T-R_D'$  также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ .  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно, образуют 5-6-членный гетероцикл или 6-12-

членный бицикл (например, , ), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно образуют 5-6-членный гетероцикл или 6-12-

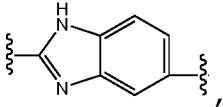
членный бицикл (например, , ), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно,  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они

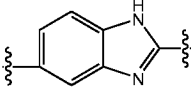
присоединены, образуют , который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к

которым они присоединены, образуют , который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .

В настоящем изобретении неожиданно было обнаружено, что

соединение в соответствии с данным аспектом по изобретению (предпочтительно соединение формулы I<sub>B</sub> или его фармацевтически

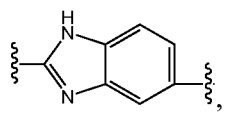
приемлемая соль, где А представляет собой , В

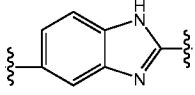
представляет собой , и А и В независимо необязательно

замещены одним или несколькими R<sub>A</sub>, таким как один или несколько галогенов) показало значительно улучшенную активность в отношении различных генотипов ВГС и вариантов. Например, когда проводили исследования в отношении репликонов ВГС различных генотипов на соответствующих клеточных линиях (в присутствии 5% FBS), и в сравнении с примером 37 в публикации патентной заявки США № 2010/0317568, значения EC<sub>50</sub> для соединений по примерам 3.48, 3.52, 4.38 и 5.1 были по меньшей мере приблизительно в 6 раз меньше, чем по примеру 37 в отношении генотипа 1a, по меньшей мере приблизительно в 3 раза меньше в отношении генотипа 3a, по меньшей мере приблизительно в 50 раз меньше в отношении генотипа 6a и значительно меньше в отношении генотипа 2a. Кроме того, когда проводили исследования в отношении репликонов ВГС генотипа 1a, содержащих некоторые мутации NS5A в анализах переходных процессов, и в сравнении с примером 37 в публикации патентной заявки США № 2010/0317568, значения EC<sub>50</sub> для соединений по примерам 3.48, 3.52, 4.38 и 5.1 были по меньшей мере приблизительно в 130 раз меньше, чем по примеру 37 в отношении варианта L31V, по меньшей мере приблизительно в 7500 раз меньше, чем в отношении варианта M28T, по меньшей мере приблизительно в 80 раз меньше, чем в отношении варианта M28V, по меньшей мере приблизительно в 500 раз меньше, чем в отношении варианта Q30E, по меньшей мере приблизительно в 300 раз меньше, чем в отношении варианта Q30R, по меньшей мере приблизительно в 800 раз меньше, чем в отношении варианта Y93C, по меньшей мере приблизительно в 1500 раз меньше, чем в отношении варианта Y93H, и значительно меньше, чем в отношении варианта Q30H. Подобным же образом, когда проводили исследования в отношении репликонов ВГС генотипа 1b, содержащих

некоторые мутации NS5A в анализах переходных процессов, и в сравнении с примером 37 в публикации патентной заявки США № 2010/0317568, значение  $EC_{50}$  для соединения по примеру 5.1 было по меньшей мере приблизительно в 10 раз меньше, чем по примеру 37 в отношении варианта Y93H.

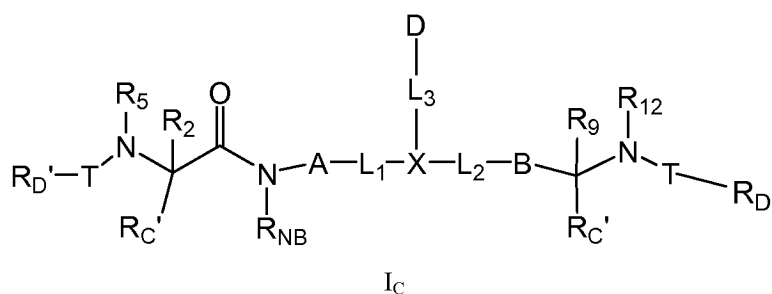
Соответственно, в настоящем изобретении описаны способы лечения инфекции ВГС различного генотипа или варианта. Способы включают введение соединения формулы I<sub>B</sub>, или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту, инфицированному ВГС генотипа 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a или 6a, или инфицированному одним из вариантов, описанных выше. Предпочтительно А представляет собой



В представляет собой , и А и В независимо необязательно замещены одним или несколькими R<sub>А</sub>, такими как один или несколько галогенов. Могут быть также использованы другие соединения, описанные в данном аспекте изобретения или варианте осуществления изобретения ниже, а также указанные в заголовке соединения по примерам, описанным выше. В одном варианте осуществления пациент, подвергаемый лечению, был инфицирован ВГС генотипа 1, такого как 1a. В другом варианте осуществления пациент, подвергаемый лечению, был инфицирован ВГС генотипа 2, такого как 2a. В еще другом варианте осуществления изобретения пациент, подвергаемый лечению, был инфицирован ВГС генотипа 3, такого как 3a. В другом варианте осуществления изобретения пациент, подвергаемый лечению, был инфицирован ВГС генотипа 4, такого как 4a. В последующем варианте осуществления изобретения пациент, подвергаемый лечению, был инфицирован ВГС генотипа 5, такого как 5a. В еще другом варианте осуществления изобретения пациент, подвергаемый лечению, был инфицирован ВГС генотипа 6, такого как 6a.

В еще другом аспекте настоящее изобретение далее описывает соединения формулы I<sub>C</sub> и их фармацевтически приемлемые соли





где

$R_{NB}$  представляет собой  $R_B$ ;

$R_C'$ , каждый независимо, выбран из  $R_C$ ;

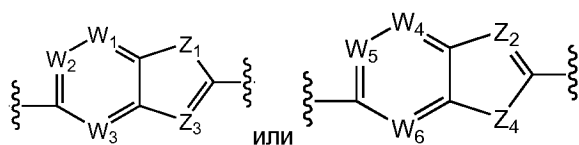
$R_D'$ , каждый независимо, выбран из  $R_D$ ;

$R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

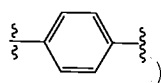
$A$ ,  $B$ ,  $D$ ,  $X$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ ,  $T$ ,  $R_A$ ,  $R_B$ ,  $R_C$  и  $R_D$  имеют значения, указанные выше, в формуле I.

В данном аспекте,  $A$ , предпочтительно, представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ; и  $B$  предпочтительно представляет собой 8-12-членный бицикл (такой как

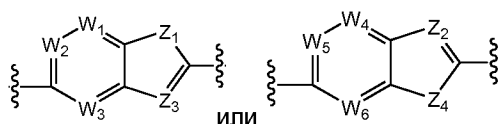


) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .  $Z_1$  представляет собой O, S, NH или  $CH_2$ ;  $Z_2$  представляет собой N или CH;  $Z_3$  представляет собой N или CH;  $Z_4$  представляет собой O, S, NH или  $CH_2$ ; и  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $W_3$ ,  $W_4$ ,  $W_5$  и  $W_6$ , каждый независимо, выбраны из CH или N.

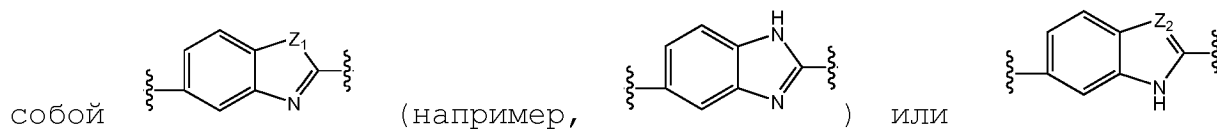
Более предпочтительно  $A$  представляет собой фенил



(например, ) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ; и  $B$  представляет собой

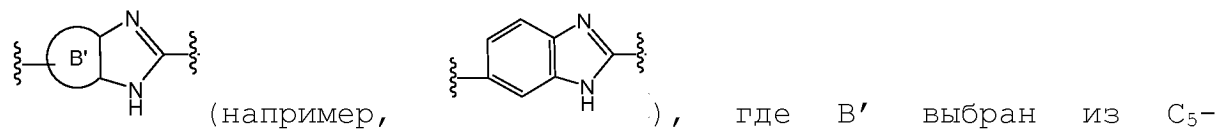


и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где  $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6$  имеют значения, указанные выше, предпочтительно  $Z_3$  представляет собой N, и  $Z_4$  представляет собой NH. Например, В может представлять

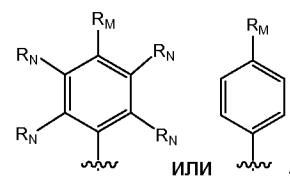


(например, или ) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .

Предпочтительно также, когда А представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл (например, фенил, такой как ) или 5-6-членный гетероцикл; и В представляет собой

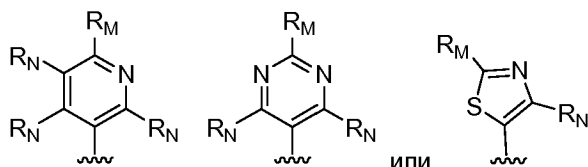


Д предпочтительно выбран из  $C_5$ - $C_6$ карбоцикла, 5-6-членного гетероцикла или 6-12-членных бициклов, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Д также может быть предпочтительно выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ . Более предпочтительно Д представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членные бициклы, и замещен одним или несколькими  $R_M$ , где  $R_M$  представляет собой галоген, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано или  $-L_S-R_E$ . Предпочтительно также, когда Д представляет собой фенил, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно, Д представляет собой фенил и замещен одним или несколькими  $R_M$ , где  $R_M$  имеет значения, указанные выше. Наиболее

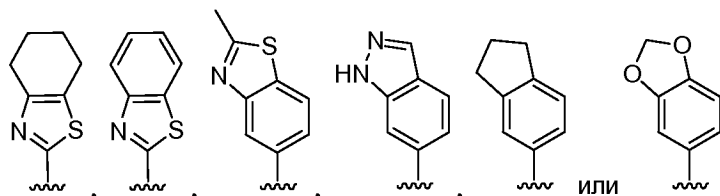


предпочтительно, когда D представляет собой  
 где R<sub>M</sub> имеет значения, указанные выше, и каждый R<sub>N</sub> независимо выбран из R<sub>D</sub> и предпочтительно представляет собой водород. Один или несколько R<sub>N</sub> предпочтительно также могут быть галогеном, таким как F.

D предпочтительно представляет собой также пиридинил, пиримидинил или тиазолил, необязательно замещенные одним или несколькими R<sub>A</sub>. Более предпочтительно D представляет собой пиридинил, пиримидинил или тиазолил и замещен одним или несколькими R<sub>M</sub>. Наиболее предпочтительно, когда D представляет



собой  
 ,  
 ,  
 или  
 ,  
 где R<sub>M</sub> имеет значения, указанные выше, и каждый R<sub>N</sub> независимо выбран из R<sub>D</sub> и предпочтительно представляет собой водород. Один или несколько R<sub>N</sub> предпочтительно также могут быть галогеном, таким как F. D предпочтительно представляет собой также инданил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензо[d]тиазолил или индазолил и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>. Более предпочтительно D представляет собой инданил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензо[d]тиазолил, индазолил или бензо[d][1,3]диоксол-5-ил и замещен одним или несколькими R<sub>M</sub>. Наиболее предпочтительно, когда D представляет собой



и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>M</sub>.

Предпочтительно R<sub>M</sub> представляет собой галоген, гидроксигруппу, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппу, фосфоно-, тиоксо-, циано-; или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил,

каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил или циано; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенил или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинил. Более предпочтительно,  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксид, меркапто, амино, карбокси; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино или карбокси. Наиболее предпочтительно, когда  $R_M$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино или карбокси.

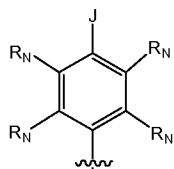
Предпочтительно также, когда  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо или циано; или  $R_M$  представляет собой  $-L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $R_E$  представляет собой  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-SR_S$  или  $-P(O)(OR_S)_2$ , где  $R_S$  и  $R_S'$  могут быть, например, каждый, независимо выбранными в каждом случае из (1) водорода или (2)  $C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного в каждом случае одним или несколькими атомами галогена, гидроксид,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ алкилом или 3-6-членным гетероциклом; или  $R_M$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил или циано; или  $R_M$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из

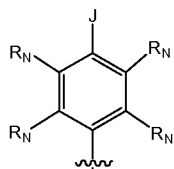
галогена, гидроксид, меркапто, амин, карбоксид, нитро, оксо, фосфонид, фосфоно, тиоксо, формил, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинил, -C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>') . Более предпочтительно, R<sub>M</sub> представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром, йод), гидроксид, меркапто, амин, карбоксид или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, метил, изопропил, трет-бутил), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амин, циано или карбоксид. Например, R<sub>M</sub> представляет собой CF<sub>3</sub>, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH или -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Предпочтительно также, когда R<sub>M</sub> представляет собой -L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>, где L<sub>S</sub> представляет собой связь и R<sub>E</sub> представляет собой -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -O-R<sub>S</sub>, -N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>', -N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>', -SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub> или -SR<sub>S</sub>. Например, когда L<sub>S</sub> представляет собой связь, R<sub>E</sub> представляет собой -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub> (например, -NMe<sub>2</sub>); -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub> (например -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>); -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) (например -N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)); -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -O-Me, -O-Et, -O-изопропил, -O-трет-бутил, -O-н-гексил); -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил (например, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>); -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-пиперидин (например, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-1-пиперидил); -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)O-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -SO<sub>2</sub>Me); -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил (например, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>); или -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил (например, SCF<sub>3</sub>). Предпочтительно также, когда R<sub>M</sub> представляет собой -L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>, где L<sub>S</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен (например, -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), и R<sub>E</sub> представляет собой -O-R<sub>S</sub>, -C(O)OR<sub>S</sub>, -N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>' или -P(O)(OR<sub>S</sub>)<sub>2</sub>. Например, R<sub>M</sub> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-O-R<sub>S</sub> (например, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OMe); -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-C(O)OR<sub>S</sub> (например, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)OMe); -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>' (например, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NHC(O)OCH<sub>3</sub>); или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-P(O)(OR<sub>S</sub>)<sub>2</sub> (например, -CH<sub>2</sub>-P(O)(OEt)<sub>2</sub>). Также более предпочтительно, когда R<sub>M</sub> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним

или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинил, -C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'). Например, R<sub>M</sub> представляет собой циклоалкил (например, циклопропил, 2,2-дихлор-1-метилциклопроп-1-ил, циклогексил), фенил, гетероцикл (например, морфолин-4-ил, 1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метоксикарбонилпиперазин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 3,5-диметилпиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, тетрагидропиран-4-ил, пиридинил, пиридин-3-ил, 6-(диметиламино)пиридин-3-ил). Наиболее предпочтительно, когда R<sub>M</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина или карбокси (например, трет-бутил, CF<sub>3</sub>).

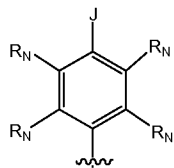
Более предпочтительно, D представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, где J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>. Предпочтительно, J замещен C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, где указанные C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинил, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>SA</sub>. Предпочтительно также, когда D представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, и J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, и, предпочтительно, J по меньшей мере замещен

$C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ . Предпочтительно также, когда D представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и J представляет собой 6-12-членный бицикл (например, 7-12-членный конденсированный, мостиковый или спиро бицикл, содержащий кольцевой атом азота, посредством которого J ковалентно присоединен к D) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно, D представляет собой фенил и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и, предпочтительно, J по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ . Наиболее предпочтительно, когда D

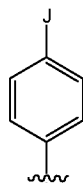


представляет собой , где каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, и J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и предпочтительно J по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто,

амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ). Предпочтительно также, когда D



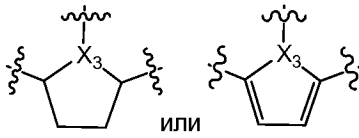
представляет собой , где каждый R<sub>N</sub> независимо выбран из R<sub>D</sub> и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, и J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл и замещен C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ), и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>. Предпочтительно



также, когда D представляет собой , и J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, и, предпочтительно, J по меньшей мере замещен C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ).

X предпочтительно представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членные бициклы (например,

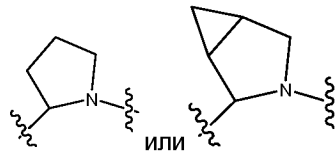




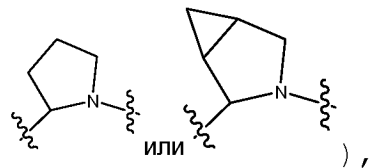
, где  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ ), и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ . Неограничивающие примеры X описаны здесь выше.

$L_1$  и  $L_2$ , предпочтительно, независимо представляют собой связь или  $C_1-C_6$ алкилен,  $L_3$ , предпочтительно, выбран из связи,  $C_1-C_6$ алкилена или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Более предпочтительно,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1-C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ), и, каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ . Наиболее предпочтительно, когда  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.  $L_1$  и  $L_2$  могут быть одинаковыми или различными.

$R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно, образуют 5-6-членный гетероцикл

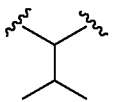


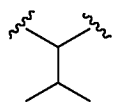
или 6-12-членный бицикл (например, ), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно, образуют 5-6-членный гетероцикл или 6-12-



членный бицикл (например, ), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

$-T-R_D'$  может быть, без ограничений, независимо, выбран в каждом случае из  $-C(O)-L_Y'-R_D'$ ,  $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$  или  $-N(R_B)C(O)-L_Y'--N(R_B)-L_S''-R_D'$ , где  $L_Y'$  каждый независимо, представляет собой  $L_S'$  и, предпочтительно, каждый независимо,

представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ . Предпочтительно  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$  или  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ . Более предпочтительно  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ . Наиболее предпочтительно, когда  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ , где  $L_Y'$  предпочтительно, каждый независимо, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или



) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ .

$R_{NB}$  и  $R_C'$  представляют собой предпочтительно водород, и  $R_D'$  предпочтительно в каждом случае независимо выбран из  $R_E$ . Более предпочтительно  $R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_3$ - $C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила.

$R_A$  предпочтительно представляет собой галоген, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,

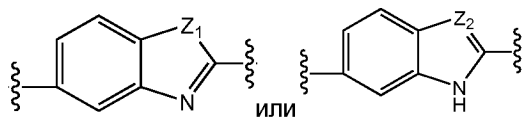
гидрокси, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила; или  $-L_A-O-R_S$ ,  $-L_A-S-R_S$ ,  $-L_A-C(O)R_S$ ,  $-L_A-OC(O)R_S$ ,  $-L_A-C(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-S(O)R_S$ ,  $-L_A-SO_2R_S$ ,  $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-L_A-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-OS(O)-R_S$ ,  $-L_A-OS(O)_2-R_S$ ,  $-L_A-S(O)_2OR_S$ ,  $-L_A-S(O)OR_S$ ,  $-L_A-OC(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$  или  $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ , где  $L_A$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен,  $C_2$ - $C_6$ алкенилен или  $C_2$ - $C_6$ алкинилен.

Более предпочтительно  $R_A$  представляет собой галоген, гидрокси, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила.

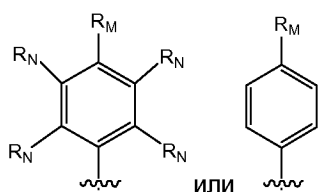
Наиболее предпочтительно, когда  $R_A$  представляет собой галоген, гидрокси, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано.

$L_S$ ,  $L_S'$  и  $L_S''$  предпочтительно, каждый независимо, в каждом случае выбран из связи; или  $C_1$ - $C_6$ алкилена,  $C_2$ - $C_6$ алкенилена или  $C_2$ - $C_6$ алкинилена.

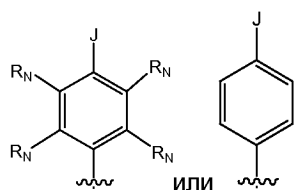
В одном варианте осуществления по данному аспекту А представляет собой фенил, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ; и В представляет собой



и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где  $Z_1$  представляет собой O, S, NH или  $CH_2$ ; и  $Z_2$  представляет собой N или CH. D представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл (например, фенил), и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , или замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно J замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ , и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно D

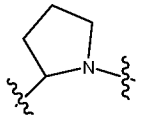


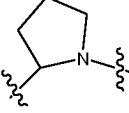
представляет собой значения, указанные выше. Предпочтительно также, когда D

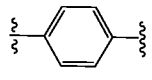


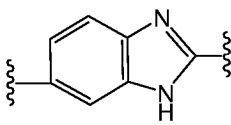
представляет собой значения, указанные выше.  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1$ -

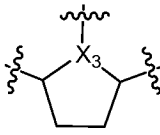
$C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ , где  $L_Y'$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$ ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$  и  $L_S''$ , предпочтительно, представляет собой связь.  $-T-R_D'$  также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ , или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ . Предпочтительно  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к

которым они присоединены, образуют , который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

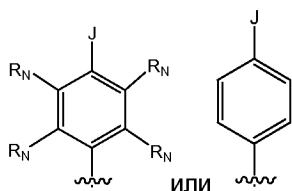
, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .


В другом варианте осуществления по данному аспекту А представляет собой фенил (например, ) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  (предпочтительно, А замещен по меньшей мере одним атомом галогена, таким как F); и В

представляет собой  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  (предпочтительно В замещен по меньшей мере одним атомом галогена, таким как F). X представляет собой

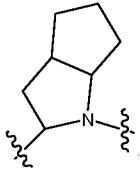
, где  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ , и X необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ . D представляет собой фенил, и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . J представляет собой  $C_3-$

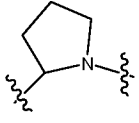
$C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл, 6-12-членный бицикл, 10-15-членный трицикл или 13-15-членный карбоцикл/гетероцикл, и J необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно J замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом, 3-6-членным гетероциклом, 6-12-членным бициклом или 7-12-членным карбоциклом/гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из (1) галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфоно-, тиоксо-, формил-, циано-,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $-C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ , или (2) триметилсилила,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$  или  $-C(O)R_S$ ; и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно D представляет собой

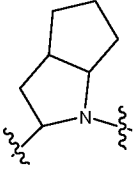


или , где J определен выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, такой как F.  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ , где  $L_Y'$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$ ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$  и  $L_S''$ , предпочтительно, представляет собой связь.  $-T-R_D'$  также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ . Предпочтительно  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное

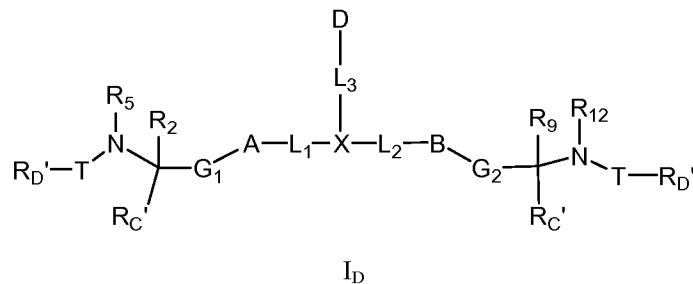
гетероциклическое кольцо (например, ) или 6-12-членный

бицикл (например, ) , который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо

(например, ) или 6-12-членный бицикл (например,

) , которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

В еще другом аспекте настоящее изобретение описывает соединения формулы  $I_D$  и их фармацевтически приемлемые соли.



где

$G_1$  и  $G_2$ , каждый независимо, выбраны из  $C_5$ - $C_6$ карбоцикла или 5-6-членного гетероцикла, и, каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_C'$ , каждый независимо, выбран из  $R_C$ ;

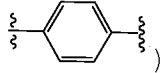
$R_D'$ , каждый независимо, выбран из  $R_D$ ;

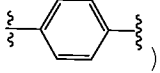
$R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

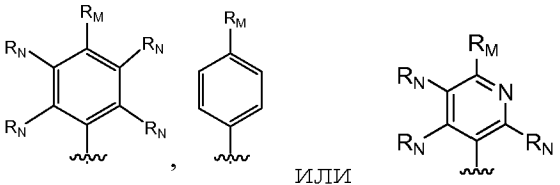
$A$ ,  $B$ ,  $D$ ,  $X$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ ,  $T$ ,  $R_A$ ,  $R_C$  и  $R_D$  имеют значения, указанные выше, в формуле I.

В данном аспекте А и В предпочтительно независимо выбраны из  $C_5$ - $C_6$ карбоцикла или 5-6-членного гетероцикла, и, каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно по меньшей мере один из А и В

представляет собой фенил (например, ) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Наиболее предпочтительно, когда оба А и В, каждый независимо, представляют собой фенил

(например, ) , и, каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

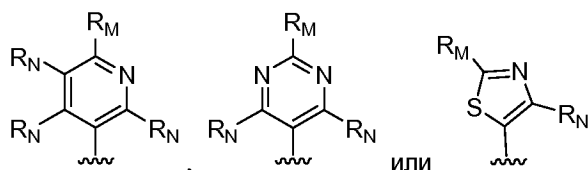
Д предпочтительно выбран из  $C_5$ - $C_6$ карбоцикла, 5-6-членного гетероцикла или 8-12-членных бициклов, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Д также может быть, предпочтительно, выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ . Более предпочтительно, Д представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членные бициклы, и замещен одним или несколькими  $R_M$ , где  $R_M$  представляет собой галоген, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано или  $-L_S-R_E$ . Предпочтительно также, когда Д представляет собой фенил, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно, Д представляет собой фенил, и замещен одним или несколькими  $R_M$ , где  $R_M$  имеет значения, указанные выше. Наиболее предпочтительно, когда Д представляет собой

 , где  $R_M$  имеет значения, указанные выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и предпочтительно представляет собой водород. Один или несколько  $R_N$  предпочтительно также может быть галогеном, таким как F.

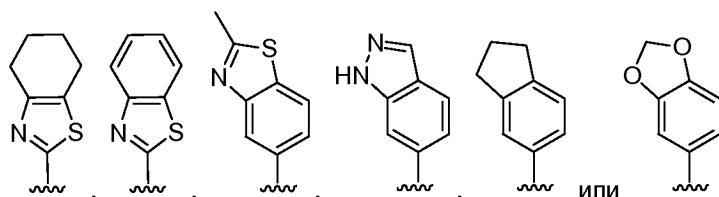
Д предпочтительно представляет собой также пиридинил, пиримидинил или тиазолил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно Д представляет собой



пиридинил, пиримидинил или тиазолил, и замещен одним или несколькими  $R_M$ . Наиболее предпочтительно, когда D представляет



собой , или , где  $R_M$  имеет значения, указанные выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и, предпочтительно, представляет собой водород. Один или несколько  $R_N$  предпочтительно также может быть галогеном, таким как F. D предпочтительно представляет собой также инданил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензо[d]тиазолил или индазолил, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно, D представляет собой инданил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензо[d]тиазолил, индазолил или бензо[d][1,3]диоксол-5-ил и замещен одним или несколькими  $R_M$ . Наиболее предпочтительно, когда D представляет собой



и необязательно замещен одним или несколькими  $R_M$ .

Предпочтительно  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксигруппу, меркаптогруппу, аминогруппу, карбоксигруппу, нитрогруппу, оксогруппу, фосфоноксигруппу, фосфогруппу, тиоксогруппу, цианогруппу; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формила или циано; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфогруппы, тиоксогруппы, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила. Более предпочтительно  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксигруппу,

меркапто, amino, карбокси; или  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino или карбокси. Наиболее предпочтительно, когда  $R_M$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino или карбокси.

Предпочтительно также, когда  $R_M$  представляет собой галоген, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо или циано; или  $R_M$  представляет собой  $-L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $R_E$  представляет собой  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-SR_S$  или  $-P(O)(OR_S)_2$ , где  $R_S$  и  $R_S'$  могут быть, например, каждый независимо, выбранными в каждом случае из (1) водорода или (2)  $C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного в каждом случае одним или несколькими атомами галогена, гидроксид,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ алкилом или 3-6-членным гетероциклом; или  $R_M$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил или циано; или  $R_M$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $-C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ . Более предпочтительно  $R_M$  представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром, йод), гидроксид, меркапто, amino, карбокси или  $C_1$ - $C_6$ алкил (например, метил, изопропил, трет-бутил),  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, циано или карбокси. Например,  $R_M$  представляет собой  $CF_3$ ,  $-C(CF_3)_2-OH$ , -

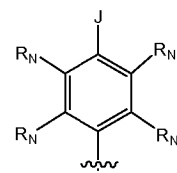
$C(CH_3)_2-CN$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2OH$  или  $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$ . Предпочтительно также, когда  $R_M$  представляет собой  $-L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой связь, и  $R_E$  представляет собой  $-N(R_S R_{S'})$ ,  $-O-R_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ ,  $-N(R_S)SO_2R_{S'}$ ,  $-SO_2R_S$  или  $-SR_S$ . Например, когда  $L_S$  представляет собой связь,  $R_E$  представляет собой  $-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  (например,  $-NMe_2$ );  $-N(C_1-C_6\text{алкилен-О-}C_1-C_6\text{алкил})_2$  (например  $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ );  $-N(C_1-C_6\text{алкил})(C_1-C_6\text{алкилен-О-}C_1-C_6\text{алкил})$  (например  $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ );  $-O-C_1-C_6\text{алкил}$  (например,  $-O-Me$ ,  $-O-Et$ ,  $-O$ -изопропил,  $-O$ -трет-бутил,  $-O$ -н-гексил);  $-O-C_1-C_6\text{галогеналкил}$  (например,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ );  $-O-C_1-C_6\text{алкилен-пиперидин}$  (например,  $-O-CH_2CH_2-1$ -пиперидил);  $-N(C_1-C_6\text{алкил})C(O)OC_1-C_6\text{алкил}$  (например,  $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$ ),  $-N(C_1-C_6\text{алкил})SO_2C_1-C_6\text{алкил}$  (например,  $-N(CH_3)SO_2CH_3$ );  $-SO_2C_1-C_6\text{алкил}$  (например,  $-SO_2Me$ );  $-SO_2C_1-C_6\text{галогеналкил}$  (например,  $-SO_2CF_3$ ); или  $-S-C_1-C_6\text{галогеналкил}$  (например,  $SCF_3$ ).

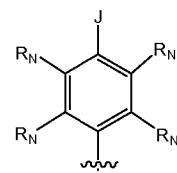
Предпочтительно также, когда  $R_M$  представляет собой  $-L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой  $C_1-C_6\text{алкилен}$  (например,  $-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ) и  $R_E$  представляет собой  $-O-R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$  или  $-P(O)(OR_S)_2$ . Например,  $R_M$  представляет собой  $-C_1-C_6\text{алкилен-О-}R_S$  (например,  $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$ );  $-C_1-C_6\text{алкилен-}C(O)OR_S$  (например,  $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$ );  $-C_1-C_6\text{алкилен-}N(R_S)C(O)OR_{S'}$  (например,  $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$ ); или  $-C_1-C_6\text{алкилен-}P(O)(OR_S)_2$  (например,  $-CH_2-P(O)(OEt)_2$ ). Также более предпочтительно, когда  $R_M$  представляет собой  $C_3-C_6\text{карбоцикл}$  или  $3-6\text{-членный гетероцикл}$ , каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфоно-, тиоксо-, формила, циано-,  $C_1-C_6\text{алкила}$ ,  $C_2-C_6\text{алкенила}$ ,  $C_2-C_6\text{алкинила}$ ,  $C_1-C_6\text{галогеналкила}$ ,  $C_2-C_6\text{галогеналкенила}$ ,  $C_2-C_6\text{галогеналкинила}$ ,  $-C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_{S'})$ . Например,  $R_M$  представляет собой циклоалкил (например, циклопропил, 2,2-дихлор-1-метилциклопроп-1-ил, циклогексил), фенил, гетероциклил (например, морфолин-4-ил, 1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метоксикарбонилпиперазин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 3,5-диметилпиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил,

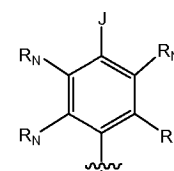
тетрагидропиран-4-ил, пиридинил, пиридин-3-ил, 6-(диметиламино)пиридин-3-ил). Наиболее предпочтительно, когда  $R_M$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино или карбокси (например, трет-бутил,  $CF_3$ ).

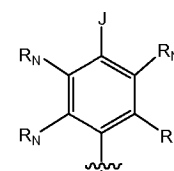
Более предпочтительно D представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно J замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, где указанные  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфо-, тиоксо-, формил-, циано-,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ , и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно также, когда D представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и предпочтительно J по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфо-, тиоксо-, формил-, циано-,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ . Предпочтительно также, когда D представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл или 5-6-членный гетероцикл и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и J представляет собой 6-12-членный бицикл (например, 7-12-членный конденсированный, мостиковый или спиро бицикл, содержащие

кольцевой атом азота, посредством которого J ковалентно присоединен к D) и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Более предпочтительно, D представляет собой фенил и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и предпочтительно J по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ .

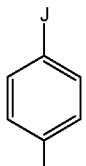



Наиболее предпочтительно, когда D представляет собой , где каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и предпочтительно представляет собой водород или галоген, и J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и предпочтительно J по меньшей мере замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ .



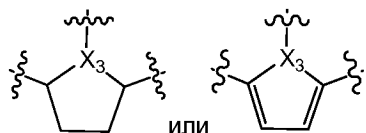
Предпочтительно также, когда D представляет собой , где каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и, предпочтительно, представляет собой водород или галоген, и J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл и замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые

необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинил, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ), и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>. Предпочтительно также, когда



D представляет собой  и J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, и предпочтительно J по меньшей мере замещен C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинил, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ).

X предпочтительно представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл или 6-12-членные бициклы (например,

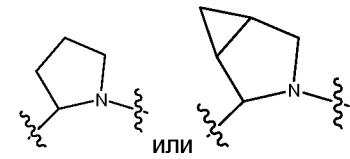


, где X<sub>3</sub> представляет собой N и непосредственно связан с -L<sub>3</sub>-D), и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub> или R<sub>F</sub>. Неограничивающие примеры X описаны здесь выше.

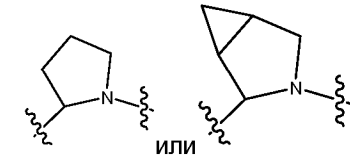
L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub> предпочтительно независимо представляют собой связь или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен, L<sub>3</sub> предпочтительно выбран из связи, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен или -C(O)-, и L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> и L<sub>3</sub>, каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими R<sub>L</sub>. Более предпочтительно L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> и L<sub>3</sub>, каждый независимо, представляют собой связь или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен (например, -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), и, каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими

$R_L$ . Наиболее предпочтительно, когда  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.

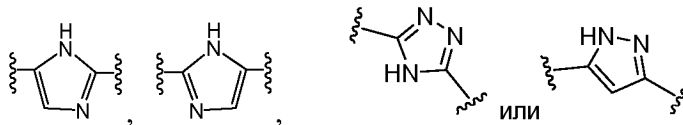
$R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно, образуют 5-6-членный гетероцикл

или 6-12-членный бицикл (например, , ), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

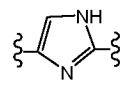
$R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, предпочтительно, образуют 5-6-членный гетероцикл

или 6-12-членный бицикл (например, , ), которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

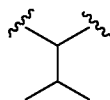
$G_1$  и  $G_2$ , предпочтительно, каждый независимо, выбраны из

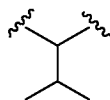
, и, каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$  (например, один или несколько атомов хлора или брома). Более предпочтительно,

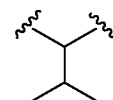
$G_1$  представляет собой  (включая любой его таутомер), и  $G_2$

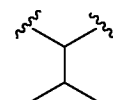
представляет собой  (включая любой его таутомер), и каждый  $G_1$  и  $G_2$  независимо необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$  (например, один или несколько атомов хлора или брома).

$-T-R_D'$  может быть, без ограничений, независимо, выбран в каждом случае из  $-C(O)-L_Y'-$ ,  $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'--N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$  или  $-N(R_B)C(O)-L_Y'--N(R_B)-L_S''-R_D'$ , где  $L_Y'$  каждый независимо, представляет собой  $L_S'$  и, предпочтительно, каждый независимо, представляет собой  $C_1-$



$C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ . Предпочтительно,  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$  или  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ . Более предпочтительно,  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ . Наиболее предпочтительно, когда  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$  или  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ , где  $L_Y'$ , предпочтительно, каждый независимо,



представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$  или ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ .

$R_C'$  представляет собой предпочтительно водород, и  $R_D'$ , предпочтительно, в каждом случае независимо выбран из  $R_E$ . Более предпочтительно  $R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила или  $C_2-C_6$ алкинила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_3-C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла; или  $C_3-C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила или  $C_2-C_6$ галогеналкинила.

$R_A$  предпочтительно представляет собой галоген, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, циано; или  $C_1-C_6$ алкил,  $C_2-C_6$ алкенил или  $C_2-C_6$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,



гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано; или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила; или -L<sub>A</sub>-O-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OC(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ), -L<sub>A</sub>-S(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>' , -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>''), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>' , -L<sub>A</sub>-SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>''), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>''), -L<sub>A</sub>-OS(O)-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OS(O)<sub>2</sub>-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S(O)<sub>2</sub>OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OC(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>' , -L<sub>A</sub>-OC(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)S(O)-R<sub>S</sub>' , -L<sub>A</sub>-S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ) или -L<sub>A</sub>-C(O)N(R<sub>S</sub>)C(O)-R<sub>S</sub>' , где L<sub>A</sub> представляет собой связь, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенилен или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинилен.

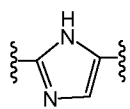
Более предпочтительно R<sub>A</sub> представляет собой галоген, гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано; или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано; или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила.

Наиболее предпочтительно, когда R<sub>A</sub> представляет собой галоген, гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано; или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано.

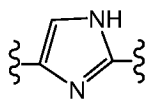
$L_S$ ,  $L_S'$  и  $L_S''$  предпочтительно, каждый независимо, в каждом случае выбран из связи; или  $C_1$ - $C_6$ алкилена,  $C_2$ - $C_6$ алкенилена или  $C_2$ - $C_6$ алкинилена.

А и В могут быть одинаковыми или различными. Подобным же образом,  $L_1$  и  $L_2$  могут быть одинаковыми или различными.

В одном варианте осуществления по данному аспекту, А и В, каждый независимо, представляют собой фенил, и, каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ; D представляет собой фенил, и независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , или замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл или 6-12-членный бицикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно J замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, который необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркапто-, амино-, карбокси-, нитро-, оксо-, фосфоноксигруппы, фосфоно-, тиоксо-, формил-, циано-,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ , и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ; и  $G_1$  представляет собой

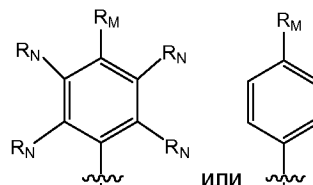


,  $G_2$  представляет собой



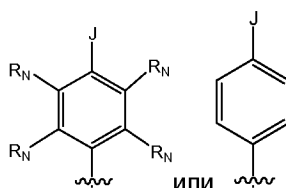
, и каждый  $G_1$  и  $G_2$

независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  (например, один или несколько атомов хлора или брома).



Предпочтительно D представляет собой

$R_N$  имеют значения, указанные выше. Предпочтительно также, когда



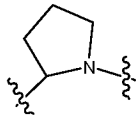
D представляет собой

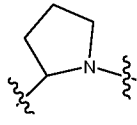
или



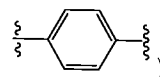
, где J и  $R_N$  имеют значения, указанные выше.  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой

связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.  $-T-R_{D'}$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}-R_{D'}$  или  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}-R_{D'}$ , где  $L_{Y'}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$ ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ , и  $L_{S''}$ , предпочтительно, представляет собой связь.  $-T-R_{D'}$  также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}-R_{D'}$ ,  $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}-R_{D'}$ ,  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}-R_{D'}$  или  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-R_{D'}$ . Предпочтительно  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к

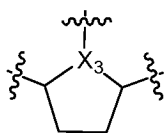
которым они присоединены, образуют , который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые

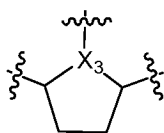
вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют , который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .

В другом варианте осуществления по данному аспекту А и В, каждый независимо, представляют собой фенил (например,

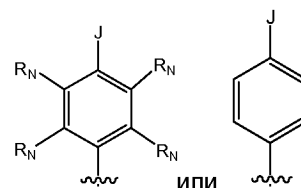


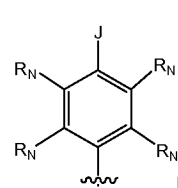
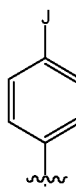
), и, каждый независимо, необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  (предпочтительно, А и В, каждый независимо, замещен по меньшей мере одним атомом галогена, таким как F). X

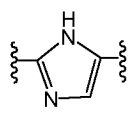


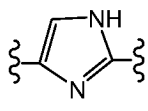
представляет собой , где  $X_3$  представляет собой N и непосредственно связан с  $-L_3-D$ , и X необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ . D представляет собой фенил, и замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . J представляет собой  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл, 3-6-членный гетероцикл, 6-12-членный бицикл, 10-15-членный трицикл или 13-15-членный карбоцикл/гетероцикл, и J необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ . Предпочтительно J замещен  $C_3$ - $C_6$ карбоциклом, 3-6-

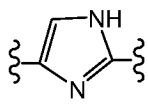
членным гетероциклом, 6-12-членным бициклом или 7-12-членным карбоциклом/гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из (1) галогена, гидроксигруппы, меркапто-, аминогруппы, карбоксигруппы, нитро-, оксо-, фосфонокси-, фосфоно-, тиоксо-, формил-, циано-,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $-C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_{S'})$ , или (2) триметилсилила,  $-OR_S$ ,  $-SR_S$  или  $-C(O)R_S$ ; и J также может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .



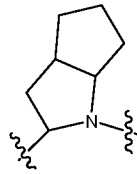
Предпочтительно D представляет собой  или , где J определен выше, и каждый  $R_N$  независимо выбран из  $R_D$  и предпочтительно представляет собой водород или галоген, такой

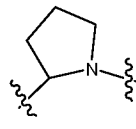
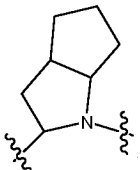
как F.  $G_1$  представляет собой ,  $G_2$  представляет собой



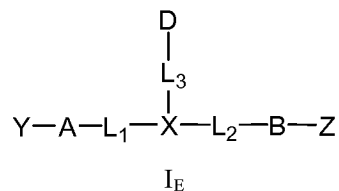
, и каждый  $G_1$  и  $G_2$  независимо необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  (например, один или несколько атомов хлора или брома).  $L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, представляют собой связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен, и  $L_3$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен или  $-C(O)-$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_L$ . Предпочтительно  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой связь.  $-T-R_D'$  в каждом случае независимо выбран из  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}-R_D'$  или  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}-R_D'$ , где  $L_{Y'}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен (например,  $-CH_2-$ ) и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $R_L$ , и  $L_{S''}$  предпочтительно представляет собой связь.  $-T-R_D'$  также может быть, без ограничений, выбран из  $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}-R_D'$ ,  $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}-R_D'$ ,  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}-R_D'$  или  $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-R_D'$ . Предпочтительно  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное

гетероциклическое кольцо (например, ) или 6-12-членный

бицикл (например, ) , который необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>; R<sub>9</sub> и R<sub>12</sub>, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо

(например, ) или 6-12-членный бицикл (например, ) , который необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>.

В другом аспекте настоящее изобретение описывает соединения, имеющие формулу I<sub>B</sub> и их фармацевтически приемлемые соли,



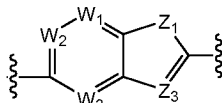
где

X представляет собой 4-8-членный гетероцикл, и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>;

L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub>, каждый независимо, выбраны из связи или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилена, который необязательно независимо замещен в каждом случае один или несколькими атомами галогена, гидроксигруппой, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкилом;

L<sub>3</sub> представляет собой связь или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен;

A и B, каждый независимо, представляют собой фенил,

пиридинил, тиазолил или , где Z<sub>1</sub> в каждом случае

независимо выбран из O, S, NH или CH<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> в каждом случае независимо выбран из N или CH, и W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> и W<sub>3</sub>, каждый независимо, в каждом случае, выбраны из CH или N; A и B, каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими R<sub>A</sub>.

D представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>карбоцикл или 5-12-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R<sub>M</sub>;

Y представляет собой -T'-C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>D</sub>;

Z представляет собой -T'-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-T-R<sub>D</sub>;

R<sub>1</sub> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил или 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл, каждый указанный 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

R<sub>2</sub> и R<sub>5</sub>, каждый независимо, представляют собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, или 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл, каждый указанный 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила; или R<sub>2</sub> и R<sub>5</sub>, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub> (например, 1, 2, 3 или 4 R<sub>A</sub>);

R<sub>8</sub> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, или 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл, каждый указанный 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

R<sub>9</sub> и R<sub>12</sub>, каждый независимо, представляют собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил или 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл, каждый указанный 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,

$C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-O-C_1-C_6$ алкила или  $-O-C_1-C_6$ галогеналкила; или  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$  (например, 1, 2, 3 или 4  $R_A$ );

$T$  в каждом случае независимо выбран из связи или  $-C(O)-L_S'$ ;

$T'$  в каждом случае независимо выбран из связи,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$  или 3-12-членного гетероцикла, где указанный 3-12-членный гетероцикл в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_D$ , каждый, в каждом случае независимо выбран из водорода или  $R_A$ ;

$R_A$  в каждом случае независимо выбран из галогена, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано или  $-L_S-R_E$ ;

$R_B$  и  $R_B'$ , каждый независимо, в каждом случае, выбраны из водорода; или  $C_1$ - $C_6$ алкила, который необязательно независимо замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; где каждый 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в  $R_B$  или  $R_B'$  в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-O-C_1-C_6$ алкила или  $-O-C_1-C_6$ галогеналкила;

$R_E$  в каждом случае независимо выбран из  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-OS(O)-R_S$ ,  $-OS(O)_2-R_S$ ,  $-S(O)_2OR_S$ ,  $-S(O)OR_S$ ,  $-OC(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-S(O)N(R_S R_S')$ ,  $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$  или  $=C(R_S R_S')$ ; или  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано; или  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикла или 3-

12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила;

R<sub>L</sub> в каждом случае независимо выбран из галогена, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, циано, -O-R<sub>S</sub>, -S-R<sub>S</sub>, -C(O)R<sub>S</sub>, -OC(O)R<sub>S</sub>, -C(O)OR<sub>S</sub>, -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ), -S(O)R<sub>S</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>, -C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ) или -N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>' ; или C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикла или 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила;

L<sub>S</sub> в каждом случае независимо выбран из связи; или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилена, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенилена или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинилена, каждый независимо, необязательно замещенный галогеном;

L<sub>S</sub>' в каждом случае независимо выбран из связи; или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилена, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенилена или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинилена, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими R<sub>L</sub>;

R<sub>S</sub>, R<sub>S</sub>' и R<sub>S</sub>'', каждый независимо, в каждом случае, выбраны из водорода; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила или 3-12-членного карбоцикла или гетероцикла; или 3-12-членного карбоцикла или гетероцикла; где каждый 3-12-членный карбоцикл или гетероцикл в R<sub>S</sub>, R<sub>S</sub>' или R<sub>S</sub>'' в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-



$C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила;

$R_M$  в каждом случае независимо выбран из

галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфонокси-, фосфоно-, тиоксо-, циано-,  $SF_5$ -,  $-N(R_S R_S')$ -,  $-O-R_S$ -,  $-OC(O)R_S$ -,  $-OC(O)OR_S$ -,  $-OC(O)N(R_S R_S')$ -,  $-C(O)R_S$ -,  $-C(O)OR_S$ -,  $-C(O)N(R_S R_S')$ -,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ -,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ -,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ -,  $-S(O)R_S$ -,  $-SO_2R_S$ -,  $-S(O)N(R_S R_S')$ -,  $-SR_S$ -,  $-Si(R_S)_3$  или  $-P(O)(OR_S)_2$ ;

$C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфонокси-, фосфоно-, тиоксо-, формил-, циано-,  $-N(R_S R_S')$ -,  $-O-R_S$ -,  $-OC(O)R_S$ -,  $-OC(O)OR_S$ -,  $-OC(O)N(R_S R_S')$ -,  $-C(O)R_S$ -,  $-C(O)OR_S$ -,  $-C(O)N(R_S R_S')$ -,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ -,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ -,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ -,  $-S(O)R_S$ -,  $-SO_2R_S$ -,  $-S(O)N(R_S R_S')$ -,  $-SR_S$  или  $-P(O)(OR_S)_2$ ; или

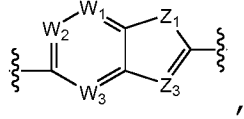
$G_2$ , где  $G_2$  представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими  $R_{G_2}$ , и каждый  $R_{G_2}$  независимо выбран из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфонокси-, фосфоно-, тиоксо-, формил-, циано-,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $-O-R_S$ -,  $-C(O)OR_S$ -,  $-C(O)R_S$ -,  $-N(R_S R_S')$  или  $-L_4-G_3$ ;

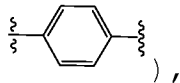
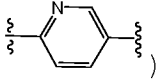
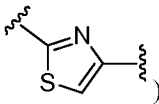
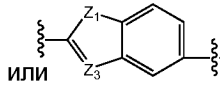
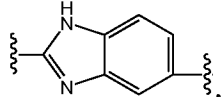
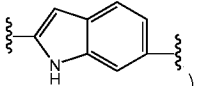
$L_4$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен,  $C_2$ - $C_6$ алкенилен,  $C_2$ - $C_6$ алкинилен,  $-O-$ -,  $-S-$ -,  $-N(R_B)-$ -,  $-C(O)-$ -,  $-S(O)_2-$ -,  $-S(O)-$ -,  $-C(O)O-$ -,  $-OC(O)-$ -,  $-OC(O)O-$ -,  $-C(O)N(R_B)-$ -,  $-N(R_B)C(O)-$ -,  $-N(R_B)C(O)O-$ -,  $-OC(O)N(R_B)-$ -,  $-N(R_B)S(O)-$ -,  $-N(R_B)S(O)_2-$ -,  $-S(O)N(R_B)-$ -,  $-S(O)_2N(R_B)-$ -,  $-N(R_B)C(O)N(R_B')$ -,  $-N(R_B)SO_2N(R_B')$ - или  $-N(R_B)S(O)N(R_B')$ -;

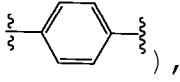
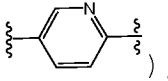
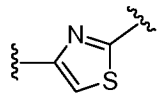
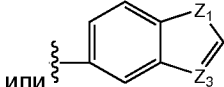
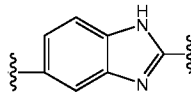
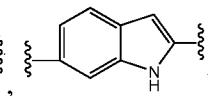
$G_3$  представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_{G_3}$ ; и

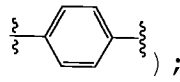
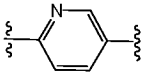
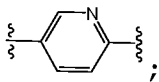
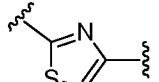
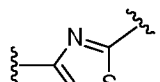
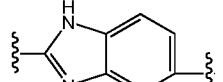
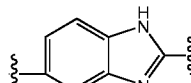
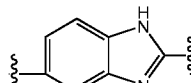
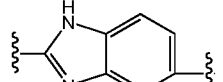
$R_{G_3}$ , каждый независимо, представляет собой, в каждом случае, галоген,  $-C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C(O)C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-O-C_1$ - $C_6$ алкил,  $-O-C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл.

Как описано выше для соединений формулы I<sub>E</sub>, A и B, каждый,

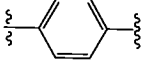
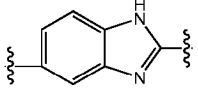
представляют собой фенил, пиридинил, тиазолил или , где  $Z_1$  в каждом случае независимо выбран из O, S, NH или  $CH_2$ ,  $Z_3$  в каждом случае независимо выбран из N или CH, и  $W_1$ ,  $W_2$  и  $W_3$ , каждый независимо, в каждом случае, выбраны из CH или N; A и B, каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ .

Предпочтительно A выбран из фенила (например, , пиридинила (например, , тиазолила (например, ) или ) (например, , , и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .

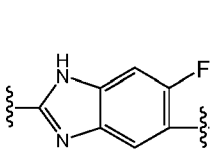
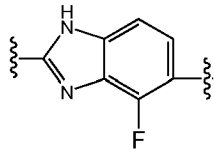
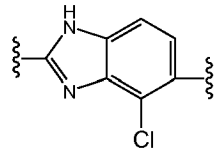
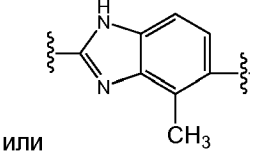
Предпочтительно B выбран из фенила (например, , пиридинила (например, , тиазолила (например, ) или ) (например, , , и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ .

Наиболее предпочтительно, когда оба A и B представляют собой фенил (например, оба A и B представляют собой ); или A представляет собой  и B представляет собой ; или A представляет собой  и B представляет собой ; или A представляет собой  и B представляет собой ; или A представляет собой  и B представляет собой 

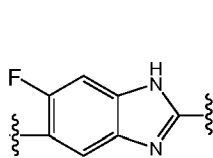
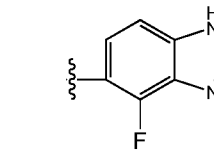
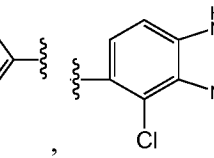
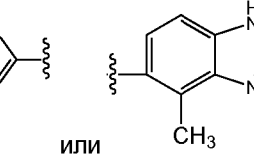
 и В представляет собой  ; или А представляет

собой  и В представляет собой  ; где каждый А и В независимо необязательно замещены одним или несколькими R<sub>А</sub>.

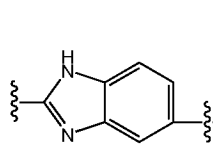
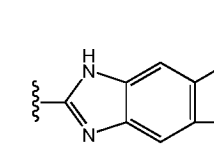
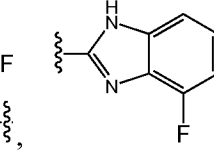

В некоторых вариантах осуществления по данному аспекту изобретения А и В замещены одним или несколькими R<sub>А</sub>, где каждый R<sub>А</sub> независимо выбран из галогена (например, фтора, хлора), L<sub>5</sub>-R<sub>Е</sub> (где L<sub>5</sub> представляет собой связь, и R<sub>Е</sub> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, метил), -O-R<sub>5</sub> (например, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -OCH<sub>3</sub>), или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, -CF<sub>3</sub>)), или L<sub>5</sub>-R<sub>Е</sub> (где L<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен и R<sub>Е</sub> представляет собой -O-R<sub>5</sub> (например, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)). Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения А представляет собой

, ,  или , и В имеет

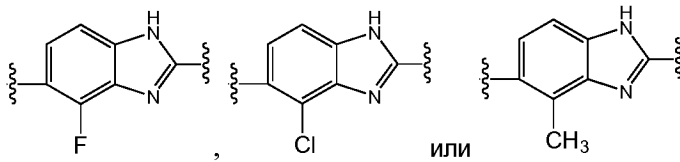
значения, определенные выше. В некоторых других вариантах осуществления данного изобретения В представляет собой

, ,  или , и А имеет

значения, определенные выше. В еще других вариантах осуществления данного изобретения А представляет собой

, , ,  или

 ; и В представляет собой , ,

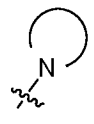



Как описано выше для соединений формулы I<sub>E</sub>, D представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>M</sub>. Предпочтительно D представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арил (например, фенил, нафтил, инданил), или 5-10-членный гетероарил (пиридинил, тиазолил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензо[d]тиазолил, индазолил, бензо[d][1,3]диоксол-5-ил), и D замещен одним или несколькими R<sub>M</sub>. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения D представляет собой, предпочтительно, фенил, замещенный одним или несколькими R<sub>M</sub>, где каждый R<sub>M</sub> представляет собой независимо галоген (например, фтор, хлор, бром); C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, трет-бутил); C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, CF<sub>3</sub>); -O-R<sub>S</sub>, такой как -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный в каждом случае одним или несколькими атомами галогена (например, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>) или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); -O-R<sub>S</sub> (например, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, такой как -O-CH<sub>2</sub>), замещенный 3-12-членным гетероциклом (например, 3-этилоксетан-3-ил, 1,3-диоксолан-4-ил); -O-R<sub>S</sub>, где R<sub>S</sub> представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный карбоцикл или гетероцикл (например, циклопентил, циклогексил, фенил, 1,3-диоксан-5-ил); -N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>', где R<sub>S</sub> и R<sub>S</sub>', каждый независимо, представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -N(t-Bu)C(O)Me); SF<sub>5</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>, где R<sub>S</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -SO<sub>2</sub>Me); или C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл (например, циклопропил, циклогексил, фенил).

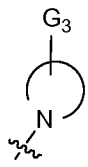

В некоторых вариантах осуществления по данному аспекту изобретения D представляет собой предпочтительно фенил, один R<sub>M</sub> представляет собой G<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, где D представляет собой фенил или пиридил, D замещен G<sub>2</sub>, G<sub>2</sub> представляет собой 3-12-членный гетероцикл (например, пиридинил, пиперидинил, пирролидинил,

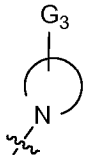
азетидинил, оксазолил) и необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена (например, фтор, хлор), гидроксид, оксо, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, метил), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил (например, CF<sub>3</sub>), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинил, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -O-CH<sub>3</sub>), -C(O)OR<sub>S</sub> (например, -C(O)OCH<sub>3</sub>), -C(O)R<sub>S</sub> (например, -C(O)CH<sub>3</sub>) или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'); и D далее необязательно замещен одним или несколькими R<sub>M</sub>, где R<sub>M</sub> представляет собой галоген (например, фтор, хлор), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, метил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил (например, CF<sub>3</sub>) или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -O-CH<sub>3</sub>). В некоторых других вариантах осуществления данного изобретения D представляет собой фенил или пиридил, и G<sub>2</sub> представляет собой, например, моноциклический 3-8-членный карбоцикл или моноциклический 4-8-членный гетероцикл, замещенный L<sub>4</sub>-G<sub>3</sub> и необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>G2'</sub> где L<sub>4</sub>, G<sub>3</sub> и R<sub>G2</sub> имеют указанные здесь значения. L<sub>4</sub>, например, представляет собой связь, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен (например, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- и т. д.), -O- или -S(O)<sub>2</sub>-. G<sub>3</sub> представляет собой, например, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>G3</sub>. R<sub>G2</sub> и R<sub>G3</sub>, каждый независимо, представляют собой в каждом случае галоген, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения G<sub>2</sub> представляет собой

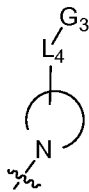



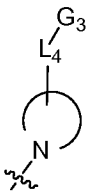
где  представляет собой моноциклический 4-8-членный азотсодержащий гетероцикл (например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил), присоединенный к основной части молекулы через атом азота и замещенный один или два L<sub>4</sub>-G<sub>3</sub> и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>G2</sub>. Так, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, где L<sub>4</sub>

представляет собой связь,  $G_2$  представляет собой , где  , где  $G_3$  обязательно замещен  $R_{G_2}$ , и  $G_3$  обязательно замещен  $R_{G_3}$ . Таким

образом,  может представлять собой, например, 3-фенилазетидин-1-ил, 3-фенилпирролидин-1-ил, 4-фенилпиперазин-1-ил, 4-фенилпиперидин-1-ил, 4-фенил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил, 4,4-дифенилпиперидин-1-ил, 4-ацетил-4-фенилпиперидин-1-ил, 4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил, 4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил или 3-фенилпиперидин-1-ил, и где D может быть далее обязательно замещен одним или несколькими  $R_M$  (например, фтором, хлором, метилом, метокси).

В некоторых других вариантах осуществления по данному аспекту изобретения  $L_4$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкилен,  $-O-$ ,


или  $-S(O)_2-$ , и  $G_2$  представляет собой , где  определен выше и обязательно замещен  $R_{G_2}$ , и  $G_3$  определен выше и

необязательно замещен  $R_{G_3}$ . Таким образом,  может представлять собой, например, 4-тозилпиперазин-1-ил, 4-феноксипиперидин-1-ил, 3-феноксипирролидин-1-ил, 4-бензилпиперидин-1-ил, 4-фенетилпиперидин-1-ил или 3-фенилпропил)пиперидин-1-ил.

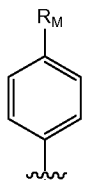
В некоторых других вариантах осуществления по данному аспекту изобретения D представляет собой фенил или пиридил, D замещен  $G_2$  и  $G_2$  представляет собой спиро, мостиковый или конденсированный бициклический карбоцикл или гетероцикл, обязательно замещенный  $L_4-G_3$ , и один или несколько  $R_{G_2}$ , где D

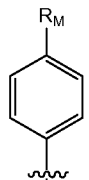
необязательно замещен одним или несколькими  $R_M$  и  $R_M$ ,  $L_4$ ,  $G_3$ , и  $R_{G_2}$  имеют указанные здесь значения. В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения  $G_2$  представляет собой ,

где  представляет собой спиро, мостиковый или конденсированный бициклический азотсодержащий гетероцикл (например, 3-азабицикло[3,2,0]гепт-3-ил, 2-азабицикло[2,2,2]окт-2-ил, 6-азаспиро[2,5]окт-6-ил, октагидро-2Н-изоиндол-2-ил, 3-азаспиро[5,5]ундец-3-ил, 1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил), присоединенный к основной части молекулы через атом азота и необязательно замещенный  $G_3$ , и один или несколько  $R_{G_2}$ . Таким образом,  $G_2$  представляет собой 3-азабицикло[3,2,0]гепт-3-ил, 2-азабицикло[2,2,2]окт-2-ил, 6-азаспиро[2,5]окт-6-ил, октагидро-2Н-изоиндол-2-ил, 3-азаспиро[5,5]ундец-3-ил, 1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил или 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил;  $L_4$  представляет собой связь, и D необязательно замещен одним или несколькими  $R_M$  (например, фтором, хлором, метилом, метокси).

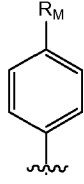
В некоторых вариантах осуществления по данному аспекту


изобретения D представляет собой , где  $R_M$  имеет значения, указанные выше в связи с формулой I<sub>E</sub>, и D необязательно замещен одним или несколькими дополнительными  $R_M$ . Например, когда D

представляет собой ,  $R_M$  может представлять собой фтор, хлор, трет-бутил,  $-O-CH_2CH_3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-O-CH_2CHF_2$ ,  $-O-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-O-CH_2-$  (3-этилоксетан-3-ил),  $-O-CH_2-$  (1,3-диоксолан-4-ил),  $-O-$  циклопентил,  $-O-$  циклогексил,  $-O-$  фенил,  $-O-$  (1,3-диоксан-5-ил), циклопропил, циклогексил, фенил,  $SF_5$ ,  $-SO_2Me$  или  $-N(t-Bu)C(O)Me$ ,

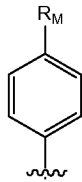
и D может быть необязательно замещен одним или несколькими дополнительными  $R_M$ , выбранными из группы, включающей галоген (например, фтор, хлор) и  $C_1$ - $C_6$ алкил (например, метил).


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения D



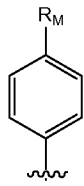
представляет собой , где  $R_M$  представляет собой фтор, хлор, трет-бутил,  $-O-CH_2CH_3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-O-CH_2CHF_2$ ,  $-O-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $SF_5$ ,  $-SO_2Me$  или  $-N(t-Bu)C(O)Me$ , и D необязательно замещен одним или несколькими дополнительными  $R_M$ , выбранными из группы, включающей галоген (например, фтор, хлор) и  $C_1$ - $C_6$ алкил (например, метил).


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения D



представляет собой , где  $R_M$  представляет собой циклопропил, циклогексил или фенил, и D необязательно замещен одним или несколькими дополнительными  $R_M$ , выбранными из группы, включающей галоген (например, фтор, хлор) и  $C_1$ - $C_6$ алкил (например, метил).

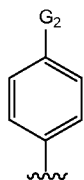
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения D

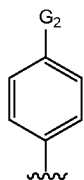


представляет собой , где  $R_M$  представляет собой  $-O-CH_2-$ (3-этилоксетан-3-ил),  $-O-CH_2-$ (1,3-диоксолан-4-ил),  $-O$ -циклопентил,  $-O$ -циклогексил,  $-O$ -фенил или  $-O-$ (1,3-диоксан-5-ил), и D необязательно замещен одним или несколькими дополнительными  $R_M$ , выбранными из группы, включающей галоген (например, фтор, хлор) и  $C_1$ - $C_6$ алкил (например, метил).

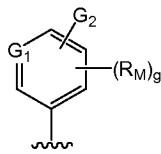
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения D



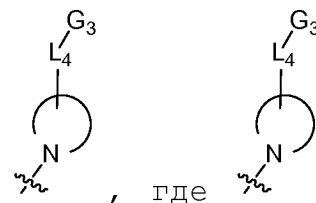


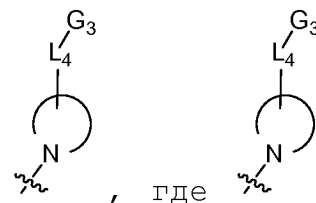
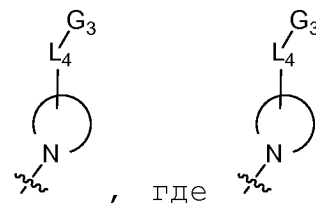
представляет собой , где  $G_2$  представляет собой пиридинил (например, пиридин-2-ил), пиперидин-1-ил, 4,4-диметилпиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 2,6-диметилпиперидин-1-ил, 4-(пропан-2-ил)пиперидин-1-ил, 4-фторпиперидин-1-ил, 3,5-диметилпиперидин-1-ил, 4-(трифторметил)пиперидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 4-трет-бутилпиперидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил, 3,3-диметилазетидин-1-ил или оксазолил (например, 1,3-оксазол-2-ил), и D необязательно замещен одним или несколькими дополнительными  $R_M$ , выбранными из группы, включающей галоген (например, фтор, хлор) и  $C_1$ - $C_6$ алкил (например, метил).

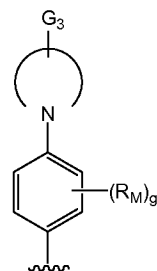
В другом варианте осуществления по данному аспекту

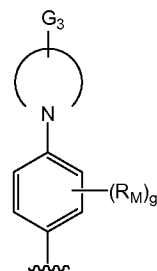


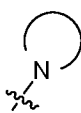
изобретения D представляет собой , где  $G_1$  представляет

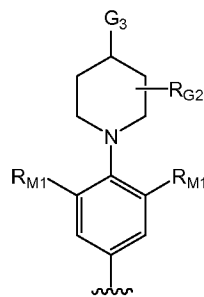


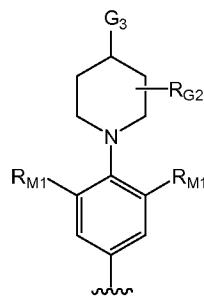
собой N, C-N или C- $R_M$ ;  $G_2$  представляет собой , где  представляет собой моноциклический 4-8-членный азотсодержащий гетероцикл (например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил), присоединенный к основной части молекулы через атом азота и замещенный  $L_4$ - $G_3$  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_{G_2}$ ;  $L_4$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$  алкилен, -O- или -S(O)<sub>2</sub>-;  $G_3$  представляет собой арил (например, фенил), циклоалкил (например, циклогексил) или гетероцикл (например, тиенил), где каждый  $G_3$  необязательно замещен одним или несколькими  $R_{G_3}$ ;  $R_{G_2}$  и  $R_{G_3}$  в каждом случае, каждый независимо, представляют собой галоген, -C(O) $C_1$ - $C_6$ алкил, - $C_1$ - $C_6$ алкил, - $C_1$ - $C_6$ галогеналкил, -O- $C_1$ - $C_6$ алкил или -O- $C_1$ - $C_6$ галогеналкил; g равен 0, 1, 2 или 3; и  $R_M$  имеет значения, указанные выше в связи с формулой I<sub>E</sub>. В одной группе соединений в соответствии с данным вариантом

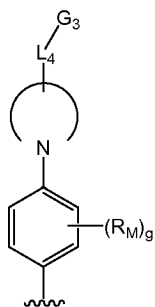


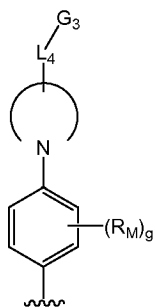
осуществления изобретения, D представляет собой , где  $G_3$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя  $R_{G3}$ ;  $g$  равен 0, 1 или 2;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или

трифторметокси; и  и  $R_{G3}$  имеют значения, указанные выше. В следующей подгруппе соединений по данному варианту



осуществления, D представляет собой , где  $G_3$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя  $R_{G3}$ ;  $R_{M1}$ , каждый независимо, представляет собой водород, фтор, хлор или метил; и  $R_{G2}$  представляет собой необязательный заместитель, как здесь описано. В другой группе соединений в соответствии с данным вариантом осуществления изобретения, D

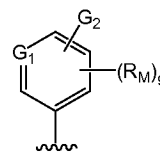


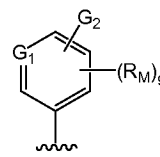
представляет собой , где  $L_4$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкилен,  $-O-$  или  $-S(O)_2-$ ;  $G_3$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя  $R_{G3}$ ;  $g$  равен 0, 1 или 2;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил,

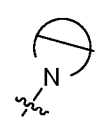
метокси, трифторметил или трифторметокси; и  и  $R_{G3}$  имеют

значения, указанные выше


В еще другом варианте осуществления изобретения по данному



аспекту изобретения D представляет собой , где G<sub>1</sub>

представляет собой N, C-H или C-R<sub>M</sub>; G<sub>2</sub> представляет собой ,



где  представляет собой спиро, мостиковый или

конденсированный бициклический азотсодержащий гетероцикл

(например, 3-азабицикло[3,2,0]гепт-3-ил, 2-

азабицикло[2,2,2]окт-2-ил, 6-азаспиро[2,5]окт-6-ил, октагидро-

2Н-изоиндол-2-ил, 3-азаспиро[5,5]ундец-3-ил, 1,3-дигидро-2Н-

изоиндол-2-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил),

присоединенный к основной части молекулы через атом азота и

необязательно замещенный L<sub>4</sub>-G<sub>3</sub> и одним или несколькими R<sub>G2</sub>; L<sub>4</sub>

представляет собой связь, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен, -O- или -S(O)<sub>2</sub>-; G<sub>3</sub>

представляет собой арил (например, фенил), циклоалкил

(например, циклогексил) или гетероцикл (например, тиенил), где

каждый G<sub>3</sub> необязательно замещен одним или несколькими R<sub>G3</sub>; R<sub>G2</sub> и

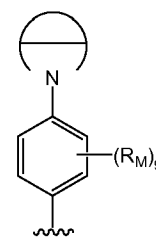
R<sub>G3</sub> в каждом случае, каждый независимо, представляют собой

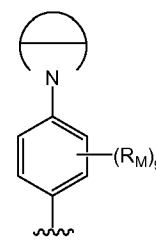
галоген, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>алкил или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил; g равен 0, 1, 2 или 3; и R<sub>M</sub>

имеет значения, указанные выше в связи с формулой I<sub>E</sub>. В одной

группе соединений в соответствии с данным вариантом



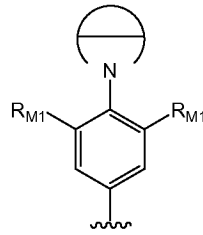
осуществления изобретения D представляет собой , где g


равен 0, 1 или 2; R<sub>M</sub> представляет собой, каждый независимо,

фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; и



определен выше. В следующей подгруппе соединений D

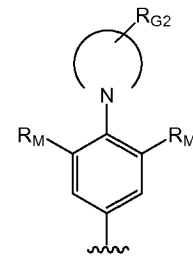



представляет собой , где  $R_{M1}$  каждый независимо, представляет собой водород, фтор, хлор или метил, и

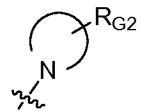


определен выше (например, 3-азабицикло[3,2,0]гепт-3-ил, октагидро-2Н-изоиндол-2-ил, 2-азабицикло[2,2,2]окт-2-ил, 6-азаспиро[2,5]окт-6-ил, 3-азаспиро[5,5]ундец-3-ил, 1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил).

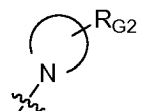
В еще другом варианте осуществления изобретения по данному



аспекту изобретения D представляет собой , где

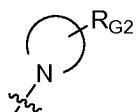


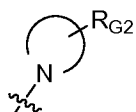
представляет собой моноциклический 4-8-членный азотсодержащий гетероцикл (например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил), замещенный одним или несколькими  $R_{G2}$ , где  $R_{G2}$  в каждом случае каждый независимо, представляет собой галоген,  $-C(O)C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-O-C_1-C_6$ алкил или  $-O-C_1-C_6$ галогеналкил; и  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-O-C_1-C_6$ алкил или  $-O-C_1-C_6$ галогеналкил. В одной группе соединений в соответствии с данным вариантом осуществления изобретения



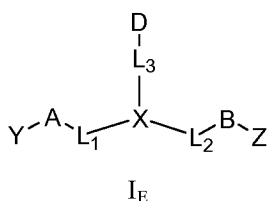
представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, замещенный одним или двумя  $R_{G2}$ , где  $R_{G2}$  в каждом

случае каждый независимо, представляет собой метил, этил, изопропил, трет-бутил, фтор, хлор или трифторметил; и  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор или метил.

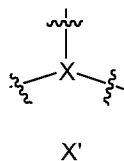


Например,  представляет собой 4,4-диметилпиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 2,6-диметилпиперидин-1-ил, 4-(пропан-2-ил) пиперидин-1-ил, 4-фторпиперидин-1-ил, 3,5-диметилпиперидин-1-ил, 4-(трифторметил) пиперидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 4-трет-бутилпиперидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил или 3,3-диметилазетидин-1-ил.

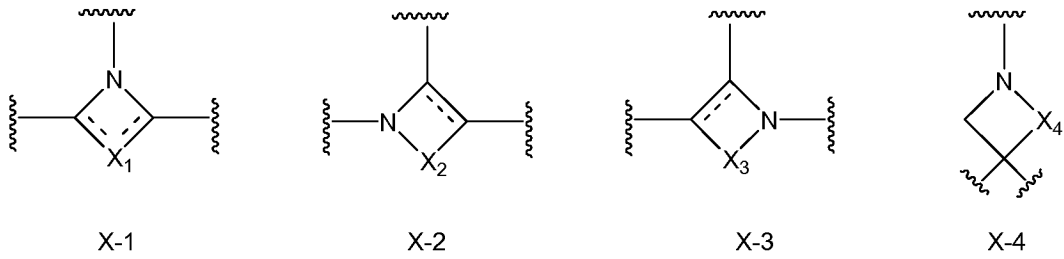
Для соединений формулы I<sub>E</sub>



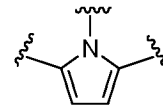
присоединение X к остальной части молекулы может быть удобным образом изображено в виде сокращенной структурной формулы X', где группы, присоединенные к X сохраняют ту же относительную пространственную ориентацию, как изображено в формуле I<sub>E</sub>. Понятно, что в последующих изображениях переменной группы X, заместители X сохраняют те же относительные положения и ориентацию, как в формуле I<sub>E</sub> и формуле X'.



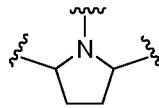
Соединения формулы I<sub>E</sub> включают такие, где переменная X выбрана из группы, включающей X-1, X-2, X-3 и X-4, где X-1, X-2, X-3 и X-4 сохраняют такую же ориентацию, как структура X' относительно остальной части молекулы; где наличие == в X-1, X-2, и X-3 отображает простую или двойную связи, X<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен или C<sub>2</sub>алкенилен, X<sub>2</sub> и X<sub>3</sub>, каждый, представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен или C<sub>2</sub>алкенилен, и X<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкилен.



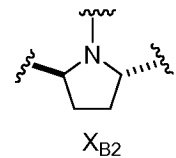
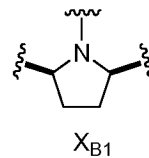
В соответствии с последующим описанием в некоторых вариантах осуществления по данному аспекту изобретения X представляет собой пирролил и присоединен к оставшейся части



молекулы, как показано в формуле X<sub>A</sub>: . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения X представляет собой пирролидинил и присоединен к оставшейся части молекулы,



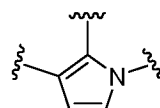
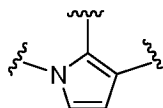
как показано в формуле X<sub>B</sub>: . Варианты осуществления изобретения в соответствии с формулой X<sub>B</sub> могут существовать в



цис (X<sub>B1</sub>) - или транс (X<sub>B2</sub>) -формах:

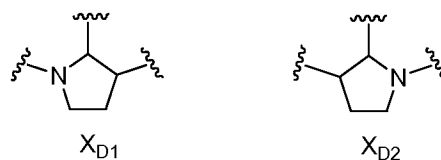
Хиральные атомы углерода в X<sub>B</sub>, X<sub>B1</sub> и X<sub>B2</sub> могут иметь либо (R), либо (S) абсолютную стереохимию.

В еще другом варианте осуществления изобретения по данному аспекту изобретения X представляет собой пирролил, и присоединен к оставшейся части молекулы, как показано в



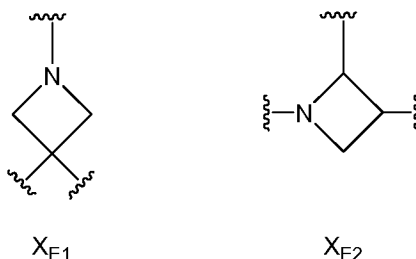
формулах X<sub>C1</sub> или X<sub>C2</sub>:

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения X представляет собой пирролидинил и присоединен к оставшейся части молекулы,



как показано в формулах  $X_{D1}$  или  $X_{D2}$ :

Варианты осуществления изобретения в соответствии с формулами  $X_{D1}$  или  $X_{D2}$  могут существовать в цис- или транс-формах, и хиральные атомы углерода в  $X_{D1}$  и  $X_{D2}$  могут иметь либо (R), либо (S) абсолютную стереохимию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения X представляет собой азетидинил и присоединен к оставшейся части молекулы, как показано в



формулах  $X_{E1}$  или  $X_{E2}$ :

Хиральные атомы углерода в  $X_{E1}$  и  $X_{E2}$  независимо могут иметь либо (R), либо (S) абсолютную стереохимию.

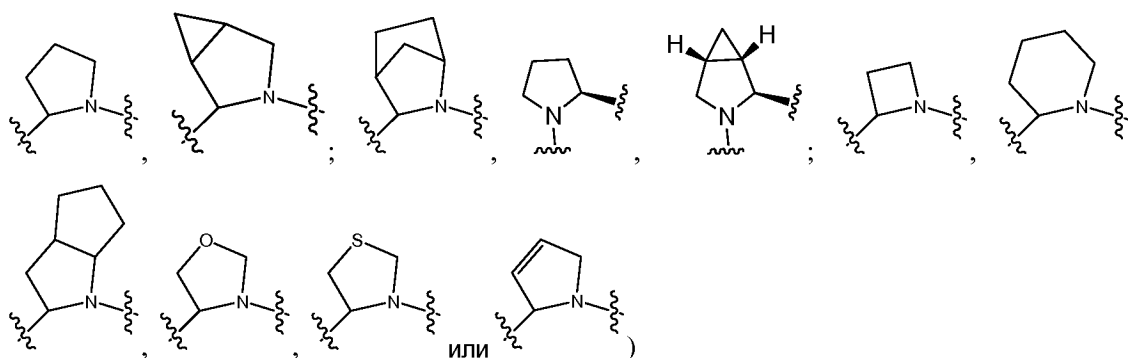
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения по данному аспекту изобретения X представляет собой  $X_A$ ,  $X_B$ ,  $X_{B1}$ ,  $X_{B2}$ ,  $X_{C1}$  или  $X_{C2}$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый, представляют собой связь. В некоторых других вариантах осуществления данного изобретения X представляет собой  $X_{D1}$ ,  $X_{D2}$ ,  $X_{E1}$  или  $X_{E2}$ , и  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$ , каждый, представляют собой связь. В другом варианте осуществления X представляет собой  $X_{E1}$ , и  $L_1$  и  $L_2$ , каждый, представляют собой метилен (то есть,  $-CH_2-$ ), и  $L_3$  представляет собой связь.

В соединениях формулы I<sub>E</sub> Y представляет собой  $-T'-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ , и Z представляет собой  $-T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ; где T',  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{12}$ , T и  $R_D$  имеют указанные здесь значения.

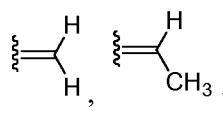
Предпочтительно  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  и  $R_{12}$ , каждый независимо, представляют собой водород;  $C_1$ - $C_6$ алкил; или 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл, где каждый 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена или

$C_1$ - $C_6$ алкила; где  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно образуют 3-12-членный гетероцикл, который замещен 0, 1, 2, 3 или 4  $R_A$ , и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно образуют 3-12-членный гетероцикл, который замещен 0, 1, 2, 3 или 4  $R_A$ , где  $R_A$  имеет указанные здесь значения.

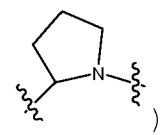
В некоторых вариантах осуществления по данному аспекту изобретения  $R_1$  представляет собой водород, и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл (например,



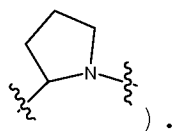
замещенный 0, 1, 2, 3 или 4  $R_A$ , где  $R_A$  представляет собой галоген (например, фтор, хлор); циано;  $L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой простую связь, и  $R_E$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил (например, метил, этил),  $-O-C_1-C_6$ алкил (например, метокси) или  $-O-C_1-C_6$ галогеналкил (например, трифторметокси); или  $L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой двойную связь, и  $R_E$

представляет собой  $=C(R_S R_{S'})$  (например, ) . В

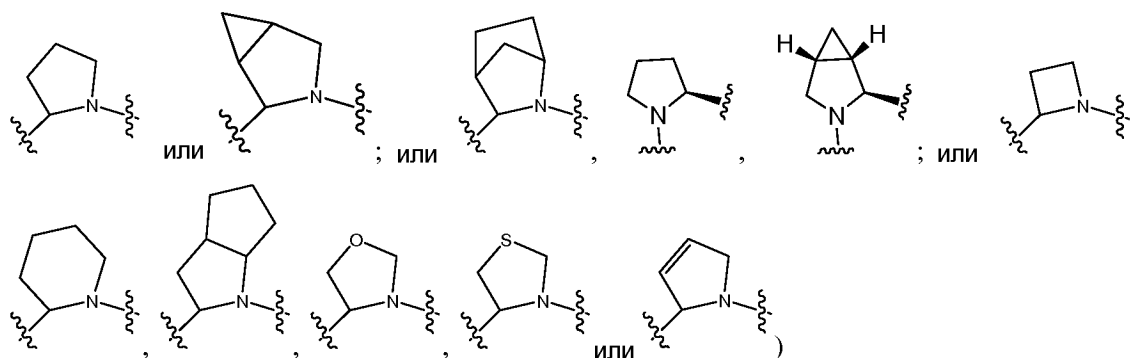
предпочтительном варианте осуществления изобретения  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

пирролидиновое кольцо (то есть, ) , замещенное 0 или 1  $R_A$ , где  $R_A$  представляет собой фтор, метокси, метил, этил или циано. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо (то есть,

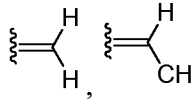


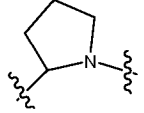


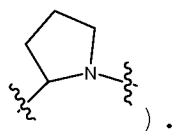
В некоторых других вариантах осуществления по данному аспекту изобретения  $R_8$  представляет собой водород, и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл (например,



замещенный 0, 1, 2, 3 или 4  $R_A$ , где  $R_A$  представляет собой галоген (например, фтор, хлор); циано;  $L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой простую связь, и  $R_E$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкил (например, метил, этил),  $-O-C_1-C_6$ алкил (например, метокси) или  $-O-C_1-C_6$ галогеналкил (например, трифторметокси); или  $L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой двойную связь, и  $R_E$

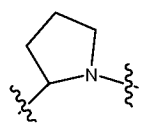
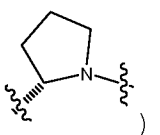
представляет собой  $=C(R_S R_{S'})$  (например, ) . В предпочтительном варианте осуществления изобретения  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

пирролидиновое кольцо (то есть, ) , замещенное 0 или 1  $R_A$ , где  $R_A$  представляет собой фтор, метокси, метил, этил или циано. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо (то есть,

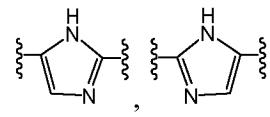


Как здесь используется, хиральный атом углерода в кольце,

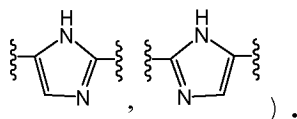
образованном путем присоединения  $R_2$  и  $R_5$  или  $R_9$  и  $R_{12}$ , может обладать либо (R)-, либо (S)-стереохимией. Пирролидиновое

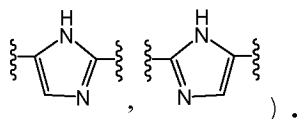
кольцо (то есть, ) , образованное либо с  $R_2$  и  $R_5$ , либо с  $R_9$  и  $R_{12}$ , предпочтительно имеет (S)-стереохимию (то есть, ).

В данном аспекте изобретения  $T'$  в каждом случае независимо выбран из связи,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$  или 3-12-членного гетероцикла, и где указанный 3-12-членный гетероцикл, каждый независимо, необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими  $R_A$ , и  $R_A$  и  $R_B$  имеют описанные здесь значения. В частности, когда  $T'$  представляет собой  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $R_B$  может представлять собой водород (то есть,  $T'$  представляет собой  $-C(O)N(H)-$ ). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения  $T'$  представляет собой имидазолил (то есть,



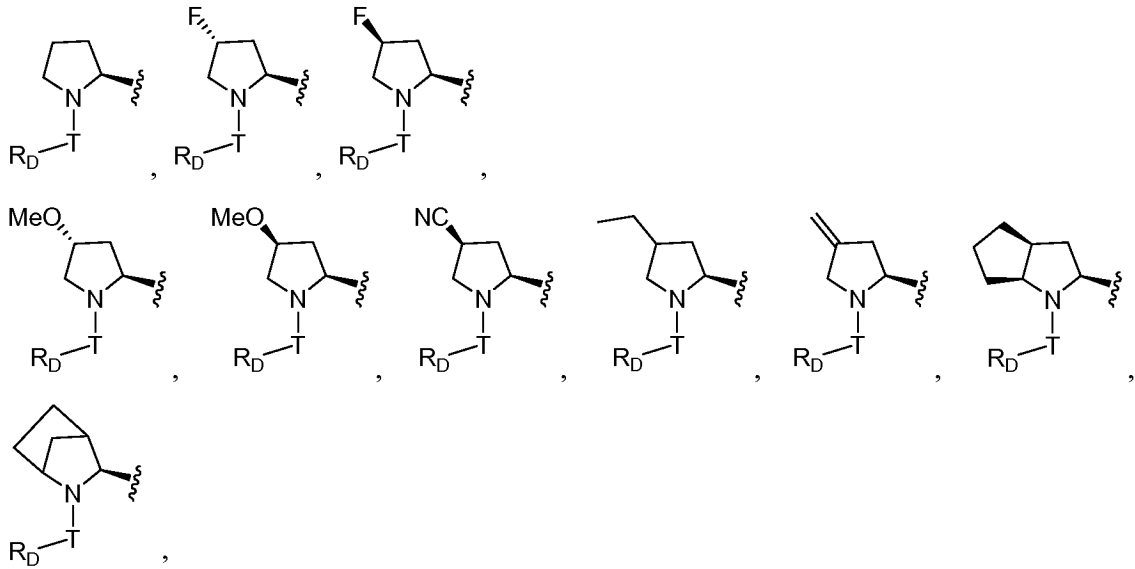
), необязательно замещенный в каждом случае одним или несколькими  $R_A$ , где  $R_A$  представляет собой галоген (например, фтор, хлор),  $C_1$ - $C_6$ алкил (например, метил, этил) или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил (например, трифторметил). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения  $T'$  представляет собой



имидазолил (то есть, ).

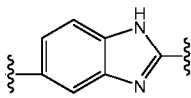
Данный аспект изобретения предусматривает конкретные комбинации  $A$  с  $Y$  и  $B$  с  $Z$ . Неограничивающие примеры предпочтительного  $Y$ , когда  $A$  представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл (например, фенил) или 5-6-членный гетероцикл (например, пиридинил или тиазолил) и предпочтительного  $Z$ , когда  $B$  представляет собой  $C_5$ - $C_6$ карбоцикл (например, фенил) или 5-6-членный гетероцикл (например, пиридинил или тиазолил), включают:

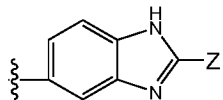


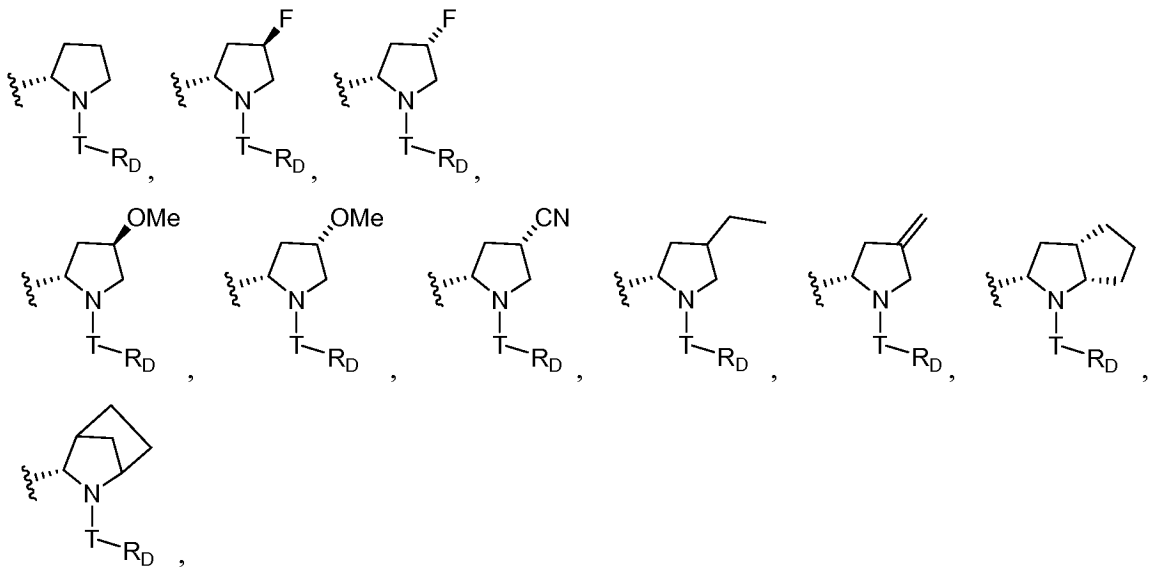


где T и  $R_D$  имеют указанные здесь значения.

В некоторых вариантах осуществления по данному аспекту

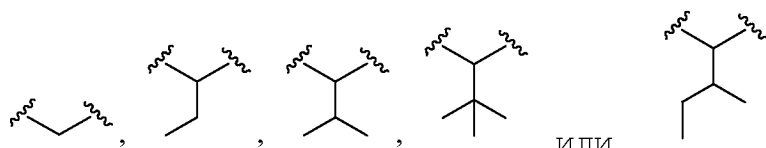
изобретения В представляет собой , необязательно замещенный одним или несколькими  $R_A$ , как здесь описано, или В-Z

представляет собой , и неограничивающие примеры предпочтительного Z, где T' представляет собой связь, включают



где T и  $R_D$  имеют указанные здесь значения.

T в каждом случае независимо представляет собой связь или  $-C(O)-L_S'$ , где  $L_S'$  имеет указанные здесь значения.  $L_S'$  включает, но этим не ограничивается,

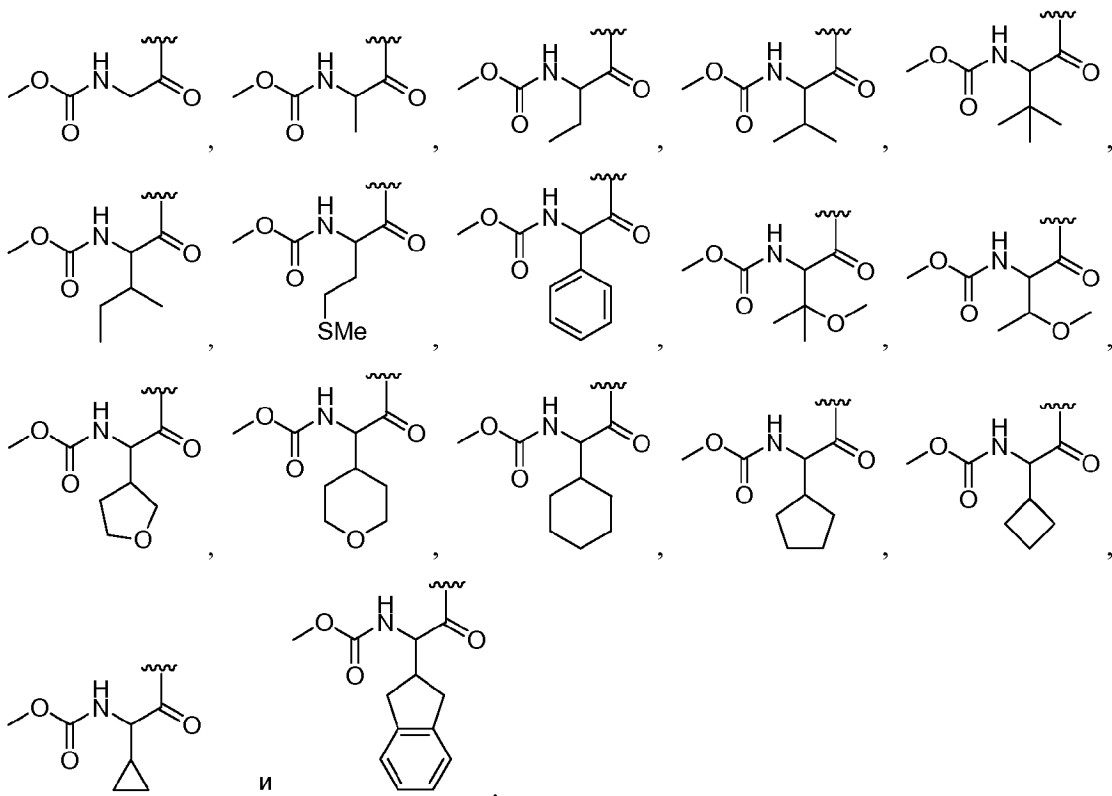


где  $L_S'$  необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ ; и  $R_L$  представляет собой заместитель, такой как, но этим не ограничиваясь, карбоцикл (например, циклогексил, циклопентил, циклобутил, циклопропил, фенил), метокси или гетероцикл (например, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил).

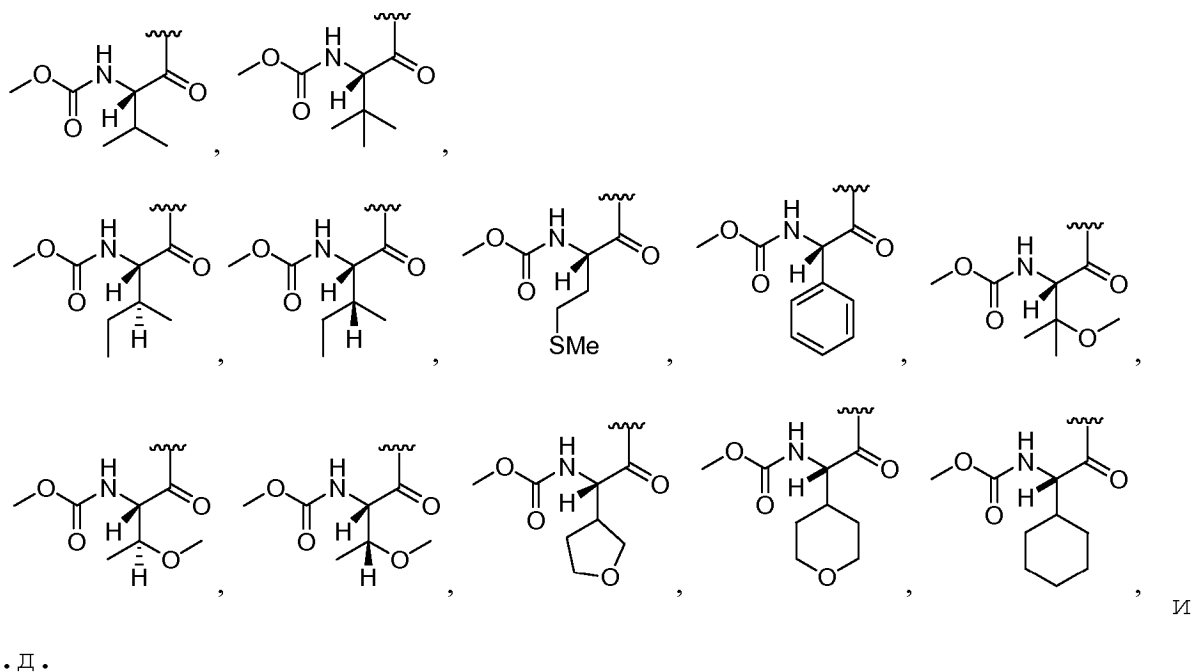
$R_D$  представляет собой водород или  $R_A$ , где  $R_A$  имеет указанные здесь значения. Так,  $R_D$  включает, но этим не ограничивается,  $R_A$ , где  $R_A$  представляет собой  $L_S-R_E$ , и  $L_S$  и  $R_E$  имеют указанные здесь значения. Таким образом,  $R_D$  включает, но этим не ограничивается,  $L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой связь, и  $R_E$  представляет собой  $-N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)SO_2 R_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$  или  $-N(R_S)S(O)-R_S'$ ; или  $C_3-C_{12}$  карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, циано,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_2-C_6$  алкенила,  $C_2-C_6$  алкинила или  $C_1-C_6$  галогеналкила.

В одном варианте осуществления по данному аспекту изобретения  $R_D$  представляет собой  $L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой связь и  $R_E$  представляет собой  $-N(R_S)C(O)OR_S'$  или 3-12-членный гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин, азепанил), где  $R_S$  и  $R_S'$  имеют указанные здесь значения. Например,  $R_D$  представляют собой предпочтительно  $L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой связь и  $R_E$  представляет собой  $-N(H)C(O)OMe$ .

Таким образом, в соответствии с последующим описанием T-RD включает, но этим не ограничивается:

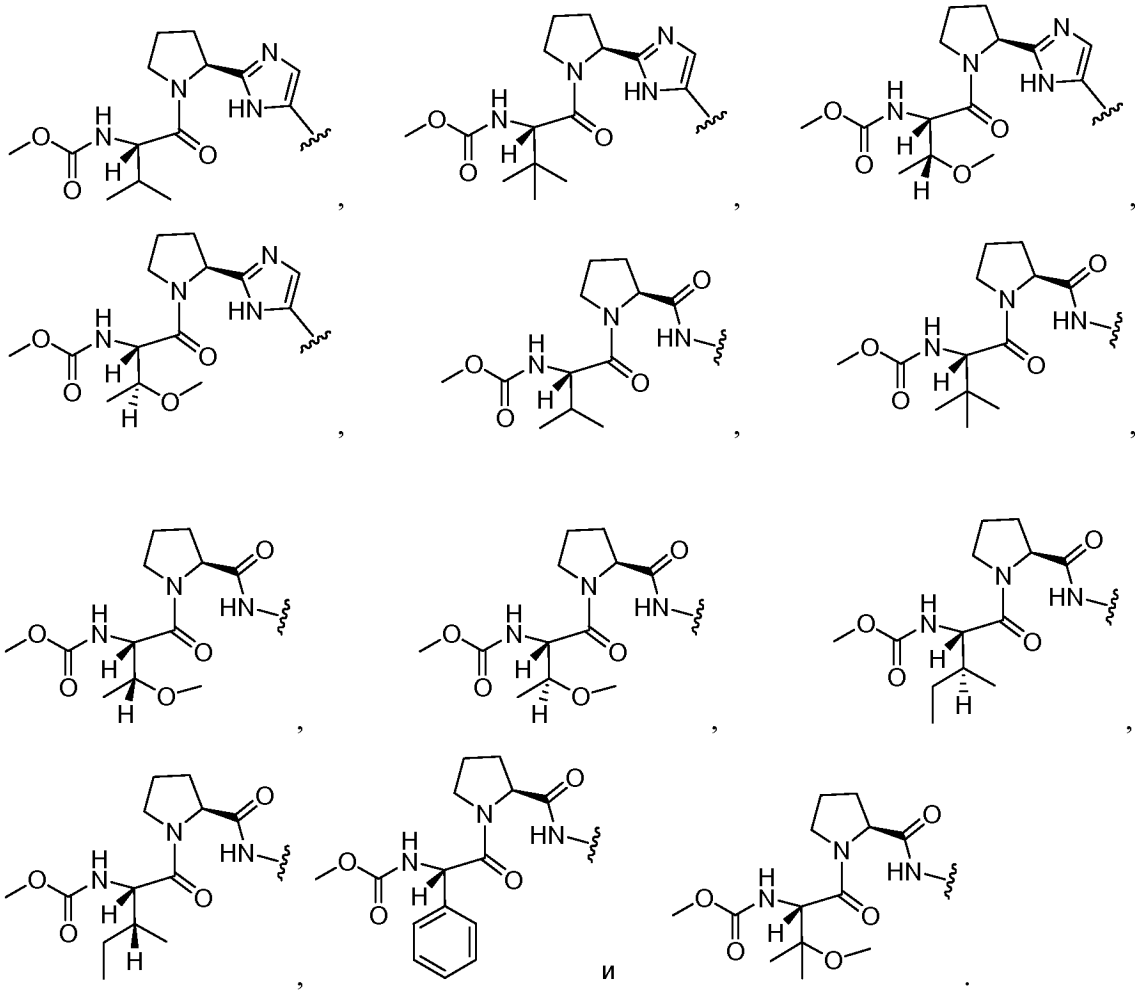


T-RD также может включать конкретные стереохимические конфигурации; таким образом, T-RD включает, но этим не ограничивается:

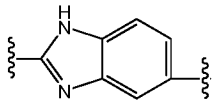


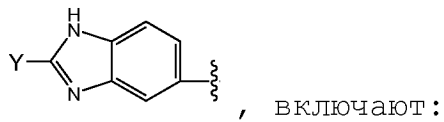
В соответствии с данным аспектом изобретения неограничивающие примеры предпочтительного Y, когда А представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл (например, фенил) или 5-6-членный гетероцикл (например, пиридинил или тиазолил), и

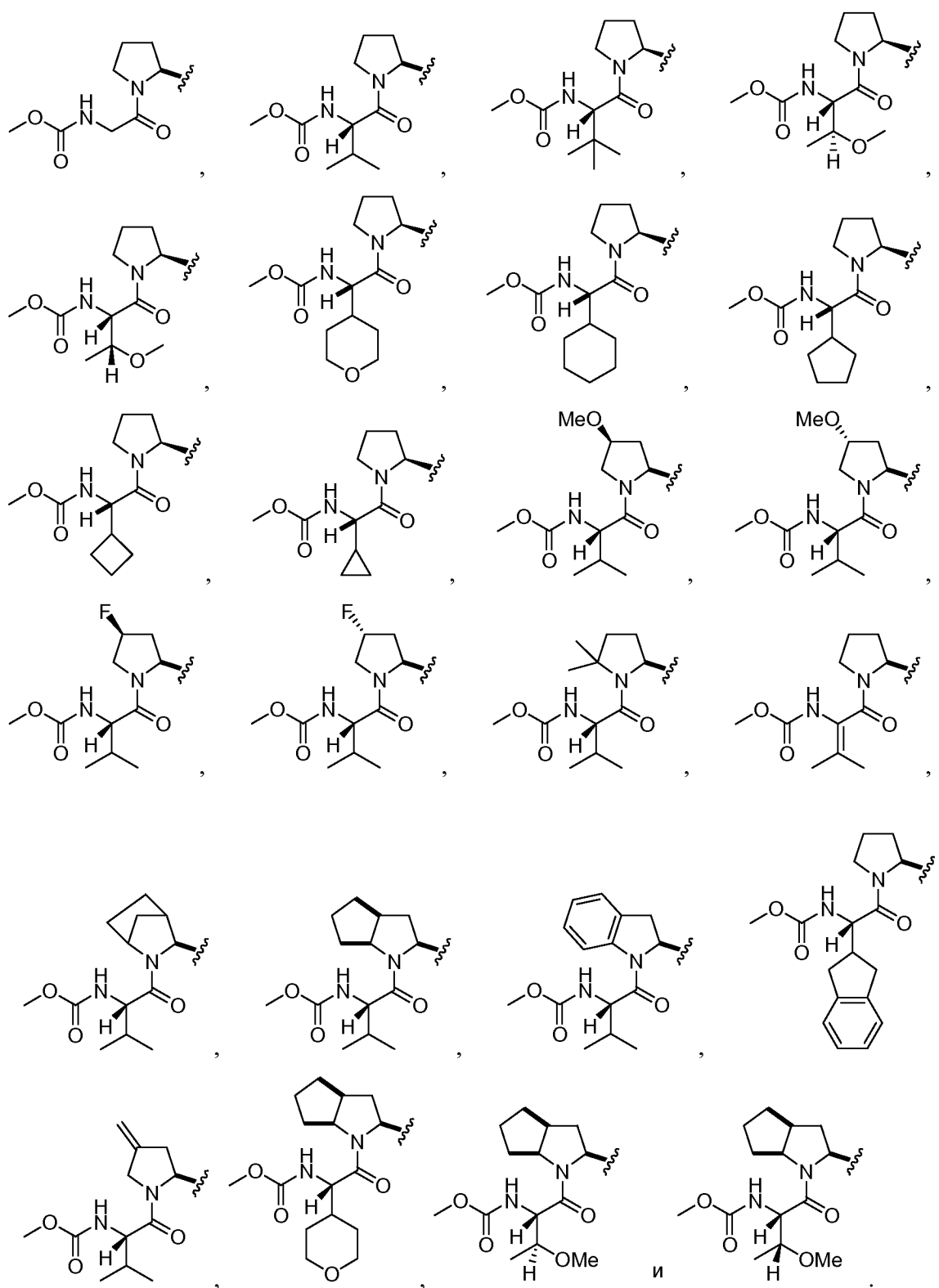
предпочтительного Z, когда В представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл (например, фенил) или 5-6-членный гетероцикл (например, пиридилил или тиазолил), включают:



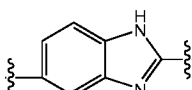
Неограничивающие примеры предпочтительного Y, когда А

представляет собой , необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>А</sub>, как здесь описано, и Y-А представляет собой

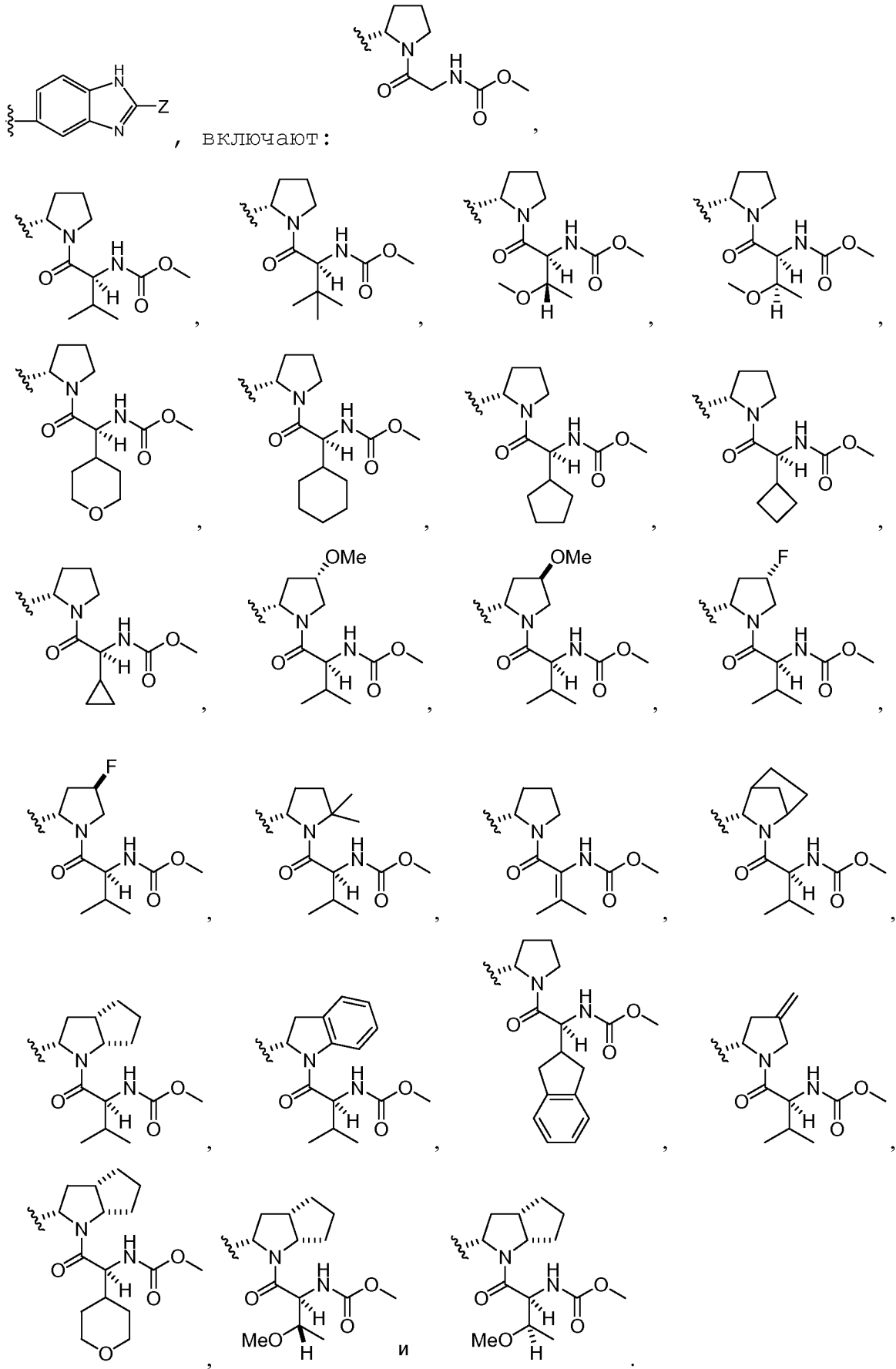




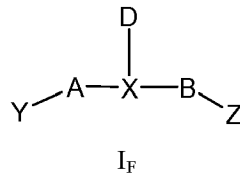
Неограничивающие примеры предпочтительного Z, где В

представляет собой , необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>A</sub>, как здесь описано, и В-Z представляет собой

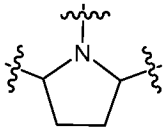
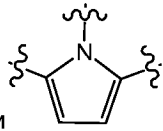


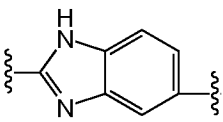


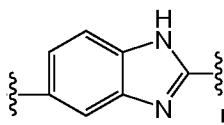
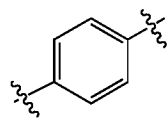
В еще одном аспекте настоящее изобретение описывает соединения формулы I<sub>F</sub> и их фармацевтически приемлемые соли:



где

X представляет собой  или , где X необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>;

A представляет собой , где A необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>;

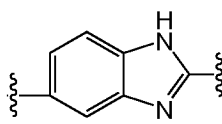
B представляет собой  или , где B необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>; и

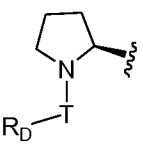
Y, Z, R<sub>A</sub> и D имеют значения, описанные выше (например, Y, Z, R<sub>A</sub> и D, как описано для формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub> или I<sub>E</sub>, предпочтительно, как описано для формулы I<sub>E</sub>).

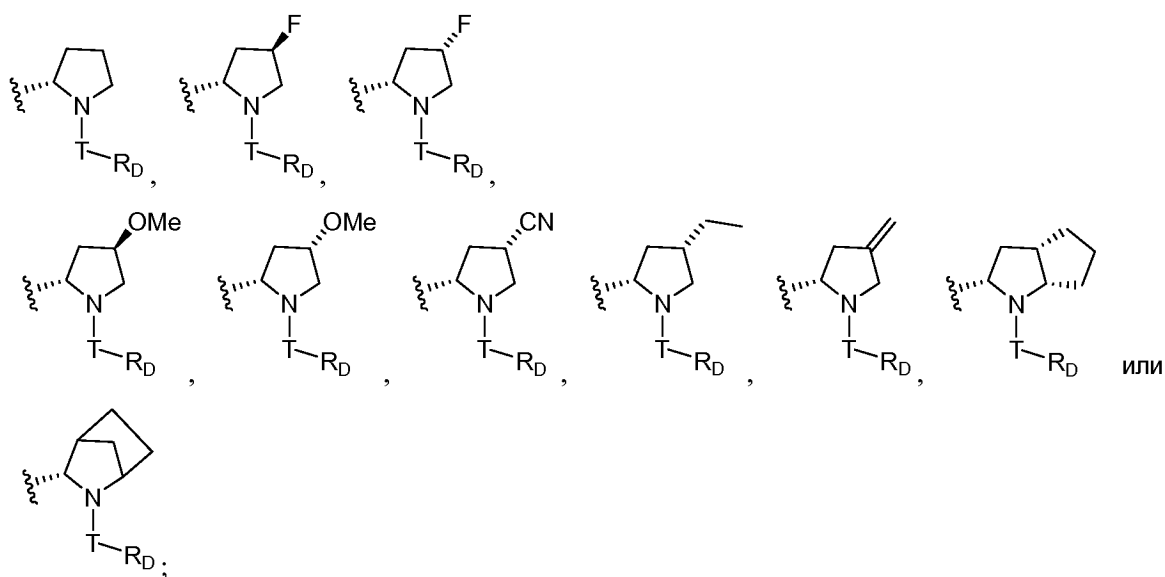
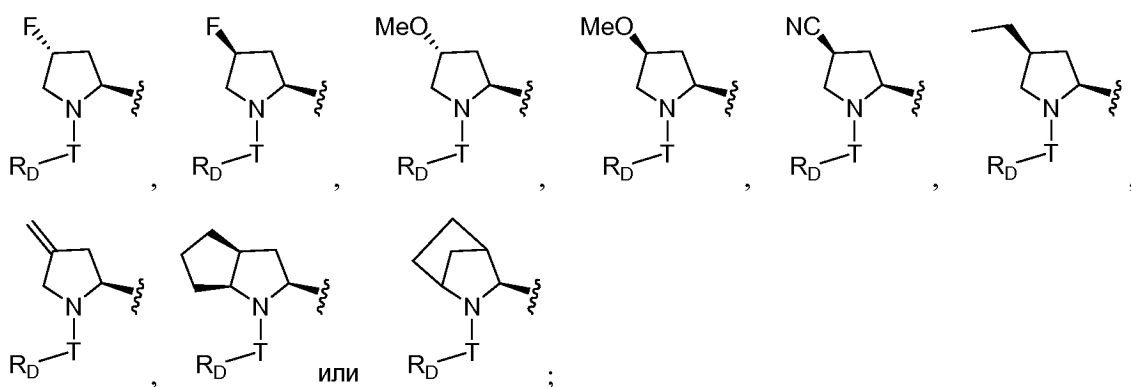
В одном варианте осуществления по данному аспекту

изобретения, X представляет собой ; A представляет собой

с собой , где A необязательно замещен одним или

несколькими R<sub>A</sub>; B представляет собой , где B необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>; Y представляет

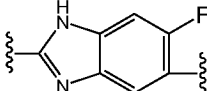
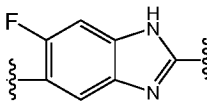
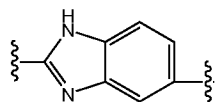
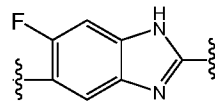
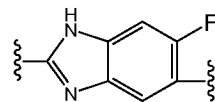
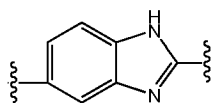
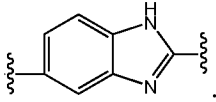
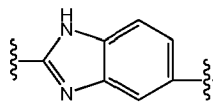
с собой ,



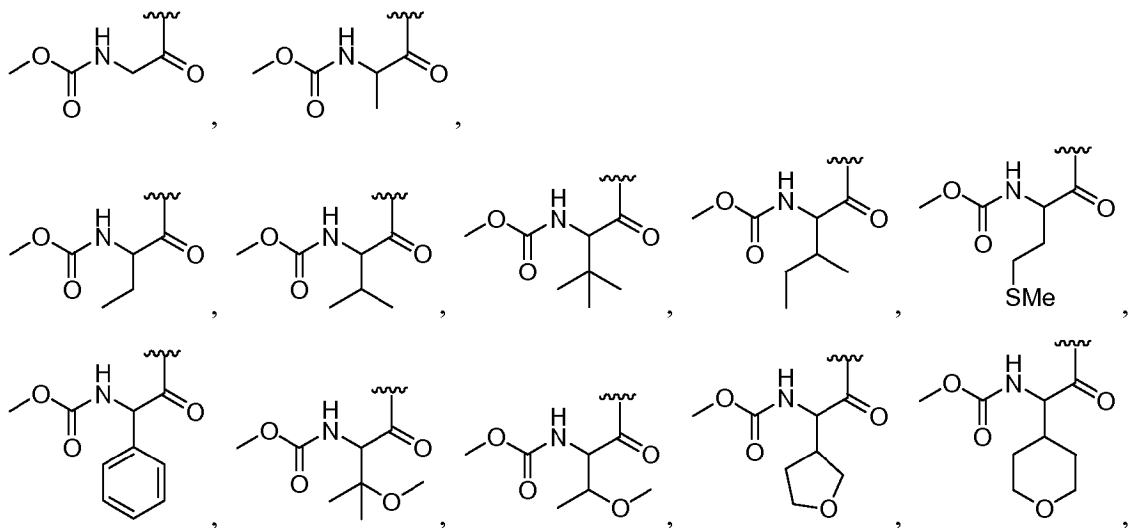
D, R<sub>A</sub>, T и R<sub>D</sub> имеют указанные выше в данном документе значения (например, как описано для формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub> или I<sub>E</sub>, предпочтительно, как описано для формулы I<sub>E</sub>).

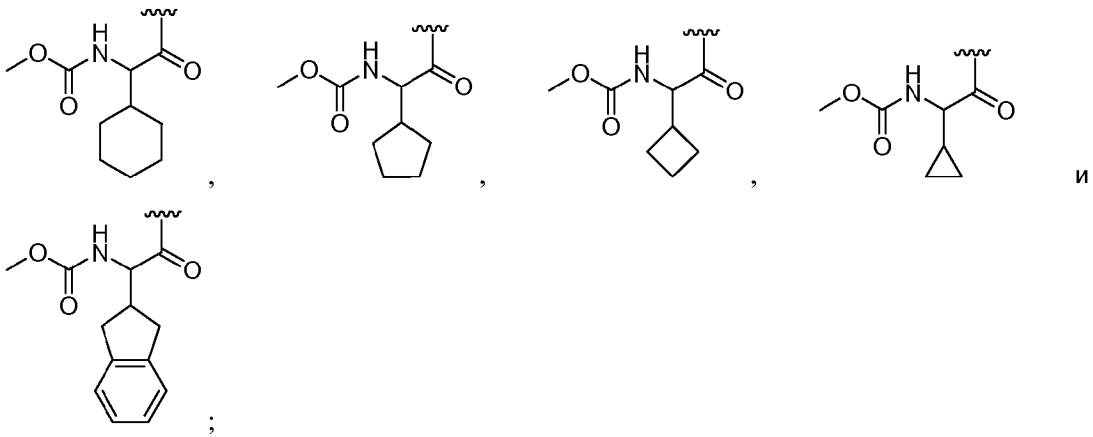
В другом варианте осуществления в соответствии с данным аспектом изобретения А или В необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из R<sub>A</sub>, где R<sub>A</sub> представляет собой, каждый независимо, галоген (например, фтор, хлор); L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>, где L<sub>S</sub> представляет собой простую связь, и R<sub>E</sub> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, метил), -O-R<sub>S</sub> (например, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -OCH<sub>3</sub>) или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, -CF<sub>3</sub>); или L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>, где L<sub>S</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен и R<sub>E</sub> представляет собой -O-R<sub>S</sub> (например, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>). Данный вариант осуществления изобретения включает соединения, где А и В, оба, замещены одним R<sub>A</sub>; соединения, где А и В, оба, не замещены R<sub>A</sub>; соединения, где А замещен одним R<sub>A</sub> и В не замещен R<sub>A</sub>; и

соединения, где А не замещен R<sub>А</sub> и В замещен одним R<sub>А</sub>.

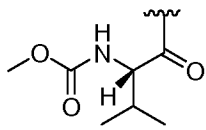
Предпочтительно А представляет собой  и В представляет собой ; или А представляет собой  и В представляет собой ; или А представляет собой  и В представляет собой ; или А представляет собой  и В представляет собой .

В следующем варианте осуществления по данному аспекту изобретения T-R<sub>D</sub> в каждом случае независимо выбран из группы, включающей



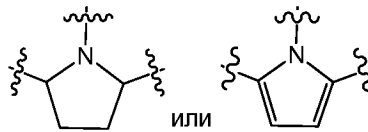


где соединения, имеющие (S)-стереохимию (например,

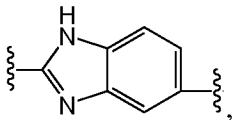


), являются предпочтительными и где D имеет значения, определенные выше.

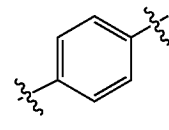
В другом варианте осуществления данный аспект изобретения описывает соединение формулы I<sub>F</sub> и его фармацевтически приемлемые соли, где



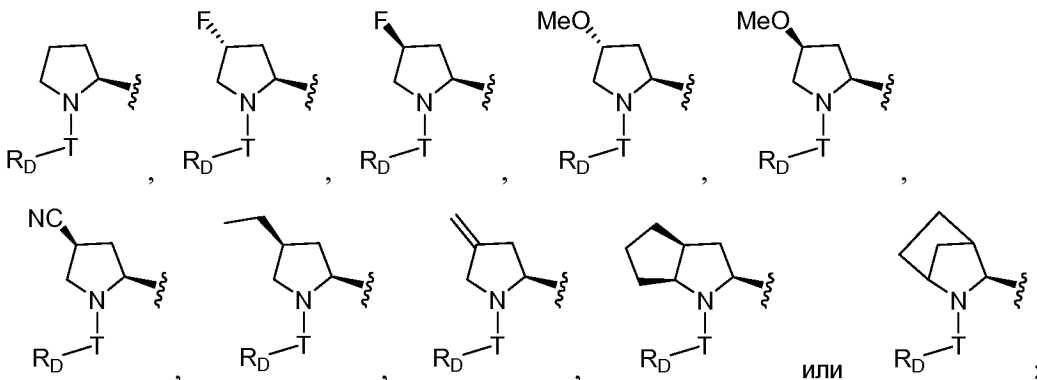
X представляет собой или ; A представляет



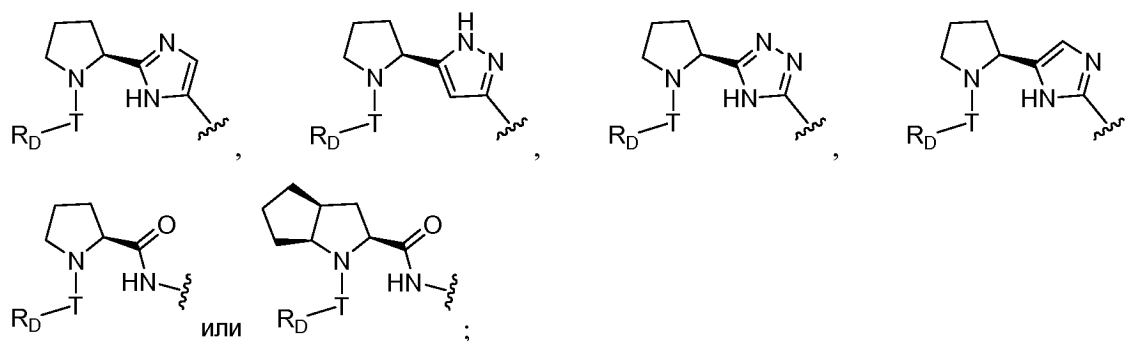
собой , где A необязательно замещен одним или



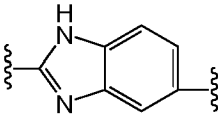
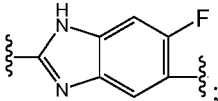
несколькими R<sub>A</sub>; B представляет собой , где B необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>; Y представляет собой



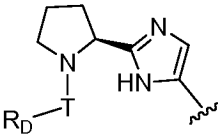
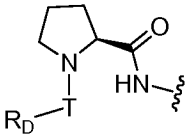
Z представляет собой



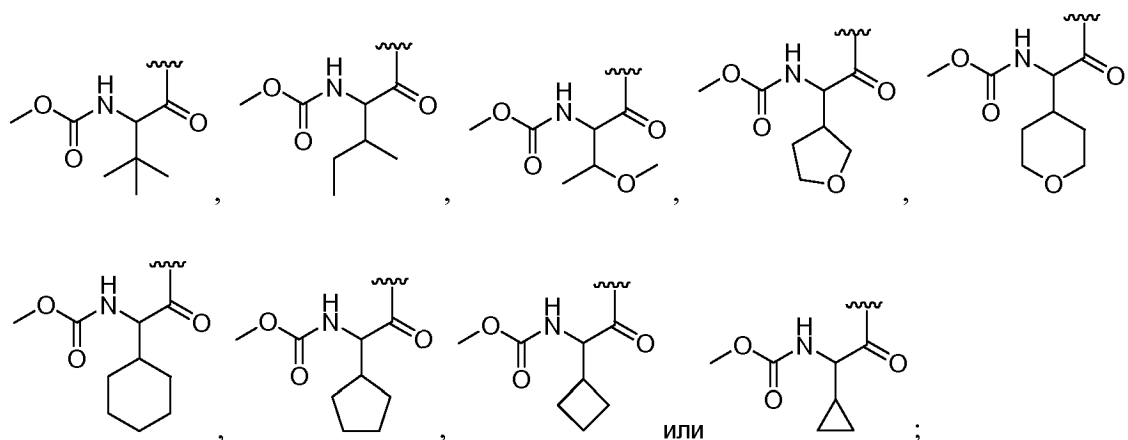
и D,  $R_A$ , T и  $R_D$  имеют указанные выше в данном документе значения. Конкретная подгруппа в соответствии с данным вариантом осуществления изобретения включает соединения, где A

представляет собой  или ; B представляет

собой ; Y представляет собой ; Z представляет

собой  или ; T- $R_D$ , каждый независимо,

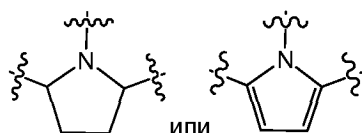
представляет собой 



и D имеет значения, определенные выше.

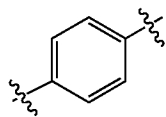
В еще другом варианте осуществления данный аспект изобретения описывает соединения формулы I<sub>F</sub> и их

фармацевтически приемлемые соли, где X представляет собой

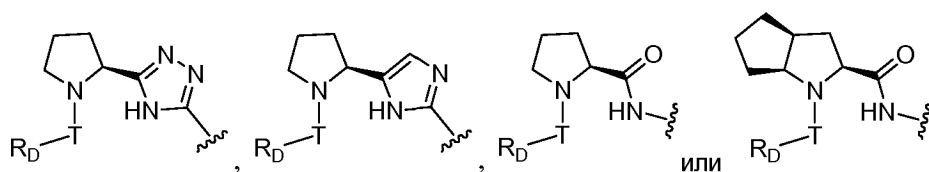
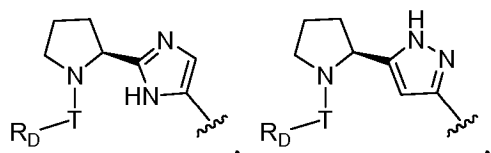


или

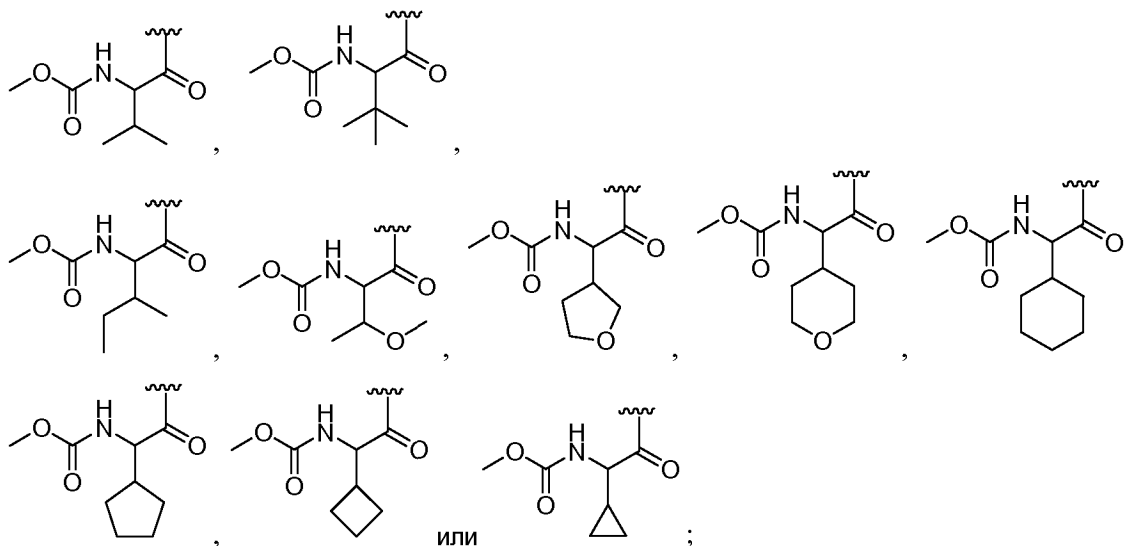
; A и B, каждый, представляют собой



; Y и Z, каждый независимо, представляют собой



и D, T и R<sub>D</sub> имеют указанные выше в данном документе значения. Конкретная подгруппа в соответствии с данным вариантом осуществления изобретения включает соединения, где T- R<sub>D</sub>, каждый независимо, выбран из

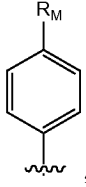


и D имеет значения, определенные выше.

В соответствии с каждым из вышеуказанных вариантов и описанием данного аспекта изобретения формулы I<sub>F</sub> представлены группы и подгруппы соединений, имеющие конкретные значения D. Включенными в каждый вышеизложенный вариант осуществления изобретения являются группы и подгруппы соединений со

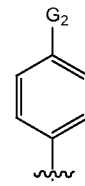
следующими конкретными значениями D:

В некоторых группах соединений в соответствии с формулой I<sub>F</sub> и вышеизложенных вариантах осуществления изобретения и описания по данному аспекту изобретения D представляет собой



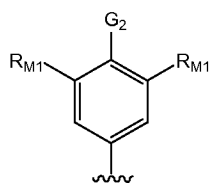
, где R<sub>M</sub> представляет собой фтор, хлор, трет-бутил, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-(3-этилоксетан-3-ил), -O-CH<sub>2</sub>-(1,3-диоксолан-4-ил), -O-циклопентил, -O-циклогексил, -O-фенил, -O-(1,3-диоксан-5-ил), циклопропил, циклогексил, фенил, SF<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>Me или -N(трет-Bu)C(O)Me, и D необязательно замещен одним или несколькими дополнительными R<sub>M</sub>, выбранными из группы, включающей галоген (например, фтор, хлор) или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, метил).

В других группах соединений в соответствии с формулой I<sub>F</sub> и вышеуказанных вариантах осуществления изобретения и описания по



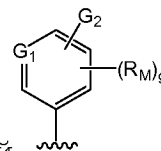
данному аспекту изобретения D представляет собой , где G<sub>2</sub> представляет собой пиридинил (например, пиридин-2-ил), пиперидин-1-ил, 4,4-диметилпиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 2,6-диметилпиперидин-1-ил, 4-(пропан-2-ил)пиперидин-1-ил, 4-фторпиперидин-1-ил, 3,5-диметилпиперидин-1-ил, 4-(трифторметил)пиперидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 4-трет-бутилпиперидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил, 3,3-диметилазетидин-1-ил или оксазол (например, 1,3-оксазол-2-ил) и D необязательно замещен одним или несколькими дополнительными R<sub>M</sub>, выбранными из группы, включающей галоген (например, фтор, хлор) или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, метил). В частности, в соответствии с указанными группами представлены соединения, где D представляет



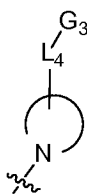
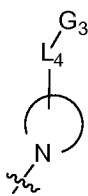


собой ; G<sub>2</sub> представляет собой пиперидин-1-ил, 4,4-диметилпиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 2,6-диметилпиперидин-1-ил, 4-(пропан-2-ил)пиперидин-1-ил, 4-фторпиперидин-1-ил, 3,5-диметилпиперидин-1-ил, 4-(трифторметил)пиперидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 4-трет-бутилпиперидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил или 3,3-диметилазетидин-1-ил; и R<sub>M1</sub>, каждый независимо, представляет собой водород, фтор, хлор или метил.

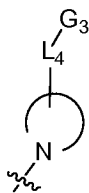
В других группах соединений в соответствии с формулой I<sub>F</sub> и вышеуказанных вариантах осуществления изобретения и описания по



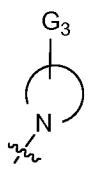
данному аспекту изобретения D представляет собой , где G<sub>1</sub> представляет собой N, C-H, или C-R<sub>M</sub>; G<sub>2</sub> представляет собой



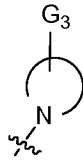
, где R<sub>M</sub> и g имеют указанные выше в данном документе значения. В частности, в соответствии с данными группами R<sub>M</sub> представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; g равен 0, 1

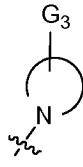


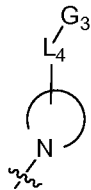
или 2; и имеет значения, определенные выше. В следующих подгруппах L<sub>4</sub> представляет собой связь; G<sub>2</sub> представляет собой

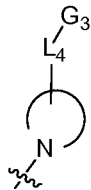


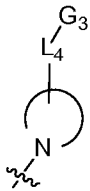
; R<sub>M</sub> представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; и g равен 0, 1

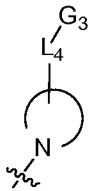


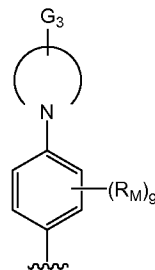
или 2. В конкретных подгруппах  представляет собой 3-фенилазетидин-1-ил, 3-фенилпирролидин-1-ил, 4-фенилпиперазин-1-ил, 4-фенилпиперидин-1-ил, 4-фенил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил, 4,4-дифенилпиперидин-1-ил, 4-ацетил-4-фенилпиперидин-1-ил, 4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил, 4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил или 3-фенилпиперидин-1-ил;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; и  $g$  равен 0, 1 или 2. В других подгруппах  $L_4$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкилен,  $-O-$  или  $-S(O)_2-$ ;  $G_2$

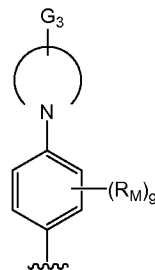


представляет собой ;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; и  $g$  равен 0, 1 или 2. В конкретных подгруппах,

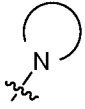


 представляет собой 4-тозилпиперазин-1-ил, 4-феноксипиперидин-1-ил, 3-феноксипирролидин-1-ил, 4-бензилпиперидин-1-ил, 4-фенетилпиперидин-1-ил или 3-фенилпропилпиперидин-1-ил;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; и  $g$  равен 0, 1 или 2. В следующих подгруппах

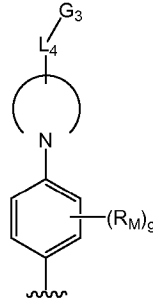


соединений D представляет собой , где  $G_3$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя  $R_{G3}$ ;  $g$  равен 0, 1 или 2;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо,

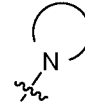
фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; и



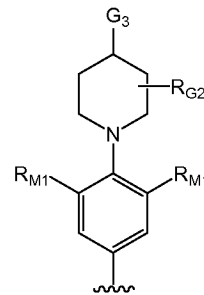
и  $R_{G3}$  имеют значения, указанные выше. В других группах



соединений D представляет собой , где  $L_4$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкилен,  $-O-$  или  $-S(O)_2-$ ;  $G_3$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя  $R_{G3}$ ;  $g$  равен 0, 1 или 2;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор,

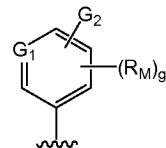


метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; и и  $R_{G3}$  имеют значения, указанные выше. В следующих подгруппах



соединений D представляет собой , где  $G_3$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя  $R_{G3}$ , как определено выше;  $R_{M1}$ , каждый независимо, представляет собой водород, фтор, хлор или метил; и  $R_{G2}$  представляет собой необязательный заместитель, как описано выше, выбранный из группы, включающей  $-C(O)C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-O-C_1-C_6$ алкил и  $-O-C_1-C_6$ галогеналкил.

В других группах соединений в соответствии с формулой I<sub>F</sub> и вышеуказанных вариантах осуществления изобретения и описания по



данному аспекту изобретения D представляет собой , где

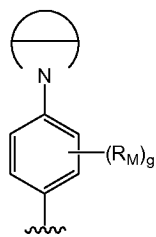
$G_1$  представляет собой N, C-H или C- $R_M$ ;  $G_2$  представляет собой



, где  $R_M$  и  $g$  имеют указанные выше в данном документе значения. В частности, в соответствии с указанными подгруппами  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси;  $g$  равен



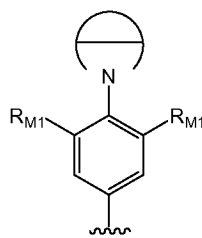
0, 1 или 2; и  $\text{---N---}$  представляет собой 3-азабицикло[3,2,0]гепт-3-ил, 2-азабицикло[2,2,2]окт-2-ил, 6-азаспиро[2,5]окт-6-ил, октагидро-2Н-изоиндол-2-ил, 3-азаспиро[5,5]ундец-3-ил, 1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил или 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил. В следующих подгруппах соединений D представляет собой



, где  $g$  равен 0, 1 или 2;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или



трифторметокси; и  $\text{---N---}$  определен выше. В следующих подгруппах



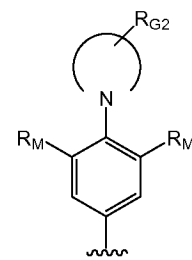
соединений D представляет собой  $\text{---N---}$ , где  $R_{M1}$  каждый независимо, представляет собой водород, фтор, хлор или метил и



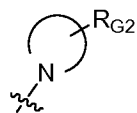
определен выше (например, 3-азабицикло[3,2,0]гепт-3-ил, октагидро-2Н-изоиндол-2-ил, 2-азабицикло[2,2,2]окт-2-ил, 6-азаспиро[2,5]окт-6-ил, 3-азаспиро[5,5]ундец-3-ил, 1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил).

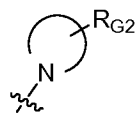
В других группах соединений в соответствии с формулой I<sub>F</sub> и

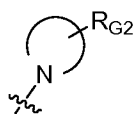
вышеуказанных вариантах осуществления изобретения и описания по

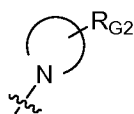


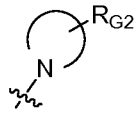
данному аспекту изобретения D представляет собой



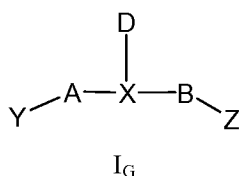
где  представляет собой моноциклический 4-8-членный азотсодержащий гетероцикл (например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил), замещенный одним или несколькими  $R_{G2}$ , где  $R_{G2}$  в каждом случае, каждый независимо, представляет собой галоген,  $-C(O)C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-O-C_1-C_6$ алкил или  $-O-C_1-C_6$ галогеналкил; и  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-O-C_1-C_6$ алкил или  $-O-C_1-C_6$ галогеналкил. В каждой группе соединений в соответствии с вышеуказанными вариантами осуществления



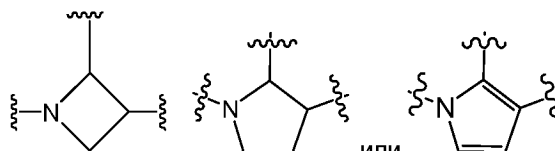
изобретения  представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, замещенный одним или двумя  $R_{G2}$ , где  $R_{G2}$  в каждом случае представляет собой каждый метил, этил, изопропил, трет-бутил, фтор, хлор или трифторметил; и  $R_M$  представляет собой,

каждый независимо, фтор, хлор или метил. Например,  представляет собой 4,4-диметилпиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 2,6-диметилпиперидин-1-ил, 4-(пропан-2-ил)пиперидин-1-ил, 4-фторпиперидин-1-ил, 3,5-диметилпиперидин-1-ил, 4-(трифторметил)пиперидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 4-трет-бутилпиперидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил или 3,3-диметилазетидин-1-ил.

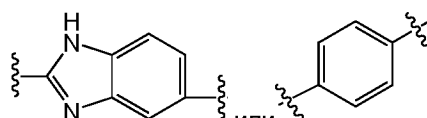
В еще одном аспекте настоящее изобретение описывает соединения формулы I<sub>G</sub> и их фармацевтически приемлемые соли,



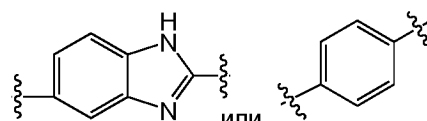
где



X представляет собой , где X необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;



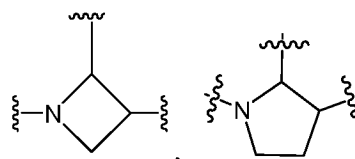
A представляет собой , где A необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;



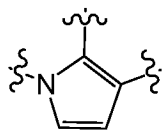
B представляет собой , где B необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ; и

Y, Z,  $R_A$  и D имеют значения, описанные выше (например, как описано для формулы I,  $I_A$ ,  $I_B$ ,  $I_C$ ,  $I_D$ ,  $I_E$  или  $I_F$ , предпочтительно, как описано для формулы  $I_E$ ).

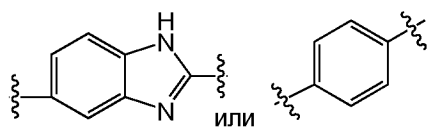
В одном варианте осуществления данный аспект изобретения описывает соединения формулы  $I_G$  и их фармацевтически приемлемые



соли, где X представляет собой , или

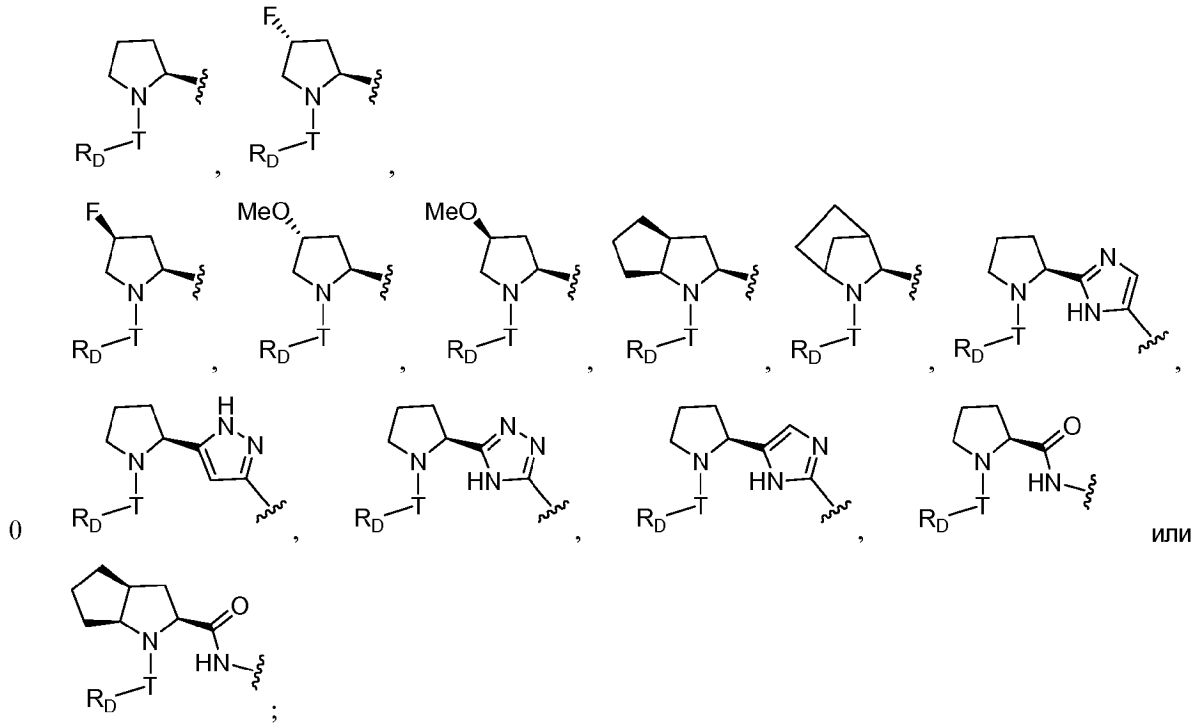


; A представляет собой , где A необязательно замещен одним  $R_A$ ; B представляет собой

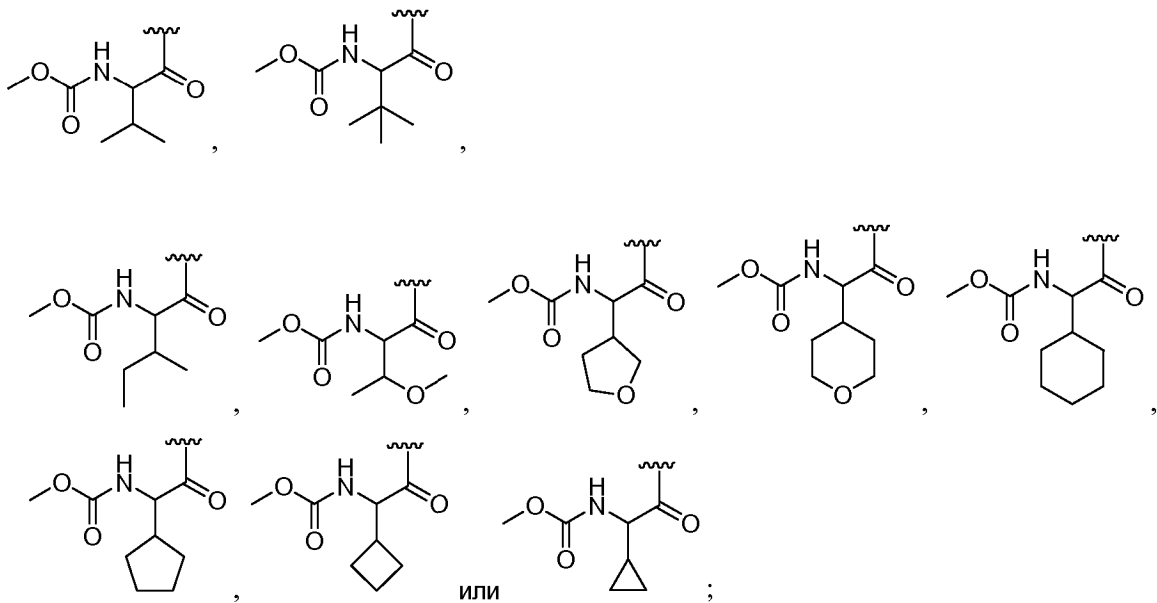


, где B необязательно замещен одним  $R_A$ ;  $R_A$  представляет собой галоген (например, фтор, хлор);  $L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой простую связь и  $R_E$  представляет собой  $-C_1-$

$C_6$ алкил (например, метил),  $-O-R_S$  (например,  $-O-C_1-C_6$ алкил,  $-OCH_3$ ) или  $-C_1-C_6$ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена (например,  $-CF_3$ ); или  $L_S-R_E$ , где  $L_S$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен и  $R_E$  представляет собой  $-O-R_S$  (например,  $-C_1-C_6$ алкил- $O-C_1-C_6$ алкил,  $-CH_2OCH_3$ );  $Y$  и  $Z$ , каждый независимо, представляют собой



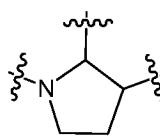
$T-R_D$ , каждый независимо, представляет собой

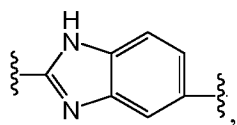


и  $D$  имеет значения, определенные выше.

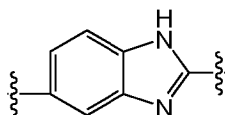
В другом варианте осуществления данный аспект изобретения

описывает соединения формулы I<sub>6</sub> и их фармацевтически приемлемые

соли, где X представляет собой  ; A представляет собой



где A необязательно замещен одним R<sub>A</sub>; B



представляет собой , где B необязательно замещен

одним R<sub>A</sub>; R<sub>A</sub> представляет собой галоген (например, фтор, хлор);

L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>, где L<sub>S</sub> представляет собой простую связь и R<sub>E</sub> представляет

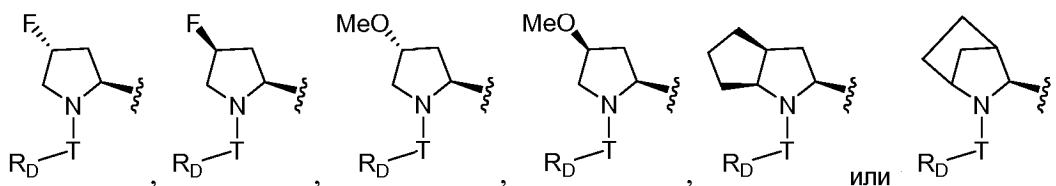
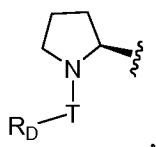
собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, метил), -O-R<sub>S</sub> (например, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -OCH<sub>3</sub>) или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный одним

или несколькими атомами галогена (например, -CF<sub>3</sub>); или L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>,

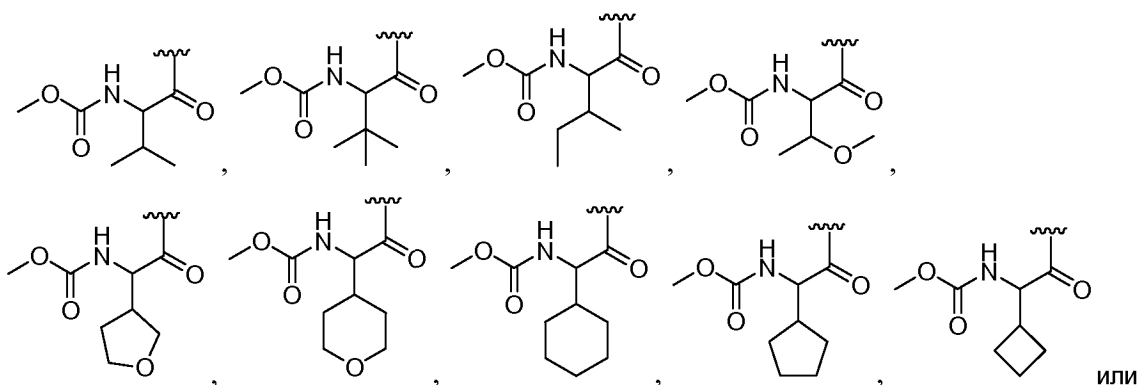
где L<sub>S</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен и R<sub>E</sub> представляет собой -

O-R<sub>S</sub> (например, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); Y и Z,

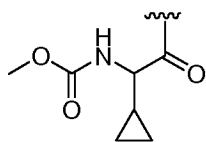
каждый независимо, представляют собой



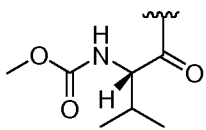
T-R<sub>D</sub>, каждый независимо, представляет собой



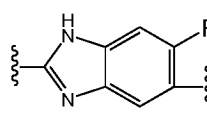


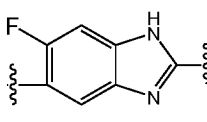


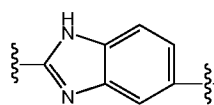
, где соединения, имеющие (S)-стереохимию



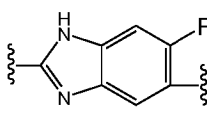
(например, ), оговорены особо; и D имеет значения, определенные выше. Данная подгруппа включает соединения, где A и B, оба, замещены одним  $R_A$ ; соединения, где A и B, оба, не замещены  $R_A$ ; соединения, где A замещен одним  $R_A$  и B не замещен  $R_A$ ; и соединения, где A не замещен  $R_A$  и B замещен одним  $R_A$ . В частности, в соответствии с данной подгруппой, включены

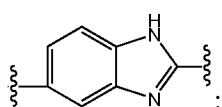
соединения, где A представляет собой  и B

представляет собой ; или A представляет собой



и B представляет собой ; или A

представляет собой  и B представляет собой



; или A представляет собой  и B

представляет собой .

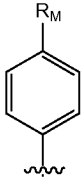
В соответствии с каждым из вышеизложенных вариантов осуществления изобретения и описания по данному аспекту изобретения формулы I<sub>G</sub> представлены группы и подгруппы соединений, имеющие конкретные значения D. Включенными в каждый из вышеизложенных вариантов осуществления изобретения являются группы и подгруппы соединений со следующими конкретными значениями D:

Группы соединений в соответствии с данным аспектом

изобретения включают соединения, где D представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арил (например, фенил, нафтил, инданил) или 5-10-членный гетероарил (пиридинил, тиазолил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензо[d]тиазолил, индазолил, бензо[d][1,3]диоксол-5-ил), и D замещен одним или несколькими R<sub>M</sub>. Конкретные подгруппы в соответствии с данным аспектом и указанными вариантами осуществления изобретения включают соединения, где R<sub>M</sub> представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром); C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, трет-бутил); C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, CF<sub>3</sub>); -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный в каждом случае одним или несколькими атомами галогена (например, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>) или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -O-CH<sub>2</sub>), замещенный необязательно замещенным 3-12-членным гетероциклом (например, 3-этилоксетан-3-ил, 1,3-диоксолан-4-ил); -O-R<sub>S</sub>, где R<sub>S</sub> необязательно замещен 3-12-членным карбоциклом или гетероциклом (например, циклопентил, циклогексил, фенил, 1,3-диоксан-5-ил); -N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S'</sub>, где R<sub>S</sub> и R<sub>S'</sub>, каждый независимо, представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -N(трет-Bu)C(O)Me); SF<sub>5</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>, где R<sub>S</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -SO<sub>2</sub>Me); или C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл (например, циклопропил, циклогексил, фенил). Другие подгруппы в соответствии с данным вариантом осуществления изобретения включают соединения, где D представляет собой фенил, замещенный G<sub>2</sub> и необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>M</sub>, где G<sub>2</sub> представляет собой 3-12-членный гетероцикл (например, пиридинил, пиперидинил, пирролидинил, азетидинил, оксазолил), где гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, оксо, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (например, метил), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила (например, CF<sub>3</sub>), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (например, -O-CH<sub>3</sub>), -C(O)OR<sub>S</sub> (например, -C(O)OCH<sub>3</sub>), -C(O)R<sub>S</sub> (например, -C(O)CH<sub>3</sub>), -N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>) или L<sub>4</sub>-G<sub>3</sub>; R<sub>M</sub> представляет собой галоген (например, фтор, хлор), алкил (например, метил), галогеналкил (например, CF<sub>3</sub>) или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, -O-

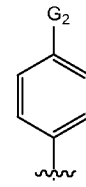
CH<sub>3</sub>); и L<sub>4</sub>, G<sub>3</sub>, R<sub>S</sub>, и R<sub>S</sub>' имеют указанные выше в данном документе значения.

В некоторых группах соединений в соответствии с формулой I<sub>G</sub> и вышеуказанных вариантах осуществления изобретения и описания по данному аспекту изобретения D представляет собой

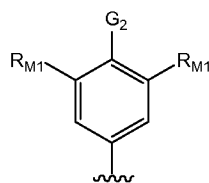


, где R<sub>M</sub> представляет собой фтор, хлор, трет-бутил, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-(3-этилоксетан-3-ил), -O-CH<sub>2</sub>-(1,3-диоксолан-4-ил), -O-циклопентил, -O-циклогексил, -O-фенил, -O-(1,3-диоксан-5-ил), циклопропил, циклогексил, фенил, SF<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>Me или -N(трет-Bu)C(O)Me, и D необязательно замещен одним или несколькими дополнительными R<sub>M</sub>, выбранными из группы, включающей галоген (например, фтор, хлор) или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил (например, метил).

В других группах соединений в соответствии с формулой I<sub>G</sub> и вышеуказанных вариантах осуществления изобретения и описания по

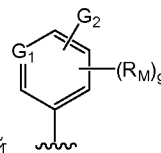


данному аспекту изобретения D представляет собой , где G<sub>2</sub> представляет собой пиридинил (например, пиридин-2-ил), пиперидин-1-ил, 4,4-диметилпиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 2,6-диметилпиперидин-1-ил, 4-(пропан-2-ил)пиперидин-1-ил, 4-фторпиперидин-1-ил, 3,5-диметилпиперидин-1-ил, 4-(трифторметил)пиперидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 4-трет-бутилпиперидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил, 3,3-диметилазетидин-1-ил или оксазол (например, 1,3-оксазол-2-ил) и D необязательно замещен одним или несколькими дополнительными R<sub>M</sub>, выбранными из группы, состоящей из галогена (например, фтор, хлор) или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила (например, метил). В частности, в соответствии с указанными группами представлены соединения, где

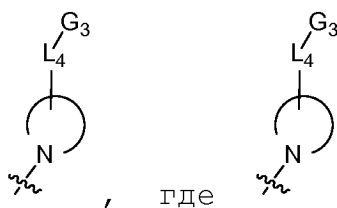


D представляет собой ;  $G_2$  представляет собой пиперидин-1-ил, 4,4-диметилпиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 2,6-диметилпиперидин-1-ил, 4-(пропан-2-ил)пиперидин-1-ил, 4-фторпиперидин-1-ил, 3,5-диметилпиперидин-1-ил, 4-(трифторметил)пиперидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 4-трет-бутилпиперидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил или 3,3-диметилазетидин-1-ил; и  $R_{M1}$ , каждый независимо, представляет собой водород, фтор, хлор или метил.

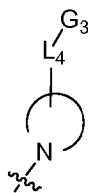
В других группах соединений в соответствии с формулой I<sub>G</sub> и вышеуказанных вариантах осуществления изобретения и описания по



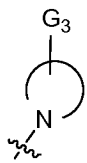
данному аспекту изобретения D представляет собой , где  $G_1$  представляет собой N, C-H или C- $R_M$ ;  $G_2$  представляет собой



, где ,  $R_M$  и  $g$  имеют указанные выше в данном документе значения. В частности, в соответствии с указанными группами  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси;  $g$  равен 0, 1



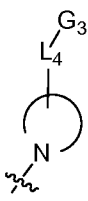
или 2; и имеет значения, определенные выше. В следующих подгруппах  $L_4$  представляет собой связь;  $G_2$  представляет собой



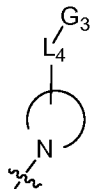
;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; и  $g$  равен 0, 1



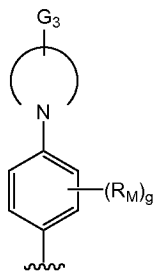
или 2. В конкретных подгруппах представляет собой 3-фенилазетидин-1-ил, 3-фенилпирролидин-1-ил, 4-фенилпиперазин-1-ил, 4-фенилпиперидин-1-ил, 4-фенил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил, 4,4-дифенилпиперидин-1-ил, 4-ацетил-4-фенилпиперидин-1-ил, 4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил, 4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил или 3-фенилпиперидин-1-ил;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; и  $g$  равен 0, 1 или 2. В других подгруппах  $L_4$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкилен,  $-O-$  или  $-S(O)_2-$ ;  $G_2$



представляет собой ;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; и  $g$  равен 0, 1 или 2. В конкретных подгруппах



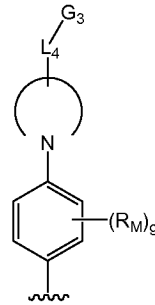
представляет собой 4-тозилпиперазин-1-ил, 4-феноксипиперидин-1-ил, 3-феноксипирролидин-1-ил, 4-бензилпиперидин-1-ил, 4-фенетилпиперидин-1-ил или 3-фенилпропил)пиперидин-1-ил;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; и  $g$  равен 0, 1 или 2. В следующих подгруппах




соединений  $D$  представляет собой ; где  $G_3$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя  $R_{G3}$ ;  $g$  равен 0, 1 или 2;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; и

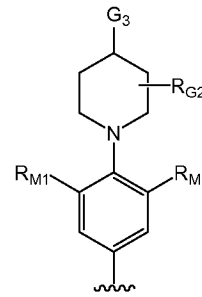


и  $R_{G3}$  имеют значения, указанные выше. В других группах



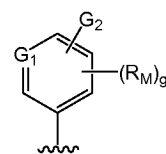
соединений D представляет собой , где  $L_4$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкилен,  $-O-$  или  $-S(O)_2-$ ;  $G_3$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя  $R_{G3}$ ;  $g$  равен 0, 1 или 2;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор,

метил, метокси, трифторметил или трифторметокси; и  и  $R_{G3}$  имеют значения, указанные выше. В следующих подгруппах



соединений D представляет собой , где  $G_3$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{G3}$ , как определено выше;  $R_{M1}$ , каждый независимо, представляет собой водород, фтор, хлор или метил; и  $R_{G2}$  представляет собой необязательный заместитель, как описано выше, выбранный из группы, состоящей из  $-C(O)C_1-C_6$ алкила,  $-C_1-C_6$ алкила,  $-C_1-C_6$ галогеналкила,  $-O-C_1-C_6$ алкила и  $-O-C_1-C_6$ галогеналкила.

В других группах соединений в соответствии с формулой I<sub>6</sub> и вышеуказанных вариантах осуществления изобретения и описания по



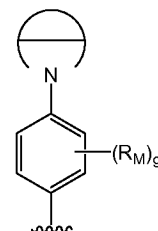
данному аспекту изобретения D представляет собой , где  $G_1$  представляет собой N, C-H или C- $R_M$ ;  $G_2$  представляет собой

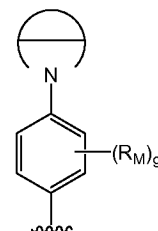


, где  $R_M$  и  $g$  имеют указанные выше в данном документе значения. В частности, в соответствии с указанными подгруппами,  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или трифторметокси;  $g$  равен 0, 1 или 2; и



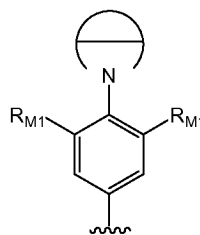
представляет собой 3-азабицикло[3,2,0]гепт-3-ил, 2-азабицикло[2,2,2]окт-2-ил, 6-азаспиро[2,5]окт-6-ил, октагидро-2Н-изоиндол-2-ил, 3-азаспиро[5,5]ундец-3-ил, 1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил или 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил. В

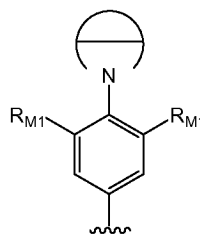


следующих подгруппах соединений D представляет собой , где  $g$  равен 0, 1 или 2;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил или



трифторметокси; и  определен выше. В следующих подгруппах

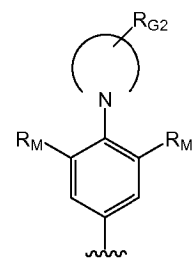


соединений D представляет собой , где  $R_{M1}$ , каждый независимо, представляет собой водород, фтор, хлор или метил и

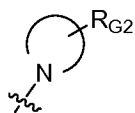


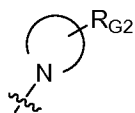
определен выше (например, 3-азабицикло[3,2,0]гепт-3-ил, октагидро-2Н-изоиндол-2-ил, 2-азабицикло[2,2,2]окт-2-ил, 6-азаспиро[2,5]окт-6-ил, 3-азаспиро[5,5]ундец-3-ил, 1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил).

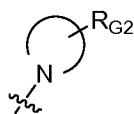
В других группах соединений в соответствии с формулой I<sub>6</sub> и вышеуказанных вариантах осуществления изобретения и описания по

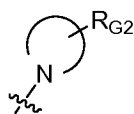


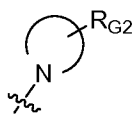
данному аспекту изобретения, D представляет собой

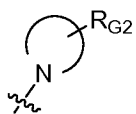


где  представляет собой моноциклический 4-8-членный азотсодержащий гетероцикл (например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил), замещенный одним или несколькими  $R_{G2}$ , где  $R_{G2}$  в каждом случае, каждый независимо, представляет собой галоген,  $-C(O)C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-O-C_1-C_6$ алкил или  $-O-C_1-C_6$ галогеналкил; и  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-O-C_1-C_6$ алкил или  $-O-C_1-C_6$ галогеналкил. В каждой группе соединений в соответствии с вышеуказанными вариантами осуществления



изобретения  представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, замещенный один или двумя  $R_{G2}$ , где  $R_{G2}$  в каждом случае представляет собой, каждый, метил, этил, изопропил, трет-бутил, фтор, хлор или трифторметил; и  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор или метил. Например,



 представляет собой 4,4-диметилпиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 2,6-диметилпиперидин-1-ил, 4-(пропан-2-ил)пиперидин-1-ил, 4-фторпиперидин-1-ил, 3,5-диметилпиперидин-1-ил, 4-(трифторметил)пиперидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 4-трет-бутилпиперидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил или 3,3-диметилазетидин-1-ил.

Настоящее изобретение также описывает соединения формулы I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> и I<sub>G</sub>, как здесь описано (в том числе каждый вариант осуществления изобретения, описанный ниже), и их фармацевтически приемлемые соли, где



$R_E$  в каждом случае независимо выбран из  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-OS(O)-R_S$ ,  $-OS(O)_2-R_S$ ,  $-S(O)_2OR_S$ ,  $-S(O)OR_S$ ,  $-OC(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-S(O)N(R_S R_S')$ ,  $-P(O)(OR_S)_2$ ,  $=C(R_S R_S')$  или  $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ; или  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила или  $C_2-C_6$ алкинила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил или циано; или  $C_3-C_{12}$ карбоцикла или 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано, триметилсилил,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила,  $C_2-C_6$ галогеналкинила,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ .

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в виде солей. В зависимости от конкретного соединения, соль соединения может быть удобной благодаря одному или нескольким физическим свойствам соли, таким как повышенная фармацевтическая стабильность в определенных условиях или желаемая растворимость в воде или масле. В некоторых случаях соль соединения может быть использована для выделения или очистки соединения.

Когда предполагается, что пациенту будет вводиться соль, такая соль предпочтительно является фармацевтически приемлемой. Фармацевтически приемлемые соли включают, но этим не ограничиваются, кислотно-аддитивные соли, основно-аддитивные соли и соли щелочных металлов.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть получены, исходя из неорганических или органических кислот. Примеры подходящих неорганических кислот включают, но этим не ограничиваются, хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, азотную, угольную, серную и фосфорную

кислоты. Примеры подходящих органических кислот включают, но этим не ограничиваются, алифатический, циклоалифатический, ароматический, арилифатический, гетероциклический, карбоновый и серный классы органических кислот. Конкретные примеры подходящих органических кислот включают ацетат, трифторацетат, формиат, пропионат, сукцинат, гликолят, глюконат, диглюконат, лактат, малат, виннокаменную кислоту, цитрат, аскорбат, глюкуронат, малеат, фумарат, пируват, аспартат, глутамат, бензоат, антралиловую кислоту, мезилат, стеарат, салицилат, п-гидроксibenзоат, фенилацетат, манделат, эмбонат (памоат), метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пантотенат, толуолсульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, сульфанилат, циклогексиламиносульфонат, альгиновую кислоту,  $\beta$ -гидроксибутановую кислоту, галактарат, галактуронат, адипат, альгинат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, додецилсульфат, гликогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, никотинат, 2-нафталсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, тиоцианат, тозилат и ундеканоат.

Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли включают, но этим не ограничиваются, соли металлов и органические соли. Неограничивающие примеры подходящих солей металлов включают соли щелочных металлов (группа Ia), соли щелочноземельных металлов (группа IIa) и другие фармацевтически приемлемые соли металлов. Такие соли могут быть получены, без ограничений, с алюминием, кальцием, литием, магнием, калием, натрием или цинком. Неограничивающие примеры подходящих органических солей могут быть получены из третичных аминов и четвертичного амина, таких как трометамин, диэтиламин, N,N'-дibenзилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин) и прокаин. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы с помощью агентов, таких как алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил-, бутил-, децил-, лаурил-, миристил- и стеарил-хлориды/бромиды/йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-,

диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и другие.

Соединения или соли по настоящему изобретению могут существовать в виде сольватов, таких как с водой (то есть, гидраты), или с органическими растворителями (например, с метанолом, этанолом или ацетонитрилом, с образованием, соответственно, метанолата, этанолата или ацетонитрилата).

Соединения или соли по настоящему изобретению также могут быть использованы в виде пролекарств. Некоторые пролекарства представляют собой алифатические или ароматические сложные эфиры, производные кислотных групп соединений по изобретению. Другие представляют собой алифатические или ароматические сложные эфиры гидроксильных или амино групп соединений по изобретению. Фосфатные пролекарства гидроксильных групп являются предпочтительными пролекарствами.

Соединения по изобретению могут включать асимметрически замещенные атомы углерода, известные как хиральные центры. Указанные соединения могут существовать, без ограничений, в виде отдельных стереоизомеров (например, отдельные энантиомеры или отдельный диастереомер), смеси стереоизомеров (например, смесь энантиомеров или диастереомеров) или рацемические смеси. Соединения, определенные здесь как отдельные стереоизомеры, предназначены для описания соединений, которые присутствуют в виде, который по существу свободен от других стереоизомеров (например, по существу свободные от других энантиомеров или диастереомеров). Под "по существу свободные" подразумевается, что по меньшей мере 80% соединения в композиции составляет описанный стереоизомер; предпочтительно по меньшей мере 90% соединения в композиции составляет описанный стереоизомер; и более предпочтительно по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99% соединения в композиции составляет описанный стереоизомер. Когда стереохимия хирального атома углерода не определена конкретно в химической структуре соединения, химическая структура предназначена для включения соединения, содержащего любой стереоизомер хирального центра.

Отдельные стереоизомеры соединений по данному изобретению

могут быть получены с использованием разнообразных способов, известных из уровня техники. Указанные способы включают, но этим не ограничиваются, стереоспецифический синтез, хроматографическое разделение диастереомеров, хроматографическое разделение энантиомеров, преобразование энантиомеров в энантиомерной смеси в диастереомеры с последующим хроматографическим отделением диастереомеров и регенерацией энантиомеров и ферментативное разделение.

Стереоспецифический синтез обычно включает использование подходящих оптически чистых (энантиомерно чистых) или по существу оптически чистых веществ и синтетических реакций, которые не вызывают рацемизацию или инверсию стереохимии на хиральных центрах. Смеси стереоизомерных соединений, включая рацемические смеси, полученные в результате синтетической реакции, могут быть разделены, например, с помощью хроматографических методов, как понятно специалисту в данной области. Хроматографическое разделение энантиомеров может быть осуществлено с использованием хиральных хроматографических смол, многие из которых являются коммерчески доступными. В неограничивающем примере, рацемат растворяют и помещают на колонку, содержащую хиральную стационарную фазу. Затем энантиомеры могут быть разделены с помощью ВЭЖХ.

Разделение энантиомеров также может быть осуществлено путем преобразования энантиомеров в смеси в диастереомеры путем взаимодействия с хиральными вспомогательными средствами. Полученные диастереомеры могут быть разделены хроматографией на колонке или кристаллизацией/перекристаллизацией. Этот метод может использоваться, когда соединения, подвергаемые разделению, содержат карбоксильную, амино или гидроксильную группу, которые будут образовывать соль или ковалентную связь с хиральным вспомогательным веществом. Неограничивающие примеры подходящих хиральных вспомогательных веществ включают хирально чистые аминокислоты, органические карбоновые кислоты или сульфорганические кислоты. После того, как диастереомеры разделены хроматографией, отдельные энантиомеры могут быть регенерированы. Зачастую хиральное вспомогательное вещество

может быть регенерировано и использовано вновь.

Ферменты, такие как эстеразы, фосфотазы или липазы, могут быть использованы для разделения производных энантиомеров в энантиомерной смеси. Например, сложноэфирное производное карбоксильной группы в соединениях, которые необходимо разделить, может быть обработано с использованием фермента, который избирательно гидролизует только один из энантиомеров в смеси. Полученная энантиомерно чистая кислота может быть затем отделена от негидролизованного сложного эфира.

Альтернативно, соли энантиомеров в смеси могут быть получены с использованием подходящего способа, известного в данной области, включая обработку карбоновой кислоты подходящим оптически чистым основанием, таким как алкалоиды или фенетиламин, с последующим высаживанием или кристаллизацией/перекристаллизацией энантиомерно чистых солей. Способы, подходящие для разделения/отделения смесей стереоизомеров, включая рацемические смеси, могут быть найдены в *Enantiomers, Racemates, and Resolution* (Jacques *et al.*, 1981, John Wiley и Sons, New York, NY).

Соединение по данному изобретению может содержать одну или несколько ненасыщенных углерод-углерод двойных связей. Все изомеры по двойной связи, такие как цис (*Z*)- и транс (*E*)-изомеры и их смеси, охватываются объемом указанного соединения, если не указано иного. Кроме того, когда соединение существует в различных таутомерных формах, указанное соединение не ограничивается одним конкретным таутомером, а скорее предназначены, чтобы охватить все таутомерные формы.

Некоторые соединения по изобретению могут существовать в различных соответствующих конформационных формах, которые могут быть разделяемы. Асимметрия вращения из-за ограниченного вращения вокруг асимметрической простой связи, например из-за стерических препятствий или напряжения кольца, может позволить осуществить разделение различных конформеров. Изобретение охватывает каждый конформационный изомер указанных соединений и их смесей.

Некоторые соединения по изобретению могут также

существовать в виде цвиттерионов, и изобретение охватывает каждую форму цвиттерионов указанных соединений и их смеси.

Соединения по настоящему изобретению описаны здесь в основном с помощью стандартной номенклатуры. Для указанного соединения, имеющего асимметрический(ие) центр(ы), следует учесть, что все стереоизомеры соединений и их смеси охватываются настоящим изобретением, если не указано иного. Неограничивающие примеры стереоизомеров включают энантиомеры, диастереомеры и цис-транс-изомеры. Когда указанное соединение существует в виде различных таутомерных форм, соединение охватывает все таутомерные формы. Некоторые соединения описаны здесь с использованием общих формул, которые включают переменные (например, А, В, D, X, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, Y, Z, T, R<sub>A</sub> или R<sub>B</sub>,). Если не указано иного, каждая переменная в такой формуле имеет значения, независимые от любой другой переменной, и любая переменная, которая встречается более одного раза в формуле, определена независимо в каждом случае. Если радикал описывается как являющийся "независимо" выбранным из группы, каждый радикал выбран независимо от другого. Поэтому каждый радикал может быть идентичным или отличаться от другого радикала или радикалов.

Число атомов углерода в углеводородном радикале может быть указано с помощью префикса "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>", где x представляет собой минимальное, а y представляет собой максимальное число атомов углерода в радикале. Таким образом, например, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил" относится к алкильному заместителю, содержащему от 1 до 6 атомов углерода. Иллюстрируя далее, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил означает насыщенное углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 6 кольцевых атомов углерода. Префикс, присоединенный к многокомпонентному заместителю, относится только к первому компоненту, который следует сразу после префикса. Для иллюстрации, термин "карбоциклилалкил" содержит два компонента: карбоциклил и алкил. Так, например, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклилC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил относится к C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклилу, присоединенному к основной части молекулы через C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильную группу.

Если не указано иного, когда связывающий элемент соединяет два других элемента в изображенной химической структуре,

крайний левый описанный компонент связующего элемента присоединен к левому элементу в изображенной структуре, и крайний правый описанный компонент связующего элемента присоединен к правому элементу в изображенной структуре. Для иллюстрации, если химическая структура представляет собой  $-L_S-M-L_S'$  и  $M$  представляет собой  $-N(R_B)S(O)-$ , тогда химической структурой является  $-L_S-N(R_B)S(O)-L_S'$ .

Если связывающий элемент в изображенной структуре представляет собой связь, тогда элемент слева от связывающего элемента присоединен непосредственно к элементу справа от связывающего элемента посредством ковалентной связи. Например, если химическая структура изображена как  $-L_S-M-L_S'$  и  $M$  выбран как связь, тогда химическая структура будет представлять собой  $-L_S-L_S'$ . Если два или более соседних связывающих элементов в изображенной структуре представляют собой связи, тогда элемент слева от указанных связывающих элементов присоединен напрямую к элементу справа от указанных связывающих элементов посредством ковалентной связи. Например, если химическая структура изображена как  $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ , и  $M$  и  $L_S'$  выбраны как связи, тогда химическая структура будет представлять собой  $-L_S-M'-L_S''-$ . Подобным же образом, если химическая структура изображена как  $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$  и  $M$ ,  $L_S'$  и  $M'$  представляют собой связи, тогда химическая структура будет представлять собой  $-L_S-L_S''-$ .

Когда химическая формула используется для описания радикала, черта указывает на часть радикала, который имеет свободную валентность (и).

Если радикал описан как "необязательно замещенный", радикал может быть либо замещенным, либо незамещенным. Если радикал описан как являющийся необязательно замещенным до конкретного числа неводородных радикалов, то радикал может быть либо незамещенным, либо замещенным до конкретного числа неводородных радикалов или до максимального числа соответствующих положений на радикале, что меньше. Так, например, если радикал описан как гетероцикл, необязательно замещенный до трех неводородных радикалов, тогда гетероцикл с числом, меньшим чем три соответствующих положения, будет

представлять собой необязательно замещенный только до такого числа неводородных радикалов, какое число подходящих положений имеет гетероцикл. Для иллюстрации, тетразолил (который имеет только одно подходящее положение) будет необязательно замещен до одного неводородным радикалом. Для иллюстрации далее, если атом азота амина описан как необязательно замещенный до двух неводородными радикалами, тогда первичный атом азота амина будет необязательно замещен до двух неводородными радикалами, тогда как вторичный атом азота амина будет необязательно замещен только одним неводородным радикалом.

Когда радикал замещен оксо или тиоксо, это означает, что радикал содержит атом углерода, ковалентно связанный по меньшей мере с двумя атомами водорода (например,  $\text{CH}_2$ ), и два водородных радикала заменены на оксо или тиоксо с образованием  $\text{C=O}$  или  $\text{C=S}$ , соответственно.

Термин "алкенил" означает прямую или разветвленную углеводородную цепь, содержащую одну или несколько двойных связей. Каждая углерод-углерод двойная связь может иметь либо цис-, либо транс-геометрию алкенильной группы, касающуюся групп, замещенных на углеродах двойной связи. Неограничивающие примеры алкенильных группы включают этенил (винил), 2-пропенил, 3-пропенил, 1,4-пентадиенил, 1,4-бутадиенил, 1-бутенил, 2-бутенил и 3-бутенил.

Термин "алкенилен" относится к дивалентной ненасыщенной углеводородной цепи, которая может быть линейной или разветвленной и которая содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Неограничивающие примеры алкениленовой группы включают  $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-$ ,  $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  и  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ .

Термин "алкил" означает прямую или разветвленную насыщенную углеводородную цепь. Неограничивающие примеры алкильной группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изоамил и гексил.

Термин "алкилен" обозначает дивалентную насыщенную



углеводородную цепь, которая может быть линейной или разветвленной. Представительные примеры алкилена включают, но этим не ограничиваются,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ .

Термин "алкинил" означает прямую или разветвленную углеводородную цепь, содержащую одну или несколько тройных связей. Неограничивающие примеры алкинила включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-пропинил, децинил, 1-бутинил, 2-бутинил и 3-бутинил.

Термин "алкинилен" относится к дивалентной ненасыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной и которая содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Представительные алкиниленовые группы включают, в качестве примера,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  и  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ .

Термины "карбоцикл", или "карбоциклический", или "карбоциклил" относятся к насыщенным (например, "циклоалкил"), частично насыщенным (например, "циклоалкенил" или "циклоалкинил") или полностью ненасыщенным (например, "арил") кольцевым системам, не содержащим гетероатомный кольцевой атом. "Кольцевыми атомами" или "членами кольца" являются атомы, связанные вместе с образованием кольца или колец. Карбоциклил может представлять собой, без ограничений, отдельное кольцо, два конденсированных кольца или мостиковые или спиро кольца. Замещенный карбоциклил может иметь либо цис-, либо транс-геометрию. Представительные примеры карбоциклильной группы включают, но этим не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексадиенил, адамантил, декагидронафталинил, октагидроинденил, циклогексенил, фенил, нафтил, инданил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, инденил, изоинденил, декалинил и норпиранил. Карбоциклическая группа может быть присоединена к основной части молекулы через соответствующий кольцевой атом углерода. Когда карбоциклическая группа представляет собой дивалентную часть, соединяющую два других элемента в изображенной химической структуре (такую как А в

формуле I), карбоциклическая группа может быть присоединена к двум элементам посредством двух способных к замещению кольцевых атомов. Подобным же образом, когда карбоциклическая группа представляет собой тривалентную часть, связывающую три других элемента в изображенной химической структуре (такую как X в формуле I), карбоциклическая группа может быть присоединена к трем другим элементам посредством трех соответствующих кольцевых атомов, соответственно.

Термин "карбоциклилалкил" относится к карбоциклильной группе, присоединенной к основной части молекулы через алкиленовую группу. Например, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклилC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил относится к C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклильной группе, присоединенной к основной части молекулы через C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен.

Термин "циклоалкенил" относится к неароматическому, частично ненасыщенному карбоциклильному радикалу, не содержащему гетероатомный член кольца. Представительные примеры циклоалкенильной группы включают, но этим не ограничиваются, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и октагидронафталинил.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенной карбоциклильной группе, не содержащей гетероатомный член кольца. Неограничивающие примеры циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, декалинил и норпиранил.

Префикс "галоген" указывает, что заместитель, к которому префикс присоединен, замещен одним или несколькими независимо выбранными радикалами галогена. Например, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил" означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильный заместитель, где один или несколько атомов водорода заменены независимо выбранными радикалами галогена. Неограничивающие примеры C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила включают хлорметил, 1-бромэтил, фторметил, дифторметил, трифторметил и 1,1,1-трифторэтил. Следует учесть, что, если заместитель замещен более чем одним радикалом галогена, указанные радикалы галогена могут быть одинаковыми или различными (если не указано иного).

Термин "гетероцикл", или "гетероцикло", или "гетероциклил"

относится к насыщенной (например, "гетероциклоалкил"), частично ненасыщенной (например, "гетероциклоалкенил" или "гетероциклоалкинил") или полностью ненасыщенной (например, "гетероарил") кольцевой системе, где по меньшей мере один из атомов кольца представляет собой гетероатом (то есть, азот, кислород или серу), и оставшиеся атомы кольца независимо выбраны из группы, включающей углерод, азот, кислород и серу. Гетероцикл может представлять собой, без ограничений, отдельное кольцо, два конденсированных кольца или мостиковые или спиро кольца. Гетероциклическая группа может быть присоединена к основной части молекулы посредством соответствующего(их) атома(ов) углерода или азота в группе. Когда гетероциклическая группа представляет собой дивалентный радикал, который связывает два других элемента в изображенной химической структуре (такой как А в формуле I), гетероциклическая группа может быть присоединена к двум другим элементам через два способных к замещению атома кольца. Подобным же образом, когда гетероциклическая группа представляет собой тривалентный радикал, который связывает три других элемента в изображенной химической структуре (такой как Х в формуле I), гетероциклическая группа может быть присоединена к трем другим элементам через три соответствующих атома кольца, соответственно.

Гетероциклил может представлять собой, без ограничений, моноцикл, который содержит отдельное кольцо. Неограничивающие примеры моноциклов включают фуранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, пирролил, изопирролил, пирролинил, пирролидинил, имидазолил, изоимидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, триазолил, тетразолил, дитиолил, оксатиолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиазолинил, изотиазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тиодиазолил, оксатиазолил, оксадиазолил (включая 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил (известный также как "азоксимил"), 1,2,5-оксадиазолил (известный также как "фуразинил") и 1,3,4-оксадиазолил), оксатриазолил (включая 1,2,3,4-оксатриазолил и 1,2,3,5-

оксатриазолил), диоксазолил (включая 1,2,3-диоксазолил, 1,2,4-диоксазолил, 1,3,2-диоксазолил и 1,3,4-диоксазолил), оксатиоланил, пиранил (включая 1,2-пиранил и 1,4-пиранил), дигидропиранил, пиридинил, пиперидинил, диазинил (включая пиридазинил (известный также как "1,2-диазинил"), пиримидинил (известный также как "1,3-диазинил") и пиразинил (известный также как "1,4-диазинил")), пиперазинил, триазинил (включая s-триазинил (известный также как "1,3,5-триазинил"), as-триазинил (известный также как 1,2,4-триазинил) и v-триазинил (известный также как "1,2,3-триазинил")), оксазинил (включая 1,2,3-оксазинил, 1,3,2-оксазинил, 1,3,6-оксазинил (известный также как "пентоксазолил"), 1,2,6-оксазинил и 1,4-оксазинил), изоксазинил (включая o-изоксазинил и п-изоксазинил), оксазолидинил, изоксазолидинил, оксатиазинил (включая 1,2,5-оксатиазинил или 1,2,6-оксатиазинил), оксадиазинил (включая 1,4,2-оксадиазинил и 1,3,5,2-оксадиазинил), морфолинил, азепинил, оксепинил, тиепинил, тиоморфолинил и диазепинил.

Гетероциклил также может представлять собой, без ограничений, бицикл, содержащий два конденсированных кольца, таких как, например, нафтиридинил (включая [1,8] нафтиридинил, и [1,6] нафтиридинил), тиазолпиримидинил, тиенопиримидинил, пиримидопиримидинил, пиридопиримидинил, пиразолопиримидинил, индолизинил, пириндинил, пиранопирролил, 4H-хинолизинил, пуринил, пиридопиридинил (включая пиридо[3,4-b]-пиридинил, пиридо[3,2-b]-пиридинил, и пиридо[4,3-b]-пиридинил), пиридопиримидин и птеридинил. Другие неограничивающие примеры гетероциклов с конденсированным кольцом включают бензоконденсированные гетероциклилы, такие как индолил, изоиндолил, индоленинил (известный также как "псевдоиндолил"), изоиндазолил (известный также как "бензпиразолил" или индазолил), бензазинил (включая хинолинил (известный также как "1-бензазинил") и изохинолинил (известный также как "2-бензазинил")), бензимидазолил, фталазинил, хиноксалинил, бензодиазинил (включая циннолинил (известный также как "1,2-бензодиазинил") и хиназолинил (известный также как "1,3-бензодиазинил")), бензопиранил (включая "хроменил" и

“изохроменил”), бензотиопиранил (известный также как “тиохроменил”), бензоксазолил, индоксазинил (известный также как “бензизоксазолил”), антранилил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензоксадиазолил, бензофуранил (известный также как “кумаронил”), изобензофуранил, бензотиенил (известный также как “бензотиофенил”, “тионафтенил” и “бензотиофуранил”), изобензотиенил (известный также как “изобензотиофенил”, “изотионафтенил” и “изобензотиофуранил”), бензотиазолил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензимидазолил, бензотриазолил, бензоксазинил (включая 1,3,2-бензоксазинил, 1,4,2-бензоксазинил, 2,3,1-бензоксазинил и 3,1,4-бензоксазинил), бензизоксазинил (включая 1,2-бензизоксазинил и 1,4-бензизоксазинил) и тетрагидроизохинолинил.

Гетероциклил также может представлять собой, без ограничений, спирокольцевую систему, такую как, например, 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]деканил.

Гетероциклил может включать один или несколько атомов серы в качестве членов кольца; и в некоторых случаях атом(ы) серы окислен(ы) до SO или SO<sub>2</sub>. Гетероатом(ы) азота в гетероциклиле может(могут) или не может(не могут) быть кватернизирован(ы), и может(могут) или не может(не могут) быть окислен(ы) до N-оксида. Кроме того, гетероатом(ы) азота может(могут) или не может(не могут) быть N-защищен(ы).

Гетероцикл или карбоцикл может быть дополнительно замещен. Если не оговорено, термин “замещенный” относится к замещению путем независимой замены одного, двух или трех или более атомов водорода на заместителе, включая, но этим не ограничиваясь, -F, -Cl, -Br, -I, гидроксигруппы, защищенный гидроксигруппы, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, защищенный аминогруппы, оксогруппы, тиоксогруппы, -NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-гетероциклоалкил, -диалкиламино, -диариламино, -дигетероариламино, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -O-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероциклоалкил, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -C(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-

гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкил, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -CONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -CONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -CONH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкил, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -OCO<sub>2</sub>-арил, -OCO<sub>2</sub>-гетероарил, -OCO<sub>2</sub>-гетероциклоалкил, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -OCONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -OCONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -OCONH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил, -OCONH-гетероциклоалкил, -NHC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHCO<sub>2</sub>-арил, -NHCO<sub>2</sub>-гетероарил, -NHCO<sub>2</sub>-гетероциклоалкил, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-гетероарил, -NHC(O)NH-гетероциклоалкил, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(S)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(NH)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(NH)-арил, -NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкил, -C(NH)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -C(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкил, -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -S(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкил, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -SO<sub>2</sub>NH-арил, -SO<sub>2</sub>NH-гетероарил, -SO<sub>2</sub>NH-гетероциклоалкил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHSO<sub>2</sub>-арил, -NHSO<sub>2</sub>-гетероарил, -NHSO<sub>2</sub>-гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -арил, -арилалкил, -гетероарил, -гетероарилалкил, -

гетероциклоалкил,  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкил, полиалкоксиалкил, полиалкокси, -метоксиметокси, -метоксиэтокси, -SH,  $-S-C_1-C_{12}$ -алкил,  $-S-C_2-C_8$ -алкенил,  $-S-C_2-C_8$ -алкинил,  $-S-C_3-C_{12}$ -циклоалкил, -S-арил, -гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтиометил. Понятно, что арилы, гетероарилы, алкилы и тому подобное могут быть дополнительно замещены.

“Алифатическая” группа представляет собой неароматический радикал, включающий сочетание атомов углерода, атомов водорода, атомов галогена, кислорода, азота или других атомов, и необязательно содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, например, двойную и/или тройную связи. Примерами алифатической группы являются функциональные группы, такие как O, OH, NH,  $NH_2$ , C(O),  $S(O)_2$ , C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O)NH<sub>2</sub>,  $S(O)_2NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ , NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)C(O)NH, NHS(O)<sub>2</sub>NH, NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NHS(O)<sub>2</sub>, C(O)NHS(O)<sub>2</sub>NH или C(O)NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, и тому подобное, группы, содержащие одну или несколько функциональных групп, неароматические углеводороды (необязательно замещенные) и группы, где один или несколько атомов углерода неароматического углеводорода (необязательно замещенного) заменены на функциональную группу. Атомы углерода алифатической группы могут быть необязательно оксо-замещенными. Алифатическая группа может быть с прямой цепью, разветвленной или циклической и, предпочтительно, содержит между около 1 и около 24 атомов углерода, более обычно, между около 1 и около 12 атомов углерода. Помимо алифатических углеводородных групп, как здесь используется, алифатические группы однозначно включают, например, алкоксиалкилы, полиалкоксиалкилы, такие как, например, полиалкиленгликоли, полиамины и полиимины. Алифатические группы могут быть необязательно замещены. Линейная алифатическая группа представляет собой нециклическую алифатическую группу. Должно быть понятно, что, когда для линейной алифатической группы указано “содержит”, или “включает”, или “охватывает” одну или несколько конкретных функциональных групп, линейная алифатическая группа может быть выбрана из одной или нескольких конкретных функциональных групп или их сочетания, или группы, где один или несколько атомов

углерода неароматического углеводорода (необязательно замещенного) заменен(ы) на конкретную функциональную группу. Примером линейной алифатической группы является алкил, алкенил или алкинил, каждый необязательно замещенный, который прерывается или оканчивается функциональной группой.

----- в химической формуле относится к одинарной или двойной связи.

Термин "фармацевтически приемлемый" используется в качестве прилагательного для обозначения того, что указанное модифицированное существительное подходит для использования в качестве фармацевтического продукта или как часть фармацевтического продукта.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к общему количеству каждого активного вещества, которое достаточно для проявления значимой пользы для пациента, например, уменьшение вирусной нагрузки.

Термин "пролекарство" относится к производным соединений по изобретению, которые имеют химически или метаболически отщепляемые группы, и с помощью сольволиза или в физиологических условиях становятся соединениями по изобретению, которые являются фармацевтически активными *in vivo*. Пролекарство соединения может быть получено обычным образом путем реакции функциональной группы соединения (такой как амино, гидроксид, карбокси или фосфатная группа). Пролекарства часто имеют преимущества в растворимости, совместимости с тканями или в замедленном высвобождении у млекопитающих (см., Bungard, H., *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Пролекарства включают кислотные производные, хорошо известные практикующим специалистам в данной области, такие как, например, сложные эфиры, полученные путем взаимодействия основного кислотного соединения с подходящим спиртом, или амиды, полученные путем взаимодействия основного кислотного соединения с подходящим амином. Примеры пролекарств включают, но этим не ограничиваются, ацетат, формиат, бензоат или другие



ацилированные производные спиртовой или аминовой функциональной группы соединения по изобретению или фосфатные сложные эфиры соединений по изобретению.

Термин "сольват" относится к соединениям по данному изобретению, физически связанным с одной или несколькими молекулами растворителя, как органическими, так и неорганическими. Указанное физическое связывание часто включает водородное связывание. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого продукта. "Сольват" охватывает как раствор-фазу, так и выделяемые сольваты. Примеры сольватов включают, но этим не ограничиваются, гидраты, этаноляты и метаноляты.

Термин "N-защитная группа" или "N-защитны" относится к таким группам, которые способны защитить аминогруппу от нежелательных реакций. Обычно используемые N-защитные группы описаны в Greene и Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3<sup>rd</sup> ed., John Wiley & Sons, NY (1999)). Неограничивающие примеры N-защитных группы включают ацильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил или 4-нитробензоил; сульфонильные группы, такие как бензолсульфонил или п-толуолсульфонил; сульфенильные группы, такие как фенилсульфенил (фенил-S-) или трифенилметилсульфенил (трифенил-S-); сульфинильные группы, такие как п-метилфенилсульфинил (п-метилфенил-S(O)-) или трет-бутилсульфинил (трет-Bu-S(O)-); образующие карбаматные группы, такие как бензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-

метилэтоксикарбонил, диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил или фенилтиокарбонил; арильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, трифенилметил или бензилоксиметил; п-метоксифенил; и силильные группы, такие как триметилсилил. Предпочтительные N-защитные группы включают формил, ацетил, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, фенилсульфонил, бензил, трет-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

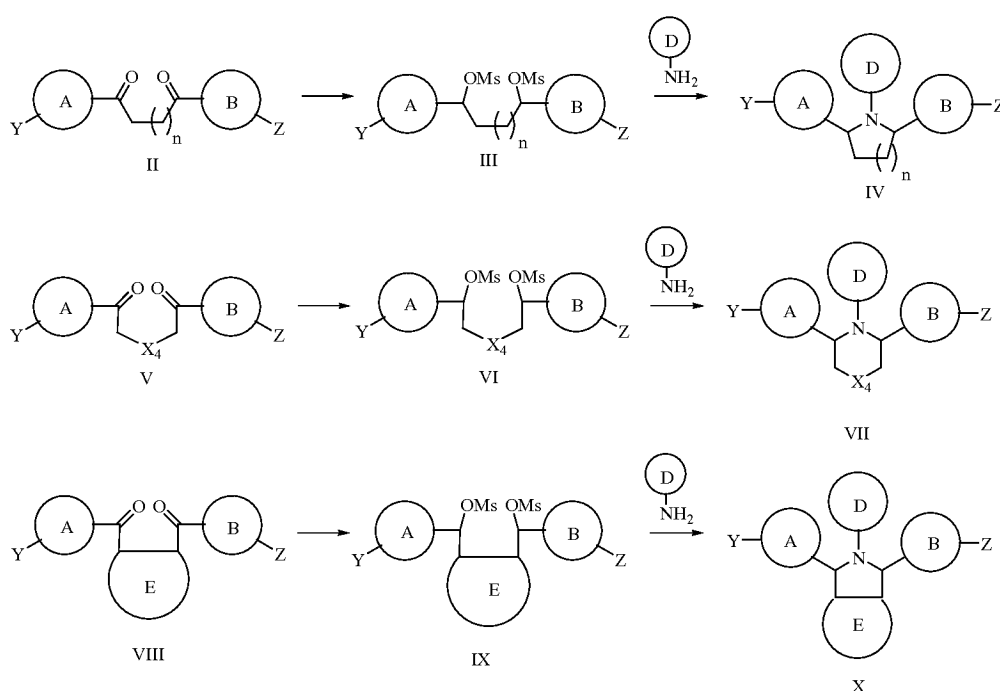
Аббревиатуры, использованные в описании схем, промежуточных соединений и примеров, являются следующими: Ac - ацетил; APCI - химическая ионизация при атмосферном давлении; вод. или водн. - водный; атм. - атмосфера; Boc - трет-бутоксикарбонил; Bu - бутил; трет-Bu или *трет*-бутил - *третичный*-бутил; Cbz - бензилоксикарбонил; dba - дибензилиденацетон; DCI - десорбционная химическая ионизация; DDQ - 2,3-дихлор-5,6-дициано-*p*-бензохинон; DEPBT - 3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3*H*)-он; DIBAL - диизобутилалюминийгидрид; DMA - *N,N*-диметилацетамид; DME - 1,2-диметоксиэтан; ДМФ - *N,N*-диметилформамид; ДМСО - диметилсульфоксид; DMPU - 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1*H*)-пиримидинон; dppf - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен; EDC, EDAC или EDCI - гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида; э.и. - энантиомерный избыток; ELSD - испарительный детектор светорассеяния; ESI - ионизация электрораспылением; Et - этил; Et<sub>3</sub>N - триэтиламин; EtOAc - этилацетат; EtOH - этанол; Et<sub>2</sub>O - диэтиловый эфир; экв. или эквив. - эквиваленты; Fmoc - 9-флуоренилметоксикарбонил; HATU - гексафторфосфат *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония; HOBt - 1-гидроксибензотриазол; ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография; HOBt - 1-гидроксибензотриазол; LCMS - жидкостная хроматография/масс-

спектрометрия; *mCPBA* - *m*-хлорпероксибензойная кислота; *Me* - метил; *MeOH* - метанол; *OAc* - ацетат; *Ms* - метансульфонил; *OTf* - трифлат или трифторметансульфонат; *PdC* - пиридиний дихромат; *i-Pr* - изопропил; *Ph* - фенил; *PPh<sub>3</sub>* - трифенилфосфин; *psi* или *psig* - фунты на квадратный дюйм (газ); *PTFE* - политетрафторэтилен; *PXRd* - [(*трет-Bu*)<sub>2</sub>*PCl*]<sub>2</sub>*PdCl*<sub>2</sub>, *PuBOP* - (бензотриазол-1-илокси) трипирролидинофосфоний гексафторфосфат; *SEM* - 2-(триметилсилил)этоксиметил; *T3P* - ангидрид пропанфосфоновой кислоты; *Tf* - трифторсульфонил; *TfU* - трифторуксусная кислота; *THF* - тетрагидрофуран; *TСХ* - тонкослойная хроматография; *Troc* - 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил; *об./об.* - объем/объем; % *масс.* - массовый процент; *масс./об.* - масса/объем; *масс./масс.* - масса/масса; *XantPhos* - 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием различных способов. В качестве неограничивающего примера, соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой I, исходя из соединений формулы II (например, *n*=0-8), формулы V (*X<sub>4</sub>* может представлять собой, например, O или *NR<sub>A</sub>*, где *R<sub>A</sub>* имеет значения, описанные выше, и представляет собой предпочтительно H или *R<sub>E</sub>*, как указано выше, такой как *C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>*алкил, 3-12-членный карбоцикл или гетероцикл, -*C(O)R<sub>S</sub>*, -*C(O)OR<sub>S</sub>*, -*C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' )*, -*SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' )*, -*S(O)<sub>2</sub>OR<sub>S</sub>*, -*S(O)OR<sub>S</sub>*, -*S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' )* или подходящую защитную группу, такую как *Boc* или *Fmoc*), или формулы VIII (*E* может представлять собой, например, 3-7-членный карбоцикл или гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими *R<sub>A</sub>*), где *A*, *B*, *D*, *Y*, *Z* и *R<sub>A</sub>* имеют значения, указанные выше. 1,4-дикетоны II, V и VIII могут быть восстановлены до 1,4-диолов с использованием способов, описанных выше, и полученные рацемические, энантиомерно обогащенные или мезо 1,4-диола могут быть преобразованы в димезилаты III, VI или IX, или, альтернативно, в дитрифлаты, дитозилаты или дигалогениды способами, описанными выше. Димезилаты III, VI и IX, дитрифлаты, дитозилаты или дигалогениды могут быть подвергнуты взаимодействию с амином, включая, но этим не ограничиваясь, анилин, 3,5-дифторанилин,

3,4-дифторанилин, 4-фторанилин, 3-фторанилин, 4-трифторметиланилин, 4-хлоранилин, гетероариламины, алкиламины, циклоалкиламины, замещенные бензиламины или аллиламин, в условиях, описанных выше, с получением соединений по изобретению.  $L_1$  и  $L_2$  могут быть легко введены в соединения формулы II, V и VIII, как понятно специалистам в данной области в свете настоящего изобретения. Подобным же образом, вместо  $D-NH_2$  может быть использован  $D-L_3-NH_2$ , как понятно специалистам в данной области.

Схема I



В качестве другого неограничивающего примера соединения по настоящему изобретению могут быть получены, исходя из соединений формулы II и формулы III, как показано на схеме II. 1,4-дикетоны, такие как формулы IV, могут быть получены с использованием известных способов (см. Nevar, et al., Synthesis:1259-1262 (2000)), такие как взаимодействие  $\alpha$ -бромкетонов, таких как формулы II, с метилкетонами, такими как формулы III, в присутствии подходящей кислоты Льюиса, такой как  $ZnCl_2$  или  $Ti(OiPr)_4$ . Например, взаимодействие II (1 эквивалент) с III (1,5 эквивалента) в присутствии  $ZnCl_2$  (2 эквивалента), диэтиламина (1,5 эквивалента) и *трет*-бутанола (1,5 эквивалента) в растворителе, таком как бензол, при комнатной температуре

может дать дикетоны IV. 1,4-дикетоны IV могут быть восстановлены до 1,4-диолов, таких как V, путем воздействия  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  или DIBAL. Альтернативно, энантиоселективное восстановление 1,4-дикетонов, таких как формулы IV, может быть осуществлено по аналогии с описанными способами (см. Chong, et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 6:409-418 (1995), Li, et al., *Tetrahedron* 63:8046-8053 (2007), Aldous, et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 11:2455-2462 (2000), Masui, et al., *Synlett*:273-274 (1997), Jing, et al., *Adv. Synth. Catal.* 347:1193-1197 (2005), Sato, et al., *Synthesis*:1434-1438 (2004)), такими как восстановление с (-) или (+)-диизопинокамхеилхлорбораном (DIP-хлорид), с бораном и оксазаборолидиновым катализатором или путем асимметричного гидрирования в присутствии подходящего рутениевого (II) катализатора, такого как  $[\text{RuCl}_2\{(R)\text{-BINAP}\}\{(R,R)\text{-DPEN}\}]$  (BINAP=2,2'-бис(диарилфосфино)-1,1'-бинафтил; DPEN=1,2-дифенилэтилендиамин). Дикетоны IV (1 эквивалент) могут быть восстановлены с помощью  $\text{NaBH}_4$  (3 эквивалента) в растворителях, таких как тетрагидрофуран, с нагреванием при температуре около  $50^\circ\text{C}$ . Дикетоны IV (1 эквивалент) могут быть энантиоселективно восстановлены при добавлении к смеси, полученной из *N,N*-диэтиланилин борана (около 2 эквивалентов), триметилбората (около 0,2 эквивалента) и либо (*S*), либо (*R*)  $\alpha,\alpha$ -дифенил-2-пирролидинметанола (около 0,17 эквивалента) в растворителе, таком как ТГФ, при температуре от около  $10^\circ\text{C}$  до около  $30^\circ\text{C}$  (*Synthesis* 2507-2510 (2003)). Полученные рацемические, энантиомерно обогащенные или мезо 1,4-диолы V могут быть подвергнуты взаимодействию с метансульфонилхлоридом или ангидридом метансульфоновой кислоты с получением димезилата формулы VI. Например, диолы V (1 эквивалент) могут быть подвергнуты взаимодействию с ангидридом метансульфоновой кислоты (около 2,5 эквивалента) в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин (около 4 эквивалентов), в растворителе, таком как тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран, при температуре начиная от около  $-15^\circ\text{C}$  до  $-25^\circ\text{C}$ , и повышая до около комнатной температуры. Альтернативно,

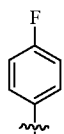
соединение формулы V может быть преобразовано в дитрифлат или дитозилат путем воздействия хлорангидрида п-толуолсульфоновой кислоты или ангидрида трифторметансульфоновой кислоты, или дигалогенида, такого как дибромид или дихлорид, путем воздействия  $PPh_3$  в присутствии  $CCl_4$  или  $CBr_4$ , или путем воздействия  $SOCl_2$ ,  $POCl_3$  или  $PBr_3$ . Димезилат, дитрифлат, дитозилат или дигалогенид могут быть подвергнуты взаимодействию с амином, таким как 4-фторанилин (как показано для иллюстрации на схеме II), вместе с соразтворителем, таким как ДМФ, или без него, при температуре от комнатной до  $100^\circ C$ , с получением пирролидинов, таких как формулы VII. Димезилат VI (1 эквивалент) (или, альтернативно, дитрифлат, дитозилат или дигалогенид) могут быть подвергнуты взаимодействию с 1-20 эквив. амина  $D-NH_2$ , такого как, например, замещенный анилин, в растворителях, таких как тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран, вместе с соразтворителем, таким как ДМФ, или без него, при температуре от около комнатной до  $100^\circ C$ , с получением пирролидинов, таких как формулы VII. Когда используют меньшее количество эквивалентов амина  $D-NH_2$  (то есть, 1-2 эквивалента), для ускорения реакции может быть добавлено основание, такое как диизопропилэтиламин. В некоторых случаях амины могут быть использованы в большом избытке (то есть, в качестве реакционного растворителя). Например, взаимодействие димезилата (1 эквивалент) с избытком анилина (около 6,5 эквивалента) может быть осуществлено путем нагревания при  $65^\circ C$  в 2-метилтетрагидрофуране до полного завершения реакции. Многие замещенные анилины могут быть подвергнуты взаимодействию с димезилатом формулы VI, включая, но этим не ограничиваясь, 3-фтор-4-(пиперидин-1-ил) анилин, 3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) анилин, 3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) анилин, 3-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) анилин, 4-(4-фенилпиперидин-1-ил) анилин, 4-циклопропиланилин, 4-циклопропил-2-фторанилин, 4-циклопропил-3,5-дифторанилин, 4-циклогексил-3-фторанилин, бифенил-4-амин, 4-(пиридин-2-ил) анилин, 3,5-дихлор-4-(пиперидин-1-ил) анилин, 4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторанилин, 4-(4,4-

фторпиперидин-1-ил) -3,5-дифторанилин, 3-метил-4-(пиперидин-1-ил) анилин, 2,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) анилин, 4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил) -3,5-дифторанилин, 4-(2,6-диметилпиперидин-1-ил) -3,5-дифторанилин, 2,3,5-трифтор-4-(пиперидин-1-ил) анилин, 3,5-дифтор-4-(4-изопропилпиперидин-1-ил) анилин, 3,5-дифтор-4-(4-метилпиперидин-1-ил) анилин, 3,5-дифтор-4-(4-(трифторметил) пиперидин-1-ил) анилин, 4-(4-трет-бутилпиперидин-1-ил) -3,5-дифторанилин, 3,5-дифтор-4-(6-азаспиро [2,5] октан-6-ил) анилин, 4-(2-азабицикло [2,2,2] октан-2-ил) -3,5-дифторанилин, 4-(3,3-диметилазетидин-1-ил) -3,5-дифторанилин, 4-трет-бутиланилин, 4-этоксанилин, 4-феноксанилин, 1-(4-аминофенил) пиперидин-2-он, 4-(циклопентилокси) -3-фторанилин, 3-хлор-4-(трифторметокси) анилин, 2,5-дифтор-4-(трифторметил) анилин, 4-(2,2-дифторэтоксид) анилин, 4-хлоранилин, 4-(2-метоксиэтоксид) анилин, 4-(оксазол-2-ил) анилин, 4-(2-фторпиперидин-4-ил) анилин, 3,4-дифторанилин, 4-хлор-3-фторанилин, 3-фтор-4-(метилсульфонил) анилин, 4-(3-азабицикло [3,2,0] гептан-3-ил) -3,5-дифторанилин, 4-((3-этилоксетан-3-ил) метокси) анилин, 4-циклопропил-3,5-дифторанилин, 4-(1,3-диоксан-5-илокси) анилин, 3,5-дифтор-4-(октагидроизоиндол-2-ил) анилин, 4-((1,3-диоксолан-4-ил) метокси) анилин, 4-((3-этилоксетан-3-ил) метокси) -3,5-дифторанилин, 4-(пентафторсульфанил) анилин, N1-трет-бутил-2-фторбензол-1,4-диамин, гетероариламины, алкиламины, циклоалкиламины, замещенные бензиламины, аллиламин или анилины, которые перечислены или которые могут быть получены с использованием общих способов 1, 1.1 или 1.2. Динитросоединение формулы VII может быть восстановлено до диаминосоединения формулы VIII с использованием Fe в присутствии NH<sub>4</sub>Cl, HCl или уксусной кислоты, или путем обработки гидридным восстанавливающим агентом, таким как боргидрид натрия (с добавлением или без добавления соли переходного металла, такой как BiCl<sub>3</sub>, SbCl<sub>3</sub>, NiCl<sub>2</sub>, Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или CoCl<sub>2</sub>) в растворителе, таком как этанол или ТГФ. Например, соединения VII (1 эквивалент) могут быть восстановлены до VIII путем взаимодействия с порошком железа (около 6 эквивалентов) и хлоридом аммония в

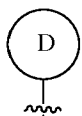
смеси 1:1 ТГФ и этанола с нагреванием при температуре около 60–80°C. Альтернативно, соединение формулы VII может быть восстановлено до продукта формулы VIII с помощью гидрирования в присутствии подходящего катализатора, такого как палладиевый или платиновый катализатор или никель Ренея. Например, восстановление VII до VIII может быть осуществлено воздействием газообразным водородом при давлении 30 фунтов на квадратный дюйм в присутствии никеля Ренея Grace 2800 в растворителе, таком как тетрагидрофуран, при встряхивании. Диамин формулы VIII может быть подвергнут взаимодействию с подходящим образом защищенной пролиновой кислотой (показан Вос, хотя могут быть замещены и Cbz, Troc или Fmoc) в присутствии пептидного конденсирующего агента, такого как EDAC/НОВТ, PyBOP, HATU, T3P или DEPBt, в растворителе, таком как ТГФ, ДМФ, дихлорметан, этилацетат или ДМСО, с добавлением или без добавления основания амина, такого как *N*-метилморфолин, основание Ханига, пиридин, 2,6-лутидин или триэтиламин, с получением соединения формулы IX. Например, взаимодействие VIII (1 эквивалент) с 1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислотой (2,5 эквивалента) и HATU (2,5 эквивалента) в присутствии диизопропилэтиламина (3 эквивалента) в ДМСО приблизительно при комнатной температуре может привести к получению продукта IX. Удаление Вос защитных групп с получением X может быть осуществлено путем обработки кислотой, такой как ТФУ, HCl или муравьиная кислота. Например, взаимодействие IX (1 эквивалент) с ТФУ:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) при комнатной температуре может давать соединения X. Соединения XI могут быть получены путем конденсации соединения формулы X с выбранной кислотой с помощью стандартных реагентов пептидной конденсации и условий, описанных выше. Например, X (1 эквивалент) может быть подвергнут взаимодействию с кислотой (2 эквивалента), такой как, но этим не ограничиваясь, 2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановая кислота, 2-(метоксикарбониламино)-3,3-диметилбутановая кислота, 2-циклогексил-2-(метоксикарбониламино)уксусная кислота, 2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)уксусная



кислота или кислоты, перечисленные в общем способе 19. Альтернативно, диамин VIII может быть подвергнут взаимодействию непосредственно с подходящим образом N-замещенным пролином в присутствии агента пептидной конденсации, таким как EDAC/НОВТ, PyBOP, HATU, T3P или DEPBV, в растворителе, таком как ТГФ, ДМФ, дихлорметан или ДМСО, с добавлением или без добавления основания амина, такого как N-метилморфолин, основание Ханига, пиридин, 2,6-лутидин или триэтиламин, напрямую получая соединения XI. Например, VIII (1 эквивалент) может быть подвергнут взаимодействию напрямую с 1-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновой кислотой (около 2 эквивалентов) и T3P (около 2,8 эквивалентов) в присутствии диизопропилэтиламина (около 5,5 эквивалентов) в растворителе, таком как этилацетат, при температуре от около 0°C до около комнатной температуры с получением XI. Указанная выше последовательность иллюстрирует синтез конкретных соединений по изобретению XI, имеющих замещенную пролиновую группу у Y и Z (то есть, R<sub>2</sub> и R<sub>5</sub>, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, и R<sub>9</sub> и R<sub>12</sub>, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, каждая, образуют 5-членный гетероцикл). Понятно, что аналогичные способы синтеза могут быть использованы для получения соединений по изобретению, где Y, Z, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>12</sub> являются другими, чем показаны и описаны

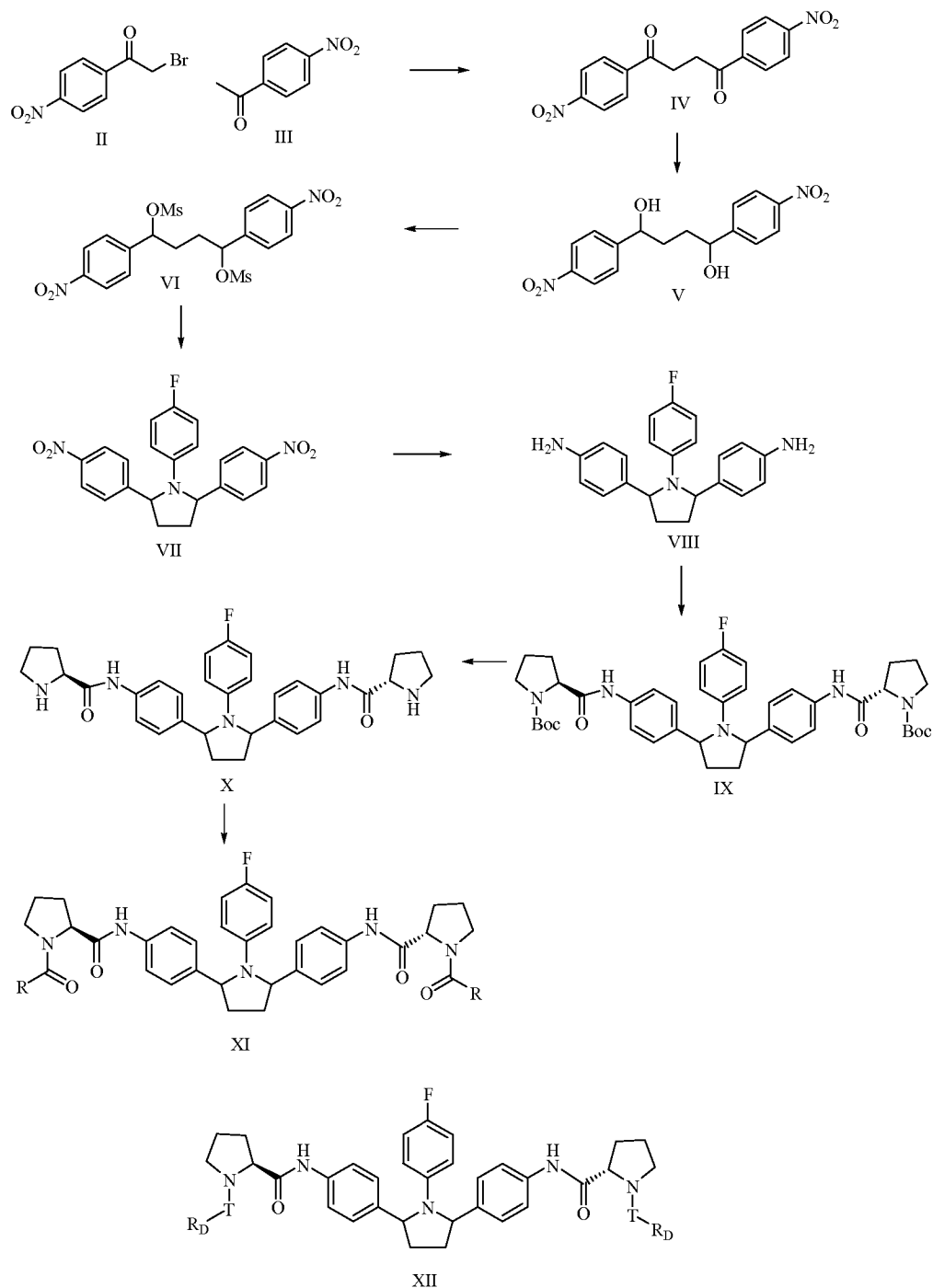


схемой II. в каждой формуле по схеме II может быть заменен



на , где D определен выше, и такие соединения могут быть легко получены в соответствии со способом, описываемым схемой II (включая получение соединения XI непосредственно из соединения VIII). Подобным же образом соединения формулы XII могут быть получены из соединений формулы X, либо напрямую, исходя из соединений формулы VIII.

Схема II

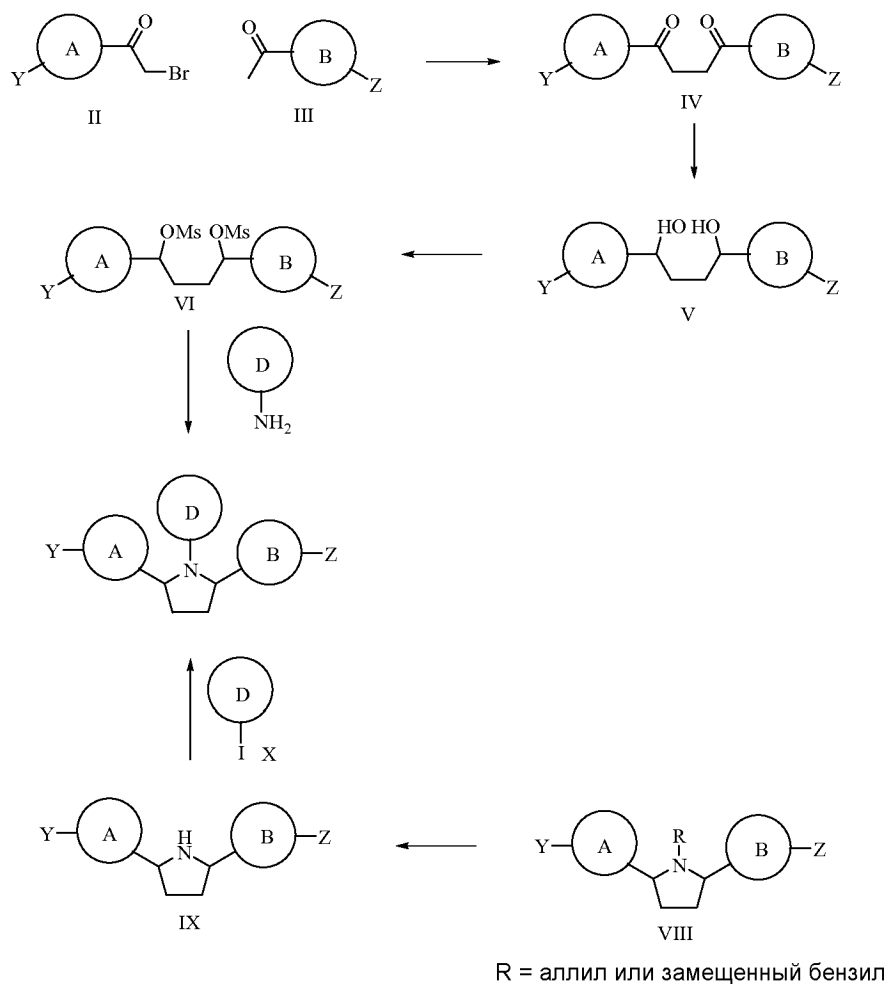


В качестве другого неограничивающего примера соединения по настоящему изобретению могут быть получены, исходя из соединений формулы II и формулы III, как показано на схеме III, где A, B, D, Y и Z имеют значения, указанные выше, используя условия, подобные тем, которые описаны для получения IV на схеме II. Подобным образом, полученный 1,4-дикетон IV может быть восстановлен до 1,4-диолов V с использованием описанных выше способов схемы II. Полученные рацемические, энантимерно

обогащенные или мезо 1,4-диоли V могут быть преобразованы в димезилат VI или, альтернативно, в дитрифлат, дитозилат или дигалогенид способами, описанными выше. Димезилат VI, дитрифлат, дитозилат или дигалогенид могут быть подвергнуты взаимодействию с амином, включая, но этим не ограничиваясь, анилин, 3,5-дифторанилин, 3,4-дифторанилин, 4-фторанилин, 3-фторанилин, 4-трифторметиланилин, 4-хлоранилин, гетероариламины, алкиламины, циклоалкиламины, замещенные бензиламины или аллиламин, в условиях, описанных выше, с получением соединений по изобретению. Альтернативно, соединения, такие как VIII, где R представляет собой группу, такую как аллил, 4-метоксибензил или 2,4-диметоксибензил, могут быть обработаны, используя агенты, используемые для удаления группы R (родиевый катализатор, такой как  $\text{Rh}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cl}$  для R = аллил, обработка кислотой, такой как TФУ или HCl для R = 4-метоксибензил или 2,4-диметоксибензил, гидрирование с помощью Pd катализатора для R = замещенный бензил) с образованием соединений, таких как IX. Амин IX может быть подвергнут взаимодействию с арилгалогенидом или трифлатом, таким как X (йодид показан для иллюстрации), используя реакцию Бухвальда-Хартвига (Buchwald-Hartwig) в присутствии палладиевого катализатора (такого как  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  или  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) и фосфинового лиганда (такого как трифенилфосфин или XantPhos) и основания (такого как бис(триметилсилил)амид натрия, трет-бутоксид калия или  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) с получением соединения по настоящему изобретению. Альтернативно, соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем взаимодействия IX с альдегидом или кетоном посредством восстановительного аминирования в присутствии восстанавливающего гидридного агента, такого как боргидрид натрия или цианоборгидрид натрия (с добавлением или без добавления кислоты, такой как уксусная кислота) в растворителе, таком как этанол, толуол, ТГФ или дихлорметан. Альтернативно, восстановительное аминирование может быть осуществлено путем гидрирования в присутствии подходящего катализатора, такого как палладиевый или платиновый катализатор или никель Ренея. Альтернативно, амин IX может быть подвергнут взаимодействию с

электрофильными реагентами, такими как алкилгалогениды, или с арилэлектрофилами (арил- и гетероарилгалогениды и -трифлаты с соответствующим недостатком электронов) с помощью реакций ароматического замещения с получением соединений по настоящему изобретению.

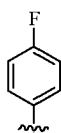
Схема III



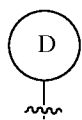
В качестве следующего неограничивающего примера соединения формулы XIII могут быть получены, исходя из соединений формулы II и формулы III, как показано на схеме IV, где  $X_5$  в формуле II и формуле III представляет собой галоген (например, Cl, Br или F) или нитрогруппу. Дополнительно каждое фенильное кольцо может быть замещено  $X_{13}$ , где  $X_{13}$  представляет собой  $X_5$ , H, алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси. 1,4-дикетоны, такие как IV, могут быть получены, используя известные способы, описанные выше для получения IV по схеме II. 1,4-дикетоны IV могут быть восстановлены до 1,4-диолов, таких как V, путем

воздействия  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  или DIBAL. Альтернативно, энантиоселективное восстановление 1,4-дикетона, такого как IV, может быть осуществлено способами, описанными выше для получения V на схеме II. Как описано для промежуточного соединения 20D, хиральное восстановление может проходить с низкой стереоселективностью с дополнительным заместителем  $X_{13}$  на фенильном кольце. Полученные рацемические, энантиомерно обогащенные или мезо 1,4-диола V могут быть подвергнуты взаимодействию с метансульфонилхлоридом или ангидридом метансульфоновой кислоты с получением димезилата VI. Альтернативно, V может быть преобразован в дитрифлат или дитозилат способами, описанными выше для схемы II. Димезилат, дитрифлат, дитозилат или дигалогенид могут быть подвергнуты взаимодействию, аналогично схеме II, с амином  $D\text{-NH}_2$ , включая, но этим не ограничиваясь, те амины, которые описаны или на которые ссылаются на схеме II, с получением VII. Когда  $X_5$  в формуле VII представляет собой нитро, нитрогруппы могут быть восстановлены до тетрааминопродукта IX с использованием Fe в присутствии  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{HCl}$  или уксусной кислоты, или гидридного восстанавливающего агента, такого как боргидрид натрия (с добавлением или без добавления соли переходного металла, такой как  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{SbCl}_3$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  или  $\text{CoCl}_2$ ) в растворителе, таком как этанол или ТГФ. Альтернативно, VII ( $X_5 = \text{нитро}$ ) может быть восстановлен до продукта IX путем гидрирования в присутствии подходящего катализатора, такого как палладиевый или платиновый катализатор или никель Ренея. Альтернативно, соединения VII, где  $X_5 = \text{галоген}$ , могут быть подвергнуты взаимодействию с аммиаком ( $R = \text{H}$ ) или амином, несущим подходящую защитную группу ( $R = \text{замещенный бензил}$ , такой как 4-метоксибензил, или 2,4-диметоксибензил, или  $R = \text{аллил}$ ). Полученные продукты VIII могут быть обработаны, используя реагент, применяемый для удаления защитной группы R (родиевый катализатор, такой как  $\text{Rh}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cl}$  для  $R = \text{аллил}$ , обработка кислотой, такой как ТФУ или  $\text{HCl}$ , для  $R = 4\text{-метоксибензил}$  или 2,4-диметоксибензил, гидрирование Pd катализатором для  $R = \text{замещенный бензил}$ ) с получением продукта IX. Соединения формулы IX могут быть подвергнуты взаимодействию

с подходящей защищенной пролиновой кислотой (показан Boc, хотя может быть замещена и Cbz, Troc или Fmoc) в присутствии реагента пептидной конденсации, такого как EDAC/НОBT, PyBOP, HATU, T3P или DEPBt, в растворителе, таком как ТГФ, ДМФ, дихлорметан или ДМСО, с добавлением или без добавления аминовое основание, такого как N-метилморфолин, основание Ханнга, пиридин, 2,6-лутидин или триэтиламин, с получением X в виде смеси амидных продуктов. Хотя формула X изображает взаимодействие, происходящее с конкретной группой NH<sub>2</sub>, реакция может протекать на любом NH<sub>2</sub>. Преобразование в бензимидазольное соединение XI может быть осуществлено путем нагревания X в уксусной кислоте (50-100°C). Альтернативно, XI может быть получен путем взаимодействия IX с альдегидом, с последующей обработкой окислителем, таким как Cu(OAc)<sub>2</sub> или MnO<sub>2</sub> (см. Penning, et al., Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 6965-6975). После удаления Boc защитных групп из XI (осуществлено путем обработки кислотой, такого как ТФУ, HCl или муравьиная кислота) соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем конденсации полученного диамина XII выбранной кислотой с использованием стандартных конденсирующих агентов пептидного синтеза и условий, описанных выше для схемы II с получением



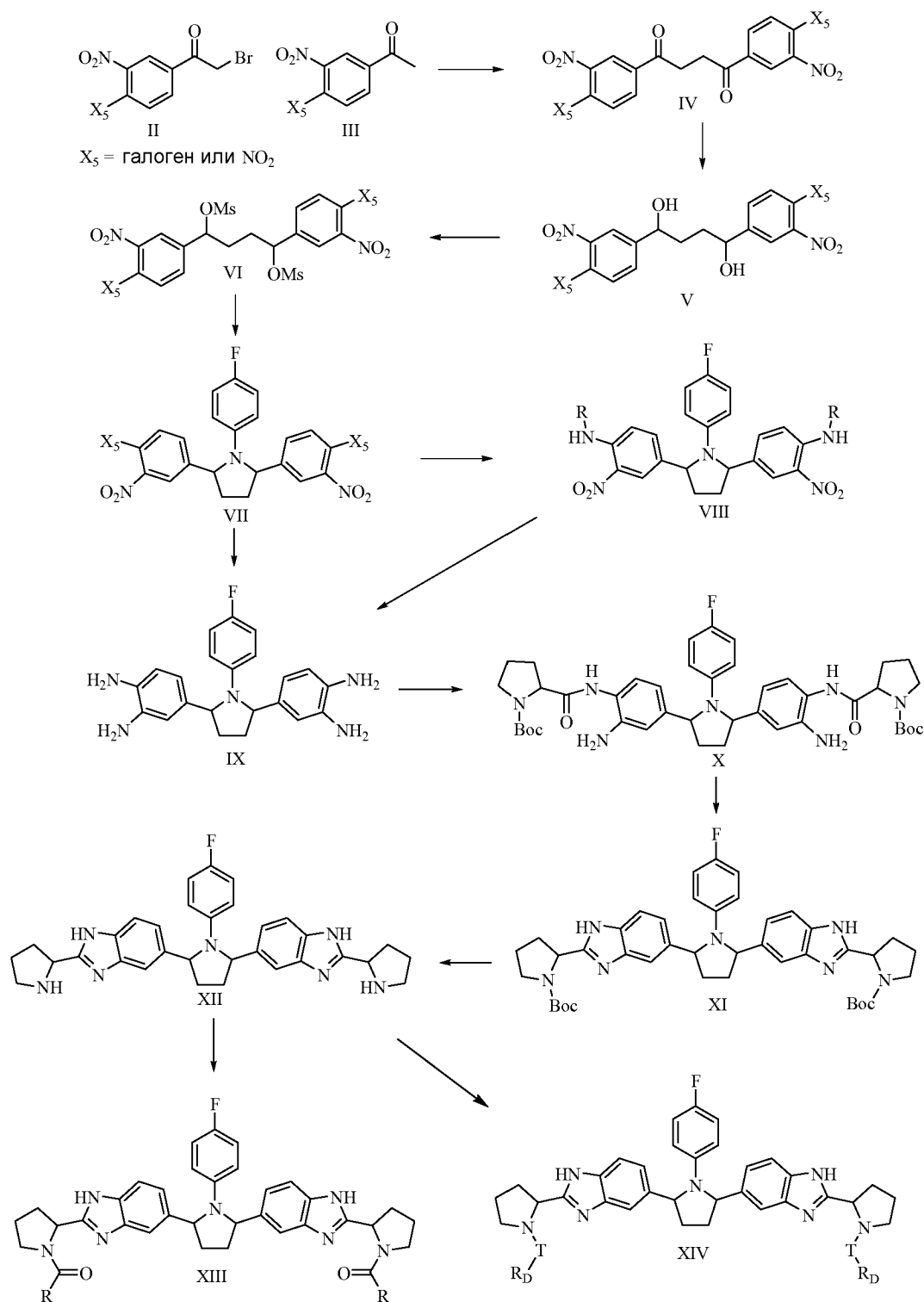
XIII. в каждой формуле по схеме IV может быть заменен на



, где D определен выше, и такие соединения могут быть легко получены в соответствии со способом, описываемым схемой IV. Соединения формулы XIV могут быть получены подобным образом, исходя из соединений формулы XII. Когда осуществляют способы синтеза по схеме IV, энантимерно обогащенные диолы V могут давать смеси, содержащие различные количества стереоизомерных цис- и транс-пирролидинов VII. Стереоизомерные пирролидины могут быть разделены в соответствии со стандартными методами хроматографии. Альтернативно, такие разделения могут быть осуществлены на позднем этапе способа синтеза, включая

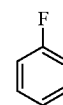
стадии XIII и XIV на схемах, или после конечной стадии.

Схема IV



Альтернативно, IX на схеме IV может быть получен исходя из соединения формулы II, как показано на схеме V. Соединение VIII на схеме II может быть обработано, используя ацилирующий агент, такой как ацетилхлорид или уксусный ангидрид, с получением соединения II (Схема V). Нитрование соединения II с получением

III может быть осуществлено с использованием известных способов, таких как обработка азотной кислотой или нитратом калия в присутствии кислоты, такой как серная кислота, или обработка  $\text{NO}_2\text{BF}_4$ . Удаление ацетамидной защитной группы может быть осуществлено путем обработки Boc ангидридом в присутствии DMAP с получением IV, затем путем последовательной обработки IV гидроксидом (таким как NaOH, KOH или LiOH) для удаления ацетильной группы, и сильной кислотой, такой как TФУ или HCl для удаления Boc защитной группы, с получением V. Нитрогруппы в V могут быть восстановлены до аминогрупп с использованием



описанных выше способов схемы IV с получением IX.




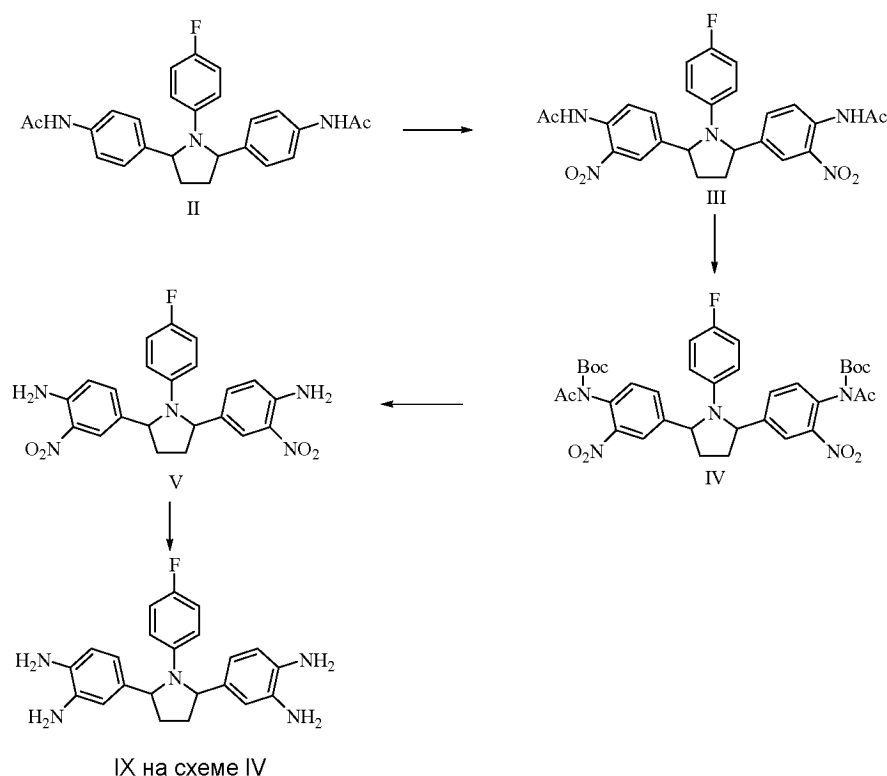
формуле по схеме V может быть заменен на , где D определен выше, и такие соединения могут быть легко получены в соответствии со способом, описываемым схемой V.

Схема V

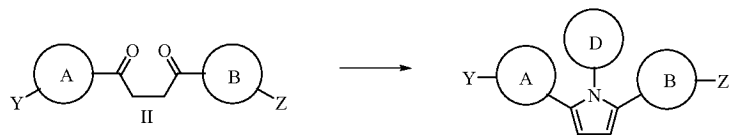


В качестве еще другого неограничивающего примера соединения по настоящему изобретению могут быть получены,



исходя из соединений формулы II, как показано на схеме VI, где A, B, D, Y и Z имеют значения, указанные выше. 1,4-дикетонное соединение формулы II (полученное, как описано на схеме III) может быть подвергнуто взаимодействию с амином, включая, но этим не ограничиваясь, анилин, 3,5-дифторанилин, 3,4-дифторанилин, 4-фторанилин, 3-фторанилин, 4-трифторметиланилин, 4-хлоранилин, гетероариламины, алкиламины, циклоалкиламины, замещенные бензиламины или аллиламин, в условиях, катализируемых кислотой, такой как уксусная кислота, ТФУ, муравьиная кислота или HCl, с получением соединения по изобретению.

Схема VI



В качестве следующего неограничивающего примера соединения по настоящему изобретению могут быть получены, исходя из соединения формулы II, как показано на схеме VII. Соединение формулы II, где R<sub>x</sub> представляет собой галоген, такой как бром, хлор или йод, или трифлат или нонафлат, могут быть преобразованы в бороновую кислоту или сложный эфир, такой как соединение формулы III, используя методы химического синтеза, аналогичные методам по схеме II, с получением VII (на схеме II); например, исходя из 1-(4-бромфенил)этанона и 2-бром-1-(4-бромфенил)этанона. Соединение формулы II, где R<sub>x</sub> представляет собой галоген, такой как бром, хлор или йод, или трифлат или нонафлат, может быть преобразовано в бороновую кислоту или сложный эфир, такой как формулы III (например, циклический пинаколатный сложный эфир), где R представляет собой водород, метил, этил или циклический пинаколатный сложный эфир. Например, соединение формулы II может быть преобразовано в соединение III путем обработки пинакол-бораном в присутствии катализатора, такого как, например, трис(дибензилидинацетон)палладий(0), и лиганда, такого как, например, три-трет-бутилфосфин, в растворителях, таких как,

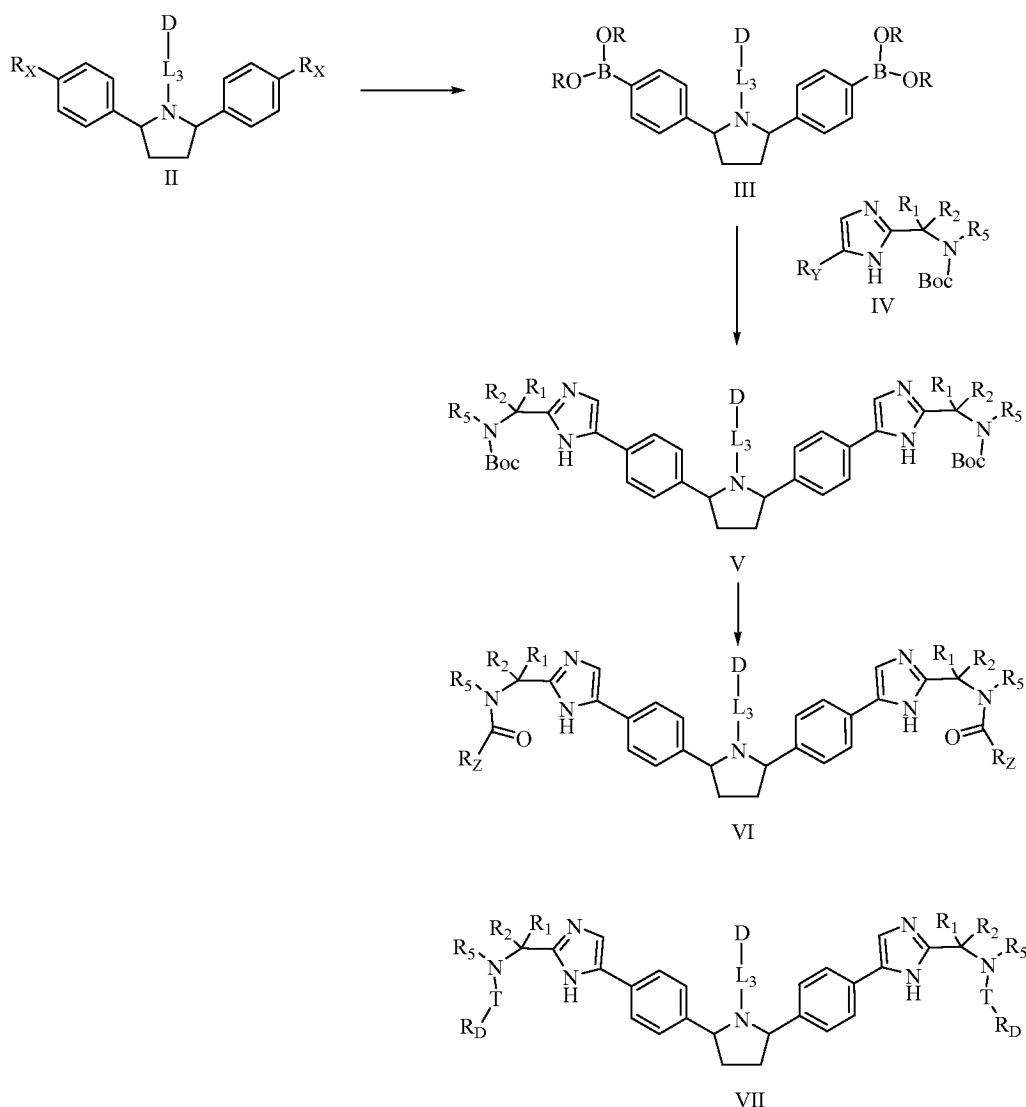
например, тетрагидрофуран, диоксан или толуол, при температуре от комнатной до около 130°C. Альтернативно, соединение II может быть подвергнуто взаимодействию с бис(пинаколато)дихлорбором в присутствии катализатора, такого как, например, Combiphos-Pd6 (CombiPhos Catalysts, Inc. (NJ, USA), аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном), или ацетат палладия, в присутствии лиганда, такого как, например, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos), и основания, такого как, например, ацетат калия, в растворителях, таких как, например, толуол, диоксан, тетрагидрофуран, диметилформамид или диметилсульфоксид, при температуре от около 60 до около 130°C с получением соединения III. Альтернативно, соединение формулы II может быть подвергнуто взаимодействию с литийорганическим реагентом, таким как n-BuLi, втор-BuLi или трет-BuLi, с последующим взаимодействием с триметилборатом или триэтилборатом, с получением соединения формулы III.

Соединение формулы III на схеме VII может быть конденсировано с соединением формулы IV, где R<sub>y</sub> представляет собой галоген, такой как бром, хлор или йод, в условиях реакции Сузуки с получением соединения формулы V. Такие условия включают, например, использование палладиевого катализатора, такого как, например, трис(дибензилидинацетон)палладий(0), ацетат палладия, хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II), тетракис(трифенилфосфин)палладий или аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном; основания, такого как, например, карбонат калия, фосфат калия, трет-бутоксид калия, карбонат натрия, карбонат цезия или фторид цезия; и растворителя, такого как, например, толуол, этанол, вода или тетрагидрофуран или их смеси, нагреваемые в интервале температур от около 40 до около 130°C.

Удаление Boc защитных групп у V может быть осуществлено путем обработки кислотой, такой как TФУ, HCl или муравьиная кислота. Некоторые соединения по настоящему изобретению, такие как VI, могут быть получены путем конденсации полученного аминсоединения с выбранной кислотой с использованием стандартного конденсирующего агента пептидного синтеза, такого

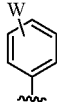
как EDAC/НОВТ, PyBOP, HATU или DEBVT, в растворителе, таком как ТГФ, ДМФ, дихлорметан или ДМСО, с добавлением или без добавления аминового основания, такого как *N*-метилморфолин, основание Ханнга, пиридин, 2,6-лутидин или триэтиламин. Каждый  $R_Z$  независимо представляет собой  $-L_{Y'}-M'-R_D$  (например,  $-L_{Y'}-N(R_{B''})C(O)-L_S-R_E$ ), и  $D$ ,  $L_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $L_Y$ ,  $R_{B''}$ ,  $L_S$ ,  $R_E$ ,  $L_{Y'}$ ,  $M'$  и  $R_D$  имеют значения, указанные выше. Альтернативно, функциональная группа  $T-RD$  подобным образом может быть введена с последующим удалением Boc защитных групп в **V**, давая соединения формулы **VII**.

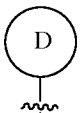
Схема VII



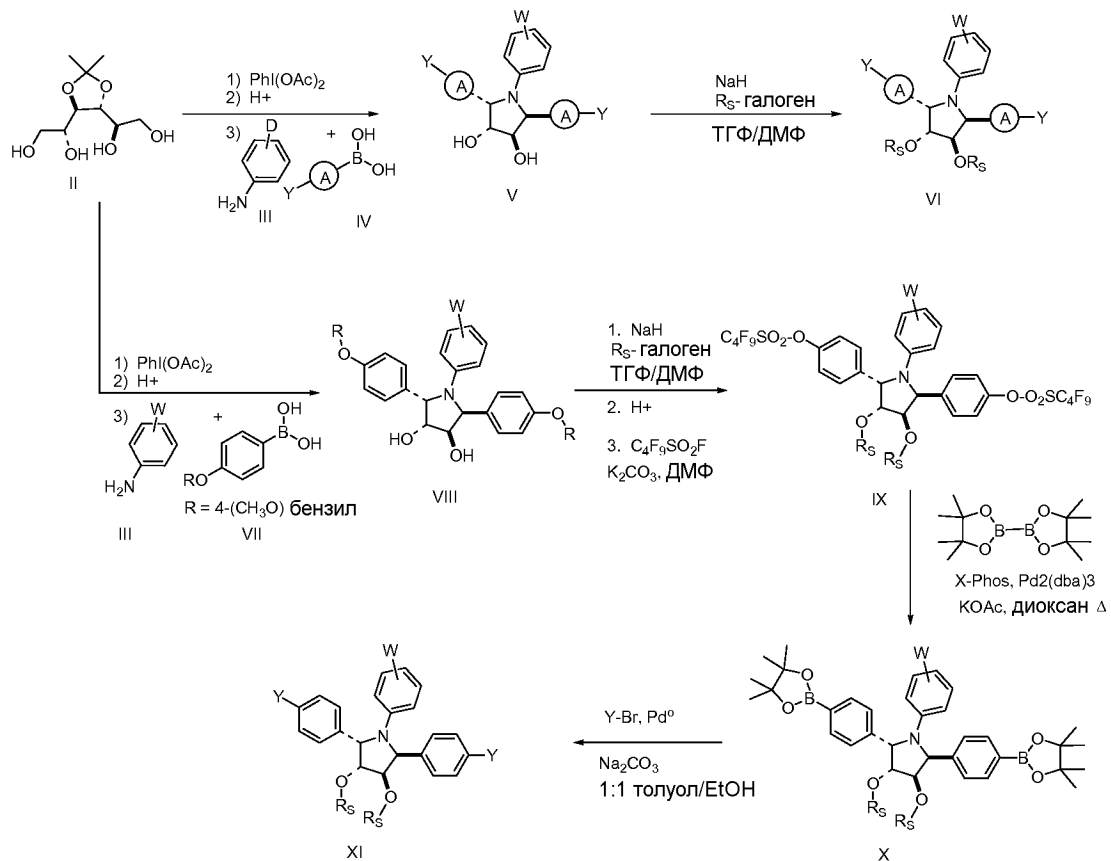
В качестве другого неограничивающего примера соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой VIII, исходя из соединения формулы II, сначала отщепляя

диол окислительным методом с последующим кислотным гидролизом ацетонида. Указанное диальдегидное промежуточное соединение затем обрабатывали, используя арилборонат или арилбороновую кислоту (соединение IV, где А и Y такие, как описаны ранее, или соединение VII) и анилин III (где W представляет собой R<sub>M</sub> или J, и R<sub>M</sub> и J имеют значения, указанные выше), что приводит к образованию соединения формулы V или формулы VIII, соответственно. Соединение формулы V может быть модифицировано путем депротонирования гидроксильных групп с помощью сильного основания, такого как гидрид натрия, бутиллитий или гидрид калия, с последующим алкилированием R<sub>S</sub>-галогеном. Альтернативно, соединение формулы VIII может быть депротонировано с помощью сильного основания (например, гидроксида натрия) и алкилировано с помощью также R<sub>S</sub>-галогена с последующим кислотным гидролизом фенольных защитных групп. Сульфонилирование фенолов нонафторбутилсульфонилфторидом в присутствии агента нейтрализации, такого как карбонат калия, в полярном апротонном растворителе, таком как ДМФ, с последующим нагреванием соединения формулы IX. Боронат формулы X получают путем нагревания соединения формулы IX с бис(пинаколато)дибораном в присутствии X-phos и палладиевого катализатора, такого как Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, и основания, такого как ацетат калия, в органическом растворителе, таком как диоксан. Соединение формулы X далее модифицируют до конечного продукта путем нагревания подходящего замещенного гетероарилгалогенида в присутствии палладиевого катализатора, такого как PdCl<sub>2</sub>(dppf), в присутствии основания, такого как карбонат натрия, в смеси

толуола и этанола. R<sub>S</sub> определен выше.  в каждой формуле по

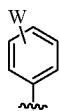
схеме VIII может быть заменен на , где D определен выше, и такие соединения могут быть легко получены в соответствии со способом, описываемым схемой VIII.

## Схема VIII

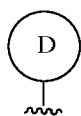


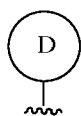
В качестве другого неограничивающего примера, соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой IX, исходя из соединений формулы II и формулы III. Карбоновую кислоту формулы III активировали для конденсации, используя реагенты, такие как изобутилхлороформиат, DCC, EDAC или NHTU, в присутствии органического основания, такого как диизопропилэтиламин. После активации дианилин формулы II добавляли в реакционную смесь с выделением промежуточного соединения амида, которое нагревали в уксусной кислоте, предпочтительно при 60 °С, с получением соединения формулы IV. Бензимидазол формулы IV обрабатывали, используя SEM-Cl в присутствии основания в апротонном растворителе, таком как ТГФ, получая два защищенных бензимидазольных региоизомера V. Боронатные сложные эфиры VI получали путем нагревания соединения формулы V с бис(пинаколато)дибороном в присутствии палладиевого катализатора, такого как PdCl<sub>2</sub>(dppf), X-Phos, и основания, такого как ацетат калия, в органическом растворителе, таком как диоксан. Нагревание давало оба

бензимидазольных региоизомера VI. Диол VII расщепляли методом окисления с последующим кислотным гидролизом ацетонида. Указанное диальдегидное промежуточное соединение затем обрабатывали, используя арилборонат VI и анилин VIII (где W представляет собой R<sub>M</sub> или J, и R<sub>M</sub> и J имеют значения, указанные выше), приводя к получению 3 бензимидазольных региоизомеров формулы IX. Соединение формулы X получали путем депротонирования гидроксильных групп с помощью сильного основания, такого как гидрид натрия, бутиллитий или гидрид калия, с последующим алкилированием R<sub>S</sub>-галогеном, затем кислотным гидролизом пирролидина и бензимидазольных защитных групп, предпочтительно путем обработки минеральной кислотой, такой как хлористоводородная кислота, в спиртовом растворителе, таком как метанол. Карбоновую кислоту R<sub>Z</sub>-COOH активировали для конденсации, используя реагенты, такие как изобутилхлорформиат, DCC, EDAC или HATU, в присутствии органического основания, такого как диизопропилэтиламин. После активации соединение формулы X добавляли в реакционную смесь, с выделением

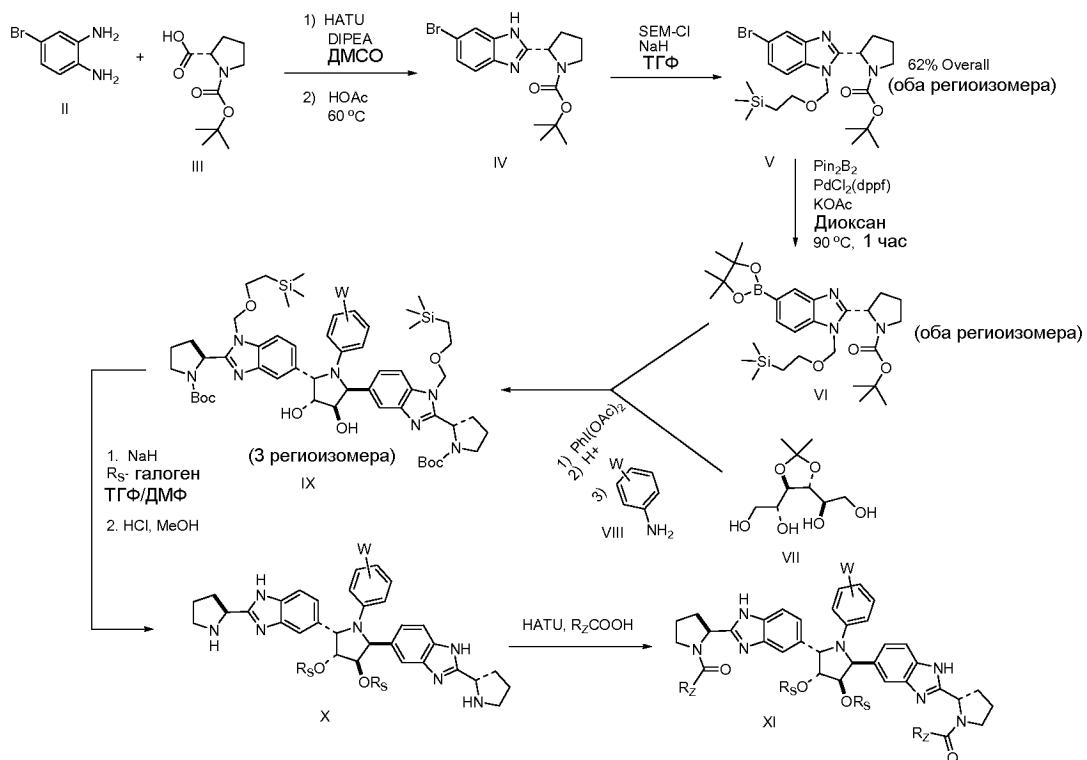


соединения формулы XI.  в каждой формуле по схеме IX может



быть заменен на , где D определен выше, и такие соединения могут быть легко получены в соответствии со способом, описываемым схемой IX.

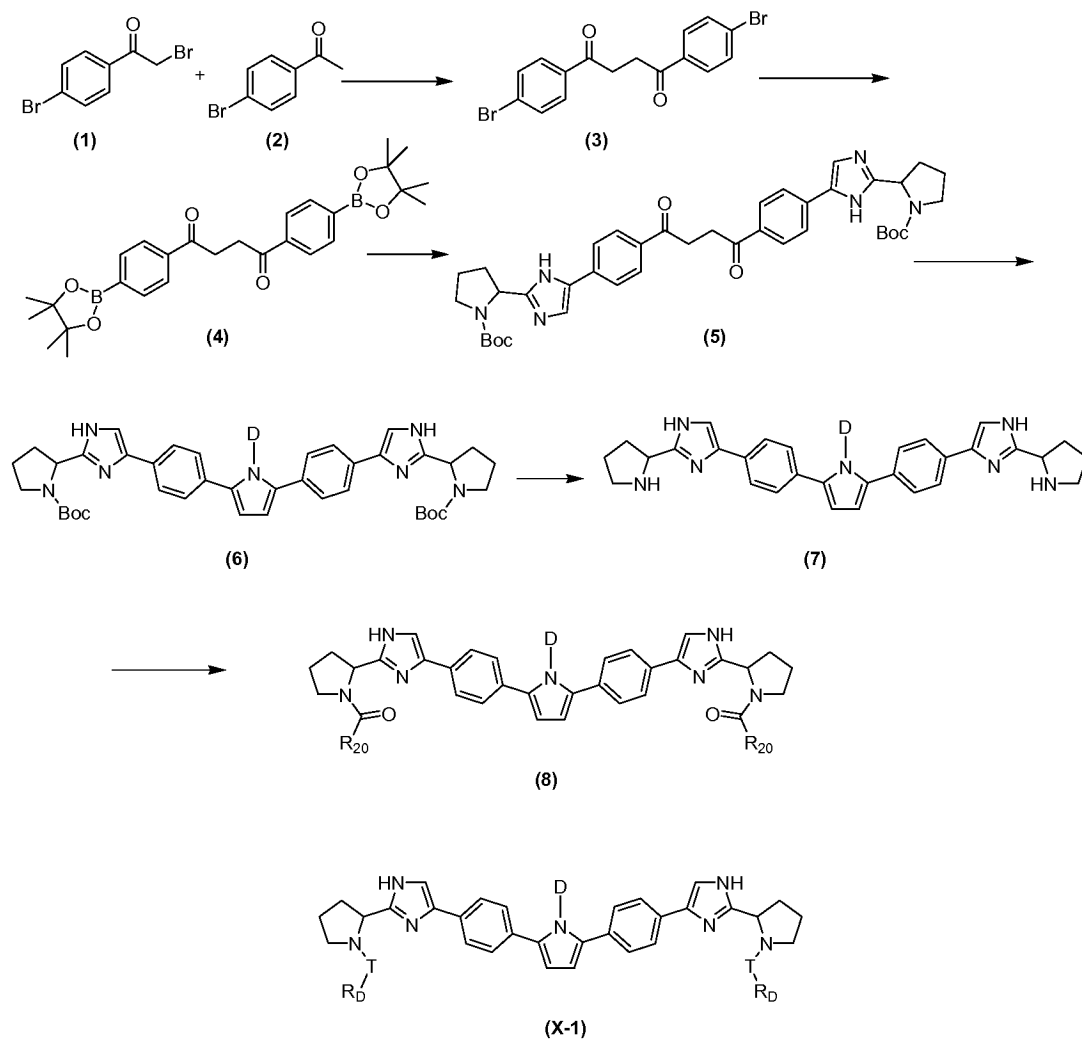
## Схема IX



Некоторые соединения по изобретению общей формулы (8), где R<sub>20</sub> представляет собой -L<sub>S</sub>'-M'-L<sub>S</sub>''-R<sub>D</sub> и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы X. Бромалкилкетон (1) может быть подвергнут взаимодействию с арилалкилкетон (2), используя условия, опосредованные кислотой Льюиса, описываемые выше схемой II, с получением диарилдикетона (3). Дикетон (3) может быть преобразован в бисборонат (4) путем взаимодействия с бис(пинаколато)дибораном в присутствии основания, такого как ацетат калия, катализатора, такого как PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, в растворителе, таком как ДМСО, диметоксиэтан или диоксан, с нагреванием при температуре в интервале 60–100°C. Бисборонат (4) может быть преобразован в промежуточное соединение (5) путем использования реакции Сузуки, аналогичным образом, в условиях реакции Сузуки, описываемых схемой VII. Промежуточное соединение (5) может быть преобразовано в (6) путем взаимодействия с амином D-NH<sub>2</sub> в аналогичных условиях, описываемых схемой VI. Например, взаимодействие (5) с D-NH<sub>2</sub> в присутствии кислоты, такой как, но этим не ограничиваясь, ТФУ, в растворителе, таком как, но этим

не ограничиваясь, толуол, и нагревание при 110°C может давать промежуточные соединения общей структуры (6). Соединения (6) могут быть преобразованы в соединения общих формул (7) и далее (8), используя, аналогичным образом, способы, описываемые схемой VII. Альтернативно, функциональная группа T-RD может быть подобным образом введена в соединения формулы (7) с получением соединений формулы (X-1).

Схема X

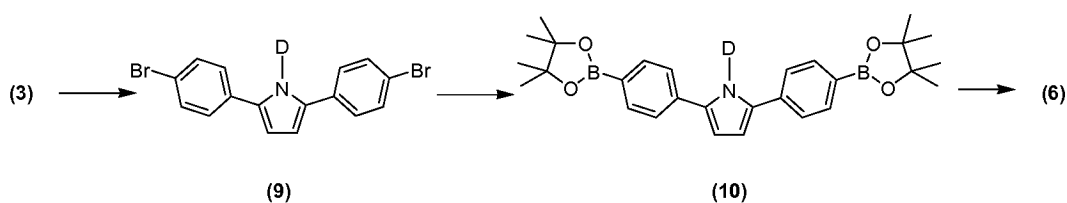


Промежуточные соединения (6) также может быть получены с использованием пути, описанным на схеме XI. Промежуточное соединение (3) может быть подвергнуто взаимодействию с амином D-NH<sub>2</sub>, используя аналогичным образом условия, описываемые схемами VI и X, с получением промежуточных соединений (9), которые могут быть преобразованы в (10), используя, аналогично, условия, как описано выше, по схеме X; и (10), в свою очередь, могут быть преобразованы в соединения (6) с использованием



условий реакции Сузуки, описываемых схемой VII.

Схема XI

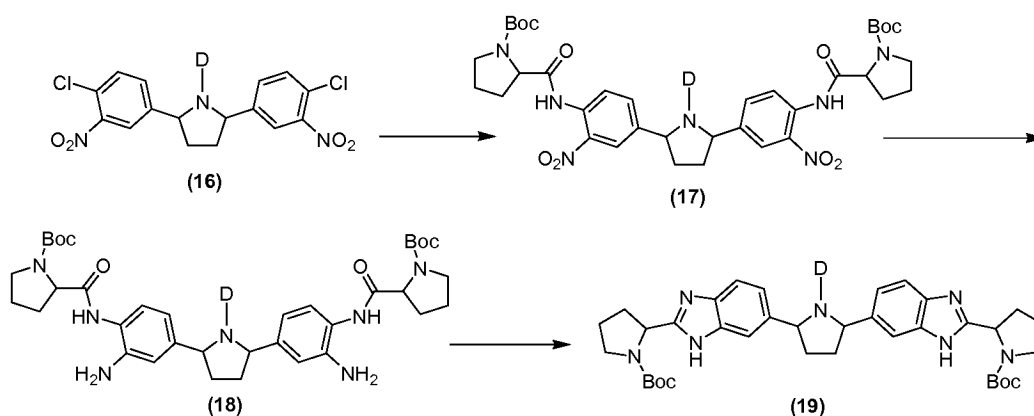


В качестве еще другого неограничивающего примера, соединения по изобретению общей формулы (15), где  $R_{20}$  представляет собой  $-L_5'-M'-L_5''-R_D$  и D такой, как описано выше, могут быть получены, как показано на схеме XII. 1,4-дикетонное соединение (3) может быть подвергнуто взаимодействию с амином  $D-NH_2$ , в катализируемых кислотой условиях, такой как уксусная кислота, ТФУ, муравьиная кислота или HCl, с получением соединения (11). Например, дикетон (3) (1 эквивалент) может быть подвергнут взаимодействию с анилином (1,2 эквивалента) и ТФУ (2 эквивалента) в растворителе, таком как толуол, с нагреванием при температуре в интервале в области 80 и 120°C с получением соединения (11). Альтернативно, дикетон (3) может быть подвергнут взаимодействию с анилином (около 10 эквивалентов) при нагревании в уксусной кислоте в области около 70°C с получением соединения (11). Амины, которые могут быть подвергнуты взаимодействию в соответствии с вышеуказанным описанием, включают, но этим не ограничиваются, те амины, которые описаны или на которые ссылаются на схеме II в качестве подходящих для взаимодействия с промежуточным соединением (5). Соединения формулы (11) могут быть преобразованы в соединения формулы (12) путем восстановления железом в присутствии хлорида аммония. Например, взаимодействие соединений (11) (1 эквивалент) с порошком железа (около 6 эквивалентов) в присутствии хлорида аммония (около 3 эквивалентов) в смешанном растворителе этанол:ТГФ:вода (1:1:0,25) при кипячении с обратным холодильником может давать соединения (12). Преобразование (11) в (12) может быть осуществлено также другими способами, описываемыми выше схемой II для преобразования VII в VIII, например, путем каталитического



XIII. Соединения общей формулы (16) могут быть преобразованы в соединения общей формулы (17), используя реакцию Бухвальда с трет-бутил-2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилатом. Указанная реакция Бухвальда может быть осуществлена в присутствии основания (например, карбоната цезия), палладиевого катализатора (например, трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0)), фосфинового лиганда (например, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена) в растворителе, таком как диоксан, с нагреванием при температуре около 80-120°C. Промежуточное соединение (17) может быть восстановлено до (18) и циклизовано до (19) с использованием, аналогичным образом, условий, описанных, в основном, на схеме IV. Соединения (19) затем могут быть подвергнуты взаимодействию, как проиллюстрировано на схеме IV, с получением соединения по изобретению. Каждое фенильное кольцо в вышеуказанных структурах может быть замещено  $X_{13}$ , где  $X_{13}$  представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси. Смеси цис- и транс-стереоизомерных пирролидинов на схеме XIII могут быть разделены на цис и транс изомеры с использованием стандартных хроматографических методов.

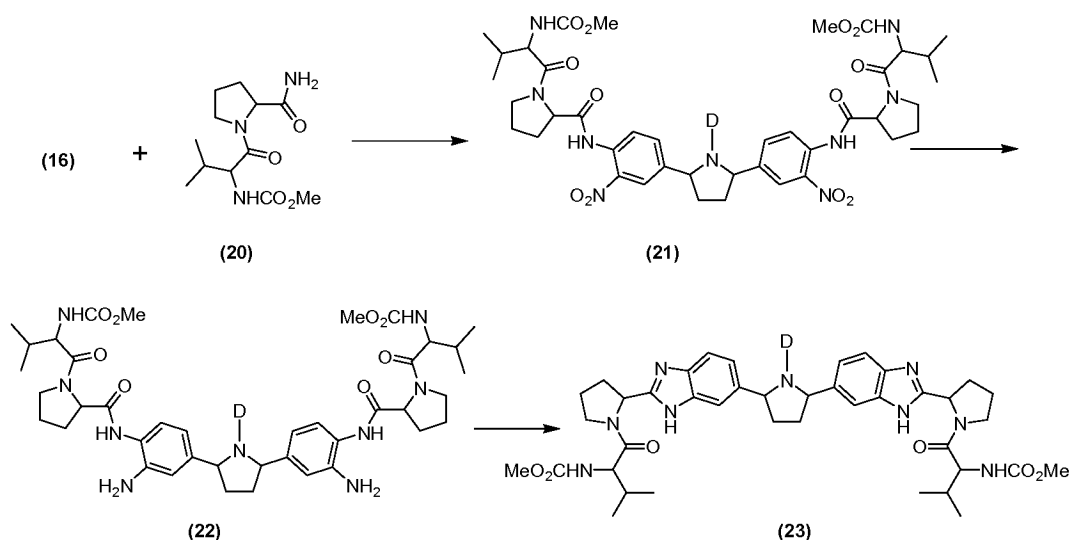
Схема XIII



Некоторые соединения по изобретению общей формулы (23), где D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XIV. Соединения (16) могут быть подвергнуты взаимодействию с соединением (20) с использованием реакции Бухвальда, как описано главным образом на схеме XIII, с получением соединения (21). Соединения (21) могут быть

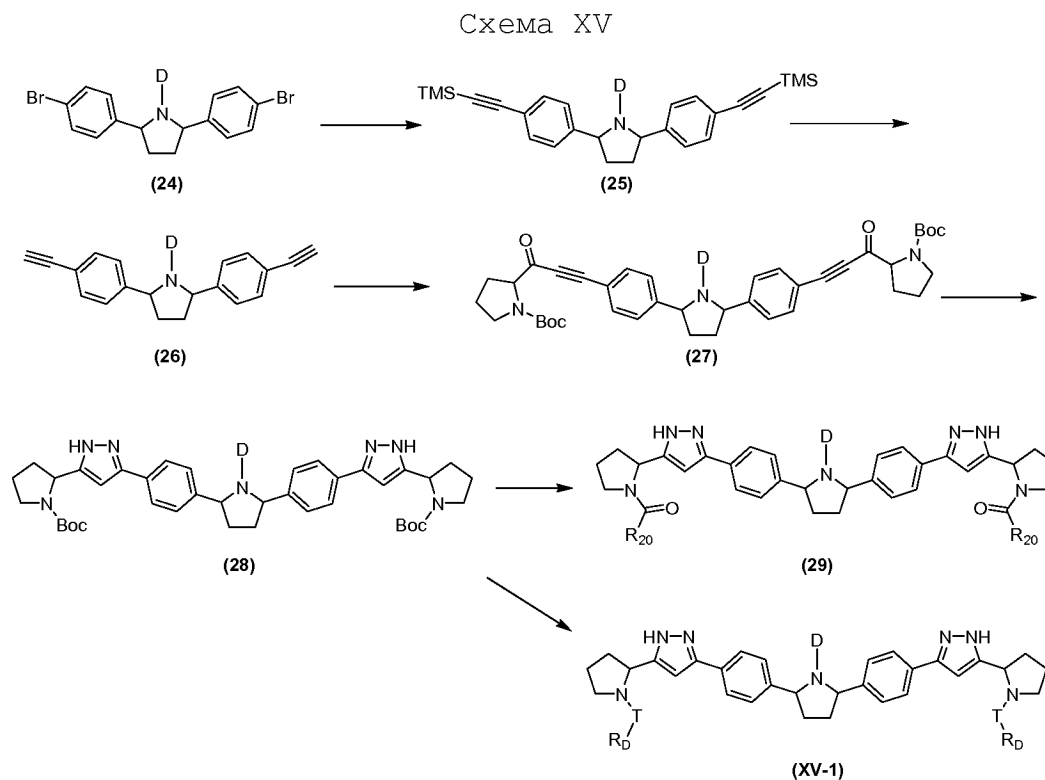
восстановлены до соединения (22) и циклизованы до (23) с использованием, аналогичным образом, условий, в основном описанных в вышеприведенных схемах.

Схема XIV



Некоторые соединения по изобретению общей формулы (29), где  $R_{20}$  представляет собой  $-L_{S'}-M'-L_{S''}-R_D$  и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XV. Соединения формулы (24) могут быть преобразованы в соединения формулы (25) (реакция Соногашира (Sonogashira)) путем взаимодействия с триметилсилилацетиленом, палладиевым катализатором (например, бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид), медным катализатором (например, йодид меди(I)), и основания (например, триэтиламин), где аминовое основание также может быть использовано в качестве растворителя. Соединения (25) могут быть десилилированы до соединений (26) путем взаимодействия с источником фторида (например, тетрабутиламмоний фторида) в растворителе, таком как ТГФ. Соединения (26) могут быть преобразованы в соединения (27) путем образования дианиона (26) с *n*-бутиллитием и последующей реакции с амидом Вайнреба (например, *N*-(трет-бутоксикарбонил)-*L*-пролин-*N'*-метокси-*N'*-метиламид). Указанная реакция может быть осуществлена в подходящем растворителе, таком как ТГФ или диметоксиэтан. Соединения (27) могут быть преобразованы в соединения (28) путем взаимодействия с гидразином в растворителе, таком как этанол. Соединения (28) могут быть

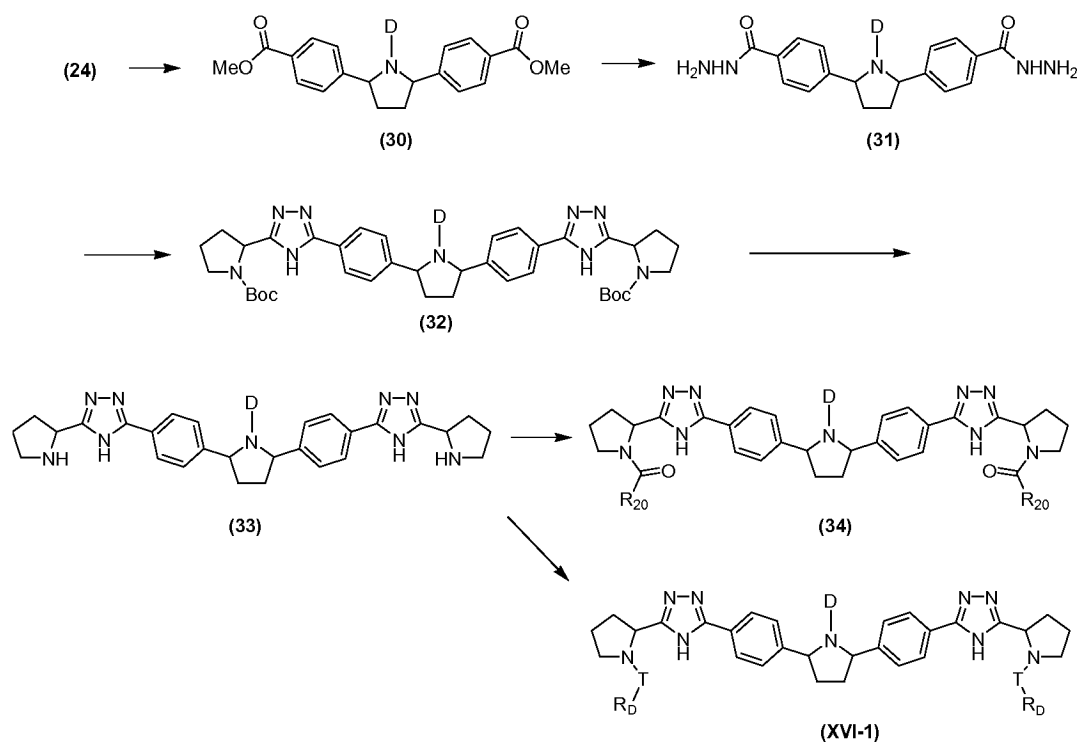
преобразованы в соединения (29) с использованием способов, в основном описанных в вышеуказанных схемах. Альтернативно, функциональная группа T-RD может быть подобным образом введена в соединения формулы (28) с получением соединений формулы (XV-1).



Некоторые соединения по изобретению общей формулы (34), где R<sub>20</sub> представляет собой -L<sub>S'</sub>-M'-L<sub>S''</sub>-R<sub>D</sub> и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XVI. Соединения (24) могут быть преобразованы в соединения (30) путем взаимодействия (24) с CO(газ) под давление (приблизительно 60 фунтов на квадратный дюйм) в присутствии палладиевого катализатора (например, PdCl<sub>2</sub>(dppf)) в метаноле в качестве растворителя и с нагреванием при температуре около 100°C. Соединения (30) могут быть преобразованы в соединения (31) путем взаимодействия с гидразином в растворителе, таком как метанол, с нагреванием при температуре около 60-80°C. Соединения (31) могут быть преобразованы в соединения (32) путем взаимодействия с N-Boc-2-цианопирролидином в присутствии основания (например, карбонат калия) в растворителе, таком как бутанол, и с нагреванием при температуре около 150°C при воздействии излучения в микроволновом реакторе. Соединения (32)

могут быть подвергнуты удалению защитных групп до соединений (33) и ацилированы до (34), используя аналогичным образом условия, в основном описанные в вышеуказанных схемах. Альтернативно, функциональная группа T-RD может быть подобным образом введена в соединения формулы (33) с получением соединений формулы (XVI-1).

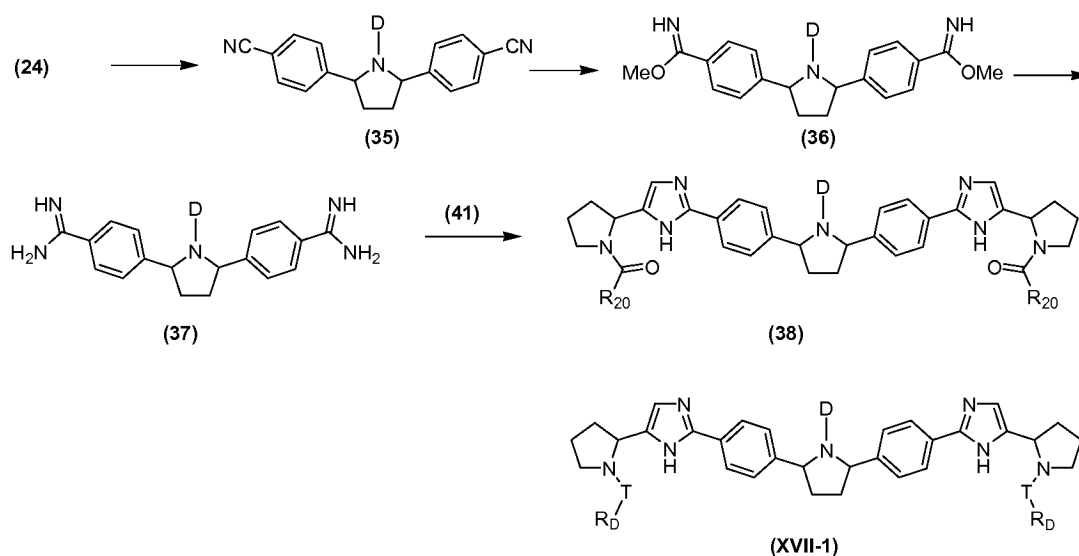
Схема XVI



Некоторые соединения по изобретению общей формулы (38), где R<sub>20</sub> представляет собой -L<sub>s</sub>'-M'-L<sub>s</sub>''-R<sub>D</sub> и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XVII. Соединения формулы (24) могут быть преобразованы в соединения (35) путем взаимодействия с CuCN в растворителе, таком как ДМФ, и с нагреванием при температуре около 160°C с воздействием микроволнового излучения. Соединения (35) могут быть преобразованы в соединения (36) путем взаимодействия с HCl (газ) в безводном метаноле при температуре 0°C с нагреванием до комнатной температуры. Соединения (36) могут быть преобразованы в соединения (37) путем взаимодействия с NH<sub>3</sub> (газ) в безводном метаноле при температуре 0°C с нагреванием до комнатной температуры. Соединения (37) могут быть преобразованы в соединения (38) путем взаимодействия с (41) в ТГФ в присутствии основания (например, карбоната калия). Альтернативно,

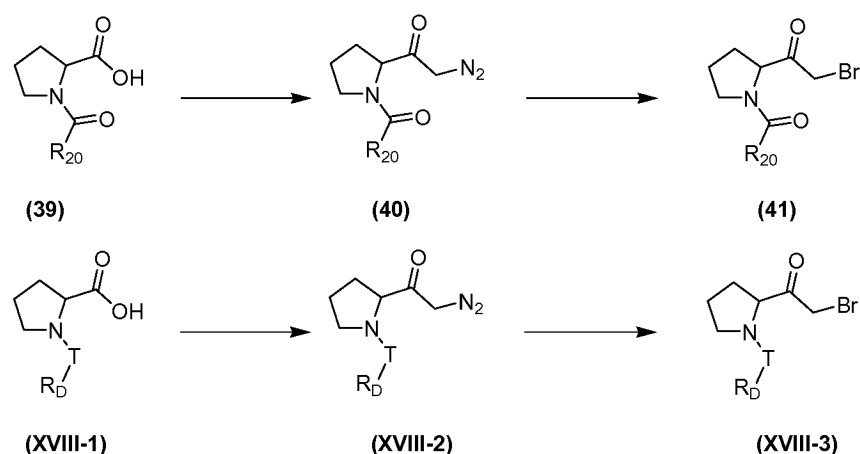
функциональная группа T-RD может быть подобным образом введена в соединения формулы (33) с получением соединений формулы (XVII-1).

Схема XVII



Соединения формулы (41), где R<sub>20</sub> представляет собой -L<sub>S'</sub>' - M' -L<sub>S''</sub>' -R<sub>D</sub>, могут быть получены с использованием способов по схеме XVIII. Соединения (39) могут быть преобразованы в соединения (40) последовательным взаимодействием (39) с изобутилхлорформиатом в ТГФ при температуре 0°C и затем с диазометаном. Соединения (40) могут быть преобразованы в соединения (41) путем взаимодействия с HBr в уксусной кислоте. Подобным образом, соединения формулы (XVIII-1) могут быть преобразованы в соединения формулы (XVIII-2) и затем (XVIII-3), где T-RD имеет значения, указанные выше

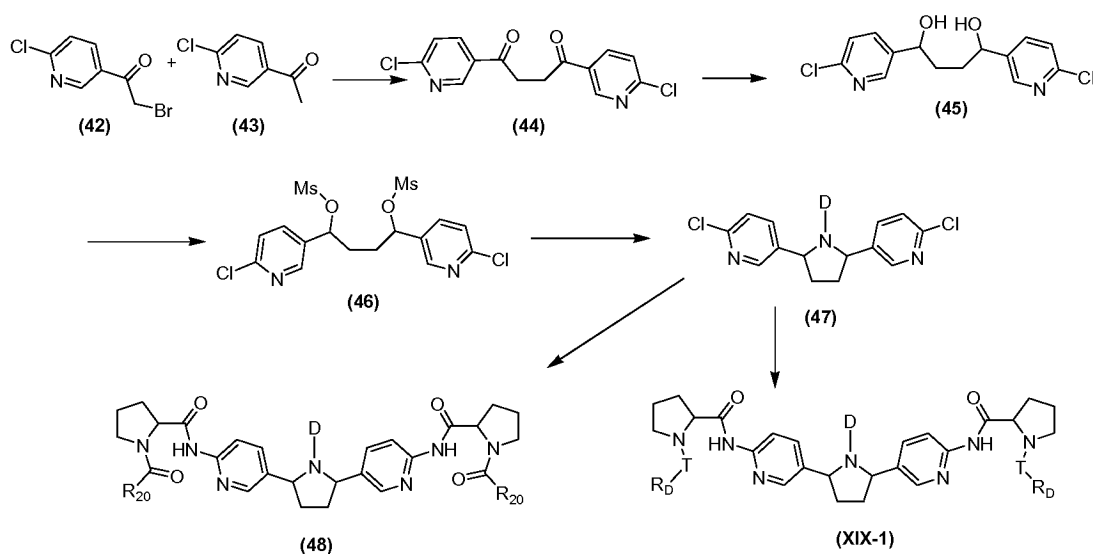
Схема XVIII



Некоторые соединения по изобретению общей формулы (48),

где  $R_{20}$  представляет собой  $-L_{S'}-M'-L_{S''}-R_D$  и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XIX. Соединение (42) могут быть подвергнуты взаимодействию с соединением (43) с использованием, аналогичным образом, условий, опосредованных кислотой Льюиса, описываемых выше схемой II, с получением соединения (44). Соединение (44) может быть преобразовано последовательно до диола (45), мезилата (46) и циклического промежуточного соединения (47), с использованием аналогичным образом условий по схеме II. Соединения (47) могут быть преобразованы в соединения (48) путем взаимодействия с (20) в условиях реакции Бухвальда, таких как те, на которые ссылаются в схеме XIV, и описываемые схемой XIII. Альтернативно, функциональная группа T-RD, где T и  $R_D$  такие, как указаны выше, может быть подобным образом введена в соединения формулы (47) с получением соединений формулы (XIX-1).

Схема XIX

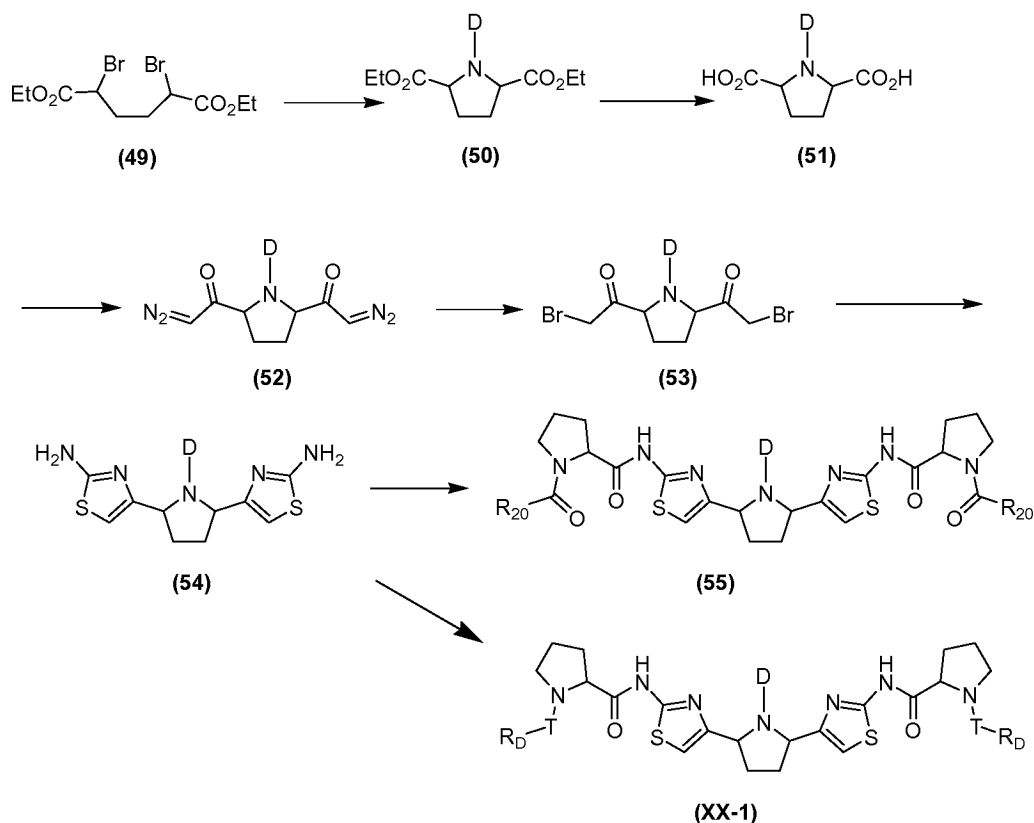


Некоторые соединения по изобретению общей формулы (55), где  $R_{20}$  представляет собой  $-L_{S'}-M'-L_{S''}-R_D$  и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XX. Диэтил мезо-2,5-дибромадипат (49) может быть подвергнут взаимодействию с амином D-NH<sub>2</sub> в растворителе, таком как ТГФ, диоксан или диметоксиэтан, при нагревании при 50-100°C с получением соединения (50). Соединения (50) могут быть преобразованы в (51) путем щелочного гидролиза с основанием



(например, NaOH, KOH) в спирте (например, метаноле, этаноле) и водной смеси в качестве растворителя. Соединения (51) могут быть преобразованы в (52) путем взаимодействия сначала с оксалилхлоридом и обработкой промежуточного соединения хлорангидридом кислоты с диазометаном при температуре 0°C. Соединения (52) могут быть преобразованы в (53) путем взаимодействия с водной HBr. Соединения (53) могут быть преобразованы в соединения (54) путем взаимодействия с тиомочевинной в этаноле или подобном растворителе. Соединения (54) могут быть преобразованы в соединения (55) с использованием аналогичным образом условий, описываемых выше схемой II. Подобным образом функциональная группа T-RD, где T и R<sub>D</sub> такие, как указаны выше, может быть введена в соединения формулы (54) с получением соединений формулы (XX-1).

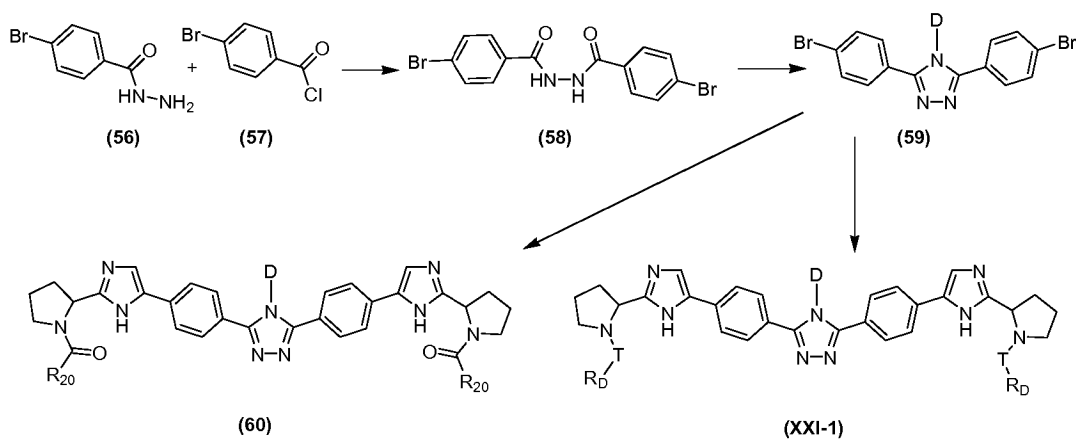
Схема XX



Некоторые соединения по изобретению общей формулы (60), где R<sub>20</sub> представляет собой -L<sub>S</sub>'-M'-L<sub>S</sub>''-R<sub>D</sub> и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XXI. Соединение (56) может быть подвергнуто взаимодействию с соединением (57) в пиридине с нагреванием при температуре около

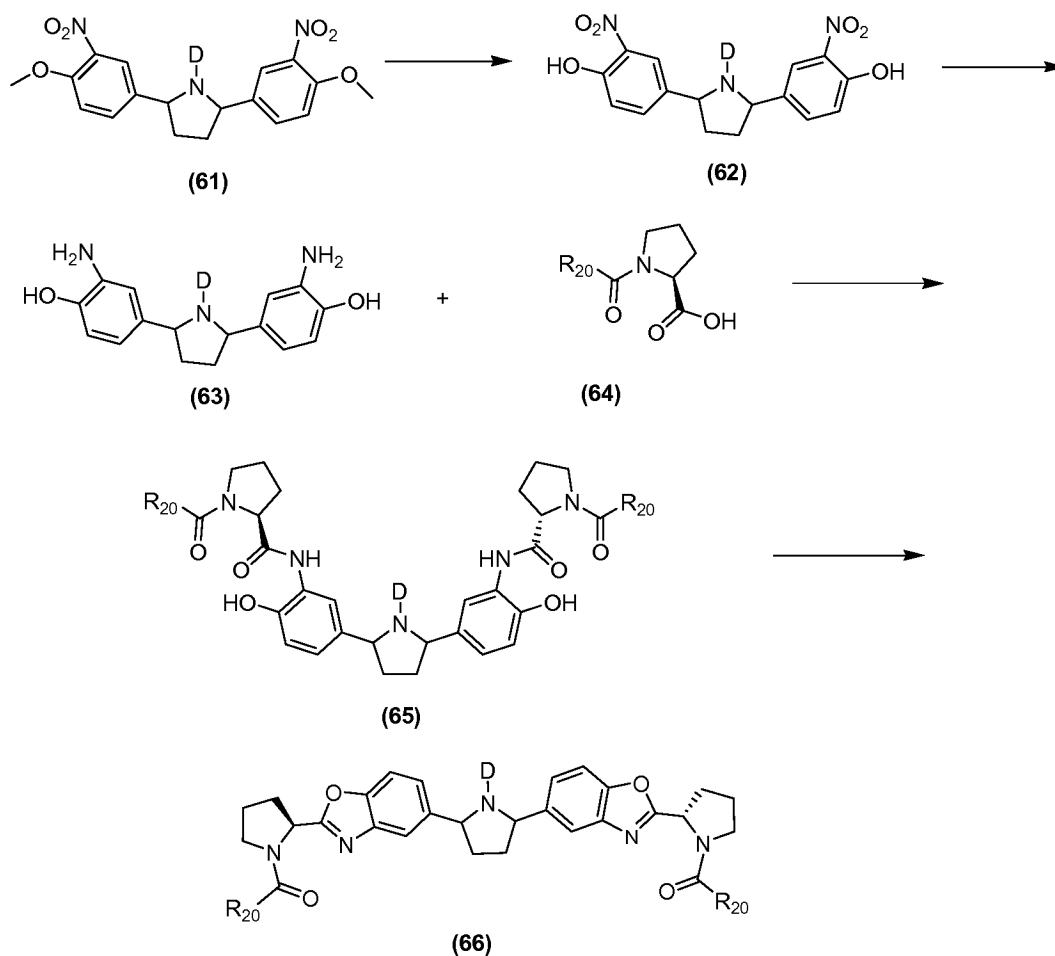
135°C с образованием соединения (58). Соединение (58) может быть преобразовано в соединения (59) путем взаимодействия амина D-NH<sub>2</sub> с POCl<sub>3</sub> с последующим добавлением (58) и нагреванием при около 200°C в 1,2-дихлорбензоле. Соединения (59) могут быть преобразованы в соединения (60) с использованием аналогичным образом условий, описываемых выше схемой VII. Подобным образом функциональная группа T-RD, где T и R<sub>D</sub> такие, как указаны выше, может быть введена в соединения формулы (59) с получением соединений формулы (XXI-1).

Схема XXI



Некоторые соединения по изобретению общей формулы (66), где R<sub>20</sub> представляет собой -L<sub>s</sub>'-M'-L<sub>s</sub>''-R<sub>D</sub> и D имеют значения, указанные выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XXII. Соединения общей формулы (61) могут быть подвергнуты взаимодействию с боронтрибромидом в дихлорметане при температуре 0°C с получением соединения (62), которое может быть подвергнуто условиям гидрирования с использованием оксида платины(II) с получением соединения (63). Конденсация соединений (63) и пролиновых производных (64) может быть осуществлена с использованием стандартных условий конденсации, описанных выше, с получением соединений (65), которые могут быть преобразованы в (66) путем воздействия диэтилазодикарбоксилата и трифенилфосфина в ТГФ.

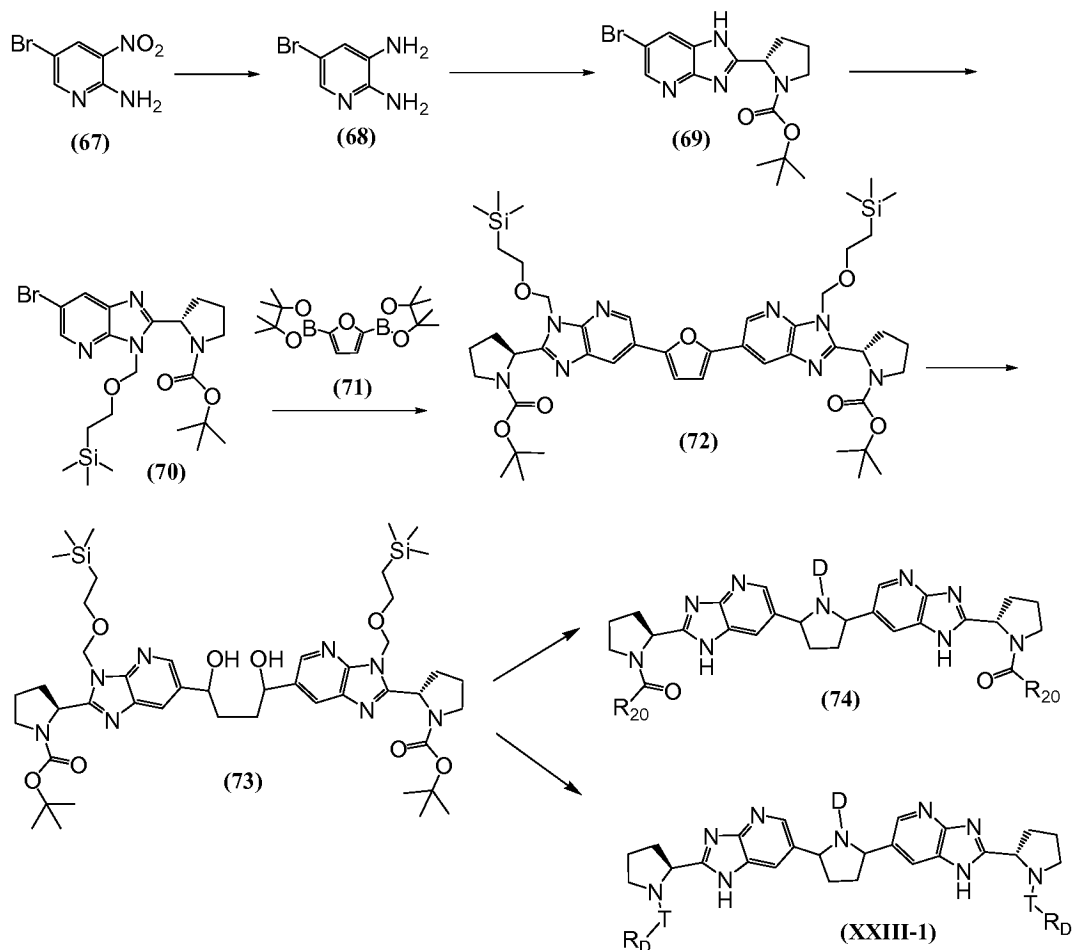
## Схема XXII



Некоторые соединения по изобретению общей формулы (74), где R<sub>20</sub> представляет собой -L<sub>S'</sub>-M'-L<sub>S''</sub>-R<sub>D</sub> и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XXIII. Соединение (67) может быть преобразовано в (68) путем восстановления нитрогруппы с использованием хлорида олова(II) в этаноле. Соединение (69) может быть получено, исходя из (68), путем пептидной конденсации с Вос-пролином, с последующим нагреванием полученного амида в уксусной кислоте при 80°C. Соединение (69) может быть подвергнуто взаимодействию с SEM-Cl и диизопропилэтиламином в дихлорметане с получением (70), которое может быть конденсировано с (71) с использованием палладиевого катализатора, такого как R<sub>X</sub>Pd, с использованием основания, такого как фторид цезия в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при 100°C с получением (72). Соединение (72) может быть преобразовано в (73) путем взаимодействия с Selectfluor в смеси ТГФ и воды с последующим гидрированием с

использованием 3% Pt-на-углероде в этилацетате и затем восстановлением с использованием боргидрида натрия в метаноле. Соединение (73) может быть подвергнуто взаимодействию с метансульфонилхлоридом и триэтиламино в дихлорметане при температуре  $-10^{\circ}\text{C}$  с последующим добавлением амина ( $\text{H}_2\text{N-D}$ ) с получением промежуточного соединения, которое может быть преобразовано в (74) путем удаления защитной группы с использованием 4н HCl в 1,4-диоксане и затем конденсации с  $\text{R}_{20}\text{CO}_2\text{H}$  с использованием способов пептидной конденсации, описанных выше. Подобным образом функциональная группа T-RD, где T и  $\text{R}_D$  такие, как указано выше, может быть введена в соединения формулы (73) с получением соединений формулы (XXIII-1).

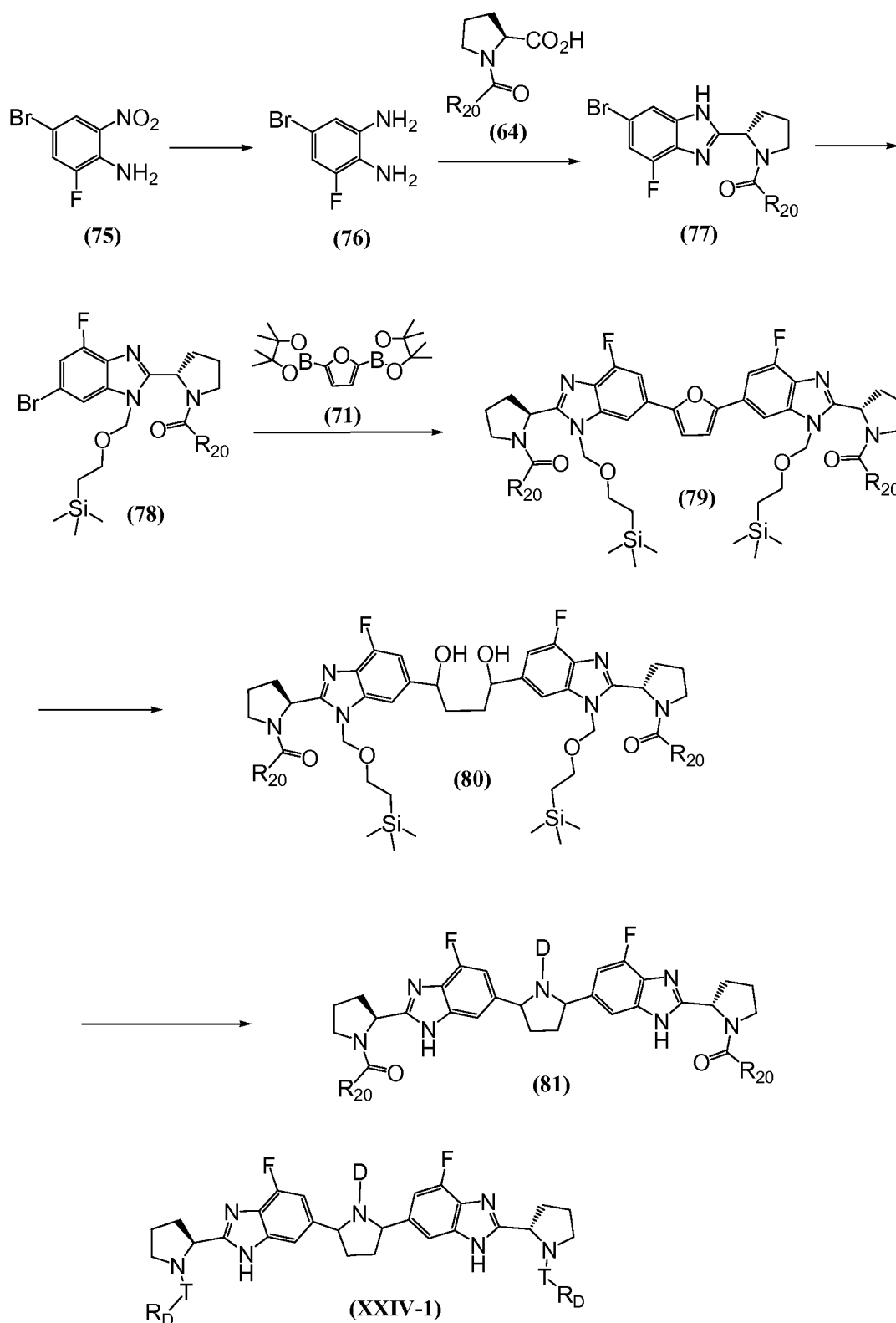
Схема XXIII



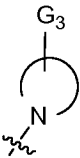

Некоторые соединения по изобретению общей формулы (81), где  $\text{R}_{20}$  представляет собой  $-\text{L}_S'-\text{M}'-\text{L}_S''-\text{R}_D$  и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы

XXIV. Соединение (75) может быть преобразовано в (76) с использованием  $\text{SnCl}_2$  в этаноле. Дополнительно, фенильное кольцо соединения (75) может быть замещено  $X_{13}$  в любом положении, замещенном водородом или фтором, где  $X_{13}$  представляет собой H, алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси, и указанные соединения подвергали далее последовательным преобразованиям. Конденсация (76) и (64) с использованием методов пептидной конденсации, описанных выше, с получением амида, который может быть нагрет в уксусной кислоте при температуре  $100^\circ\text{C}$  с получением (77). Соединение (77) может быть подвергнуто взаимодействию с SEM-Cl и диизопропилэтиламином в дихлорметане с получением (78). Для удобства иллюстрации SEM защитные группы на бензимидазолах показаны присоединенными к конкретным атомам азота бензимидазола. Фактически положениями замещения SEM групп может быть любой азот (то есть, (78) может представлять собой смесь региоизомеров). В следующих соединениях (79)–(80) изомерия положений SEM группы приводит к получению смеси SEM региоизомеров, которые могут или не могут быть разделяемыми. На практике SEM региоизомеры могут быть подвергнуты взаимодействию в виде смесей. Соединение (78) может быть подвергнуто взаимодействию с (71), как описано выше, с получением (79). Соединение (79) может быть преобразовано в (80) с использованием Selectfluor в смеси ТГФ и воды, с последующим гидрированием Pt-на-углероде в этилацетате и восстановлением боргидридом натрия в метаноле или в хиральных условиях восстановления с (*S*) или (*R*)  $\alpha, \alpha$ -дифенил-2-пирролидинметанолом, диэтиланилинбораном и триметилбораном. Соединение (80) может быть преобразовано в соединения (81) путем мезилирования с метансульфонилхлоридом и триэтиламином при температуре ниже  $0^\circ\text{C}$ , затем путем взаимодействия с первичным амином  $\text{H}_2\text{N-D}$  и удалением защитных групп с использованием 4н HCl в 1,4-диоксане. Подобным образом функциональная группа T-RD, где T и  $R_D$  такие, как указаны выше, может быть введена в соединения формулы (77) с получением соединения формулы (XXIV-1) в конце синтетической последовательности.


## Схема XXIV



Некоторые амины, D-NH<sub>2</sub>, в вышеуказанных схемах представлены формулой (84) и могут быть получены в соответствии с общим способом, показанным на схеме XXV, где R<sub>N</sub> определен выше (например, галоген, алкил, галогеналкил) и R<sub>M</sub> представляет собой -N(R<sub>3</sub>R<sub>3</sub>') (например, -NEt<sub>2</sub>), гетероциклил (например,

пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, ,  и т.д., где  $G_3$

определен выше,  представляет собой содержащий азот

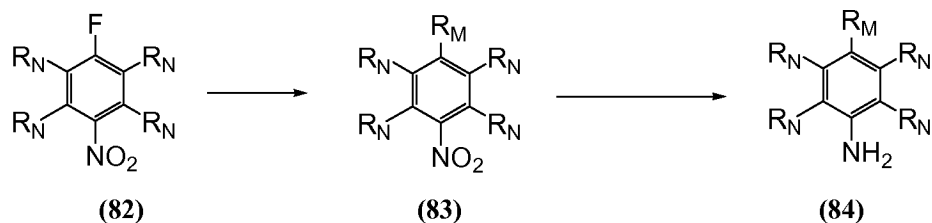
гетероцикл, замещенный  $G_3$ , и  представляет собой содержащий азот мостиковый, бициклический гетероцикл), или  $-OR_S$  (например,  $-O$ -трет-бутил,  $-O$ -изопропил и т.д.).

Фторнитробензолы (82) могут быть подвергнуты взаимодействию с соответствующим амином в присутствии двухосновного фосфата калия в растворителе, таком как ДМСО, необязательно, при нагревании с получением промежуточного соединения (83), где  $R_M$  представляет собой  $-N(R_S R_{S'})$  (например,  $-NEt_2$ ) или гетероциклил

(например, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, ,  и

т.д.). Фторнитробензолы (82) также могут быть подвергнуты взаимодействию с алкоксидами щелочных металлов (например, трет-бутоксид калия) с получением промежуточных соединений (83), где  $R_M$  представляет собой  $-OR_S$  (например,  $-O$ -трет-бутил,  $-O$ -изопропил и т.д.). Промежуточные соединения (83) могут быть преобразованы в (84) с использованием хорошо известных условий нитровосстановления. Например, (83) может быть преобразован в (84) путем каталитического гидрирования с использованием палладия-на-углероде. Альтернативно, (83) может быть преобразован в (84) путем взаимодействия с железом/хлоридом аммония в смеси ТГФ/метанол/вода в качестве растворителя. Другие условия осуществления нитровосстановления включают такие, которые описаны в вышеуказанных схемах, и такие, которые в целом известны специалистам в данной области.

Схема XXV

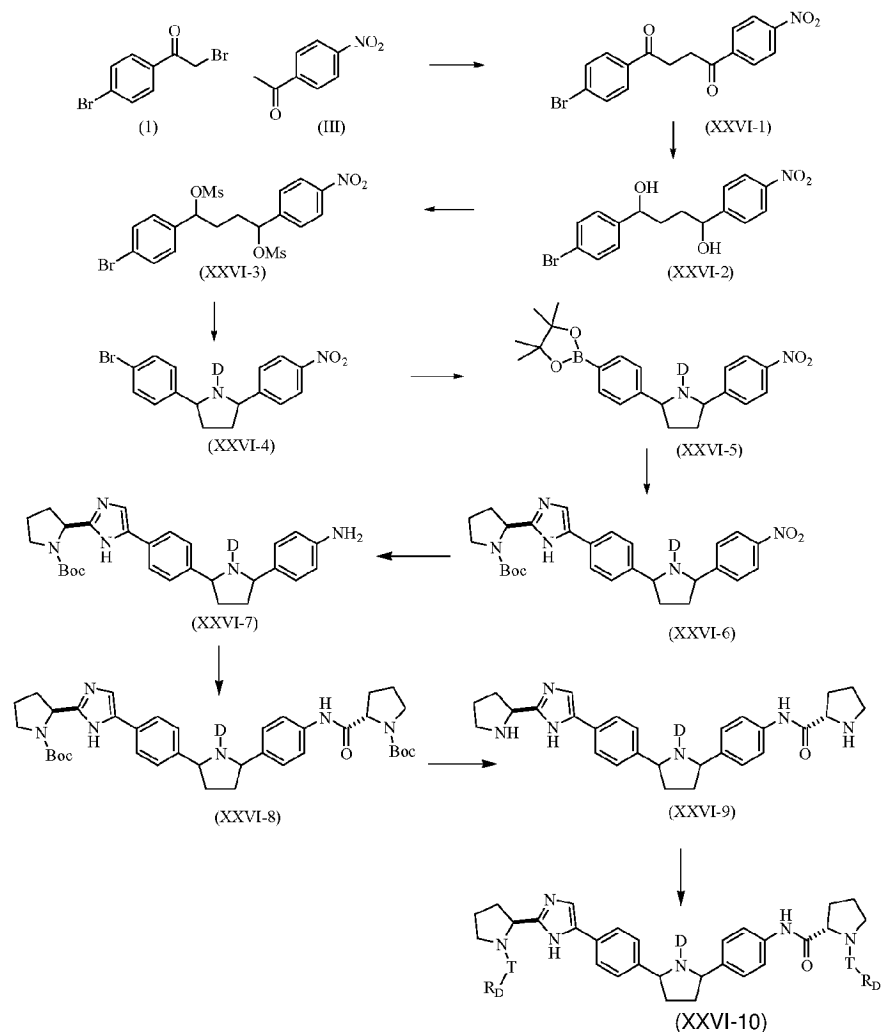


Некоторые соединения по настоящему изобретению (XXVI-10) могут быть получены, как показано в основном на схеме XXVI, где D, T, и R<sub>D</sub> имеют значения, указанные выше. Взаимодействие соединений (1) с соединениями (III) с использованием условий, описанных в основном на схеме II для получения соединений (IV), может давать дикетон соединения (XXVI-1). Соединения (XXVI-1) могут быть преобразованы в соединения (XXVI-2) с использованием, главным образом, условий по схеме II для преобразования (IV) в (V). Соединения (XXVI-2) могут быть преобразованы в соединения (XXVI-3) с использованием, главным образом, условий по схеме II для преобразования (V) в (VI). Соединения (XXVI-3) могут быть преобразованы в соединения (XXVI-4) с использованием, главным образом, условий по схеме II для преобразования (VI) в (VII). Соединения формулы (XXVI-4) могут быть преобразованы в соединения (XXVI-5) с использованием, главным образом, условий по схеме VII для преобразования (II) в (III). Соединения (XXVI-5) могут быть преобразованы в соединения (XXVI-6) с использованием, главным образом, условий по схеме VII для преобразования (III) в (IV). Соединения (XXVI-6) могут быть преобразованы в соединения (XXVI-7) с использованием, главным образом, условий по схеме II для преобразования (VII) в (VIII). Например, соединения (XXVI-6) (1 эквивалент) могут быть восстановлены газообразным водородом (1 атм.) в присутствии PtO<sub>2</sub> (около 0,2 эквивалента) в растворителе, таком как этанол:ТГФ (1:1). Соединения (XXVI-7) могут быть преобразованы в соединения (XXVI-8) с использованием способов, в основном описанных на схеме II для преобразования (VIII) в (IX). Например, взаимодействие (XXVI-7) (1 эквивалент) с 1-(*трет*-бутоксикарбонил) пирролидин-2-карбоновой кислотой (1,5-3 эквивалента) и NATU (около 1,6 эквивалента) в



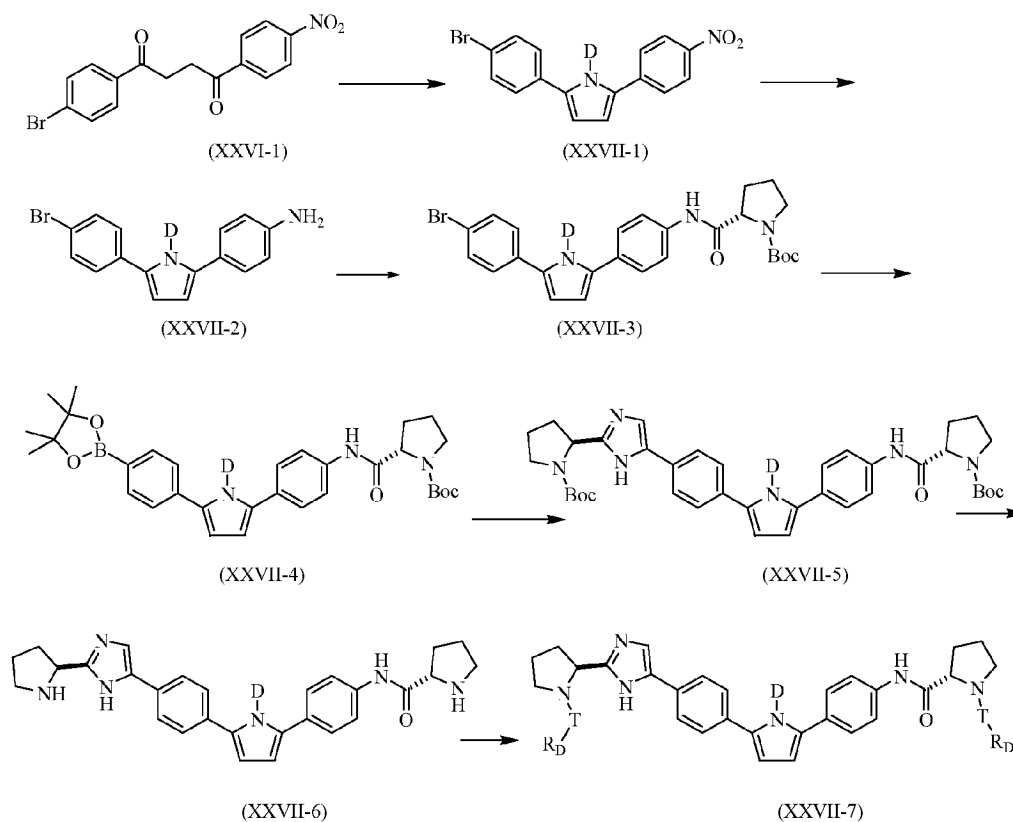
присутствии диизопропилэтиламина (3 эквивалентов) в ДМСО при около комнатной температуре может давать соединения (XXVI-8). Соединения (XXVI-8) могут быть преобразованы в соединения (XXVI-9) с использованием способов, в основном описанных на схеме II для преобразования (IX) в (X). Например, взаимодействие (XXVI-8) (1 эквивалент) с HCl в диоксане при около комнатной температуре может давать соединения (XXVI-9). Соединения (XXVI-9) могут быть преобразованы в соединения (XXVI-10) путем взаимодействия с соответствующей кислотой с использованием способов, в основном описанных на схеме II для преобразования (X) в (XI). Например, взаимодействие (XXVI-9) (1 эквивалент) с 2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой (около 2-3 эквивалентов), NATU (около 2,5-3,5 эквивалентов) и диизопропилэтиламина (около 10 эквивалентов) в растворителе, таком как ДМСО, может давать продукты (XXVI-10).

Схема XXVI



Некоторые соединения по настоящему изобретению (XXVII-7) могут быть получены, как показано в основном на схеме XXVII, где D, T и R<sub>D</sub> имеют значения, указанные выше. Соединения (XXVI-1) могут быть преобразованы в соединения (XXVII-1) с использованием, главным образом, условий по схеме XII для преобразования (3) в (11). Соединения (XXVII-1) могут быть преобразованы в соединения (XXVII-2) путем восстановления с использованием условий, в основном описанных выше на схеме II. Например, (XXVII-1) (1 эквивалент) может быть восстановлен порошком железа (около 6 эквивалентов) и хлоридом аммония (около 3 эквивалентов) в смеси этанол:ТГФ:вода (1:1:0,25) при нагревании до температуры кипения с обратным холодильником с получением (XXVII-2). Соединения (XXVII-2) могут быть преобразованы в соединения (XXVII-3) с использованием условий, описанных выше для преобразования VIII в IX на схеме II, (12) в (13) на схеме XII, или (XXVI-7) в (XXVI-8) на схеме XXVI. Соединения (XXVII-3) могут быть преобразованы последовательно в соединения (XXVII-4) и (XXVII-5) с использованием способов и условий, в основном описанных на схеме VII, для преобразования (II) в (III) в (V). Соединения (XXVII-5) могут быть преобразованы последовательно в соединения (XXVII-6) и (XXVII-7) с использованием способов и условий, в основном описанных выше, например, с использованием способов для преобразования (IX) в (X) в (XI) на схеме II.

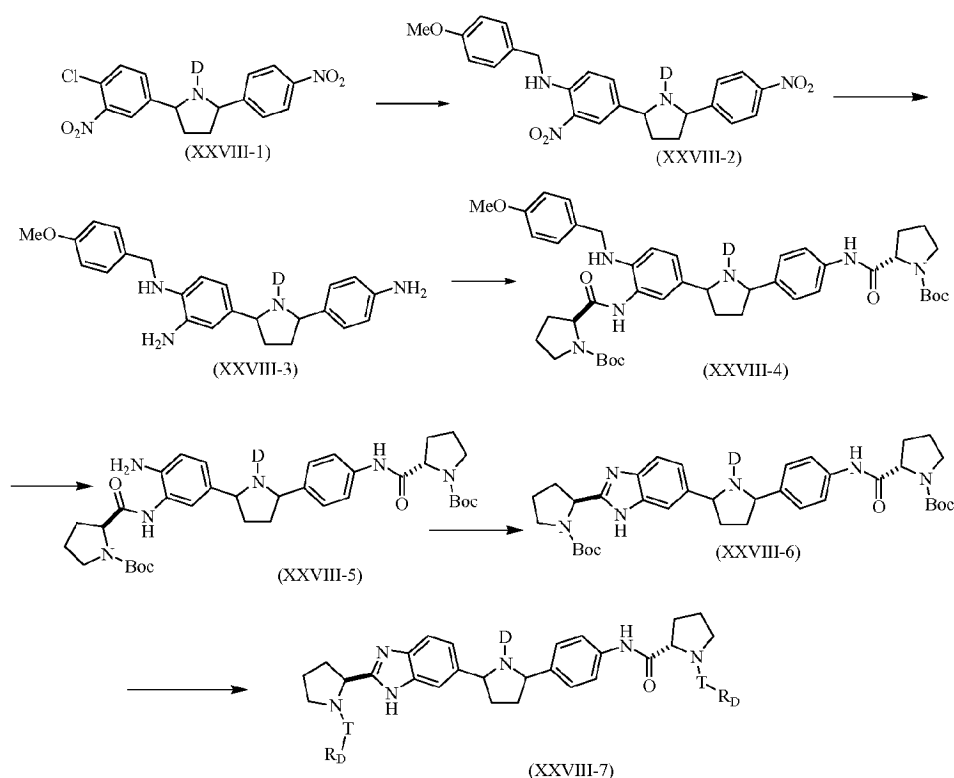
## Схема XXVII



Некоторые соединения по изобретению общей формулы (XXVIII-7), где D, T и R<sub>D</sub> имеют значения, указанные выше, могут быть получены в соответствии с последовательностью на схеме XXVIII. Соединения (XXVIII-1) могут быть получены, исходя из 2-бром-1-(4-нитрофенил)этанона, 1-(4-хлор-3-нитрофенил)этанона и амина D-NH<sub>2</sub> в соответствии со способами, описанными выше, с получением соединений (VII) на схеме II, (XXVI-4) на схеме XXVI и (VII) на схеме IV. Соединения (XXVIII-1) (1 эквивалент) могут быть преобразованы в соединения (XXVIII-2) путем взаимодействия с неразбавленным 4-метоксибензиламином (около 4-6 эквивалентов) с нагреванием при температуре около 140-150°C. Соединения (XXVIII-2) могут быть преобразованы в соединения (XXVIII-3) путем восстановления в соответствии с условиями, в основном описанными на схеме II, с получением соединений (VIII). Например, взаимодействие (XXVIII-2) (1 эквивалент) с PtO<sub>2</sub> (около 0,4-0,5 эквивалента) в растворителе, таком как этанол:ТГФ (1:1) в атмосфере водорода (1-4 атм.) может давать соединения (XXVIII-3). Соединения (XXVIII-3) могут быть преобразованы в соединения (XXVIII-4) в соответствии с

условиями, в основном описанными на схеме II с получением соединений (IX). Например, взаимодействие (XXVIII-3) (1 эквивалент) с 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислотой (около 2-3 эквивалентов), HATU (около 2-3 эквивалентов) и диизопропилэтиламино (около 3 эквивалентов) в растворителе, таком как ДМСО, при комнатной температуре может давать соединения (XXVIII-4). Соединения (XXVIII-4) (1 эквивалент) могут быть преобразованы в соединения (XXVIII-5) путем взаимодействия с DDQ (около 1,2 эквивалента) в смеси растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :вода (20:1) при комнатной температуре. Соединения (XXVIII-5) могут быть преобразованы в соединения (XXVIII-6) в соответствии с общими способами, описываемыми схемой IV, с получением соединений (XI) (например, нагреванием в уксусной кислоте в области 60-70°C). Соединения (XXVIII-6) могут быть далее преобразованы в соединения (XXVIII-7) с использованием стандартных методов удаления защитных групп и способов конденсации, указанных на схеме IV, с получением соединений (XIII) или (XIV).

Схема XXVIII

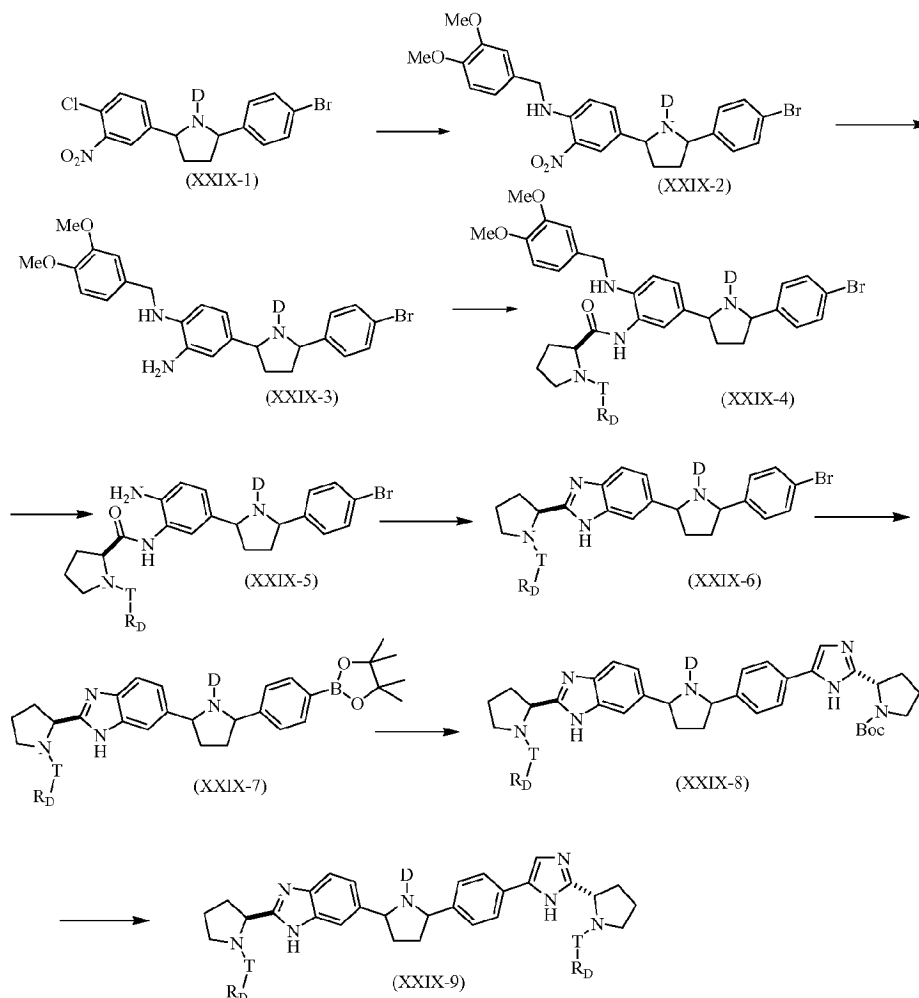


Некоторые соединения по изобретению (XXIX-9), где D, T и  $R_D$  имеют значения, указанные выше, могут быть получены в

соответствии с последовательностью на схеме XXIX. Соединения (XXIX-1) могут быть получены, исходя из 2-бром-1-(4-бромфенил)этанона, 1-(4-хлор-3-нитрофенил)этанона и амина D-NH<sub>2</sub> в соответствии со способами, описанными выше, с получением соединений (VII) на схеме II, (XXVI-4) на схеме XXVI и (VII) на схеме IV. Соединения (XXIX-1) (1 эквивалент) могут быть преобразованы в соединения (XXIX-2) путем взаимодействия с неразбавленным 3,4-диметоксибензиламином (около 10 эквивалентов) при нагревании в области 140-150°C. Соединения (XXIX-2) могут быть преобразованы в соединения (XXIX-3) путем восстановления в соответствии с условиями, в основном описанными на схеме II с получением соединений (VIII). Например, взаимодействие (XXIX-2) (1 эквивалент) с PtO<sub>2</sub> (около 0,1 эквивалента) в растворителе, таком как этанол:ТГФ:EtOAc (1:1) в атмосфере водорода (например, 1 атм.) может давать соединения (XXIX-3). Соединения (XXIX-3) могут быть преобразованы в соединения (XXIX-4) в соответствии с условиями, в основном описанными на схеме II с получением соединений (IX). Например, взаимодействие (XXIX-3) (1 эквивалент) с замещенным пролином, таким как (S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновая кислота (около 1,2-1,5 эквивалента), HOBT (около 1,2-1,5 эквивалента), EDAC (около 1,2-1,5 эквивалента) и N-метилморфолина (около 5-6 эквивалентов), в растворителе, таком как ДМФ, при комнатной температуре может давать соединения (XXIX-4). Соединения (XXIX-4) могут быть подвергнуты удалению защитных групп до соединений (XXIX-5) путем взаимодействия с избытком ТФУ в растворителях, таких как метиленхлорид, приблизительно при комнатной температуре. Соединения (XXIX-5) могут быть преобразованы в соединения (XXIX-6) в соответствии с общими способами, описываемыми схемой IV, с получением соединений (XI) (например, нагреванием в уксусной кислоте в области 60-80°C). Соединения (XXIX-6) могут быть преобразованы в соединения (XXIX-7) в соответствии, главным образом, с условиями по схеме VII с получением соединений (III). Например, взаимодействие (XXIX-6) (1 эквивалент) с PdCl<sub>2</sub>(dppf) (около 0,1 эквивалента), ацетатом

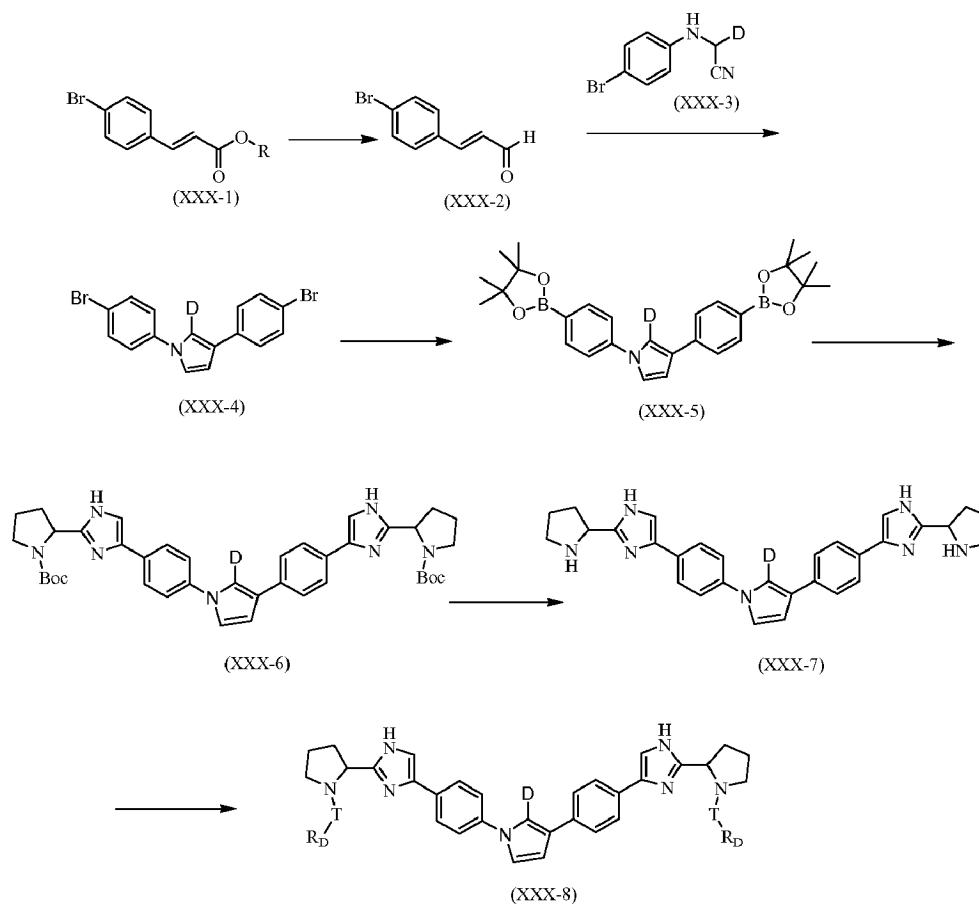
калия (около 3-5 эквивалентов) и бис(пинаколато)дибороном (около 3 эквивалентов) в растворителе, таком как толуол, с нагреванием при температуре 80-100°C может давать соединения (XXIX-7). Соединения (XXIX-7) могут быть преобразованы в соединения (XXIX-8) в соответствии, главным образом, с условиями по схеме VII с получением соединений (V). Например, взаимодействие соединений (XXIX-7) (1 эквивалент) с промежуточным соединением 1D (около 2 эквивалентов), 1M карбонатом натрия (около 3 эквивалентов) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (около 0,1 эквивалента) в растворителе, таком как толуол, при температуре около 80-100°C может давать соединения (XXIX-8). Соединения (XXIX-8) могут быть далее преобразованы в соединения (XXIX-9) с использованием стандартных методов удаления защитных групп (например, HCl/диоксан) и способов конденсации (например, карбоновая кислота, HOBT, EDAC и *N*-метилморфолин), указанных на схеме IV с получением соединений (XIV).

Схема XXIX



Некоторые соединения по настоящему изобретению (XXX-8) могут быть получены, как показано на схеме XXX. Сложный эфир (XXX-1) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим восстанавливающим агентом, таким как DIBAL-H, в растворителе, таком как ТГФ, дихлорметан или диэтиловый эфир, до соответствующего спирта, далее окисляемым до альдегида (XXX-2) путем использования подходящего окисляющего агента, такого как PDC в растворителе, таком как дихлорметан, ТГФ или диэтиловый эфир. Пиррол формулы (XXX-4) может быть получен путем взаимодействия (XXX-3) (получаемый из анилина, альдегида и KCN с использованием реакции Стрекера) вместе с альдегидом (XXX-2) с основанием, таким как гидроксид калия, в растворителе, таком как этанол (*Synlett*, 2003, pp.1427-1430). Атомы брома в пиррольных соединениях (XXX-4) могут быть преобразованы в бисборановое соединение (XXX-5) путем использования палладиевого катализатора, как описано выше, на схеме VII. Пиррольные соединения (XXX-5) могут быть подвергнуты взаимодействию с бромимидазолами, подобными промежуточному соединению 1D, с использованием условий реакции Сузуки с получением фенилимидазола (XXX-6). Разнообразные реакционные условия, которые эффективны при осуществлении реакции Сузуки, хорошо известны специалистам в данной области. В частности, реакция получения (XXX-6) может быть осуществлена с катализатором  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  и карбонатом калия в смеси толуола и воды и с нагреванием при температуре около  $100^\circ\text{C}$ . Удаление Boc защитных групп с получением (XXX-7) может быть осуществлено путем обработки кислотой, такой как ТФУ, HCl или муравьиная кислота. Некоторые соединения по настоящему изобретению (XXX-8), где T, R<sub>D</sub> и D имеют значения, указанные выше, могут быть получены путем конденсации (XXX-7) с выбранной кислотой с использованием стандартного конденсирующего агента пептидного синтеза и условий, описанных выше.

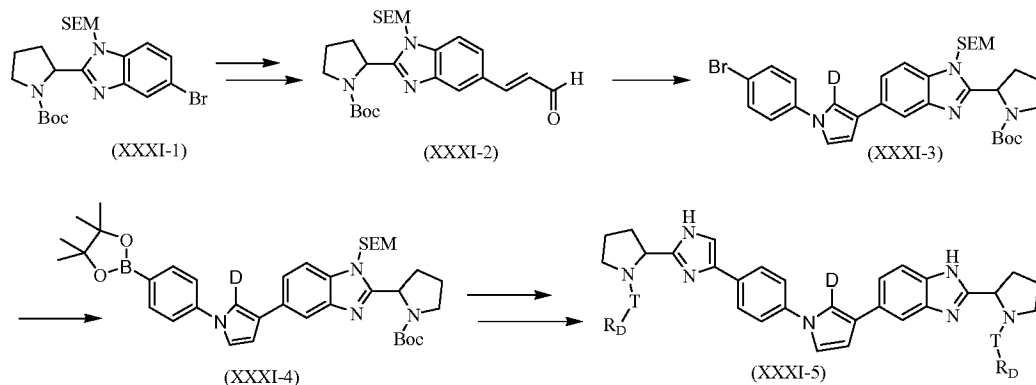
## Схема XXX



Настоящее изобретение также предусматривает схемы XXXI–XXXIII получения соединения по изобретению. Например, соединения по изобретению (XXXI–5) могут быть получены с использованием последовательности стадий, приведенных в основном на схеме XXXI. Указанная последовательность параллельна указанной на схеме XXX. Соединение (XXXI–1) может быть преобразовано в соединение (XXXI–2) путем последовательной реакции Хека с этилакрилатом с последующим восстановлением до альдегида (XXXI–2). Альдегид, подобный (XXXI–2), может быть подвергнут взаимодействию с соединением (XXX–3) в аналогичных условиях схемы XXX с получением соединения (XXXI–3). Соединения (XXXI–3), в свою очередь, могут быть преобразованы в боронатные соединения (XXXI–4) с использованием условий, описанных в основном выше на схеме VII. Соединения (XXXI–4) могут быть преобразованы в соединения (XXXI–5) в несколько стадий, включая реакцию Сузуки, удаление защитных групп и конденсацию, как описано главным образом в вышеуказанных схемах.

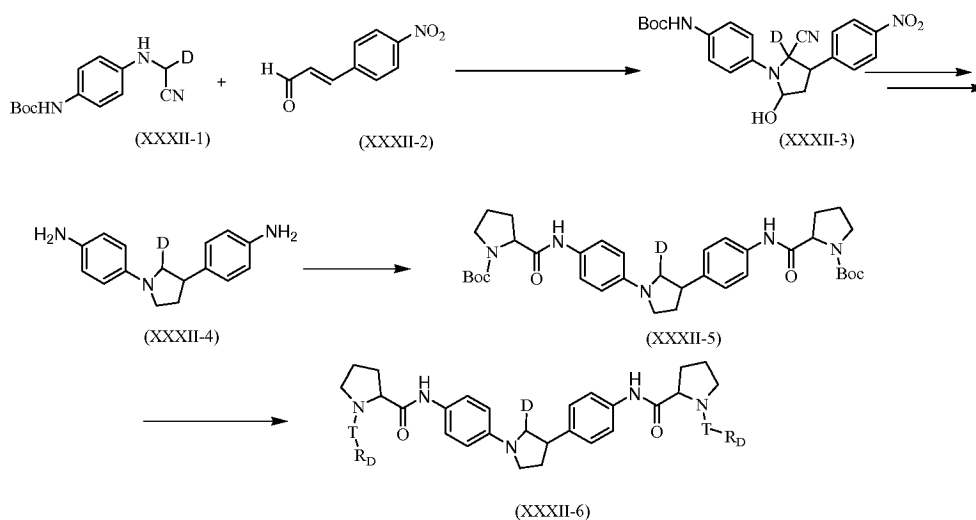


## Схема XXXI



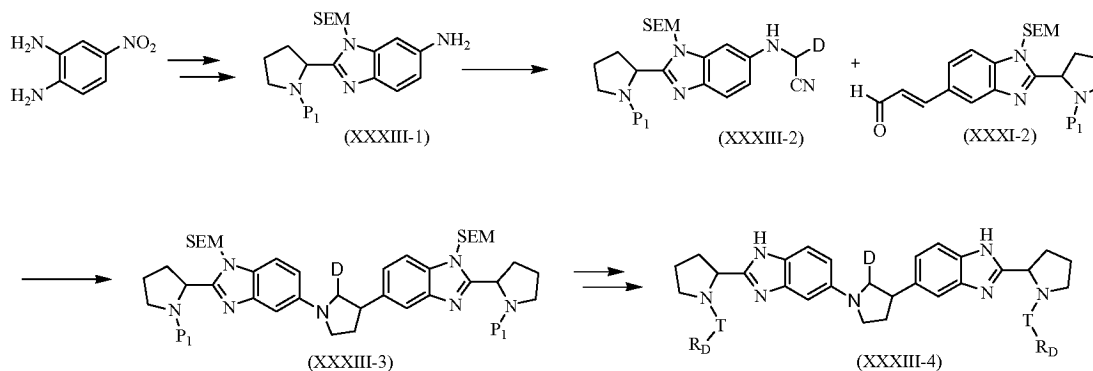
Как описано в Meyer et al. *Synthesis*, 2005, pp. 945-956, и Meyer et al. *Synlett*, 2003, pp. 1427-1430, замещенные  $\alpha$ -аминонитрилы могут быть подвергнуты взаимодействию с  $\alpha, \beta$ -ненасыщенными карбонильными соединениями с получением замещенных гидроксидициано-пирролидинов. Аналогичным образом, соединение (XXXII-1) может быть подвергнуто взаимодействию с  $\alpha, \beta$ -ненасыщенным альдегидом (XXXII-2) с получением пирролидина (XXXII-3). Гидроксиди- и цианогруппы соединений, таких как (XXXII-3), могут быть восстановлены с использованием реагентов, таких как  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  или  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  с  $\text{FeSO}_4$ , как описано в *Synthesis*, 2005, pp. 945-956. Нитрогруппа соединений, таких как (XXXII-3), может быть восстановлена с использованием стандартных условий, таких как каталитическое гидрирование или восстановление с помощью порошка железа и хлорида аммония. Типичные условия нитровосстановления описаны в данном документе. Вос группа соединений, таких как (XXXII-3), может быть удалена с использованием стандартных условий, таких как ТФУ/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или  $\text{HCl}$  в диоксане. Соединения, такие как (XXXII-4), могут быть подвергнуты взаимодействию с соответствующей *N*-защищенной пролиновой кислотой в стандартных условиях, как описано в данном документе, с получением соединений (XXXII-5). Соединения, такие как (XXXII-5), могут быть подвергнуты удалению защитных групп и конденсированы с выбранной кислотой, как здесь описано, с получением соединения (XXXII-6), где Т,  $\text{R}_D$  и D имеют описанные здесь значения.

## Схема XXXII



Дальнейшие соединения по изобретению могут быть получены, как в целом описано на схеме XXXIII. Соединения, такие как (XXXIII-1), могут быть получены, исходя из 4-нитро-о-фенилендиамина путем ацилирования с защищенной пролиновой кислотой (см. *Tetrahedron* 2003, pp 2701-2712), циклизации (см. *Tet. Lett.* 2003, 5807-5810), SEM защиты и нитро восстановления. Соединения, такие как (XXXIII-1), могут быть преобразованы в продукт Стрекера (XXXIII-2) путем взаимодействия с альдегидом D-CHO и KCN, по аналогии со способом, указанным на схеме XXX. Соединения, такие как (XXXIII-2), могут быть конденсированы с соединениями, такими как (XXXI-2), затем восстановлены с получением соединений, таких как (XXXIII-3) (см., например, Meyer et al. *Synthesis*, 2005, pp.945-956 и Meyer et al. *Synlett*, 2003, pp.1427-1430). Соединения, такие как (XXXIII-3), могут быть подвергнуты удалению защитных групп с использованием стандартных условий для удаления Boc и SEM групп (см. общий способ 23), и полученное аминосоединение подвергнуто взаимодействию с соответствующей кислотой в общеизвестных условиях образования амидной связи с получением соединений (XXXIII-4), где T, R<sub>D</sub> и D имеют описанные здесь значения.

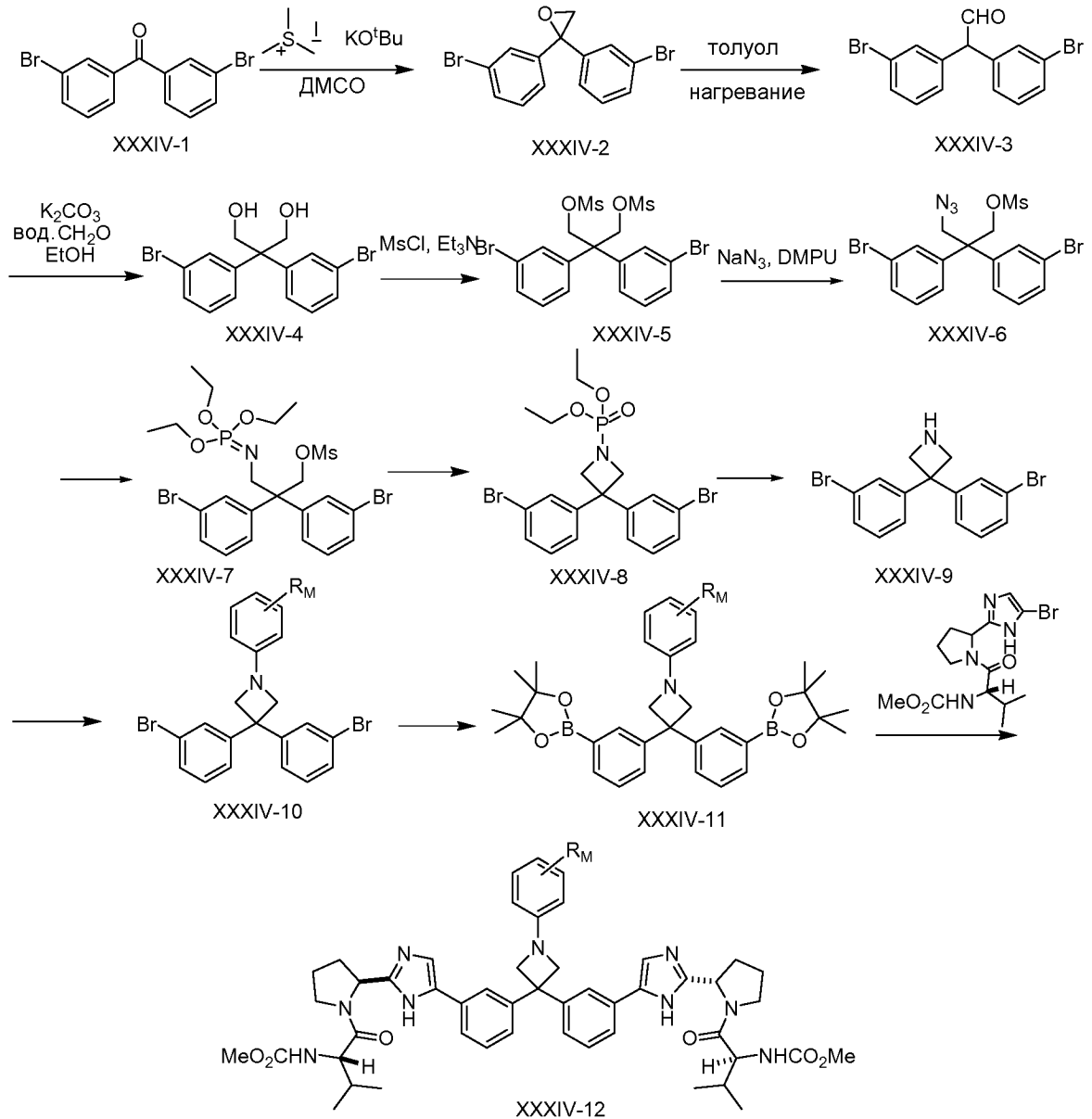
## Схема XXXIII



Некоторые соединения по изобретению также могут быть получены с использованием способов, в основном показанных на схеме XXXIV. Кетон XXXIV-1 (ссылка: US20090076076; p19, [0146]) может быть гомологирован в две стадии до альдегида XXXIV-3. На первой стадии кетон может быть подвергнут взаимодействию с диметилсульфонийметилидом в диметилсульфоксиде с получением эпоксида XXXIV-2. Эпоксид может быть подвергнут перегруппировке в альдегид путем обработки кислотой, такой как п-толуолсульфоновая кислота, при нагревании в толуоле при температуре в интервале около 80–110°C (ссылки: J. Am. Chem. Soc. (1965) 1353, 1358; J. Org. Chem. (1972) 4075, 4076, 4077; Bioorg. Med. Chem. Lett. (2009) 5684, 5686). Альдегид XXXIV-3 может быть преобразован в диол XXXIV-4 с карбонатом калия и формальдегидом в этаноле, как описано главным образом в J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, p.5171 и US5095153, пример 3a. Диол может быть преобразован в бисмезилат XXXIV-5 путем взаимодействия с избытком метансульфонилхлорида и триэтиламина в дихлорметане при температуре от 0°C до комнатной температуры. Бисмезилат может быть преобразован в азид XXXIV-6 путем взаимодействия с азидом натрия (около 1 эквивалента) в DMPU и нагреванием в области 110°C. Азид может быть преобразован в фосфоримидат XXXIV-7 путем взаимодействия со свежееотогнанным триэтилфосфитом (около 1 эквивалента) в смеси безводный толуол/тетрагидрофуран при комнатной температуре. Фосфоримидат может быть преобразован в азетидин-фосфонат XXXIV-8 путем нагревания в о-ксилоле при температуре приблизительно 150°C. Азетидин-фосфонат может быть преобразован в азетидин XXXIV-9 путем взаимодействия с

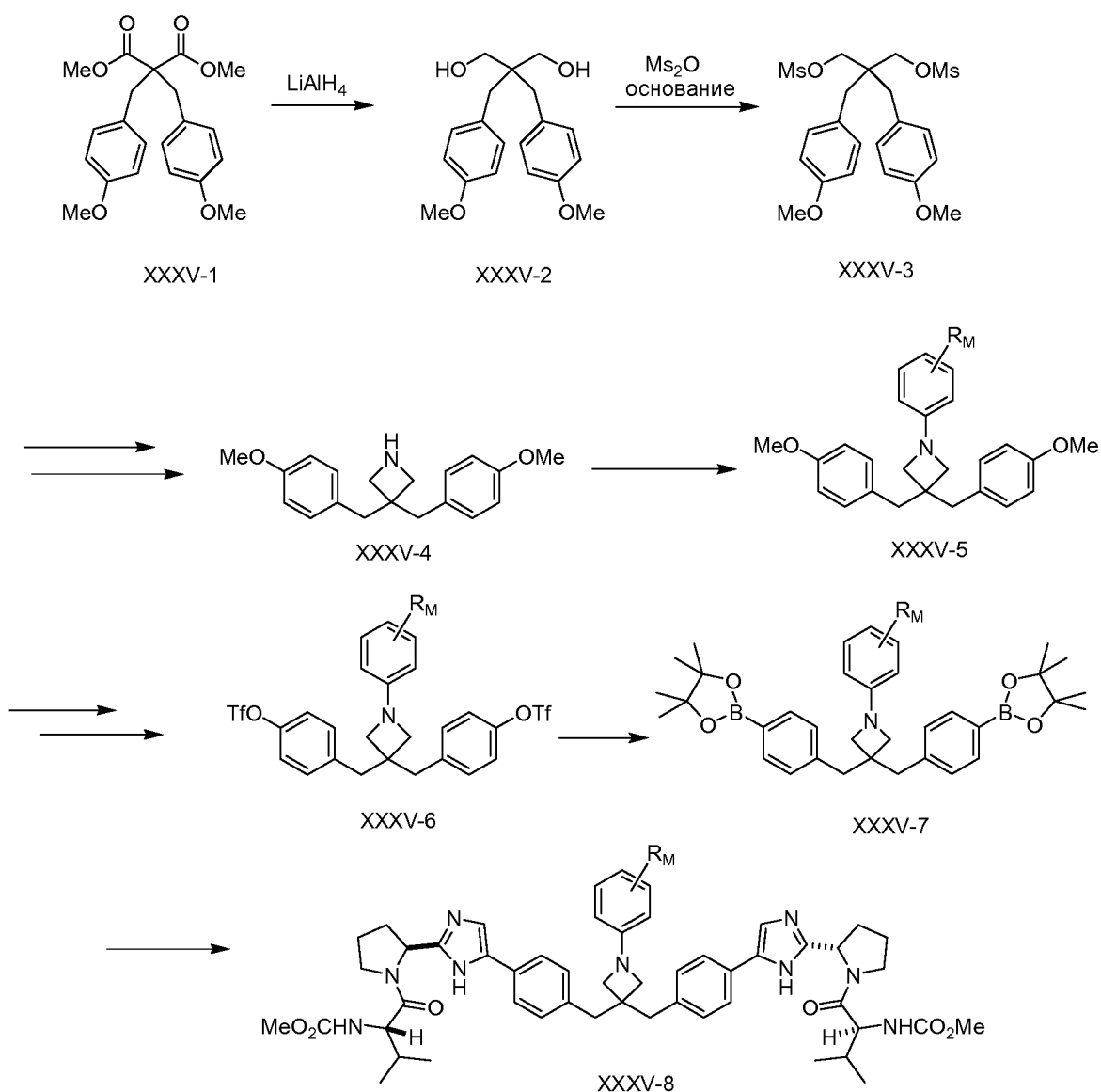
трифторуксусной кислотой в дихлорметане при комнатной температуре. Азетидин может быть подвергнут взаимодействию с соответствующим арилгалогенидом (например, йодидом) с использованием реакции Бухвальда с получением N-арилазетидина XXXIV-10. Подходящие условия включают взаимодействие с арилйодидом (около 2 эквивалентов),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (около 0,025 эквивалента), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (Xantphos; около 0,1 эквивалента) и трет-бутоксидом натрия (около 1,2 эквивалента) при нагревании в растворителе, таком как диоксан, при температуре 80-100°C, необязательно с воздействием микроволнового излучения. Бисбромид может быть преобразован в бисборонат XXXIV-11 путем взаимодействия с бис(пинаколато)дибораном, ацетатом калия и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  в растворителе, таком как DME, диоксан или ДМСО, при нагревании в области 85°C. Бисборонат может быть преобразован в соединения по изобретению XXXIV-12 путем взаимодействия с соответствующим галогенидом (то есть, реакция Сузуки), таким как метил (S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат.

## Схема XXXIV



Некоторые соединения по изобретению также могут быть получены с использованием способов, в основном показанных на схеме XXXV. Соединения, такие как XXXV-1, могут быть получены с использованием известных способов путем алкилирования эфира малоновой кислоты с бензилгалогенидом. Соединение XXXV-1 может быть преобразовано в соединение XXXV-2 путем восстановления с литийалюминийгидридом. Соединение XXXV-2 может быть преобразовано в соединение XXXV-3 путем взаимодействия с  $Ms_2O$  и основанием, таким как диизопропилэтиламин. Соединение XXXV-3 может быть преобразовано в соединение XXXV-4 с использованием способов, аналогичных способам преобразования XXXIV-5 в XXXIV-9

(см. схему XXXIV). Подобным образом соединение XXXV-4 может быть преобразовано в соединение XXXV-5 с использованием реакции Бухвальда, аналогично той, которая приведена на схеме XXXIV. Соединения XXXV-5, в свою очередь, могут быть преобразованы в XXXV-6 путем деметилирования (например, с  $\text{BBr}_3$ ) и образования трифлата с  $\text{Tf}_2\text{O}$ . Соединения XXXV-6 могут быть преобразованы в соединения XXXV-7 по аналогии с преобразованием XXXIV-10 в XXXIV-11. Наконец, соединения XXXV-7 могут быть преобразованы в соединения XXXV-8 с использованием конденсации по Сузуки по схеме XXXIV.



На вышеуказанных схемах (схемы I-XXXV) показаны соединения, в которых ароматическое кольцо (например, фенил)

замещено группами с конкретной стереохимией положения (например, пара). Исходное вещество или промежуточное соединение с пара-замещением обеспечивают конечный продукт с пара-замещением по вышеуказанным схемам. Специалисту в данной области понятно, что замещение в вышеуказанных схемах исходного вещества или промежуточного соединения с различной региохимией (например, мета) могло бы обеспечить конечный продукт с различной региохимией. Например, замена пара-замещенного исходного вещества или промежуточного соединения в вышеуказанных схемах на мета-замещенное исходное вещество или промежуточное соединение могло привести к мета-замещенному продукту.

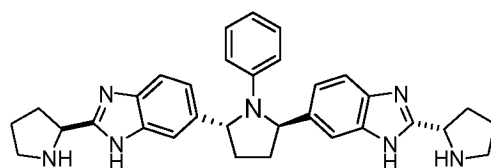
Когда радикал, описанный здесь (например,  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{OH}$ ), несовместим со способами синтеза, радикал может быть защищен подходящей защитной группой, которая соответствует реакционным условиям, используемым в способах. Защитная группа может быть удалена в подходящей точке реакционной последовательности с получением желаемого промежуточного соединения или целевого соединения. Подходящие защитные группы и способы введения защитных или удаления защитных групп хорошо известны в данной области, примеры которых могут быть найдены в Greene and Wuts, *выше*. Оптимальные реакционные условия и время реакции для каждой отдельной стадии могут изменяться в зависимости от конкретных используемых реагентов и заместителей, имеющихся в используемых реагентах. Растворители, температуры и другие реакционные условия могут быть легко выбраны специалистом в данной области на основе настоящего изобретения.

Другие соединения по изобретению могут быть получены подобным образом в соответствии с вышеописанными схемами, а также способами, описанными в следующих промежуточных соединениях, общих способах и примерах, как понятно специалистам в данной области. Следует учесть, что вышеописанные варианты осуществления изобретения и схемы и следующие промежуточные соединения, общие способы и примеры даны с целью иллюстрации, не для ограничения. Различные изменения и модификации в объеме настоящего изобретения будут

ясны специалистам в данной области из представленного описания.

Соединения по примерам далее будут названы с использованием ACD Name version 12 (ACD Name v12). Другие соединения были названы с использованием версии ChemDraw 9.0 (v9), если не указано другого, также были названы с использованием ACD Name v12. Обе программы наименований могут давать химическое название, которое зависит от таутомерной структуры, выбранной для присвоения названия. Структуры могут быть показаны или названы как и любой химически различный таутомер.

Например, таутомерной структуре

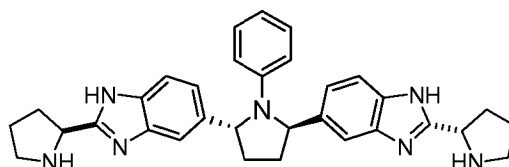


даны следующие названия:

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-фенилпирролидин-2,5-диил) бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол) (Chemdraw v9);

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-фенилпирролидин-2,5-диил] бис{2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12).

Таутомерной структуре

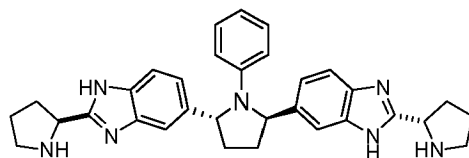


даны следующие названия:

(*S*)-5,5'-((2*R*,5*R*)-1-фенилпирролидин-2,5-диил) бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол) (Chemdraw v9);

5,5'-[(2*R*,5*R*)-1-фенилпирролидин-2,5-диил] бис{2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12).

Таутомерной структуре:



даны следующие названия:



(S)-5,5'-(2R,5R)-1-фенилпирролидин-2,5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол) (Chemdraw v9);

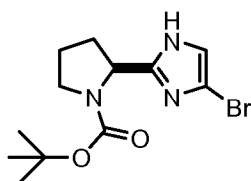
5-[(2R,5R)-1-фенил-5-{2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол (ACD Name v12).

Некоторые соединения по примерам далее могут быть очищены с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. Очистка может быть осуществлена с использованием либо C18, либо C8 обращенно-фазовой колонки. Соединения могут быть элюированы с использованием градиента около 10-100% ацетонитрила в 0,1%-й водной ТФУ; около 60-100% метанола в 10 мм водного ацетата аммония; или около 10-95% метанола в 10 мм водного ацетата аммония. Для очистки, осуществляемой с ТФУ, полученный таким образом продукт может быть в виде соли с ТФУ. Соединения могут быть охарактеризованы в виде соли с ТФУ или в виде свободного основания с последующей нейтрализацией, экстракцией и выделением.

Некоторые соединения по примерам далее могут быть очищены с использованием нормальной фазовой хроматографии на силикагеле, включая традиционную флэш-хроматографию или автоматическую систему очистки (например, Isco Combi-Flash, Analogix Intelliflash), с использованием предварительно набитых силикагелем колонок (55 или 35 мкм силикагеля, Isco gold колонки). Соединения также могут быть очищены путем препаративной ТСХ.

Типичные растворители для хроматографии на силикагеле включают этилацетат в гексанах, диэтиловый эфир в гексанах, ТГФ в гексане, этилацетат в метиленхлориде, метанол в метиленхлориде, метанол в метиленхлориде с NH<sub>4</sub>OH, ацетон в гексане и метиленхлорид в гексанах.

#### *Синтез промежуточных соединений*



Промежуточное соединение 1

(S)-трет-бутил 2-(4-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

Промежуточное соединение 1A

(S)-трет-бутил 2-формилпирролидин-1-карбоксилат

В высушенную в печи 500-миллилитровую 3-горлую колбу, наполненную азотом, добавляли оксалилхлорид (5,32 мл, 60,8 ммоль) и безводный дихлорметан (125 мл), и раствор охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Добавляли по каплям раствор безводного ДМСО (7,30 мл, 103 ммоль) в безводном дихлорметане (25 мл) из воронки при постоянном давлении в течение 20-минутного периода. Раствор (S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (9,41 г, 46,8 ммоль) в безводном дихлорметане (50 мл) добавляли по каплям из воронки при постоянном давлении в течение 20-минутного периода, и затем реакцию смесь перемешивали при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут. Добавляли по каплям через шприц триэтиламин (32,6 мл, 234 ммоль) в течение 5-минутного периода, и густую белую смесь перемешивали на бане лед-вода в течение 30 минут. Реакцию гасили 10%-й (масс./об.) водной лимонной кислотой (30 мл). Смесь распределяли в делительной воронке между  $\text{Et}_2\text{O}$  (550 мл) и 10%-й (масс./об.) водной лимонной кислотой. Слои разделяли, и органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением масла желтого цвета (9,4 г), которое непосредственно использовали в следующей реакции.

Промежуточное соединение 1B

(S)-трет-бутил 2-(1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

Продукт промежуточного соединения 1A (20 г, 100 ммоль) растворяли в метаноле (50,2 мл) и добавляли гидроксид аммония (50,2 мл). К этому раствору добавляли глиоксаль (40% в воде; 24,08 мл, 211 ммоль), по каплям, в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли 50 мл воды, и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали до твердого

вещества рыжевато-коричневого цвета. Твердое вещество обрабатывали эфиром и концентрировали. Твердое вещество затем растирали в смеси 2:1 диэтиловый эфир:гексаны (150 мл) с получением 17 г твердого вещества, которое непосредственно использовали в следующей реакции.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,14/1,40 (с, 9H), 1,81-2,12 (м, 4H), 3,32-3,33 (м, 1H), 3,35-3,50 (м, 1H), 4,72-4,81 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 11,68 (с, 1H).

Промежуточное соединение 1C

(S)-трет-бутил 2-(4,5-дибром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

N-Бромсукцинимид (108 ммоль) добавляли в холодный (0°C) раствор продукта промежуточного соединения 1B (12,05 г, 50,8 ммоль) в дихлорметане (200 мл). Смесь перемешивали на ледяной бане в течение 2 часов и затем концентрировали, растворяли в этилацетате (250 мл), промывали водой (3×150 мл) и насыщенным соевым раствором (1×100 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали до очень темного остатка. Остаток смешивали со смесью и упаривали из смеси дихлорметан/гексаны (1:1) с получением твердого вещества коричневого цвета (~19 г). Твердое вещество растирали в эфире (~100 мл) и фильтровали с выделением твердого вещества рыжевато-коричневого цвета (13,23 г, 65%-й выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 1,49 (с, 9H), 1,86-2,17 (м, 3H), 2,80-2,95 (м, 1H), 3,30-3,44 (м, 2H), 4,85 (дд,  $J=7,54$ , 2,55 Гц, 1H), 10,82 (с, 1H); MS (DCI+)  $m/z$  394/396/398 (M+H) $^+$ .

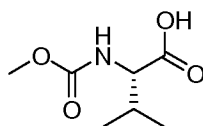
Промежуточное соединение 1D

(S)-трет-бутил 2-(4-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

Продукт промежуточного соединения 1C (6,25 г, 15,82 ммоль) растворяли в диоксане (200 мл) и воде (200 мл) в 1-литровой круглодонной колбе, снабженной холодильником и стеклянной пробкой. Добавляли раствор сульфита натрия (22,38 г, 174 ммоль) в воде (200 мл), и смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и диоксан и немного воды удаляли упариванием на роторном испарителе. Остаток

экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе, упаривая вместе со смесью 2:1 гексаны/дихлорметан (100 мл) с получением пены бежевого цвета (4,38 г). Пену растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли гексан (2 мл), и полученный раствор помещали на колонку и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью смеси 30%-80% этилацетата/гексанов с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (3,48 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 1,48 (с, 9H), 1,83-2,33 (м, 3H), 2,79-3,02 (м, 1H), 3,37 (дд,  $J=7,10, 5,37$  Гц, 2H), 4,88 (дд,  $J=7,59, 2,49$  Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 10,70 (ушир.с, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  316/318 (M+H) $^+$ .



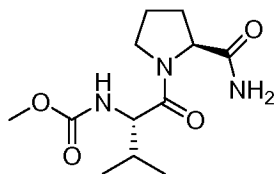
#### Промежуточное соединение 2

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

К (S)-2-амино-3-метилбутановой кислоте (57 г, 487 ммоль), растворенной в диоксане (277 мл), добавляли 2N водный раствор гидроксида натрия (803 мл, 1606 ммоль) и далее добавляли по каплям метилхлорформиат (75 мл, 973 ммоль) в течение 1 часа, что вызывало разогрев раствора. После добавления, смесь нагревали при температуре 60°C в течение 22 часов, затем охлаждали и экстрагировали дихлорметаном (400 мл). Полученный водный слой охлаждали на ледяной бане, и затем по каплям добавляли 12N соляную кислоту до установления pH равным 2. Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 часов, и затем полученное твердое вещество собирали путем вакуумной фильтрации, и сушили в вакуумной печи с получением 80 г (94%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.д. 12,50 (ушир.с, 1H), 7,34

(д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,84 (дд,  $J=8,6, 6,0$  Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,03 (м, 1H), 0,86 (т,  $J=7,0$  Гц, 6H).



Промежуточное соединение 3

метил (*S*)-1-((*S*)-2-карбамоилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат

Промежуточное соединение 3А

гидрохлоридная соль (*S*)-пирролидин-2-карбоксамид

К (*S*)-*трет*-бутил 2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилату (29,8 г, 139 ммоль) добавляли раствор 4н HCl в диоксане (209 мл, 836 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь затем концентрировали и растирали в диэтиловом эфире, затем фильтровали в вакууме и сушили в вакууме с получением 21,6 г (104%) указанного в заголовке продукта в виде бесцветного твердого вещества.

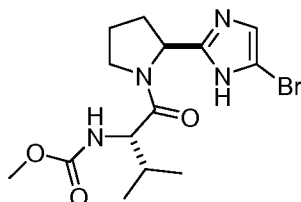
Промежуточное соединение 3В

метил (*S*)-1-((*S*)-2-карбамоилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат

Промежуточное соединение 3А (21,6 г, 144 ммоль), промежуточное соединение 2 (29,1 г, 166 ммоль), гидрат 1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ола (27,6 г, 180 ммоль), гидрохлорид *N*<sup>1</sup>-((этилимино)метил)-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-диметилпропан-1,3-диамина (34,6 г, 180 ммоль) и 4-метилморфолин (63,5 мл, 578 ммоль) растворяли в дихлорметане (960 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Полученный раствор затем концентрировали с получением остатка, затем добавляли воду и раствор экстрагировали 25%-м изопропанолом в растворе хлороформа (2×2000 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, и затем органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем концентрировали до масла желтого цвета, которое очищали хроматографией на колонке, элюируя с помощью градиента 0-10% метанола в дихлорметане с получением 25 г (64%) указанного в

заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 7,28 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 4,24 (дд,  $J=8,1, 4,4$  Гц, 1H), 4,00 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,02 (м, 1H), 1,97 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 0,92 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H), 0,86 (д,  $J=8,6$  Гц, 3H).



Промежуточное соединение 4

метил (S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат

Промежуточное соединение 4A

гидрохлорид (S)-5-бром-2-(пирролидин-2-ил)-1H-имидазола

Смесь промежуточного соединения 1D (5,0 г, 15,8 ммоль) в смеси 4 M HCl/диоксан (40 мл) оставляли перемешиваться в течение одного часа. Смесь концентрировали с получением 3,99 г (100%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI)  $m/z$  217 (M+H) $^+$ .

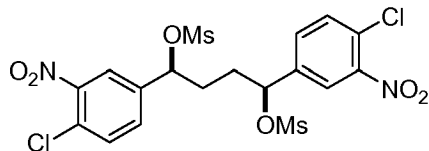
Промежуточное соединение 4B

метил (S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат

Смесь промежуточного соединения 4A (3,99 г, 15,8 ммоль), промежуточного соединения 2 (2,77 г, 15,8 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (3,63 г, 19,0 ммоль), гидрата 1-гидроксибензотриазола (2,90 г, 19,0 ммоль) и N-метилморфолина (12,2 мл, 111,0 ммоль) в ДМФ (150 мл) оставляли перемешиваться в течение ночи. Смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Органический слой промывали  $\text{H}_2\text{O}$  и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией (силикагелем, 75% EtOAc в гексанах) давала 5,2 г (88%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,79 (дд,  $J=6,67, 3,63$  Гц,

6H), 1,84-1,96 (м, 3H), 2,02-2,14 (м, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,66-3,80 (м, 2H), 3,96-4,03 (м, 1H), 4,91-4,99 (м, 1H), 7,06 (д,  $J=1,52$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J=8,46$  Гц, 1H), 12,01 (с, 1H); MS (ESI)  $m/z$  373 (M+H)<sup>+</sup>.



Промежуточное соединение 5

(1*S*, 4*S*)-1,4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диол  
диметансульфонат

Промежуточное соединение 5А

2-бром-1-(4-хлор-3-нитрофенил)этанон

Способ А:

В колбу, снабженную магнитной мешалкой, и в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 4'-хлор-3'-нитроацетофенон (10,0 г, 50,1 ммоль) и ТГФ (100 мл). К указанной перемешиваемой смеси порциями добавляли трибромид фенилтриметиламмония (19,78 г, 52,6 ммоль) в течение 15 минутного периода времени. Полученную смесь затем перемешивали с отслеживанием с помощью LCMS каждый час. Спустя 3 часа смесь затем фильтровали, и полученные твердые вещества промывали EtOAc. Органический раствор затем концентрировали, добавляли H<sub>2</sub>O и 10% водный NaHCO<sub>3</sub> и смесь промывали EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические слои затем промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Оставшееся вещество затем подвергали очистке с помощью кристаллизации. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и медленно добавляли гексаны, в процессе чего смесь становилась мутной. После отстаивания в течение нескольких часов собирали 2-бром-1-(4-хлор-3-нитрофенил)этанон (9,81 г, 70%) в виде твердого продукта не совсем белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 5,00 (с, 2H), 7,98 (д,  $J=8,54$  Гц, 1H), 8,24 (дд,  $J=8,54, 2,14$  Гц, 1H), 8,61 (д,  $J=1,98$  Гц, 1H).

Способ В:

В 500-миллилитровую круглодонную колбу добавляли 1-(4-

хлор-3-нитрофенил)этанон (11,98 г, 60 ммоль) в бензоле (75 мл) с получением суспензии белого цвета. Добавляли по каплям бром (9,59 г, 60,0 ммоль) в течение 5 минут с получением раствора темно-красного цвета. Смесь перемешивали в течение 1 часа с получением желтого раствора, который концентрировали в вакууме до твердого вещества желтого цвета. Перекристаллизация из смеси 9:1 гексан/этилацетат давала 2-бром-1-(4-хлор-3-нитрофенил)этанон в виде желтых игл.

Промежуточное соединение 5B

1,4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-дион

К толуолу (81 мл) добавляли хлорид цинка (II) (14,68 г, 108 ммоль), затем диэтиламин (8,35 мл, 81 ммоль) и *трет*-бутанол (7,73 мл, 81 ммоль). Полученный гетерогенный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов. После этого промежуточное соединение 5A (15,0 г, 53,9 ммоль) и 4'-хлор-3'-нитроацетофенон (16,13 г, 81 ммоль) одной порцией добавляли к раствору, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов. Реакционную смесь затем гасили 5%-й водной серной кислотой (500 мл) и энергично перемешивали, что вызывало образование твердого вещества. Полученное твердое вещество собирали путем вакуумной фильтрации, затем последовательно промывали толуолом, водой и метанолом. Далее твердое вещество добавляли к раствору горячего этилацетата, и полученный гетерогенный раствор перемешивали в течение 30 минут. Твердое вещество затем собирали и сушили в течение ночи в вакуумной печи с получением 16,6 г (78%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,61 (д,  $J=1,9$  Гц, 2H), 8,27 (дд,  $J=8,4, 1,9$  Гц, 2H), 7,96 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 3,48 (с, 4H).

Промежуточное соединение 5C

(1S,4S)-1,4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диол

В 70 мл ТГФ растворяли (*R*)-(+) - $\alpha, \alpha$ -дифенил-2-пирролидинметанол (1,08 г, 4,28 ммоль) при температуре окружающей среды в сухой колбе в атмосфере азота и добавляли по каплям триметилборат (650 мкл, 5,54 ммоль). Полученный раствор



перемешивали в течение 1 часа. Раствор охлаждали на охлаждающей бане до температуры  $\sim 10^{\circ}\text{C}$  и добавляли по каплям *N,N*-диэтиланилин боран (9,18 мл, 51,6 ммоль) с небольшим выделением пузырьков. Спустя 15 минут указанный раствор переносили в капельную воронку и добавляли по каплям к 1,4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диону (промежуточное соединение 5B) (10,0 г, 25,2 ммоль), суспендированному в 200 мл ТГФ, и охлаждали до температуры  $\sim 10^{\circ}\text{C}$ . Наблюдалось образование пузырьков. После добавления смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли по каплям 30 мл метанола до прекращения выделения пузырьков, затем смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Смесь фильтровали, чтобы избавиться от следов нерастворимого непрореагировавшего исходного вещества. Фильтрат концентрировали, выливали в 1 М HCl и экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (9,9 г, 99%) в виде желтого воскообразного твердого вещества. Хиральную ВЭЖХ э.и. >99,9% (*RR* диол неопределяемый).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 7,94 (д,  $J=1,9$  Гц, 2H), 7,69 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,60 (дд,  $J=8,4, 1,9$  Гц, 2H), 4,65 (м, 2H), 1,62 (м, 4H).

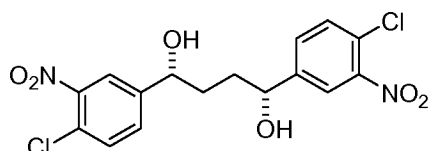
#### Промежуточное соединение 5D

(1*S*, 4*S*)-1,4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диил  
диметансульфонат

В 1-литровую круглодонную колбу, содержащую промежуточное соединение 5C (20,0 г, 49,9 ммоль), добавляли 310 мл дихлорметана при перемешивании и охлаждении на ледяной бане. Во взвесь добавляли триэтиламин (20,84 мл, 150 ммоль) и после 10 минут перемешивания на ледяной бане в реакционную смесь добавляли по каплям раствор метансульфонилхлорида (8,5 мл, 110 ммоль) в дихлорметане (10 мл). После завершения добавления колбу отставляли с ледяной бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли воду (400 мл) при энергичном перемешивании в течение 20 минут. Твердое вещество собирали фильтрацией и тщательно промывали

водой, дихлорметаном и диэтиловым эфиром. Твердое вещество сушили в течение ночи в вакуумной сушильной печи при температуре 60°C с получением твердого вещества белого цвета (20,49 г, 73,7%-й выход).

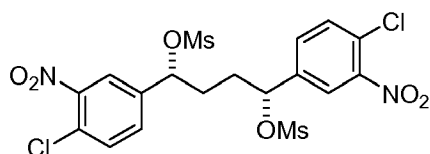
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,81-1,91 (м, 2H), 2,06 (м, 2H), 3,18 (с, 6H), 5,73-5,84 (м, 2H), 7,71-7,77 (м, 2H), 7,80-7,85 (м, 2H), 8,13 (д,  $J=1,74$  Гц, 2H).



Промежуточное соединение 5.1

(1*R*, 4*R*)-1,4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диол

(1*R*, 4*R*)-1,4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диол может быть получен с использованием (*S*)-(-)- $\alpha,\alpha$ -дифенил-2-пирролидинметанола и способом промежуточного соединения 5С.

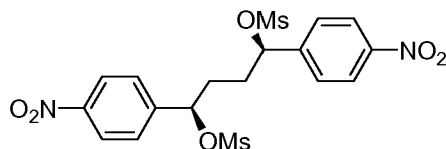


Промежуточное соединение 5.2

(1*R*, 4*R*)-1,4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диил

диметансульфонат

(1*R*, 4*R*)-1,4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диол может быть преобразован в (1*R*, 4*R*)-1,4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диил диметансульфонат, как описано в промежуточном соединении 5D.



Промежуточное соединение 6

(1*R*, 4*R*)-1,4-бис(4-нитрофенил)бутан-1,4-диил диметансульфонат

Промежуточное соединение 6А

1,4-Бис(4-нитрофенил)бутан-1,4-дион

Безводный хлорид цинка(II) (2,73 г, 20,00 ммоль)

перемешивали в сухом бензоле (15 мл), добавляя при этом диэтиламин (1,558 мл, 15,00 ммоль) и трет-бутанол (1,435 мл, 15,00 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут с получением мутного раствора. К указанной смеси добавляли 2-бром-1-(4-нитрофенил)этанон (2,44 г, 10,00 ммоль) и 1-(4-нитрофенил)этанон (2,477 г, 15,00 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растирали в дихлорметане с получением твердого вещества оранжевого цвета, которое собирали фильтрацией и сушили с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 61%-й выход).

Промежуточное соединение 6В

(1*R*, 4*R*)-1,4-бис(4-нитрофенил)бутан-1,4-диол

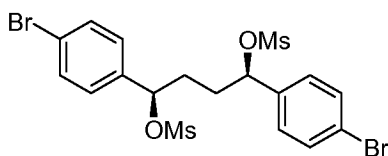
К (*S*)-(-)- $\alpha, \alpha$ -дифенил-2-пирролидинметанолу (2,71 г, 10,70 ммоль) добавляли ТГФ (80 мл) при температуре 23°C. Очень тонкую суспензию обрабатывали триметилборатом (1,44 г, 13,86 ммоль) в течение 30 секунд, и полученный раствор смешивали при температуре 23°C в течение 1 часа. Раствор охлаждали до температуры 16-19°C, и с помощью шприца в течение 3-5 минут добавляли по каплям *N,N*-диэтиланилин боран (21,45 г, 132 ммоль) (осторожно: сильное выделение  $\text{H}_2$ ), поддерживая внутреннюю температуру равной 16-19°C. Через 15 минут выделение  $\text{H}_2$  прекращалось. В отдельный сосуд помещали продукт примера 6А (22,04 г, 95% масс., 63,8 ммоль), затем ТГФ (80 мл) с получением взвеси оранжевого цвета. После охлаждения взвеси до температуры 11°C, раствор борана переносили с помощью канюли во взвесь диона в течение 3-5 минут. В течение этого периода внутренняя температура смеси повышалась до 16°C. После завершения добавления реакционную смесь выдерживали при температуре 20-27°C в течение дополнительных 2,5 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры 5°C и добавляли по каплям метанол (16,7 г, 521 ммоль) в течение 5-10

минут, поддерживая внутреннюю температуру  $<20^{\circ}\text{C}$  (внимание: сильное выделение  $\text{H}_2$ ). После прекращения разогревания (приблизительно 10 минут), температуру устанавливали равной  $23^{\circ}\text{C}$ , и реакционную смесь перемешивали до полного растворения твердых продуктов. Добавляли этилацетат (300 мл) и 1 М  $\text{HCl}$  (120 мл), и фазы разделяли. Органическую фазу затем промывали последовательно 1 М  $\text{HCl}$  ( $2 \times 120$  мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (65 мл) и 10% водным  $\text{NaCl}$  (65 мл). Органическую фракцию сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. В процессе концентрирования происходила кристаллизация продукта. Взвесь нагревали до температуры  $50^{\circ}\text{C}$ , и в течение 15 минут добавляли гептан (250 мл). Взвесь затем оставляли перемешиваться при температуре  $23^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут и фильтровали. Влажный слой на фильтре промывали смесью 3:1 гептан:этилацетат (75 мл), и кристаллические твердые вещества оранжевого цвета сушили при температуре  $45^{\circ}\text{C}$  в течение 24 часов с получением указанного в заголовке соединения (15,35 г, 99,3% эи, 61%-й выход), которое было загрязнено 11% мезо-изомера (в сравнении с dl изомером).

#### Промежуточное соединение 6С

(1*R*, 4*R*)-1,4-бис(4-нитрофенил)бутан-1,4-диол диметансульфонат

Продукт промежуточного соединения 6В (5,01 г, 13,39 ммоль) объединяли с 2-метилтетрагидрофураном (70 мл) и охлаждали до температуры  $-5^{\circ}\text{C}$ , и в течение 30 секунд добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (6,81 г, 52,7 ммоль). Отдельно готовили раствор ангидрида метансульфоновой кислоты (6,01 г, 34,5 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (30 мл) и добавляли во взвесь диола в течение 3 минут, поддерживая внутреннюю температуру между  $-15^{\circ}\text{C}$  и  $-25^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания в течение 5 минут при температуре  $-15^{\circ}\text{C}$  охлаждающую баню отставляли и реакционной смеси давали медленно нагреться до температуры  $23^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 30 минут. После завершения реакции мутную взвесь использовали без очистки или выделения.



## Промежуточное соединение 7

((1*R*, 4*R*)-1, 4-бис(4-бромфенил)бутан-1, 4-диил диметансульфонат

## Промежуточное соединение 7А

1, 4-бис(4-бромфенил)бутан-1, 4-дион

К раствору хлорида цинка(II) (19,62 г, 144 ммоль) в бензоле (108 мл) добавляли диэтиламин (11,16 мл, 108 ммоль) и 2-метилпропан-2-ол (10,32 мл, 108 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Одной порцией добавляли 2-бром-1-(4-бромфенил)этанон (20,0 г, (72 ммоль) и 1-(4-бромфенил)этанон (21,48 г, 108 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи (18 часов). Реакционную смесь гасили 5%-й H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (500 мл) и энергично перемешивали, что вызывало высаживание продукта, который собирали путем вакуумной фильтрации, и промывали бензолом, водой, метанолом и затем дихлорметаном, последовательно. Продукт сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (11,15 г, 39,1%-й выход).

## Промежуточное соединение 7В

(1*R*, 4*R*)-1, 4-бис(4-бромфенил)бутан-1, 4-диол

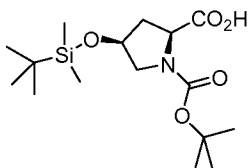
К (*S*)-(-)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -дифенил-2-пирролидинметанолу (3,81 г, 15,04 ммоль) добавляли ТГФ (140 мл) при температуре 23°C. Тонкую взвесь обрабатывали триметилборатом (2,189 мл, 19,63 ммоль) с образованием прозрачного раствора. После перемешивания в течение 1,5 часов раствор охлаждали до температуры 10-15°C, и в течение 5-10 минут с помощью шприца добавляли *N,N*-диэтиланилинборан (33,1 мл, 186 ммоль). Наблюдалось небольшое разогревание и выделение H<sub>2</sub>. В отдельный сосуд помещали промежуточное соединение 7А (35,045 г, 88 ммоль), затем ТГФ (140 мл) с образованием взвеси. Взвесь охлаждали до температуры 10°C. Охлажденный борановый раствор переносили с помощью канюли во взвесь диона приблизительно в течение 5 минут, поддерживая внутреннюю температуру <25°C. После того как перенесение было полностью проведено, взвесь выдерживали при температуре 15°C в течение 5 минут, и затем температуру поддерживали при 23°C в течение 3 часов. После завершения реакции раствор охлаждали до

температуры 5°C, и медленно добавляли метанол (31,6 мл, 780 ммоль), поддерживая температуру <20°C (внимание: энергичное выделение водорода). Мутный раствор перемешивали еще 1 час с целью обеспечения полноты гашения. Мутный раствор разбавляли EtOAc (500 мл) и 1 М HCl (220 мл). Фазы разделяли и органическую фазу промывали последовательно 1 М HCl (2×220 мл), H<sub>2</sub>O (110 мл) и 25% водным NaCl (110 мл). Органический слой концентрировали в вакууме; затем остаток растворяли в EtOAc, фильтровали, концентрировали и кристаллизовали из смеси EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения (16,92 г; 100% эи; 47%-й выход выделенного).

Промежуточное соединение 7C

(1*R*, 4*R*)-1,4-бис(4-бромфенил)бутан-1,4-диил диметансульфонат

К промежуточному соединению 7B (0,60 г, 1,500 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) при температуре 0°C добавляли Et<sub>3</sub>N (0,627 мл, 4,50 ммоль), и полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 10 минут до получения гомогенного раствора. К охлажденному раствору добавляли по каплям метансульфонил хлорид (0,292 мл, 3,75 ммоль), и полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1,5 часов до окончания реакции, что определялось с помощью ТСХ (1:1 EtOAc:гексаны). Растворитель удаляли в вакууме с получением твердого продукта, который высушивали в вакууме.



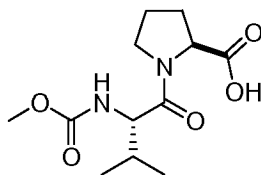
Промежуточное соединение 8

(2*S*, 4*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(*трет*-

бутилдиметилсилилокси)пирролидин-2-карбоновая кислота

(2*S*, 4*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту (5,31 г, 22,96 ммоль) и имидазол (7,82 г, 115 ммоль) объединяли в дихлорметане (106 мл) и диметилформамиде (22 мл) при температуре окружающей среды и обрабатывали, используя добавление по частям *трет*-бутилхлордиметилсилана (7,61 г, 50,5 ммоль). Смесь перемешивали

в течение 18 часов, затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.



Промежуточное соединение 9

(*S*)-1-((*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновая кислота

Промежуточное соединение 2 (150 г, 856 ммоль), гидрат  $\text{HOBT}$  (138 г, 899 ммоль) и ДМФ (1500 мл) помещали в колбу. Смесь перемешивали в течение 15 минут с получением прозрачного раствора. Добавляли гидрохлорид EDC (172 г, 899 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут. Смесь охлаждали до температуры  $13^{\circ}\text{C}$  и добавляли гидрохлорид бензилового эфира (*L*)-пролина (207 г, 856 ммоль). Затем добавляли триэтиламин (109 г, 1079 ммоль) в течение 30 минут. Полученную суспензию смешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры  $15^{\circ}\text{C}$  и добавляли 1500 мл 6,7%  $\text{NaHCO}_3$  в течение 1,5 часа, с последующим добавлением 1200 мл воды в течение 60 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем фильтровали и промывали смесью вода/ДМФ (1:2, 250 мл) и затем водой (1500 мл). Влажный слой на фильтре сушили при температуре  $55^{\circ}\text{C}$  в течение 24 часов с получением 282 г продукта (*S*)-бензил 1-((*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета (90%).

(*S*)-Бензил 1-((*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоксилат (40 г) и 5% Pd/алюминий помещали в аппарат Парра, затем добавляли ТГФ (160 мл). Реактор герметически закрывали и продували азотом (6×20 фунтов на квадратный дюйм) с последующей продувкой водородом (6×30 фунтов на квадратный дюйм). В реакторе создавали давление водорода в 30 фунтов на квадратный дюйм и встряхивали при комнатной температуре в течение приблизительно 15 часов. Полученную

взвесь фильтровали через фильтр GF/F и концентрировали приблизительно до 135 г раствора. Добавляли гептан (120 мл), и раствор перемешивали до образования твердых веществ. Спустя дополнительных 2-3 часа, добавляли по каплям еще гептан (240 мл), взвесь перемешивали в течение приблизительно 1 часа, затем фильтровали. Твердые вещества сушили с получением указанного в заголовке соединения (S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 10

4-Циклогексил-3-фторанилин гидрохлорид

Промежуточное соединение 10А

3-Фтор-4-йоданилин

В суспензию 3-фторанилина (1,0 мл, 1,16 г, 10,39 ммоль) и твердого бикарбоната натрия (1,75 г, 20,79 ммоль) в смеси 1:1 метанол-дихлорметан (20 мл) при температуре 0°C добавляли раствор дихлорйодата бензил триметиламмония (3,62 г, 10,39 ммоль) в дихлорметане (15 мл) в течение 30 минут. Смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа. Смесь гасили путем добавления воды, и органический слой экстрагировали водой (2×). Сушка (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрирование в вакууме давали масло, которое подвергали хроматографии на 100 г картридже на основе силикагеля, элюируя с помощью 10-100% этилацетата в гексанах. Эти способы давали указанное в заголовке соединение (2,20 г, 89%) в виде твердого вещества розового цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 7,41 (дд, J=8,3, 7,3 Гц, 1H), 6,42 (дд, J=9,9, 2,5 Гц, 1H), 6,27 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H); MS+ESI m/z (относительная распространенность) 238 (100, M+H).

Промежуточное соединение 10B

4-(Циклогексен-1-ил)-3-фторанилин

Способ получения указанного в заголовке соединения описан в общем способе 1.2А.

Промежуточное соединение 10С

Гидрохлорид 4-циклогексил-3-фторанилина

Раствор 4-(циклогексен-1-ил)-3-фторанилина (общий способ



1.2A) (1,16 г, 6,07 ммоль) в этаноле (30 мл) обрабатывали 10%-м палладием-на-углероде (300 мг) с последующим гидрированием при давлении в одну атмосферу в течение 18 часов. Смесь фильтровали через диатомовую землю и концентрировали до около одной четверти объема и обрабатывали, используя раствор хлористого водорода в диоксане (4 н, 10 мл). Смесь затем частично концентрировали в вакууме до около одной четверти объема и разбавляли эфиром (приблизительно 100 мл), и твердые вещества собирали путем фильтрации. После высушивания в вакуумной печи при температуре 50°C в течение 3 часов, эти способы давали указанное в заголовке соединение (1,13 г, 81%) в виде твердого вещества светло-серого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 7,35 (т,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,03 (д,  $J=9,4$  Гц, 2H), 2,76 (дд,  $J=15,6, 6,9$  Гц, 1H), 1,74 (м, 5H), 1,40 (м, 4H), 1,21 (м, 1H). MS (DCI+)  $m/z$  (относительная распространенность) 194 (100, M+H), 211 (67, M+NH $_4$ ).

#### Промежуточное соединение 11A

*N*-(4-бром-5-фтор-2-нитрофенил)-2,2,2-трифторацетамид

В колбу, содержащую трифторуксусный ангидрид (10,0 мл, 70,5 ммоль) при температуре 0°C добавляли 4-бром-3-фторанилин (2,0 г, 10,5 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 30 минут (Charifson, P.S.; et al. J. Med. Chem. 2008, 51, 5243-5263). Добавляли нитрат калия (1,3 г, 12,6 ммоль), и раствору давали нагреться до температуры 25°C. Раствор концентрировали, остаток растворяли в EtOAc и промывали 10% NaHCO $_3$ , насыщенным соевым раствором, сушили (Na $_2$ SO $_4$ ) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 10,5 ммоль, 100%).

#### Промежуточное соединение 11B

4-бром-5-фтор-2-нитроанилин

*K* *N*-(4-бром-5-фтор-2-нитрофенил)-2,2,2-трифторацетамиду (3,5 г, 10,5 ммоль) добавляли CH $_3$ OH (30 мл), затем 1,0 М K $_2$ CO $_3$  (10,5 мл, 10,5 ммоль), и раствор перемешивали в течение 30 минут (Charifson, P.S.; et al. J. Med. Chem. 2008, 51, 5243-5263). Раствор разбавляли H $_2$ O и перемешивали в течение 1 часа. Полученный продукт оранжевого цвета собирали фильтрацией и

сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 8,8 ммоль, 84%).

Промежуточное соединение 11С

4-бром-5-фторбензол-1,2-диамин

К раствору 4-бром-5-фтор-2-нитроанилина (1,0 г, 4,3 ммоль) в ТГФ (9,0 мл), EtOH (9,0 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли порошок железа (1,2 г, 21,3 ммоль) и хлорид аммония (0,34 г, 6,4 ммоль), и смесь нагревали при температуре 95°C в течение 4 часов. Охлажденную смесь разбавляли EtOH, фильтровали через диатомовую землю до тех пор, пока отфильтрованный раствор больше не был окрашен, и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc, промывали H<sub>2</sub>O, насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Добавляли гексан, и полученный твердый продукт собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, 3,5 ммоль, 81%).

Промежуточное соединение 12

4-бром-3-хлорбензол-1,2-диамин

Промежуточное соединение 12А

4-бром-3-хлор-2-нитроанилин

3-Хлор-2-нитроанилин (5,00 г, 29,0 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (258 мл). Добавляли *N*-бромсукцинимид (5,06 г, 28,4 ммоль), и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду с получением осадка, который фильтровали, промывали водой и сушили до постоянного веса с получением указанного в заголовке соединения (4,78 г, 67%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 7,46 (д, J=9,0, 1H), 6,64 (д, J=9,0, 1H), 4,74 (с, 2H).

Промежуточное соединение 12В

4-бром-3-хлорбензол-1,2-диамин

4-Бром-3-хлор-2-нитроанилин (4,78 г, 19,01 ммоль) растворяли в этаноле (112 мл). Добавляли хлорид олова (II) (14,42 г, 76 ммоль), и полученную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду, и устанавливали pH 5 с помощью насыщенного раствора

бикарбоната натрия. Полученное твердое вещество фильтровали и хорошо промывали этилацетатом. Фильтрат промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке на силикагеле, используя градиентный растворитель 0-50%  $\text{EtOAc}$  в гексане с получением указанного в заголовке соединения (3,32 г, 79%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 6,94 (д, 1H), 6,51 (д,  $J=7,0$ , 1H), 3,87 (ушир.с, 2H), 3,46 (ушир.с, 2H).

Промежуточное соединение 13

4-бром-3-метилбензол-1,2-диамин

Промежуточное соединение 13A

*N*-(3-бром-2-метил-6-нитрофенил)-2,2,2-трифторацетамид

К раствору 3-бром-2-метиланилина (1,0 г, 5,37 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,0 мл) при температуре  $0^\circ\text{C}$  добавляли трифторуксусный ангидрид (2,0 мл, 14,2 ммоль). Смесь перемешивали при температуре  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут и добавляли твердый нитрат калия (0,679 г, 6,72 ммоль). Охлаждающую баню отставляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. LCMS показывала образование индивидуального продукта. Смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между водой и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×). Органические слои объединяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Сушитель отфильтровывали, и сырой продукт очищали путем кристаллизации из водного  $\text{EtOH}$  с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 74%).

Промежуточное соединение 13B

3-бром-2-метил-6-нитроанилин

Раствор *N*-(3-бром-2-метил-6-нитрофенил)-2,2,2-трифторацетамида (1,3 г, 3,97 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (30 мл) обрабатывали карбонатом калия (1,099 г, 7,95 ммоль), и смесь перемешивали при температуре  $50^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду, добавляли 1N водн.  $\text{HCl}$  для установления pH 6, и смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×). Объединенные экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и сушитель отфильтровывали, и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого

вещества желтого цвета (0,57 г, 62%).

Промежуточное соединение 13С

4-бром-3-метилбензол-1,2-диамин

К раствору 3-бром-2-метил-6-нитроанилина (0,45 г, 1,95 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли хлорид олова (II) (1,48 г, 7,8 ммоль), и полученный раствор перемешивали при температуре 70°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду, и добавляли 1 н водный NaOH для установления pH > 7. Полученную смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×), и объединенные экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушитель отфильтровывали, и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,34 г, 88%).

Промежуточное соединение 14

5-бром-3-фторбензол-1,2-диамин

К раствору 4-бром-2-фтор-6-нитроанилина (0,5 г, 2,1 ммоль) в ТГФ (4,6 мл), EtOH (4,6 мл) и H<sub>2</sub>O (1,5 мл) добавляли порошок железа (0,6 г, 10,6 ммоль) и хлорид аммония (0,17 г, 3,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 95°C в течение 22 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через диатомовую землю. Твердое вещество промывали EtOH до тех пор, пока отфильтрованный раствор больше не был окрашен. Фильтрат концентрировали, и остаток растворяли в EtOAc, промывали H<sub>2</sub>O и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,43 г, 99%) в виде воскообразного твердого вещества коричневого цвета.

Промежуточное соединение 15

4-бром-3-фторбензол-1,2-диамин

Промежуточное соединение 15А

3-фтор-2-нитроанилин

В пробирку для работы под давлением помещали 1,3-дифтор-2-нитробензол (2,8 мл, 26,4 ммоль) и 7н NH<sub>3</sub> в CH<sub>3</sub>OH (10 мл, 70 ммоль). Пробирку запаивали, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Раствор разбавляли H<sub>2</sub>O, экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и

концентрировали с получением масла. Масло растирали в гексане и полученное твердое вещество оранжевого цвета собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 51%).

Промежуточное соединение 15В

4-бром-3-фтор-2-нитроанилин

К раствору 3-фтор-2-нитроанилина (2,1 г, 13,4 ммоль) в ДМФ (30 мл) при температуре 0°C добавляли раствор *N*-бромсукцинимид (2,4 г, 13,4 ммоль) в ДМФ (20 мл). Полученный раствор перемешивали при температуре 0°C в течение 30 минут и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа. Раствор разбавляли EtOAc, промывали H<sub>2</sub>O и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, 97%).

Промежуточное соединение 15С

4-бром-3-фторбензол-1,2-диамин

К раствору 4-бром-3-фтор-2-нитроанилина (3,0 г, 12,8 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли EtOH (30 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл), затем порошок железа (3,6 г, 63,8 ммоль) и хлорид аммония (1,0 г, 19,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через диатомовую землю. Твердое вещество промывали EtOH до тех пор, пока отфильтрованный раствор больше не был окрашен. Фильтрат концентрировали в вакууме, и сырой продукт очищали хроматографией на колонке на силикагеле с использованием градиентного растворителя 0-40% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 84%).

Промежуточное соединение 16

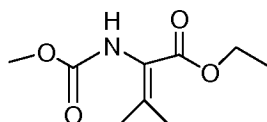
4-циклопропил-2-фторанилин

4-Циклопропил-2-фтор-1-нитробензол (полученный, как описано в общем способе 1.2С) (2,2 г, 12,14 ммоль) растворяли в 7 мл смеси этанол:ТГФ:вода 3:3:1 (об./об.). К смеси добавляли хлорид аммония (1,02 г, 19,07 ммоль), затем порошок железа (3,50 г, 62,7 ммоль). Полученную смесь нагревали на масляной бане при 90°C в атмосфере азота при быстром перемешивании в

течение одного часа. Реакционную смесь фильтровали в вакууме через слой песка и диатомовой земли. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $MgSO_4$ ) и концентрировали в вакууме с получением масла оранжевого цвета (1,90 г).

Промежуточное соединение 17

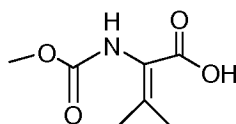
2-(метоксикарбониламино)-3-метилбут-2-еновая кислота



Промежуточное соединение 17А

этил 2-(метоксикарбониламино)-3-метилбут-2-еноат

Бензольный раствор (90 мл) этил-3-метил-2-оксобутаноата (4,03 г, 28,0 ммоль), метил карбамата (2,098 г, 28,0 ммоль) и пиридин 4-метилбензолсульфоната (0,70 г, 2,80 ммоль) нагревали при кипении с обратным холодильником в круглодонной колбе, снабженной насадкой Дина-Старка и обратным холодильником. Спустя 44 часа нагревания смесь охлаждали и затем распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (2×50 мл), затем сушили ( $MgSO_4$ ) и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества не совсем белого цвета (1,487 г, 26%).

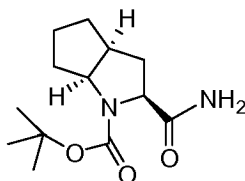


Промежуточное соединение 17В

2-(метоксикарбониламино)-3-метилбут-2-еновая кислота

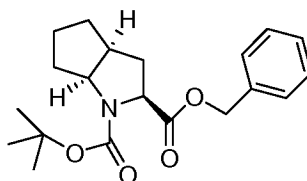
Продукт промежуточного соединения 17А (0,373 г, 1,85 ммоль) растворяли в 2 мл смеси 1:1 (об./об.) этанол:вода при комнатной температуре. К этой смеси одной порцией добавляли гидроксид лития (0,095 г, 3,99 ммоль). После перемешивания в

течение ночи реакционную смесь распределяли между этилацетатом (25 мл) и 1*n* HCl (5 мл), к которой добавляли твердый NaCl. Водную фазу один раз экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фракции промывали насыщенным соевым раствором (3×5 мл), затем сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,289 г, 90%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета, по существу чистого для использования в том виде, каком он был выделен.



Промежуточное соединение 18

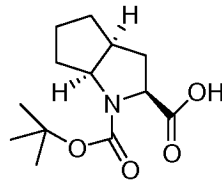
(2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-*трет*-бутил 2-карбамоилгексагидроциклопента [b] пиррол-1 (2*H*) -карбоксилат



Промежуточное соединение 18A

(2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-2-бензил 1-*трет*-бутил гексагидроциклопента [b] пиррол-1, 2 (2*H*) -дикарбоксилат

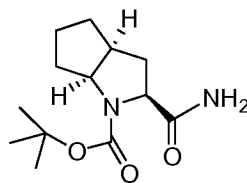
В суспензию гидрохлорида (2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-бензил октагидроциклопента [b] пиррол-2-карбоксилата (2,0 г, 7,10 ммоль) в дихлорметане (36 мл) при комнатной температуре добавляли ди-*трет*-бутил дикарбонат (1,70 г, 7,81 ммоль), затем триэтиламин (2,18 мл, 15,62 ммоль). Раствор быстро становился гомогенным при энергичном выделении газа, которое быстро прекращалось. Спустя два часа смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным соевым раствором (3×60 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (2,58 г, количественный) в виде прозрачного масла.



## Промежуточное соединение 18В

(2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-1-(трет-бутоксикарбонил) октагидроциклопента [b] пиррол-2-карбоновая кислота

Продукт промежуточного соединения 18А (2,45 г, 7,1 ммоль) растворяли в метаноле (35 мл) при комнатной температуре. К нему добавляли катализатор Перлмана (Pearlman) (0,153 г) с последующим вакуумным дегазированием (3×) и добавлением водорода (баллон). Спустя один час, реакционную смесь фильтровали в вакууме через диатомовую землю, и фильтрат концентрировали с получением прозрачного густого масла (1,89 г, количественный), по существу чистого для использования в том виде, каком он был выделен.



## Промежуточное соединение 18С

(2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-трет-бутил 2-карбамоилгексагидроциклопента [b] пиррол-1 (2Н) -карбоксилат

Продукт промежуточного соединения 18В (1,81 г, 7,1 ммоль) растворяли в ТГФ (40 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. К нему добавляли *N*-метилморфолин (1,0 мл, 9,09 ммоль), и полученный раствор охлаждали до температуры  $-15^{\circ}\text{C}$ . В холодный раствор по каплям с помощью шприца добавляли изобутилхлороформиат (1,03 мл, 7,81 ммоль). Сразу образовывался осадок белого цвета. После окончания добавления смесь оставляли перемешиваться на холоде двадцать минут. Затем вводили газообразный аммиак путем барботирования в смесь в течение двух минут с дополнительным охлаждением. После окончания добавления реакционной смеси давали нагреться до температуры ледяной бани



в течение полутора часов и затем нагревали до комнатной температуры. Через пятнадцать минут выдерживания при комнатной температуре смесь выливали в насыщенный солевой раствор (450 мл) и экстрагировали дихлорметаном (6×50 мл). Объединенные экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,68 г, 93%) в виде липкой пены белого цвета.

Промежуточное соединение 19

(*S, E*)-трет-бутил 2-(5-(3-оксопроп-1-енил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

Промежуточное соединение 19A

(*S, E*)-трет-бутил 2-(5-(3-этокси-3-оксопроп-1-енил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

В раствор (*S*)-трет-бутил 2-(5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (2,973 г, 5,99 ммоль), этилакрилата (0,714 мл, 6,59 ммоль), три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (0,104 г, 0,359 ммоль), *N, N*-дициклогексилметиламина (1,461 мл, 6,89 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,164 г, 0,18 ммоль) в ТГФ (18 мл) барботировали азот в течение 15 минут для удаления кислорода и затем смесь нагревали при температуре 60°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры раствор фильтровали через диатомовую землю и промывали EtOAc. Фильтрат затем концентрировали до остатка, и затем остаток растворяли в дихлорметане и экстрагировали водой. Органический слой затем сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (силикагель, гексаны в этилацетате) что давало 2,56 г (83%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI) *m/z* 516 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 19B

(*S, E*)-трет-бутил 2-(5-(3-гидроксипроп-1-енил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-

ил) пирролидин-1-карбоксилат

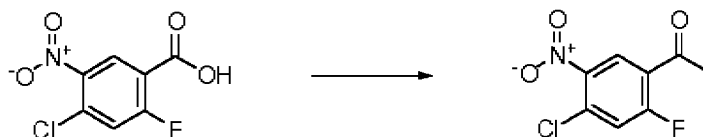
Промежуточное соединение 19А (2,56 г, 4,97 ммоль) растворяли в ТГФ (17 мл) и смесь охлаждали до температуры  $-78^{\circ}\text{C}$  на бане с сухим ацетоном. Затем добавляли по каплям раствор диизобутилалюминийгидрида (1,0 н в ТГФ, 22,75 мл, 24,75 ммоль). Полученной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи и затем гасили 1 н водным раствором гидроксида натрия. Смесь затем добавляли в этилацетат и экстрагировали водным раствором соли Рошель (тарtrat натрия, калия). Органические слои объединяли и сушили, и затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией (силикагель, гексаны в этилацетате), что давало 0,93 г, (40%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI)  $m/z$  474 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 19С

(S, E)-трет-бутил 2-(5-(3-оксопроп-1-енил)-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) пирролидин-1-карбоксилат

Продукт промежуточного соединения 19В (0,93 г, 1,96 ммоль) растворяли в дихлорметане (7,5 мл) и добавляли пиридиний дихромат (1,11 г, 2,95 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К раствору добавляли гексаны, и далее его фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат затем концентрировали до остатка, который потом растворяли в дихлорметане и экстрагировали водой. Органический слой затем сушили, концентрировали и остаток очищали хроматографией (силикагель, гексаны в этилацетате), что давало 0,3 г (32%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 9,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,82 (д, J=15,8 Гц, 1H), 7,70 (м, 2H), 6,87 (дд, J=15,8, 7,8 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,14 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,42 (м, 1H), 2,40 (м, 5H), 1,30 (с, 4H), 0,95 (с, 5H), 0,80 (м, 2H), -0,10 (с, 9H); MS (ESI)  $m/z$  472 (M+H)<sup>+</sup>.

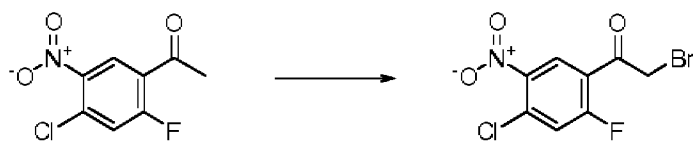


## Промежуточное соединение 20А

## 1-(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)этанон

К раствору 4-хлор-2-фтор-5-нитробензойной кислоты (16,0 г, 72,9 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 мл) добавляли оксалил хлорид (9,57 мл, 109 ммоль) и ДМФ (2 капли), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до прекращения выделения газа. Смесь концентрировали и сушили в вакууме. В отдельной высушенной при нагревании реакционной колбе к смеси  $\text{ZnBr}_2$  (24,6 г, 109 ммоль) в безводном ТГФ (300 мл) при температуре  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям раствор  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (29,1 мл, 3,0 М в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 87 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре  $-78^\circ\text{C}$  в течение 15 минут, и затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Смесь охлаждали до температуры  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям раствор хлорангидрида кислоты в безводном ТГФ (100 мл), затем  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,68 г, 1,46 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться при температуре  $-78^\circ\text{C}$  в течение 10 минут, и затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение еще 16 часов. Смесь гасили добавлением водн. 1 М  $\text{HCl}$ , разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 300$  мл). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (силикагелем, 5%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (11,79 г, 74%).

Промежуточное соединение 20А также может быть получено путем взаимодействия промежуточного соединения хлорангидрида кислоты с диметилмалонатом,  $\text{MgCl}_2$  и триэтиламином в метиленхлориде, с последующим кислотным гидролизом и декабоксилированием.

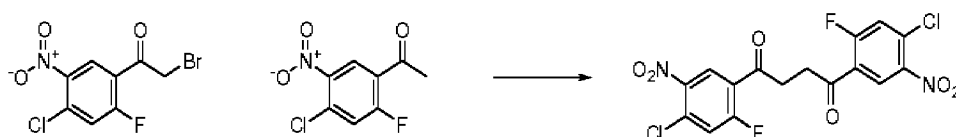


## Промежуточное соединение 20В

## 2-бром-1-(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)этанон

Продукт промежуточного соединения 20А (3,0 г, 13,79

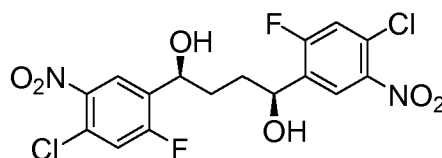
ммоль), растворенный в ТГФ (100 мл), обрабатывали по частям пербромидом пиридиний бромида (4,63 г, 14,48 ммоль) в течение нескольких минут. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов и затем фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества промывали EtOAc, и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (силикагелем, 20% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 93%).



Промежуточное соединение 20C

1,4-бис(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)бутан-1,4-дион

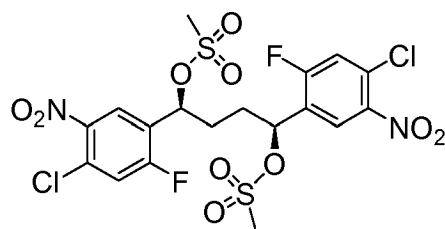
Промежуточное соединение 20A (4,92 г, 22,62 ммоль) и промежуточное соединение 20B (4,47 г, 15,08 ммоль) подвергали обработке с использованием способа, описанного в промежуточном соединении 5B, с получением указанного в заголовке соединения (4,74 г, 73%).



Промежуточное соединение 20D

(1S,4S)-1,4-бис(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)бутан-1,4-диол

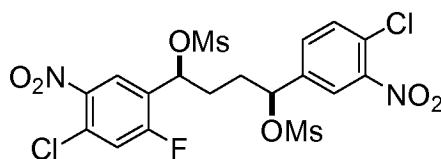
Продукт промежуточного соединения 20C (1,0 г, 2,309 ммоль) подвергали обработке с использованием способа, описанного в промежуточном соединении 5C, с получением указанного в заголовке соединения (0,96 г, 95%). При хиральном восстановлении с образованием промежуточного соединения 20D, реакция протекает с более низкой стереоселективностью, чем в случае промежуточного соединения 5C.



Промежуточное соединение 20E

(1S, 4S)-1,4-бис(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)бутан-1,4-диил  
диметансульфонат

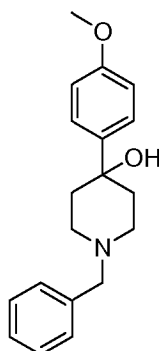
К раствору промежуточного соединения 20D (0,95 г, 2,17 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) при температуре  $0^\circ\text{C}$  добавляли метансульфонилхлорид (0,42 мл, 5,43 ммоль), затем по каплям добавляли триэтиламин (0,91 мл, 6,52 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут, и затем концентрировали в вакууме. Добавляли гексаны, и полученные твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,29 г, 100%).



Промежуточное соединение 21

(1S, 4S)-1-(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)-4-(4-хлор-3-  
нитрофенил)бутан-1,4-диил диметансульфонат

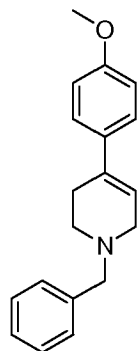
Промежуточное соединение 21 может быть получено, исходя из промежуточного соединения 20В и 1-(4-хлор-3-нитрофенил)этанона (коммерчески доступного от фирмы Aldrich), следуя в общем способам получения промежуточного соединения 20E.



## Промежуточное соединение 22A

## 1-бензил-4-(4-метоксифенил)пиперидин-4-ол

К холодному (0°C) раствору 1-бензилпиперидин-4-ола (5,4 мл, 30,2 ммоль) в ТГФ (60 мл) медленно (~25 минут) с помощью канюли добавляли бромид (4-метоксифенил)магния (0,5 M в ТГФ, 90 мл, 45,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl, затем разбавляли эфиром. Органическую фракцию промывали насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (2×), насыщенным соевым раствором (1×) и концентрировали. Очистка с использованием флэш-хроматографии (5-100% EtOAc/гексан) давала 4,02 г (44%) указанного в заголовке соединения. MS (DCI) *m/z* 298 (M+H)<sup>+</sup>.



## Промежуточное соединение 22B

## 1-бензил-4-(4-метоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин

К раствору 1-бензил-4-(4-метоксифенил)пиперидин-4-ола (12,31 г, 41,36 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли 6M HCl (100 мл, водный) и реакционную смесь нагревали при сильном кипении с обратным холодильником (110°C). Спустя 2 часа, реакция не была завершена. Нагревание повторяли и реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 2 дней. Реакция продолжалась, но не завершилась, поэтому нагревали при температуре 110°C. Спустя 1 час, реакционную смесь охлаждали и объем уменьшали приблизительно на одну треть. Раствор затем охлаждали на ледяной бане и нейтрализовали с помощью чешуек NaOH. Густую суспензию фильтровали. Осадок промывали водой и затем сушили в вакууме при температуре 70°C с получением 6,2 г (47%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 2,74-2,62 (м, 1H), 3,39-3,06 (м, 2H), 3,50 (д,  $J=18,5$  Гц, 1H), 3,67-3,56 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 4,03-3,90 (м, 1H), 4,21 (дд,  $J=5,7, 13,0$  Гц, 1H), 4,34 (дд,  $J=5,1, 13,0$  Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 6,88 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,32 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,51-7,43 (м, 3H), 7,71 (дд,  $J=2,7$  Гц, 6,3, 2H), 12,85 (с, 1H); MS (ESI)  $m/z$  280 (M+H) $^+$ ; MS (DCI)  $m/z$  280 (M+H) $^+$ .



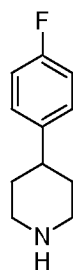
Промежуточное соединение 22С

4-(4-метоксифенил)пиперидин

Продукт промежуточного соединения 22В (6,2 г) в трифторэтаноле (60 мл) добавляли к 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ , влажному, (1,240 г, 8,83 ммоль) в 250-миллилитровом сосуде для работы под давлением из нержавеющей ткани. Смесь встряхивали при давлении водорода 30 фунтов на квадратный дюйм при температуре  $50^\circ\text{C}$  в течение 23 часов. Смесь фильтровали через мембрану PTFE, концентрировали и сушили в вакууме с получением 4,33 г желаемого продукта в виде HCl соли. (HCl соль).

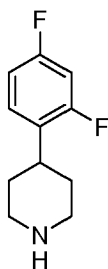
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 2,03 (д,  $J=13,1$  Гц, 2H), 2,28-2,11 (м, 2H), 2,72 (т,  $J=10,2$  Гц, 1H), 3,08-2,91 (м, 2H), 3,62 (д,  $J=8,3$ , 2H), 3,79 (с, 3H), 6,86 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,16 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 9,65 (д,  $J=83,1$  Гц, 2H); MS (DCI)  $m/z$  192 (M+H) $^+$ .

Промежуточные соединения 23, 24 и 25 могут быть получены с использованием метода, используемого при получении промежуточного соединения 22С



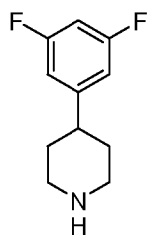
Промежуточное соединение 23

4-(4-фторфенил) пиперидин



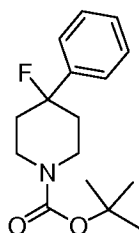
Промежуточное соединение 24

4-(2,4-дифторфенил) пиперидин



Промежуточное соединение 25

4-(3,5-дифторфенил) пиперидин



Промежуточное соединение 26А

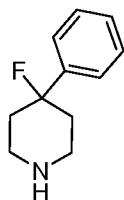
*tert*-бутил 4-фтор-4-фенилпиперидин-1-карбоксилат

Раствор трифторида диэтиламиносеры (4 мл, 32,7 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли к холодному ( $-78^{\circ}\text{C}$ ; баня сухой лед/ацетон) раствору *tert*-бутил 4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбоксилата (8,05 г, 29,0 ммоль) в дихлорметане (100 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре



-78°C в течение ~1 часа. Реакционную смесь отставляли с бани и нагревали до температуры окружающей среды, затем перемешивали еще 30 минут. Реакцию гасили с помощью насыщенного водного  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Органическую фракцию промывали насыщенным соевым раствором (~50 мл). Затем в реакционную смесь добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (1,0995 г, 6,37 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Эту стадию гасили насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Органическую фракцию промывали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (1×100 мл), водой (1×100 мл) и насыщенным соевым раствором (1×100 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), анализировали на содержание пероксида (3-10 м.д.) и концентрировали до масла светло-желтого цвета. Масло сушили в вакууме с получением 8,27 г (100%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,42 (д,  $J=5,7$  Гц, 9H), 1,96-1,85 (м, 3,5H), 2,03 (ддд,  $J=5,2, 13,3, 17,8$  Гц, 1,5H), 3,06 (с, 2H), 3,98 (д,  $J=12,0$  Гц, 2H), 7,33 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 4H); MS (DCI)  $m/z$  280 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 60%), 297 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ , 100%).

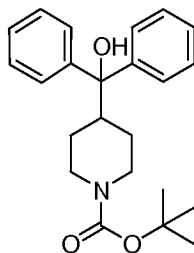


#### Промежуточное соединение 26В

##### 4-фтор-4-фенилпиперидин

Хлористоводородную кислоту (4М в диоксане, 20 мл, 80 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил 4-фтор-4-фенилпиперидин-1-карбоксилата (8,27 г, 29,6 ммоль) в диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали до масла. Добавляли эфир и полученный твердый продукт диспергировали с помощью ультразвука и затем энергично перемешивали в течение ночи с получением твердого продукта оранжево-коричневого цвета. Твердый продукт фильтровали, промывали эфиром и сушили в вакууме при температуре 60°C в течение 3 часов с получением

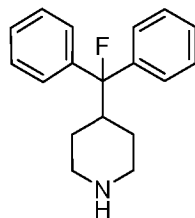
5,56 г (87%) указанного в заголовке продукта. MS (DCI)  $m/z$  180 (M+H)<sup>+</sup>.



Промежуточное соединение 27А

*tert*-бутил 4-(гидроксидифенилметил)пиперидин-1-карбоксилат

Раствор ди-*tert*-бутилдикарбоната (8,43 мл, 36,7 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли к раствору дифенил(пиперидин-4-ил)метанола (8,0721 г, 30,2 ммоль) в дихлорметане (100 мл); добавляли триэтиламин (5,1 мл, 36,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и затем промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (2×), водой (1×) и насыщенным соевым раствором (1×), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением 11,63 г (105%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI)  $m/z$  367 (M+H)<sup>+</sup>, 366 (M-H)<sup>+</sup>.



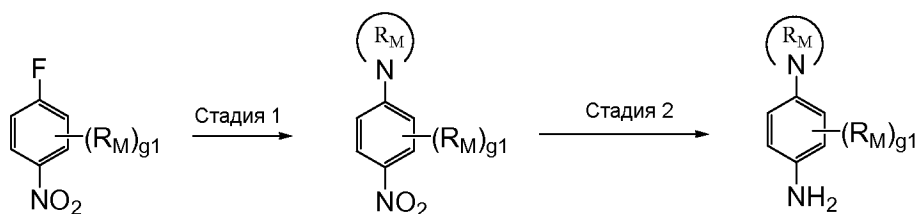
Промежуточное соединение 27В

4-(фтордифенилметил)пиперидин

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из *tert*-бутил 4-(гидроксидифенилметил)пиперидин-1-карбоксилата с использованием в общем способов промежуточных соединений 26А и 26В. 3,37 г (100%) в виде HCl соли, MS (DCI)  $m/z$  270 (M+H)<sup>+</sup>.

*Общие способы*

*Общий способ 1. Синтез 4-аминозамещенных анилинов*



Промежуточные анилины, содержащие аминогруппу в пара-положении относительно анилина, могут быть получены с использованием двухстадийного способа. Фторнитробензолы, фторнитропиридины или фторнитропиримидины могут быть подвергнуты взаимодействию на стадии 1 с соответствующим амином

, где представляет собой аминогруппы, которые могут быть представлены в R<sub>M</sub> и присоединены через азот, в присутствии двухосновного фосфата калия (эквивалент) или карбоната калия в растворителе, таком как ДМСО, необязательно при нагревании и необязательном воздействии микроволнового излучения. Стадия 2 может быть осуществлена путем стандартного нитровосстановления, такого как каталитическое гидрирование, с использованием палладия-на-углероде или никеля Ренея. Альтернативно, восстановление может быть осуществлено смесью железо/хлорид аммония в смеси ТГФ/метанол/вода в качестве растворителя. Когда

группа необязательно замещена циклическим амином (например, пиперидин, пирролидин), могут быть получены необязательно замещенные циклические амины, как здесь описано или с использованием общеизвестных методов. См., например, способы, показанные в Patel et al. *J Medicinal Chemistry* 49(25) 7450 (2006).

*Иллюстрация общего способа 1: общий способ 1А*

*Стадия 1*

1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-фенилпиперидин

В 100-миллилитровой круглодонной колбе смешивали 3,4,5-трифторнитробензол (1,751 мл, 15 ммоль) и двухосновный фосфат калия (5,23 г, 30,0 ммоль) в ДМСО (15,00 мл) с образованием

суспензии желтого цвета. В течение 10 минут порциями добавляли 4-фенилпиперидин (2,419 г, 15,00 ммоль) в виде твердого вещества с образованием суспензии более глубокого желтого цвета и с мягким разогреванием. Смесь перемешивали в течение 1 часа и распределяли между EtOAc и водой. EtOAc слой промывали 2× по 50 мл, каждый раз, водой и насыщенным солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (4,53 г, 95%-й выход).

#### *Стадия 2*

3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)анилин

В 500-миллилитровую круглодонную колбу добавляли 1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-фенилпиперидин (4,53 г, 14,23 ммоль), железо (3,97 г, 71,2 ммоль) и хлорид аммония (1,142 г, 21,35 ммоль) в смеси растворителей EtOH (60 мл)/ТГФ (60 мл)/вода (20 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов при энергичном перемешивании, охлаждали, фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта желтого цвета (3,93 г, 96%-й выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,63-1,81 (м, 4H), 2,54-2,64 (м, 1H), 2,95-3,03 (м, 2H), 3,09 (т, J=10,57 Гц, 2H), 5,42 (с, 2H), 6,10-6,21 (м, 2H), 7,15-7,22 (м, 1H), 7,25-7,34 (м, 4H); MS (ESI+) m/z 289 (M+H)<sup>+</sup>.

*Иллюстрация общего способа 1: общий способ 1B*

#### *Стадия 1*

5-нитро-2-(пирролидин-1-ил)пиридин

Во взвесь 2-хлор-5-нитропиридина (10 г, 63,1 ммоль) в EtOH (100 мл) при комнатной температуре добавляли пирролидин (15,72 мл, 189 ммоль) и смесь нагревали при температуре 70°C в течение 18 часов. Охлажденный раствор концентрировали в вакууме и остаток распределяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 1M NaOH. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с

получением указанного в заголовке соединения (9,52 г, 78%). MS (ESI)  $m/z$  194 (M+H)<sup>+</sup>.

*Стадия 2*

6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-амин

5-Нитро-2-(пирролидин-1-ил)пиридин (9,52 г, 49,3 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) и ДМФ (40 мл) и помещали в сосуд для работы под давлением, содержащий никель Ренея 2800, взвесь в воде (45%) (9,52 г, 162 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов при давлении газообразного H<sub>2</sub>, равном 30 фунтов на квадратный дюйм. Раствор фильтровали через нейлоновую мембрану, промывали CH<sub>3</sub>OH и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (7,78 г, 97%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,81-1,91 (м, 4H), 3,17-3,29 (м, 4H), 4,30 (с, 2H), 6,25 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=2,8 Гц, 8,7, 1H), 7,55 (д, J=2,6 Гц, 1H); MS (ESI)  $m/z$  164 (M+H)<sup>+</sup>.

*Иллюстрация общего способа 1, стадия 2: общий способ 1C*

4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторанилин

1-(2,6-Дифтор-4-нитрофенил)-3,5-диметилпиперидин (14,01 г, 51,8 ммоль) и ТГФ (240 мл) добавляли к никелю Ренея 2800, взвесь в воде (14,01 г, 239 ммоль) в 500-миллилитровом сосуде для работы под давлением из нержавеющей стали. Смесь перемешивали в течение 8 часов при давлении 30 фунтов на квадратный дюйм и комнатной температуре. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

*Иллюстрация общего способа 1, стадия 2: общий способ 1D*

3-метил-4-(пиперидин-1-ил)анилин

К раствору 1-(2-метил-4-нитрофенил)пиперидина (6,75 г, 30,6 ммоль) в этилацетате (50 мл) добавляли 10% палладий-на-углероде (0,033 г, 0,306 ммоль) и смесь гидрировали (баллон с водородом) при комнатной температуре в течение 20 часов. Смесь затем фильтровали через диатомовую землю и промывали этилацетатом; фильтрат затем концентрировали с получением 5,5 г (94%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI)  $m/z$  191 (M+H)<sup>+</sup>.

*Иллюстрация общего способа 1, стадия 1: общий способ 1E*

## 1-(4-нитрофенил)-4-фенилпиперидин

В высушенную в печи 20-миллилитровую пробирку для работы с микроволновым облучением помещали 4-фторнитробензол (0,752 мл, 7,02 ммоль), 4-фенилпиперидин (1,166 г, 7,02 ммоль) и карбонат калия (0,970 г, 7,02 ммоль) в атмосфере азота, добавляли безводный ДМСО (7 мл), пробирку запаивали алюминиевой крышкой с опрессовкой и нагревали в микроволновом реакторе (Personal Chemistry, 300В, 2,4 бар) при температуре 190°C в течение 10 минут. Анализ ТСХ (SiO<sub>2</sub>, 5% EtOAc/гексаны) показывал завершение реакции. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), перемешивали в течение 5 минут и фильтровали в вакууме в воронке Бюхнера. Собранные твердые вещества желтого цвета промывали водой (2×10 мл) и Et<sub>2</sub>O (5 мл) и твердое вещество светло-желтого цвета сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,712 г, 6,06 ммоль, 86%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 1,73-1,90 (м, 2H), 2,00 (д, J=13,34 Гц, 2H), 2,73-2,86 (м, 1H), 3,02-3,17 (м, 2H), 4,10 (д, J=13,23 Гц, 2H), 6,87 (д, J=9,43 Гц, 2H), 7,23 (т, J=7,75 Гц, 3H), 7,33 (т, J=7,43 Гц, 2H), 8,14 (д, J=9,33 Гц, 2H); MS (ESI+) m/z 283 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие амины могут быть получены с использованием методов, показанных в вышеприведенном общем способе 1:

- 4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторанилин;
- 4-(2-азабицикло[2,2,2]октан-2-ил)-3,5-дифторанилин;
- 3,5-дифтор-4-(4-изопропилпиперидин-1-ил)анилин;
- 3,5-дифтор-4-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)анилин;
- 4-(4-трет-бутилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторанилин;
- 3,5-дифтор-4-(6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)анилин;
- 4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-3,5-дифторанилин;
- 4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3,5-дифторанилин;
- 3,5-дифтор-4-(4-фторпиперидин-1-ил)анилин;
- 3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)анилин;
- 2,3,5,6-тетрафтор-4-(пиперидин-1-ил)анилин;
- 3-метил-4-(пиперидин-1-ил)анилин;
- 3,5-дифтор-4-((3aR,7aS)-1H-изоиндол-

2 (3H, 3aH, 4H, 5H, 6H, 7H, 7aH) -ил) анилин;

N<sup>1</sup>-трет-бутил-2-фторбензол-1, 4-диамин;

3, 5-дифтор-4- (4-метилпиперидин-1-ил) анилин;

3, 5-дихлор-4- (пиперидин-1-ил) анилин;

2, 5-дифтор-4- (пиперидин-1-ил) анилин;

4- ((2R, 6S) -2, 6-диметилпиперидин-1-ил) -3, 5-дифторанилин;

2, 3, 5-трифтор-4- (пиперидин-1-ил) анилин;

4- ((1R, 5S) -3-азабицикло [3, 2, 0] гептан-3-ил) -3, 5-

дифторанилин;

3-фтор-4- (пиперидин-1-ил) анилин;

3, 5-дифтор-4- (3-азаспиро [5, 5] ундекан-3-ил) анилин;

3, 5-дифтор-4- (изоиндолин-2-ил) анилин;

3, 5-дифтор-4- (1, 4-диокса-8-азаспиро [4, 5] декан-8-ил) анилин;

4- (4-фенил-5, 6-дигидропиперидин-1 (2H) -ил) анилин;

3-фтор-4- (4-фенилпиперидин-1-ил) анилин;

4- (4, 4-дифенилпиперидин-1-ил) -3, 5-дифторанилин;

4- (4-фенилпиперидин-1-ил) анилин;

1- (1- (4-амино-2, 6-дифторфенил) -4-фенилпиперидин-4-

ил) этанон;

3, 5-дифтор-4- (4- (3-фенилпропил) пиперидин-1-ил) анилин;

3, 5-дифтор-4- (8-азаспиро [4, 5] декан-8-ил) анилин;

3, 5-дифтор-4- (3-фенилпиперидин-1-ил) анилин;

3, 5-дифтор-4- (3-фенилпирролидин-1-ил) анилин;

3, 5-дифтор-4- (4- (4- (трифторметил) фенил) пиперазин-1-

ил) анилин;

3, 5-дифтор-4- (4-фенилпиперазин-1-ил) анилин;

4- (4- (2, 6-дифторфенил) пиперазин-1-ил) -3, 5-дифторанилин;

3, 5-дифтор-4- (4- (пиримидин-2-ил) пиперазин-1-ил) анилин;

3, 5-дифтор-4- (2-фенилморфолино) анилин;

(S) -3, 5-дифтор-4- (2-фенилморфолино) анилин

3, 5-дифтор-4- (2-фенилпиперидин-1-ил) анилин;

4- ((2S, 6R) -2, 6-диметилморфолино) -3, 5-дифторанилин;

4- (4-циклогексилпиперидин-1-ил) -3, 5-дифторанилин;

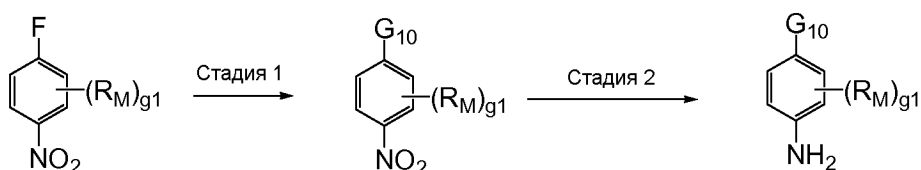
4- (4-бензилпиперидин-1-ил) -3, 5-дифторанилин;

3, 5-дифтор-4- (4- (4-метоксифенил) пиперидин-1-ил) анилин;

3, 5-дифтор-4- (4- (4-фторфенил) пиперидин-1-ил) анилин;

4-(4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-1-ил)-3,5-дифторанилин;  
 4-(4-(3,5-дифторфенил)пиперидин-1-ил)-3,5-дифторанилин;  
 3,5-дифтор-4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)анилин;  
 3,5-дифтор-4-(4-(фтордифенилметил)пиперидин-1-ил)анилин;  
 4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)анилин;  
 3,5-дифтор-4-(4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)анилин;  
 3,5-дифтор-4-(4-(нафталин-2-ил)пиперидин-1-ил)анилин;  
 3,5-дифтор-4-(4-(нафталин-1-ил)пиперидин-1-ил)анилин и  
 3,5-дифтор-4-(4-(4-(триметилсилил)фенил)пиперидин-1-ил)анилин.

*Общий способ 1.1. 4-Алкоксизамещенный анилин*



Промежуточные анилины, содержащие алкоксизаместитель в пара-положении по отношению к анилину, могут быть получены посредством двухстадийного способа, где  $G_{10}$  представляет собой  $-OR_S$  (например,  $-O$ -трет-бутил,  $-O$ -изопропил,  $-O-CH_2-$ (3-этилоксетан-3-ил),  $-O-CH_2-$ (1,3-диоксолан-4-ил),  $-O$ -циклопентил,  $-O$ -циклогексил,  $-O-$ (1,3-диоксан-5-ил)). На стадии 1 фторнитробензолы могут быть подвергнуты взаимодействию с соответствующим спиртом и основанием (например,  $Cs_2CO_3$ , трет-бутоксид калия) в ДМСО или подобном растворителе с нагреванием при температуре в интервале  $50-100^\circ C$ . Стадия 2 может быть осуществлена путем стандартного нитровосстановления, такого как каталитическое гидрирование, с использованием палладия-на-углероде или никеля Ренея, как описано в данном документе. Альтернативно, восстановление могут быть осуществлено смесью железо/хлорид аммония в смеси ТГФ/метанол/вода в качестве растворителя.

*Иллюстрация общего способа 1.1: общий способ 1.1А*

*Стадия 1*

3-этил-3-((4-нитрофенокси)метил)оксетан

К раствору 4-фторнитробензола (3,76 мл, 35,4 ммоль) в ДМСО (35 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат цезия



(7,09 мл, 89,0 ммоль), затем 3-этил-3-оксетанметанол (4,48 мл, 42,5 ммоль). Смесь нагревали при температуре 70°C в течение 2 часов. После охлаждения добавляли воду и полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (8,28 г, 98%-й выход).

#### Стадия 2

4-((3-этилоксетан-3-ил)метокси)анилин

К раствору 3-этил-3-((4-нитрофенокси)метил)оксетана (8,28 г, 34,9 ммоль) в смеси 3:3:1 ТГФ:EtOH:вода (140 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид аммония (2,80 г, 52,3 ммоль), затем порошок железа (9,74 г, 174 ммоль). Смесь нагревали при температуре 90°C в течение 1 часа, затем фильтровали горячей через диатомовую землю с промывкой ТГФ для завершения преобразования. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток обрабатывали этилацетатом, затем промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,12 г, 98%-й выход) без дополнительной очистки.

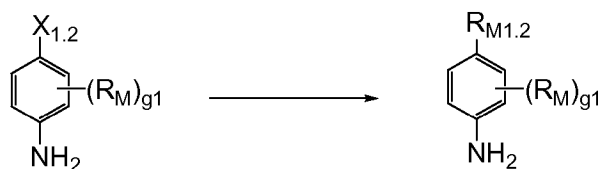
Следующие амины могут быть получены с использованием методов, показанных в вышеуказанном в способе 1:

4-((3-этилоксетан-3-ил)метокси)-3,5-дифторанилин;

4-((1,3-диоксолан-4-ил)метокси)анилин;

4-(1,3-диоксан-5-илокси)анилин.

*Общий способ 1.2. Образование анилина посредством реакции типа Сузуки*



Некоторые промежуточные анилины могут быть получены, исходя из бромида, йодида или трифлата (то есть, X<sub>1.2</sub> = Br, I, или OTf) путем реакции Сузуки, Стилла или другой подобной реакции по образованию углерод-углеродной связи, опосредованной переходным металлом, с получением продуктов, где R<sub>M1.2</sub> представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или

циклоалкенил. Выше приведена иллюстрация способа, осуществляемая с анилином, однако способ может быть осуществлен также с использованием других функциональных групп, которые могут быть преобразованы в анилин (например, нитрогруппа).

*Иллюстрация общего способа 1.2. Общий способ 1.2А*

4-(циклогексен-1-ил)-3-фторанилин

В пробирке для работы под давлением раствор 3-фтор-4-йоданилина (2,29 г, 9,66 ммоль) и карбоната калия (1,74 г, 12,58 ммоль) в смеси 4:1 диметоксиэтан-вода (33 мл) дегазировали барботированием азота в течение 40 минут, с последующим добавлением пинаколового эфира 1-циклогексенилбороновой кислоты (2,7 мл, 2,61 г, 12,56 ммоль). Затем добавляли комплекс хлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном (237 мг, 0,29 ммоль) с последующим дегазированием в течение еще 5 минут. Пробирку для работы под давлением запаивали и нагревали при температуре 100°C в течение 18 часов. Смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом, затем экстрагировали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Раствор сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и перемешивали с 3-(меркаптопропил)силикагелем в течение 1 часа. Концентрирование в вакууме давало масло коричневого цвета, которое подвергали хроматографии на 340 г картридже на основе силикагеля, элюируя с помощью 10-100% этилацетата в гексанах. Эти способы давали указанное в заголовке соединение (1,16 г, 63%) в виде масла светло-коричневого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 7,00 (м, 1H), 6,37 (м, 2H), 5,84 (с, 1H), 3,71 (ушир.с, 2H), 2,32 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,65 (м, 2H); MS (+DCI) m/z (отн. содержание) 192 (100, M+H).

*Иллюстрация общего способа 1.2. Общий способ 1.2В*

4-циклопропил-3,5-дифторанилин

В пробирку для работы под давлением добавляли 4-бром-3,5-дифторанилин (1,0 г, 4,8 ммоль), карбонат цезия (4,7 г, 14,4 ммоль), толуол (10 мл) и воду (1 мл). Раствор дегазировали газообразным N<sub>2</sub> в течение 30 минут, затем добавляли циклопропилтрифторборат, калиевую соль (0,8 г, 5,3 ммоль),

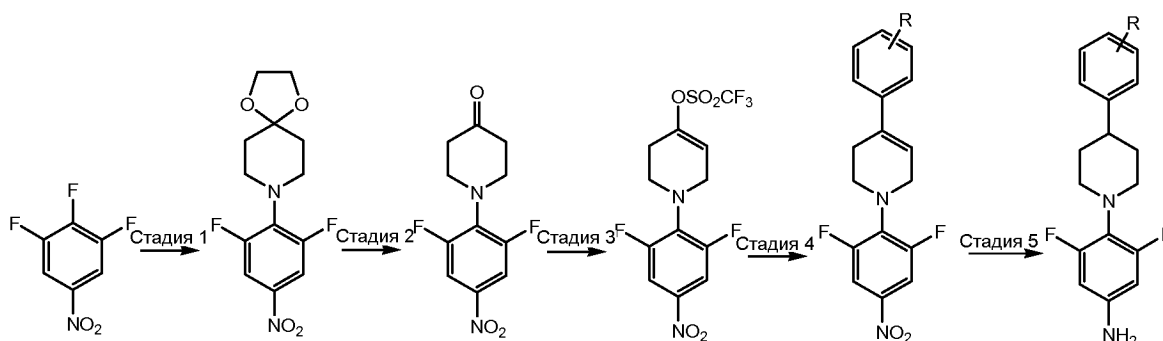
гидройодид ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфина (0,07 г, 0,14 ммоль) и ацетат палладия(II) (0,02 г, 0,096 ммоль). Дегазирование продолжали в течение 5 минут, пробирку запаивали и нагревали при температуре 100°C в течение 18 часов. Охлажденный раствор разбавляли EtOAc, промывали H<sub>2</sub>O и насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и фильтровали. Фильтрат обрабатывали 3-меркаптопропил силикагелем в течение 1 часа. Смесь фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией (0-30% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,67 г, 4,0 ммоль, 82%).

*Иллюстрация общего способа 1.2. Общий способ 1.2С*

4-циклопропил-2-фтор-1-нитробензол

Раствор 4-бром-2-фторнитробензола (0,5 г, 2,27 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,293 г, 3,41 ммоль), трехосновного фосфата калия (0,965 г, 4,55 ммоль), тетрафторбората трициклогексилфосфония (0,021 г, 0,057 ммоль) и ацетата палладия(II) (6,12 мг, 0,027 ммоль) в 11 мл смеси толуол-вода 10:1 (об./об.) три раза вакуумно дегазировали азотом. Реакционную смесь затем нагревали на масляной бане при температуре 85°C в течение четырех часов. Реакционную смесь обрабатывали этилацетатом и органическую фазу промывали водой, затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали водой, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,382 г, 88%) в виде масла желтого цвета.

*Общий способ 1.3*



Некоторые промежуточные анилины могут быть получены с использованием в общем последовательности, приведенной выше, и проиллюстрированы ниже. Последовательность включает взаимодействие фторнитробензола с группой циклического амина (стадия 1); преобразование в винильный связывающий реагент (стадии 2 и 3); конденсацию винильного связывающего реагента с другим подходящим агентом (стадия 4) и восстановление нитрогруппы и олефина (стадия 5). Альтернативно, данный путь может быть приспособлен для получения анилинов, где олефин остается неизменным посредством селективного восстановления нитрогруппы. Реакции образования углерод-углеродной связи, которые могут быть подходящими для стадии 4, включают, например, реакцию Сузуки, реакцию Стилла или реакцию Негиши.

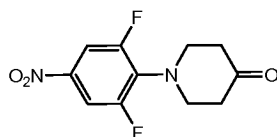
*Иллюстрация общего способа 1.3: общий способ 1.3А*

*Стадия 1*

8-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан

Смесь 1,2,3-трифтор-5-нитробензола (4,0 мл, 34,3 ммоль), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (6,59 мл, 51,4 ммоль) и карбоната калия (5,68 г, 41,1 ммоль) в ДМСО (35 мл) нагревали при температуре 100°C в течение 3 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь распределяли между водой и EtOAc и органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием градиентного растворителя из 0-20% EtOAc в гексане с получением масла желтого цвета.

*Стадия 2*

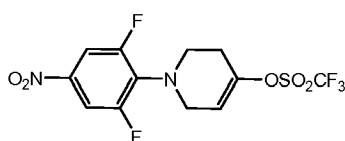


1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-он

Сырой 8-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан по предыдущему способу растворяли в смеси 4:1 ацетон:вода (100 мл). Добавляли концентрированную HCl (5

мл) и полученную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 8 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали в вакууме до приблизительно 20 мл, затем осторожно добавляли в концентрированный водный NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт растирали в Et<sub>2</sub>O и гексанах с получением твердого продукта ярко-коричневого цвета, который собирали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (7,13 г, 81%).

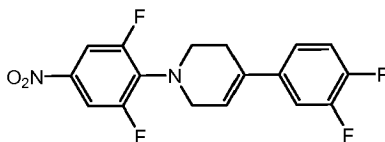
### Стадия 3



### 1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил трифторметансульфонат

К раствору 1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-она (5,0 г, 19,52 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) при температуре -78°C в атмосфере сухого N<sub>2</sub> добавляли 1M раствор бис(триэтилсилил)амида лития (29,3 мл, 29,3 ммоль) в ТГФ по каплям в течение 10 минут. Полученный раствор темно-красного цвета перемешивали при температуре -78°C в течение 5 минут и добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (7,67 г, 21,47 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 1 часа и затем смеси давали нагреться до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали 1N водным NaOH (50 мл) и водой (50 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушитель отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме с получением сырого продукта, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием градиентного растворителя из 0-40% EtOAc в гексанах. Указанное в заголовке соединение получали в виде масла желтого цвета, которое кристаллизовали в вакууме (6,12 г, 81%).

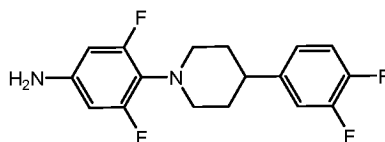
## Стадия 4 (реакция Сузуки)



1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-(3,4-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин

Смесь 1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил трифторметансульфоната (1,18 г, 3,04 ммоль), 2-(3,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,02 г, 4,25 ммоль), хлорида лития (0,387 г, 9,12 ммоль) и 2,0 М водного раствора карбоната натрия (4,56 мл, 9,12 ммоль) в безводном DME (15 мл) энергично перемешивали при барботировании газообразным N<sub>2</sub> в течение 20 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,176 г, 0,152 ммоль) и полученную смесь дегазировали в течение еще 5 минут. Реакционную колбу снабжали холодильником и помещали на масляную баню с температурой 100°C. Темную смесь перемешивали при температуре 100°C в атмосфере сухого N<sub>2</sub> в течение 16 часов и затем охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме, и сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием градиентного растворителя из 0-40% EtOAc в гексанах с получением масла желтого цвета, которое становилось твердым при отстаивании. Твердый продукт растирали в Et<sub>2</sub>O и гексанах, фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (0,67 г, 63%).

## Стадия 5



(4-(4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-1-ил)-3,5-дифторанилин

К раствору 1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-(3,4-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (0,67 г, 1,90 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли 10%-й Pd-на-углероде (50 мг). Реакционную

колбу продували газообразным  $N_2$  и полученную смесь энергично перемешивали при давлении газообразного  $H_2$  в 1 атм. в течение 24 часов. Смесь фильтровали через диатомовую землю и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта (0,62 г, 100%).

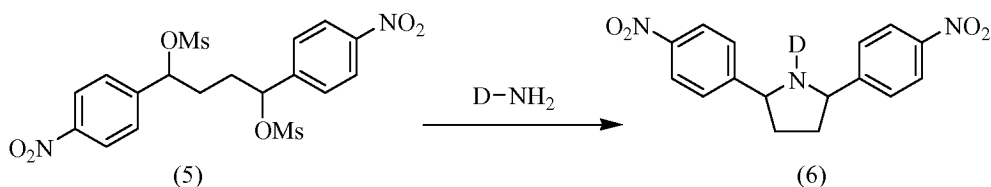
Следующие амины могут быть получены с использованием методов, показанных в вышеуказанном в способе 1.3:

3,5-дифтор-4-(4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил)анилин;

3,5-дифтор-4-(4-(3-(триметилсилил)фенил)пиперидин-1-ил)анилин и

3,5-дифтор-4-(4-(5-метилтиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)анилин.

*Общий способ 2. Образование пирролидина из амина и димезилата (5)*



Димезилат (5) (1 эквивалент) в виде индивидуального стереоизомера или смеси изомеров может быть подвергнут взаимодействию с 1-20 эквивалентами амина,  $D-NH_2$ , либо без растворителя, либо в растворителях, таких как тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран, вместе или без соразтворителя, такого как ДМФ, при температуре от около комнатной до около  $100^\circ C$  с получением пирролидинов, таких как в формуле (6). Когда используют меньше эквивалентов амина,  $D-NH_2$ , (то есть, 1-2 эквивалента), для ускорения реакции может быть добавлено основание, такое как диизопропилэтиламин. Например, взаимодействие димезилата (1 эквивалент) с избытком анилина,  $D-NH_2$  (около 5-10 эквивалентов) может быть осуществлено нагреванием при температуре от  $50$  до  $65^\circ C$  в 2-метилтетрагидрофуране или ДМФ до завершения реакции. Либо димезилат (1 эквивалент) может быть подвергнут взаимодействию без растворителя с избытком анилина,  $D-NH_2$  (около 15-20 эквивалентов) при комнатной температуре или с нагреванием при температуре около  $65^\circ C$ . Реакционная смесь может быть

распределена между органическим растворителем (например, этилацетатом) и разбавленной водной HCl с последующим отделением органического слоя, необязательно промывкой органического слоя водой, высушиванием органического слоя осушителем (например, MgSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтрацией и упариванием растворителя. Продукт может быть очищен хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя с помощью стандартных растворителей, таких как смеси этилацетата и гексана; или, альтернативно, продукт может быть очищен растиранием или перекристаллизацией.

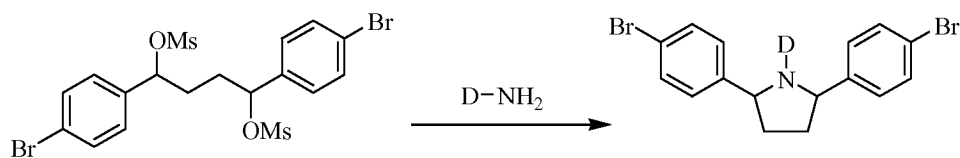
*Иллюстрация общего способа 2: общий способ 2А*

(2*S*, 5*S*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)-2,5-бис(4-нитрофенил)пирролидин

К раствору сырого промежуточного соединения 6С (7,35 г, 13,39 ммоль) добавляли 4-*трет*-бутиланилин (13,4 г, 90 ммоль) при температуре 23°C в течение 1 минуты. Реакционную смесь нагревали при температуре 65°C в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь охлаждали до температуры 23°C и разбавляли 2-метилтетрагидрофураном (100 мл) и 1М HCl (150 мл). После разделения фаз органическую фазу обрабатывали 1М HCl (140 мл), 2-метилтетрагидрофураном (50 мл) и 25% масс. водного NaCl (100 мл) и фазы распределяли. Органическую фазу промывали 25% масс. водного NaCl (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме до приблизительно 20 мл. Добавляли гептан (30 мл) и еще 2-метилтетрагидрофуран для инициирования кристаллизации. Взвесь далее концентрировали, и медленно добавляли дополнительно гептан (40 мл), и взвесь фильтровали, промывая смесь 2-метилтетрагидрофуран:гептан (1:4, 20 мл). Твердые продукты суспендировали в CH<sub>3</sub>OH (46 мл) в течение 3 часов, фильтровали и влажный твердый продукт промывали дополнительным количеством CH<sub>3</sub>OH (18 мл). Твердый продукт сушили при температуре 45°C в вакуумной печи в течение 16 часов с получением указанного в заголовке соединения (3,08 г).

*Общий способ 3. Образование пирролидина из амина и бисбромфенилдимезилата*





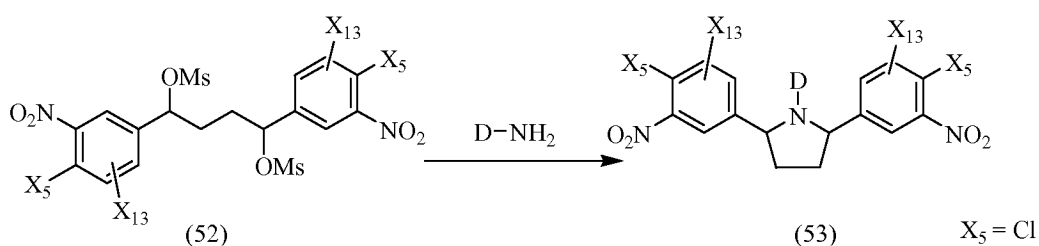
Общий способ 3 может быть осуществлен с использованием условий, по существу подобных условиям общего способа 2.

*Иллюстрация общего способа 3: общий способ 3А*

(2*S*, 5*S*)-2,5-бис(4-бромфенил)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин

Промежуточное соединение 7С растворяли в безводном ДМФ (5 мл) и добавляли 4-трет-бутиланилин (2,39 мл, 15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 4 часов и затем распределяли между 1*n* водн. HCl (30 мл) и EtOAc (30 мл). Органический слой промывали H<sub>2</sub>O и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Сушитель отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме и сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием градиентного растворителя из 0-20% EtOAc в гексанах. Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного твердого вещества (0,71 г, 92%). <sup>1</sup>H ЯМР данные показывали, что продукт представлял собой смесь 87:13 транс:цис изомеров пирролидина.

*Общий способ 4. Образование пирролидина из амина и димезилата (52)*



Общий способ 4 может быть осуществлен с использованием условий, по существу подобных условиям общего способа 2. Например, димезилат (52) (1 эквивалент) в виде индивидуального стереоизомера или смеси изомеров может быть подвергнут взаимодействию с 1-20 эквивалентами амина D-NH<sub>2</sub>, либо без растворителя, либо в растворителях или в смеси растворителей, включая этанол, ацетонитрил, метиленхлорид, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, ДМФ или DMA, при температуре от около

комнатной до около  $100^{\circ}\text{C}$  с получением пирролидинов, таких как формулы (53). Альтернативно, димезилат (52) (1 эквивалент) может быть подвергнут взаимодействию с амином D-NH<sub>2</sub> (1-4 эквивалента) в присутствии основания, подобного диизопропилэтиламину (3-10 эквивалентов) в растворителях или в смеси растворителей, включая метиленхлорид, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, ДМФ или DMA при температуре от около комнатной температуры до около  $70^{\circ}\text{C}$ . Когда используют меньшее количество эквивалентов амина D-NH<sub>2</sub> (то есть, 1-2 эквивалента), может быть добавлено большее количество основания (около 8-10 эквивалентов), такого как диизопропилэтиламин, для ускорения реакции. Для менее реакционноспособных аминов (например, 2,5-дифтор-4-(трифторметил)анилин, 2-фторпиридин-4-амин), может потребоваться время реакции в несколько дней. Реакционная смесь может быть распределена между органическим растворителем (например, этилацетат) и водой или разбавленной водной HCl, с последующим отделением органического слоя, необязательным промыванием органического слоя водой и/или насыщенным солевым раствором, высушиванием органического слоя осушителем (например, MgSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтрацией и упариванием растворителя. Продукт (53) может быть очищен хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя с помощью стандартных растворителей, таких как смеси этилацетата и гексана или метиленхлорида в гексане. Система метиленхлорид/гексан может быть использована для удаления остаточного амина, в случае, когда реакцию смесь гасили водой вместо водной HCl. В таких случаях может быть необходимой вторая хроматография с использованием системы этилацетат/гексан для отделения цис- от транс-пирролидиновых продуктов. Или, альтернативно, продукт может быть очищен растиранием или перекристаллизацией.

*Иллюстрация общего способа 4: общий способ 4А*

(2*R*, 5*R*)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(4-циклогексилфенил) пирролидин

К промежуточному соединению 5D (4,99 ммоль) в диметилформамиде (8 мл) добавляли 4-циклогексиланилин (5,24 г, 29,9 ммоль) и раствор нагревали при  $65^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов.

Реакционную смесь затем выливали в 1M HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем CombiFlash® 80г, элюируя с помощью 0-20% этилацетата в гексанах с получением 1,38 г (51%) указанного в заголовке соединения.

*Иллюстрация общего способа 4: общий способ 4B*

1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-фенилпиперидин

В 250-миллилитровую колбу помещали 3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)анилин (3,1 г, 10,76 ммоль), промежуточное соединение 5D (5,0 г, 8,97 ммоль), ДМФ (15 мл) и диизопропилэтиламин (15,7 мл, 90 ммоль). Полученную взвесь помещали на масляную баню 60°C и нагревали в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 18 часов. Раствор янтарного цвета охлаждали, разбавляли 300 мл этилацетата, промывали 2×100 мл водой, 2×100 мл 1N HCl, насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт подвергали флэш-хроматографии на 330 г картридже на основе силикагеля, элюируя с помощью 50-80% дихлорметана в гексане для удаления непрореагировавшего анилина. Фракции с колонки, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением твердого продукта оранжевого цвета, который растворяли в 20 мл горячего этилацетата, обрабатывали, используя 15 мл гексана, и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение ночи, что давало осадок (цис-пирролидин), который удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали и опять хроматографировали на 330 г картридже на основе силикагеля, элюируя с помощью 40-70% метилхлорида в гексане с получением 1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-фенилпиперидина в виде пены оранжевого цвета (2,26 г, 36%). MS (ESI+) *m/z* 653 (M+H)<sup>+</sup>.

*Иллюстрация общего способа 4: общий способ 4C*

1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)-4-фенилпиперидин

Промежуточное соединение 5D (6,0 г, 10,76 ммоль), 3-фтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)анилин (4,37 г, 16,15 ммоль) и

диизопропилэтиламин (15,04 мл, 86 ммоль) объединяли в *N,N*-диметилацетамиде (15 мл) и нагревали при температуре 60°C в течение 3 часов. Раствор разбавляли водой, экстрагировали дихлорметаном и промывали насыщенным соевым раствором. Органические фракции концентрировали и очищали хроматографией, элюируя с помощью 30-100% дихлорметана в гексане с получением 5,05 г (74%) твердого вещества желтого цвета.

*Иллюстрация общего способа 4: общий способ 4D*

(2*R*, 5*R*)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(4-этоксифенил)пирролидин

Промежуточное соединение 5D (2,5805 г, 4,63 ммоль) и 4-этоксанилин (2,4 мл, 18,60 ммоль) объединяли в ДМФ (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли смесью EtOAc/эфир и промывали водой (2×), насыщенным соевым раствором (1×) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением 1,8 г указанного в заголовке соединения (77%).

*Иллюстрация общего способа 4: общий способ 4E*

1-(4-((2*R*, 5*R*)-2,5-бис(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)пиперидин

К раствору (1*S*, 4*S*)-1,4-бис(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)бутан-1,4-диил диметансульфоната (500 мг, 0,843 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (4,5 мл) добавляли 3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)анилин (358 мг, 1,685 ммоль) и основание Ханига (0,736 мл, 4,21 ммоль). Суспензию нагревали при температуре 75°C в течение 24 часов. Растворитель удаляли упариванием на роторном испарителе, и остаток растворяли в EtOAc, промывали 1*N* HCl, H<sub>2</sub>O, насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на ISCO 24 г картридже на основе силикагеля, элюируя с помощью смеси 20-70% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан с получением указанного в заголовке соединения с некоторым количеством соответствующего цис-пирролидинового изомера.

Следующие замещенные пирролидины могут быть получены с использованием вышеописанных общих способов:

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4, 4-диметилпиперидин;

2- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -2-азабицикло [2, 2, 2] октан;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-изопропилпиперидин;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4- (трифторметил) пиперидин;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4- *трет*-бутилпиперидин;

6- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -6-азаспиро [2, 5] октан;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4, 4-диметилпиперидин;

(2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (4- (3, 3-диметилазетидин-1-ил) -3, 5-дифторфенил) пирролидин;

(2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (4-феноксифенил) пирролидин;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) фенил) пиридин-2 (1H) -он;

(2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (2, 5-дифтор-4- (трифторметил) фенил) пирролидин;

2- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) фенил) оксазол;

4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2-фторпиридин;

(2R, 5R) -1- (4-хлор-3-фторфенил) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4, 4-дифторпиперидин;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-фторпиперидин;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) пиперидин;

(2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (4-фторфенил) пирролидин;

- (2*R*, 5*R*) -1- (4-*трет*-бутилфенил) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин;
- (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (4-циклопропил-3, 5-дифторфенил) пирролидин;
- (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (4-циклогексил-3-фторфенил) пирролидин;
- (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (3, 4-дифторфенил) пирролидин;
- (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (4- (2, 2-дифторэтокси) фенил) пирролидин;
- 1- (4- ( (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -3, 5-диметилпиперидин;
- (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- [4- (пентафтор-λ<sup>6</sup>-сульфанил) фенил] пирролидин (ACD Name v12);
- 2- (4- ( (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) фенил) пиридин;
- (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (3-хлор-4- (трифторметокси) фенил) пирролидин;
- (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (4- (2-метоксиэтокси) -3-метилфенил) пирролидин;
- (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (4-хлорфенил) пирролидин;
- (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (4- ( (3-этилоксетан-3-ил) метокси) фенил) пирролидин;
- (2*R*, 5*R*) -1- (бифенил-4-ил) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин;
- (2*R*, 5*R*) -1- (4- (1, 3-диоксан-5-илокси) фенил) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин;
- (2*R*, 5*R*) -1- (4- ( (1, 3-диоксолан-4-ил) метокси) фенил) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин;
- (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (4- ( (3-этилоксетан-3-ил) метокси) -3, 5-дифторфенил) пирролидин;
- 1- (4- ( (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 3, 5, 6-тетрафторфенил) пиперидин;
- 1- (4- ( (2*R*, 5*R*) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2-метилфенил) пиперидин;

(3aR, 7aS)-2-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил) октагидро-1H-изоиндол;

4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-N-трет-бутил-2-фторанилин;

1-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил)-4-метилпиперидин;

(2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(4-(циклопентилокси)-3-фторфенил) пирролидин;

(2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(3-фтор-4-(метилтио) фенил) пирролидин;

1-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дихлорфенил) пиперидин;

1-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 5-дифторфенил) пиперидин;

(2R, 6S)-1-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил)-2, 6-диметилпиперидин;

1-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 3, 6-трифторфенил) пиперидин;

(2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(4-циклопропилфенил) пирролидин;

(1R, 5S)-3-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил)-3-азабицикло[3, 2, 0]гептан;

(2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(4-циклопропил-2-фторфенил) пирролидин;

1-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2-фторфенил) пиперидин;

1-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) фенил)-4-фенилпиперидин;

3-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил)-3-азаспиро[5, 5]ундекан;

2-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил) изоиндолин;

8-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-

ил) -2, 6-дифторфенил) -1, 4-диокса-8-азаспиро [4, 5] декан;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-фенил-1, 2, 3, 6-тетрагидропиридин;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4, 4-дифенилпиперидин;

1- (1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-фенилпиперидин-4-ил) этанон;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) пиперидин;

1- (4- (2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) пиперидин;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4- (3-фенилпропил) пиперидин;

8- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -8-азаспиро [4, 5] декан;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4- (нафталин-2-ил) пиперидин;

2- (1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) пиперидин-4-ил) пиридин;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4- (4- (триметилсилил) фенил) пиперидин;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4- (нафталин-1-ил) пиперидин;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4- (3-фенилпропил) пиперидин;

6- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -6-азаспиро [2, 5] октан;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4- трет-бутилпиперидин;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4- (нафталин-2-ил) пиперидин;

1- (4- ( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-



нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -3, 5-диметилпиперидин;

1' - (4 - ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -2, 3-дигидроспиро [инден-1, 4'-пиперидин];

1 - (4 - ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -3-фенилпиперидин;

(2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1 - (3, 5-дифтор-4 - (3-фенилпирролидин-1-ил) фенил) пирролидин;

1 - (4 - ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4 - (4-метоксифенил) пиперидин;

1 - (4 - ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-фтор-4-фенилпиперидин;

1 - (4 - ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) фенил) -4-фтор-4-фенилпиперидин;

1 - (4 - ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4 - (фтордифенилметил) пиперидин;

1 - (4 - ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-фенилпиперидин;

1 - (4 - ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4 - (4-фторфенил) пиперидин;

1 - (4 - ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4 - (3, 4-дифторфенил) пиперидин;

1 - (4 - ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4 - (3, 5-дифторфенил) пиперидин;

1 - (4 - ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4 - (3 - (триметилсилил) фенил) пиперидин;

(2R, 5R) -1 - (4 - (бензилокси) фенил) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин;

1 - (4 - ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4 - (4 - (трифторметил) фенил) пиперазин;

1 - (4 - ((2R, 5R) -2 - (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) -5 - (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) пиперидин;

4-бензил-1 - (4 - ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-

нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) пиперидин;

4-(4-( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -2-фенилморфолин;

1-(4-( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -2-фенилпиперидин;

(2S, 6R) -4-(4-( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -2, 6-диметилморфолин;

3-(4-( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -3-азаспиро [5, 5]ундекан;

1-(4-( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-циклогексилпиперидин;

(S) -4-(4-( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -2-фенилморфолин;

1-(4-( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-(2, 4-дифторфенил) пиперидин;

1-(4-( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-(4-фторфенил) пиперидин;

1-(4-( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-фенилпиперазин;

1-(4-( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-(4-(трифторметил) фенил) пиперазин;

1-(4-( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-(2, 6-дифторфенил) пиперазин;

2-(4-(4-( (2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) пиперазин-1-ил) пиримидин;

5-( (2S, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2-(4-фенилпиперидин-1-ил) пиримидин;

5-( (2S, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2-(пиперидин-1-ил) пиримидин;

1-(4-((2S,5S)-2,5-бис(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-(2,6-дифторфенил)пиперазин;

1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-(5-метилтиофен-2-ил)пиперидин и

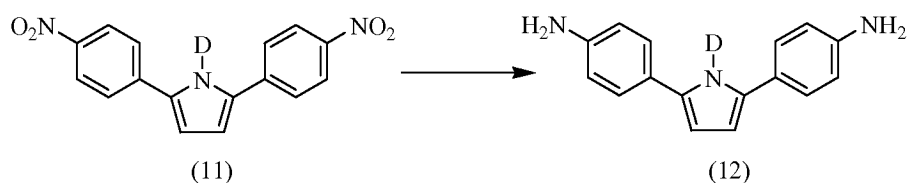
1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-фтор-4-фенилпиперидин.

*Общий способ 5. Нитровосстановление*



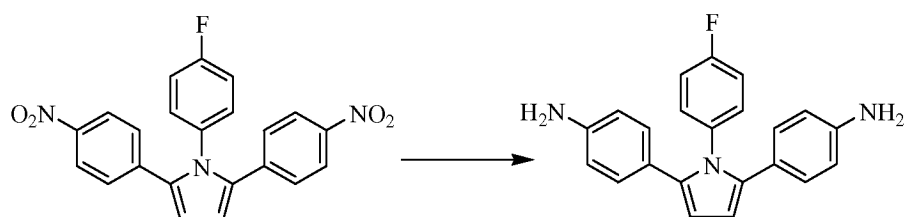
Соединения (6) (1 эквивалент) могут быть восстановлены до (7) путем взаимодействия с порошком железа (около 6 эквивалентов) и хлоридом аммония (около 3 эквивалентов) в растворителе ТГФ:этанол:вода (1:1:0,2) с нагреванием при температуре около 60–80°C. Реакционная смесь может быть обработана охлаждением, фильтрованием через диатомовую землю, промыванием этанолом и концентрированием в вакууме. Альтернативно, (6) (1 эквивалент) может быть восстановлен до (7) путем гидрирования (30 фунтов на квадратный дюйм H<sub>2</sub>) в присутствии PtO<sub>2</sub> (около 0,4 эквивалента) в растворителе этанол:ТГФ (около 1:1). Реакционная смесь может быть обработана путем фильтрации и упаривания растворителя. Альтернативно, восстановление (6) (1 эквивалент) до (7) может быть осуществлено путем воздействия газообразного водорода при давлении 30 фунтов на квадратный дюйм в присутствии никеля Ренея Grace 2800 (50% масс. реагента) в растворителе, таком как тетрагидрофуран, при встряхивании. Реакционная смесь может быть обработана путем фильтрации и упаривания растворителя. Продукт (7) может быть очищен хроматографией на силикагеле с использованием обычных органических растворителей, включая смеси этилацетата и гексана.

*Общий способ 5.1. Нитровосстановление пирролов*



Соединения (11) могут быть преобразованы в (12) с использованием условий, главным образом подобных условиям общего способа 5, в частности, с помощью способа восстановления железом.

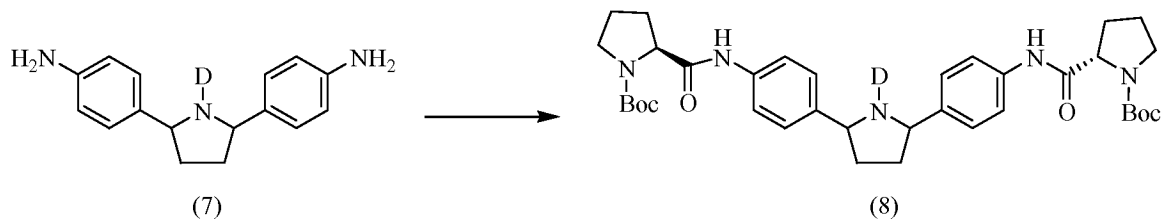
*Иллюстрация общего способа 5.1: общий способ 5.1А*



4,4'-(1-(4-Фторфенил)-1H-пиррол-2,5-диил) дианилин

К раствору 1-(4-фторфенил)-2,5-бис(4-нитрофенил)-1H-пиррола (1,017 г, 2,496 ммоль) в этаноле (15 мл) и ТГФ (15 мл) добавляли порошок железа (0,836 г, 14,98 ммоль), затем хлорид аммония (0,401 г, 7,49 ммоль) и воду (3,75 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 45 минут. Реакционную смесь фильтровали в виде взвеси через диатомовую землю и промывали этанолом. Объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали хроматографией на колонке (градиент элюирования от 30% до 50% EtOAc:гексаны) с получением 1,09 г (77%) указанного в заголовке соединения.

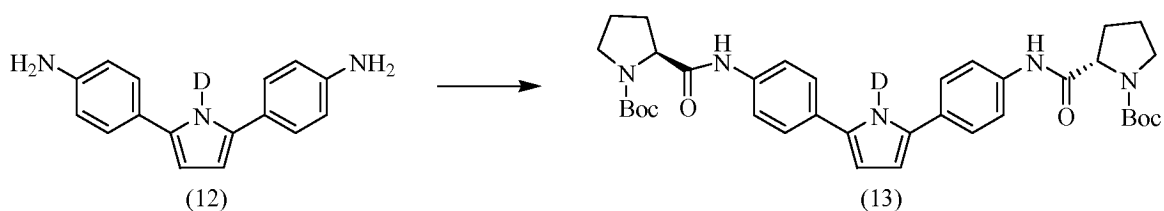
*Общий способ 6. Амидная конденсация*



Соединения (7) (1 эквивалент) могут быть преобразованы в соединения (8) путем взаимодействия с 1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислотой (около 2,5 эквивалентов) и НАТУ (около 2-3 эквивалентов) в присутствии диизопропилэтиламина (3-4 эквивалента) в ДМСО при около

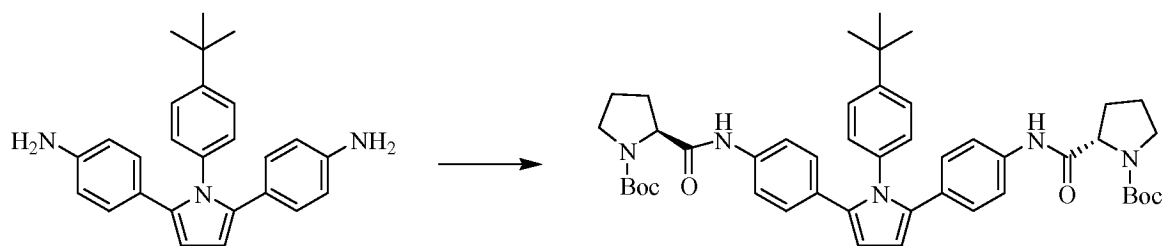
комнатной температуре. Альтернативно использованию NHTU, данная реакция может быть ускорена с использованием ТЗР или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодимида/1-гидроксибензотриазола. Реакция также может быть проведена в растворителях, таких как тетрагидрофуран, этилацетат или ДМФ. Реакционная смесь может быть обработана путем распределения между органическим растворителем (например, этилацетатом) и водой или разбавленной водной HCl, с последующим отделением органического слоя, необязательного промывания органической фазы водой и/или насыщенным соевым раствором, высушиванием органического слоя осушителем (например, MgSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтрацией и упариванием растворителя. Продукт (8) может быть очищен хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя с помощью стандартных органических растворителей, включая смеси этилацетата и гексана.

*Общий способ 6.1. Амидная конденсация пирролов*



Анилиновые соединения (12) могут быть преобразованы в амиды (13) с использованием условий, в основном подобных условиям общего способа 6.

*Иллюстрация общего способа 6.1: общий способ 6.1А*



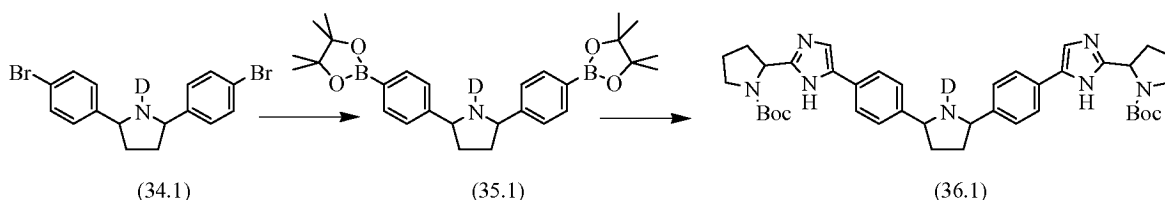
(2*S*, 2'*S*)-трет-бутил 2,2'-(4,4'-(1-(4-трет-бутилфенил)-1*H*-пиррол-2,5-диил) бис(4,1-фенилен) бис(азандиил) бис(оксометилен) дипирролидин-1-карбоксилат

К раствору 4,4'-(1-(4-трет-бутилфенил)-1*H*-пиррол-2,5-диил)дианилина (0,310 г, 0,813 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли

(S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (0,385 г, 1,79 ммоль), гидрат 1-гидроксибензотриазола (0,274 г; 1,79 ммоль) и гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (0,343 г, 1,79 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в воду и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический экстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали растиранием в эфире с получением 325 мг (51%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,25 (с, 24H), 1,83 (с, 6H), 2,15 (с, 2H), 3,45 (м, 4H), 4,18 (с, 2H), 6,40 (с, 2H), 6,98 (с, 6H), 7,37 (с, 6H), 9,98 (с, 2H).

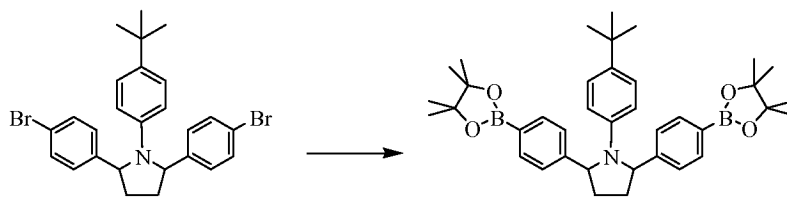
Общий способ 7. конденсация Сузуки



Дибромсоединения (34.1) (1 эквивалент) могут быть преобразованы в диборонатные соединения (35.1) смешиванием с бис(пинаколато)дибораном (около 2-4 эквивалентов), ацетатом калия (около 4-8 эквивалентов) и комплексом хлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с дихлорметаном ( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ) (около 0,1-0,2 эквивалента) в растворителе, таком как DME, диоксан или ДМСО, дегазированием смеси и нагреванием до около  $85^\circ\text{C}$ . Реакционная смесь может быть обработана путем охлаждения до комнатной температуры, разбавлением метиленхлоридом, необязательной промывкой органической фазы водой и/или насыщенным солевым раствором, высушиванием органической фазы осушителем (например,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтрацией и упариванием растворителя. Соединения (35.1) могут быть преобразованы в соединения (36.1) смешиванием с промежуточным соединением 1D (около 1-2 эквивалентов), водным раствором карбоната натрия (около 1-3,5 эквивалента) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (около 0,03-0,2 эквивалента) в растворителе, подобном диметоксиэтану или смеси толуол:этанол (1:1),

дегазированием и нагреванием реакционной смеси до 80–100°C. Реакционная смесь может быть обработана путем охлаждения до комнатной температуры, распределения между органическим растворителем (например, этилацетатом) и водой, необязательного промывания органической фазы водой и/или насыщенным соевым раствором, высушивания органической фазы осушителем (например, MgSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтрации и упаривания растворителя. Альтернативно, реакционная смесь может быть обработана концентрированием в вакууме, распределением между 25% изопропилспирт/хлороформ, высушиванием органической фазы (например, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтрацией и упариванием растворителя. Соединения (35.1) и (36.1) могут быть очищены хроматографией на колонке над силикагелем, элюируя с помощью стандартных органических растворителей, включая смеси этилацетата и гексана; или очищена растиранием или перекристаллизацией.

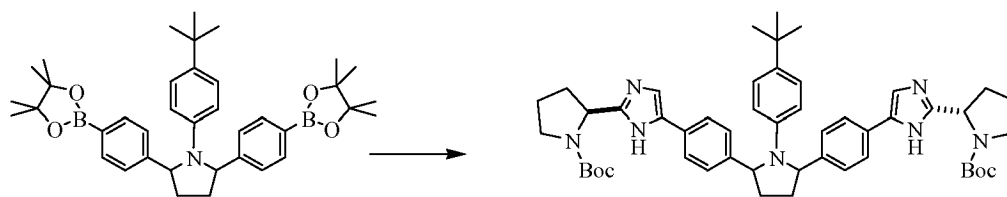
*Иллюстрация общего способа 7: общий способ 7А*



рацемический транс-1-(4-*трет*-бутилфенил)-2,5-бис(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин

Рацемический транс-2,5-бис(4-бромфенил)-1-(4-*трет*-бутилфенил)пирролидин (3,88 г, 7,56 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (6,72 г, 26,5 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,617 г, 0,756 ммоль) и ацетат калия (3,34 г, 34,0 ммоль) объединяли в диметоксиэтаноле (70 мл) и в раствор в течение 10 минут барботировали газообразный азот. Реакционную смесь затем нагревали при температуре 85°C в течение 1 часа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через диатомовую землю и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат сушили и концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя с помощью градиентного

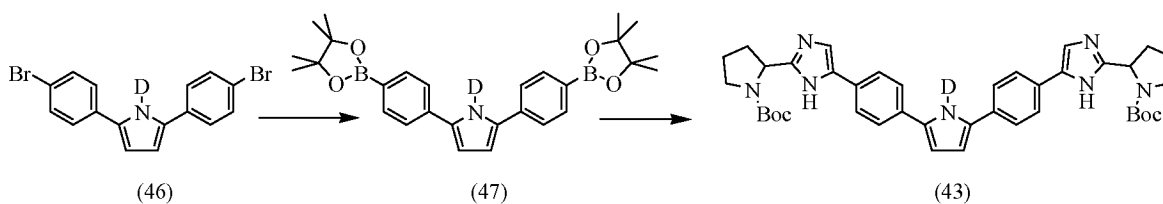
растворителя из 0-10% этилацетата в гексане с последующим растиранием полученного твердого вещества в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,14 г, 25%) в виде смеси 1/1 транс-стереоизомеров.



(2*S*, 2'*S*)-трет-бутил 2, 2'- (5, 5'- (4, 4'- (1- (4-трет-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (4, 1-фенилен) ) бис (1*H*-имидазол-5, 2-диил) ) дипирролидин-1-карбоксилат

Рацемический транс-1-(4-трет-бутилфенил)-2, 5-бис (4-(4, 4, 5, 5-тетраметил-1, 3, 2-диоксаборолан-2-ил) фенил) пирролидин (0,915 г, 1,506 ммоль), промежуточное соединение 1D (1,429 г, 4,52 ммоль) и [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II) (0,123 г, 0,151 ммоль) растворяли в смеси толуола (7 мл), этанола (7 мл) и 2 н водного раствора бикарбоната натрия (2,64 мл, 5,28 ммоль). Газообразный азот барботировали в раствор в течение 10 минут и затем реакцию смесь нагревали при температуре 100°C в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл). Затем реакцию смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл), сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя с помощью градиентного растворителя из 0-80% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения (0,93 г, 75%) в виде смеси 1/1 транс-стереоизомеров.

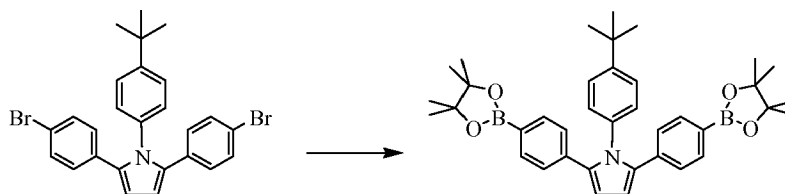
#### Общий способ 7.1. Конденсация пирролов по Сузуки



Дибромсоединения (46) могут быть преобразованы последовательно в соединения (47) и (43) с использованием условий, в основном описанных выше в общем способе 7.

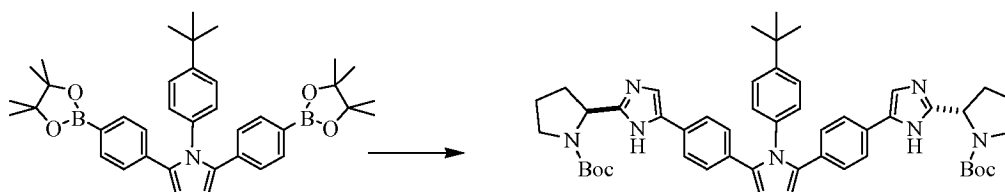


## Иллюстрация общего способа 7.1: общий способ 7.1В



1-(4-*трет*-бутилфенил)-2,5-бис(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1*H*-пиррол

К раствору 2,5-бис(4-бромфенил)-1-(4-*трет*-бутилфенил)-1*H*-пиррола (2,32 г, 4,56 ммоль) в ДМСО (26 мл) при комнатной температуре добавляли бис(пинаколато)диборан (2,54 г, 10,02 ммоль), ацетат калия (5,00 г, 36,4 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (744 мг, 0,91 ммоль). Смесь дегазировали и нагревали до 85°C. Спустя 4 часа, смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и промывали водой, затем насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток обрабатывали смесью 20% этилацетат/гексан и фильтровали через короткий слой силикагеля (элюирование смесью 20% этилацетат:гексан) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета (1,62 г; 59%-й выход).

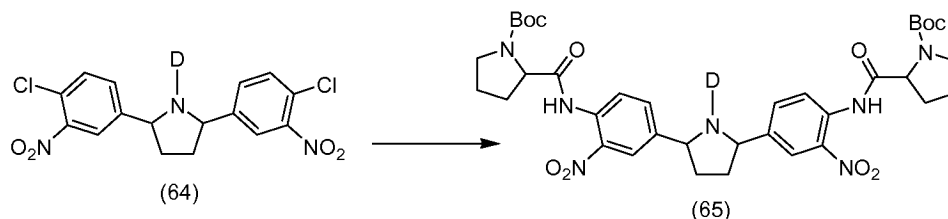


(2*S*,2'*S*)-*трет*-бутил 2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-*трет*-бутилфенил)-1*H*-пиррол-2,5-диил)бис(4,1-фенилен))бис(1*H*-имидазол-4,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилат

Смесь промежуточного соединения 1D (664 мг, 2,10 ммоль), 1-(4-*трет*-бутилфенил)-2,5-бис(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1*H*-пиррола (1,48 г, 2,45 ммоль), 2*M* карбоната натрия (1400 мкл, 2,80 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (51,2 мг, 0,070 ммоль) в DME (2800 мкл) подвергали воздействию микроволнового излучения при температуре 140°C в течение 20 минут. Смесь разбавляли этилацетатом, затем промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт

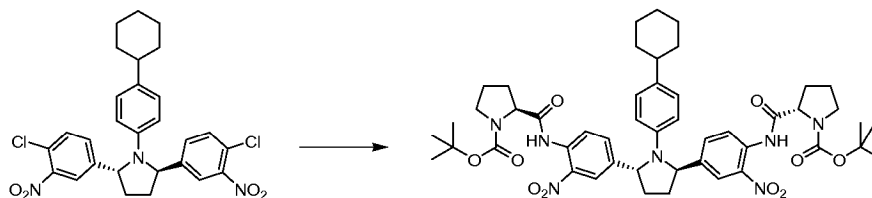
очищали на силикагеле, элюируя смесью от 30 до 70% этилацетат:гексаны с получением указанного в заголовке соединения (140 мг; 24%-й выход).

*Общий способ 8. Реакция Бухвальда*



Соединения (64) (1 эквивалент) могут быть преобразованы в соединения (65) смешиванием с *трет*-бутил 2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилатом (около 3 эквивалентов), карбонатом цезия (около 3 эквивалентов), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (от около 0,05 до 0,3 эквивалента) и трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (от около 0,05 до 0,2 эквивалента) в диоксане, дегазированием смеси и нагреванием до 100°C в течение интервала времени от около 1 до 8 часов. Альтернативно, реакция может быть осуществлена с использованием карбоната калия (около 3 эквивалентов), Pd(OAc)<sub>2</sub> (около 0,02 эквивалента) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (около 0,04 эквивалента). Реакция может быть осуществлена в колбе с обратным холодильником в инертной атмосфере или в запаянной пробирке. Продукты (65) могут быть очищены хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью стандартных растворителей, включая этилацетат и метиленхлорид.

*Иллюстрация общего способа 8: общий способ 8А*

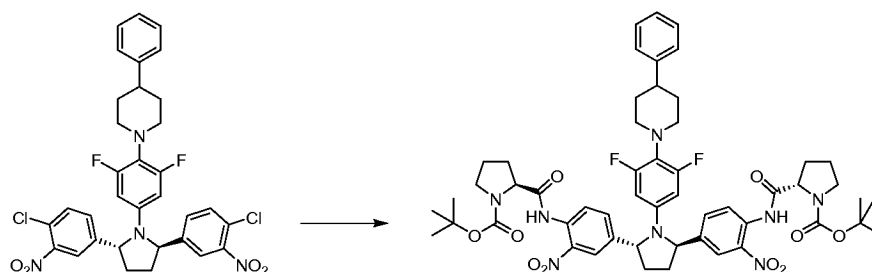


(2*S*, 2'*S*)-*трет*-бутил 2, 2'-(4, 4'-(2*R*, 5*R*)-1-(4-циклогексилфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-нитро-4, 1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) дипирролидин-1-карбоксилат

(2*R*, 5*R*)-2, 5-Бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1-(4-циклогексилфенил) пирролидин (общий способ 4А) (1,29 г, 2,39

ммоль), (*S*)-*трет*-бутил 2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилат (1,53 г, 7,16 ммоль), карбонат цезия (2,33 г, 7,16 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,33 г, 0,573 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,328 г, 0,358 ммоль) объединяли в диоксане (18 мл) и в раствор барботировали азот в течение 15 минут. Затем колбу закрывали обратным холодильником и раствор нагревали при температуре 100°C в течение 8 часов. После фильтрования через диатомовую землю и концентрирования остаток очищали на колонке с диоксидом кремния CombiFlash® 80 г, элюируя с помощью 0-20% этилацетата в дихлорметане с получением 1,71 г (80%) указанного в заголовке соединения.

*Иллюстрация общего способа 8: общий способ 8В, пример 1А*



(2*S*, 2'*S*)-*трет*-бутил 2, 2'- (4, 4'- ((2*R*, 5*R*)-1- (3, 5-дифтор-4- (4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-нитро-4, 1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) дипирролидин-1-карбоксилат

В 100-миллилитровую круглодонную колбу помещали 1-(4-((2*R*, 5*R*)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил)-4-фенилпиперидин (2,26 г, 3,46 ммоль), (*S*)-*трет*-бутил 2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилат (2,223 г, 10,37 ммоль), карбонат цезия (3,38 г, 10,37 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,190 г, 0,207 ммоль) и (9,9-диметил-9*H*-ксантен-4,5-диил) бис(дифенилфосфин) (0,300 г, 0,519 ммоль) в диоксане (34,6 мл) с образованием суспензии пурпурного цвета. В смесь барботировали N<sub>2</sub> в течение 20 минут, нагревали в атмосфере N<sub>2</sub> при температуре 100°C в течение 3 часов, охлаждали и выливали в EtOAc. EtOAc слой промывали 2×50 мл H<sub>2</sub>O и затем насыщенным раствором NaCl. Одновременно EtOAc слой обрабатывали в течение 1 часа 3-меркаптопропил кремнием и Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очистка элюированием на

120 г картридже на основе диоксида кремния с помощью 1-3% метанола в метиленхлориде давала вещество, которое имело чистоту 90%, согласно данным ВЭЖХ. Элжирование на второй колонке на 120 г картридже на основе диоксида кремния с помощью 15-50% EtOAc в гексане давало указанное в заголовке соединение в виде пены оранжевого цвета (2,6 г, 72%, 97%-й чистоты, согласно данным ВЭЖХ). MS (ESI+)  $m/z$  1009 (M+H)<sup>+</sup>.

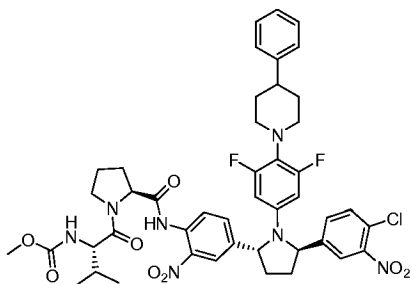
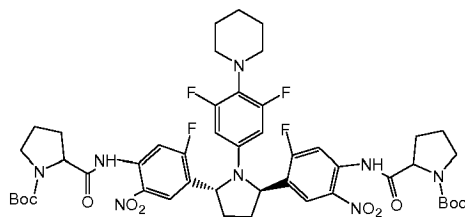


Иллюстрация общего способа 8: общий способ 8В, пример 1В  
(монозамещение)

метил (S)-1-((S)-2-(4-((2R,5R)-5-(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2-ил)-2-нитрофенилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат

1-(4-((2R,5R)-2,5-Бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-фенилпиперидин (0,745 г, 1,14 ммоль) растворяли в диоксане (12 мл) в пробирке и обрабатывали, используя метил (S)-1-((S)-2-карбамоилпирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (0,309 г, 1,14 ммоль), карбонат цезия (0,409 г, 1,25 ммоль), Xantphos (0,066 г, 0,11 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,052 г, 0,057 ммоль). В данную смесь барботировали азот в течение 15 минут, затем пробирку запаивали и нагревали при температуре 100°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой, экстрагировали дихлорметаном, концентрировали и очищали с помощью хроматографии, элжируя с помощью 0-5% метанола в дихлорметане с получением 0,44 г (43%) твердого вещества темно-желтого цвета.

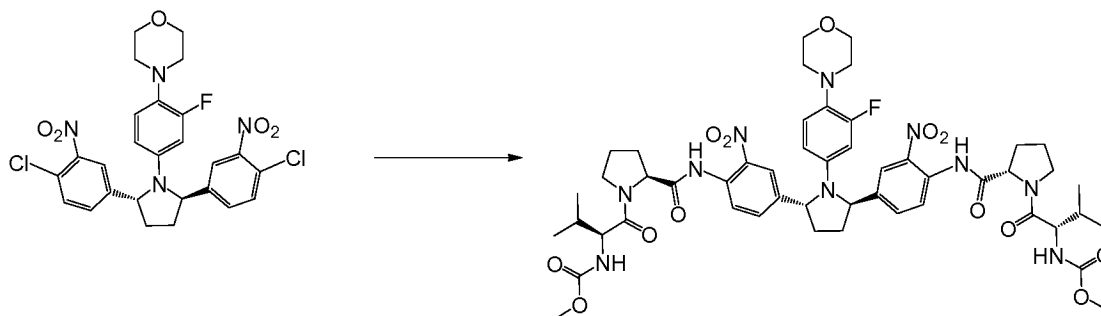
## Иллюстрация общего способа 8: общий способ 8В, пример 2



трет-бутил 2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-нитро-4,1-фенилен))бис(азандиил)бис(оксометилен)дипирролидин-1-карбоксилат

В круглодонной колбе объединяли 1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)пиперидин (4,1 г, 6,68 ммоль), (S)-трет-бутил 2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилат (4,30 г, 20,05 ммоль), карбонат цезия (6,1 г, 18,72 ммоль) и XantPhos (0,696 г, 1,203 ммоль), затем диоксан (30 мл) и раствор дегазировали газообразным N<sub>2</sub> в течение 30 минут. Раствор энергично перемешивали для поддержания взвеси твердых продуктов, и поддерживая скорость подачи газообразного N<sub>2</sub> такой высокой, чтобы обеспечить полную дегазацию смеси. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,367 г, 0,401 ммоль) и раствор нагревали при температуре 100°C в течение 2 часов в атмосфере газообразного N<sub>2</sub>. Раствор охлаждали и разбавляли EtOAc, фильтровали через диатомовую землю, промывали H<sub>2</sub>O и насыщенным солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, обрабатывали в течение 30 минут 3-меркаптопропил-функционалированным силикагелем, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Очистку проводили на картридже на основе силикагеля ISCO 120 г, элюируя с помощью смеси 0-40% EtOAc/гексан в течение 30 минут с получением указанного в заголовке соединения (4,52 г, 4,66 ммоль, 69,8%).

## Общий способ 8.1. Реакция Бухвальда с дипептидом



диметил (2*R*,2'*R*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3-фтор-4-морфолинофенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-нитро-4,1-фенилен)) бис(азандиил) бис(оксометилен) бис(пирролидин-2,1-диил)) бис(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил) дикарбамат

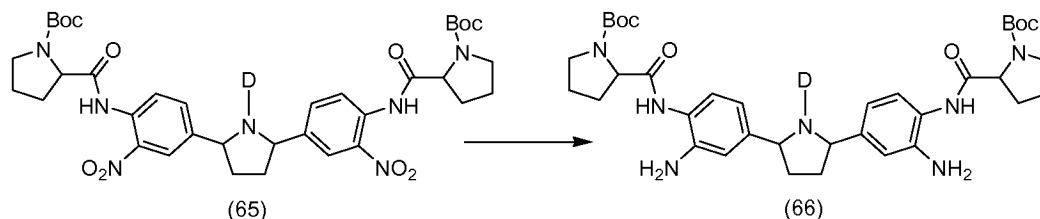
Суспензию 4-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)морфолина (1,39 г, 2,48 ммоль), промежуточного соединения 3В (2,02 г, 7,43 ммоль), XantPhos (129 мг, 0,22 ммоль) и карбоната цезия (2,42 г, 7,43 ммоль) в диоксане (14 мл) в пробирке для работы с микроволновым излучением дегазировали барботированием азота в течение 30 минут.

Смесь обрабатывали трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (68 мг, 0,074 ммоль), затем дегазировали еще 5 минут. Микроволновую пробирку запаивали и смесь нагревали при температуре 100°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и экстрагировали водой (3×) и насыщенным раствором хлорида натрия. Раствор сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и перемешивали в течение ночи с 3-(меркаптопропил) силикагелем. Фильтрация и концентрирование в вакууме приводили к получению твердого вещества, которое подвергали хроматографии на 340 г картридже на основе силикагеля, элюируя с помощью 0-10% метанола в дихлорметане. Эти способы давали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества оранжевого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,80-0,90 (м, 12H), 1,74 (ушир.с, 2H), 1,82-2,03 (м, 10H), 2,08-2,20 (м, 2H), 2,71-2,81 (м, 4H), 3,52 (с, 6H), 3,62 (м, 4H), 3,76 (с, 2H), 4,02 (м, 2H), 4,50 (д, J=4,4 Гц, 2H), 5,39 (с, 2H), 6,04-6,19 (м, 2H), 6,74-6,81 (м, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,47-7,60 (м, 4H),

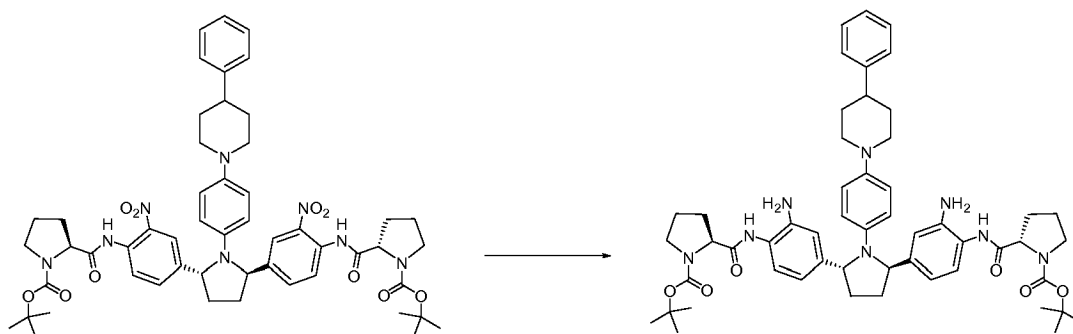
7,80 (д,  $J=1,5$  Гц, 2H), 10,41 (с, 2H); MS (ESI)  $m/z$  1031 (M+H)<sup>+</sup>.

*Общий способ 9. Восстановление нитрогруппы*



Соединения (65) (1 эквивалент) могут быть преобразованы в соединения (66) путем гидрирования газообразным водородом (1-4 атм.) над катализатором, таким как PtO<sub>2</sub> (от около 0,2 до 0,3 эквивалента) или никель Ренея (например, 50%-й водный; 1 эквивалент по массе), в растворителях, таких как тетрагидрофуран, этанол или их смеси. Реакционная смесь может быть обработана путем фильтрации через диатомовую землю или силикагель, и фильтрат упарен с получением соединения (66). Восстановление (65) (1 эквивалент) также может быть осуществлено путем взаимодействия с порошком железа (около 6 эквивалентов) и хлоридом аммония (около 3 эквивалентов) в растворителе из смеси ТГФ:этанол:вода (1:1:0,2) с нагреванием при температуре около 60-100°C.

*Иллюстрация общего способа 9: общий способ 9А, пример 1*



(2*S*, 2'*S*)-трет-бутил 2,2'- (4,4'- ((2*R*, 5*R*)-1-(4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2,5-диил) бис (2-амино-4,1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) дипирролидин-1-карбоксилат

Раствор (2*S*, 2'*S*)-трет-бутил 2,2'- (4,4'- ((2*R*, 5*R*)-1-(4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2,5-диил) бис (2-нитро-4,1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) дипирролидин-1-

карбоксилата (2,287 г, 2,350 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли к PtO<sub>2</sub> (0,457 г, 2,014 ммоль) в 250-миллилитровом сосуде для работы под давлением из нержавеющей стали и перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре при давлении водорода 30 фунтов на дюйм. Смесь затем фильтровали через нейлоновую мембрану, и фильтрат концентрировали упариванием на роторном испарителе и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (2,02 г, 94%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,30-1,44 (м, 18H), 1,53-1,98 (м, 11H), 2,08-2,29 (м, 1H), 2,43-2,60 (м, 3H), 3,35-3,50 (м, 4H), 4,16-4,29 (м, 2H), 4,79 (д, J=35,46 Гц, 4H), 4,97 (с, 2H), 6,21 (д, J=8,89 Гц, 2H), 6,41 (дд, J=20,66, 7,86 Гц, 2H), 6,53-6,61 (м, 2H), 6,66 (д, J=8,89 Гц, 2H), 6,93-7,06 (м, 2H), 7,17 (т, J=6,89 Гц, 1H), 7,21-7,32 (м, 4H), 9,18 (д, J=39,25 Гц, 2H); MS (ESI+) m/z 913 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 911 (M-H)<sup>-</sup>.

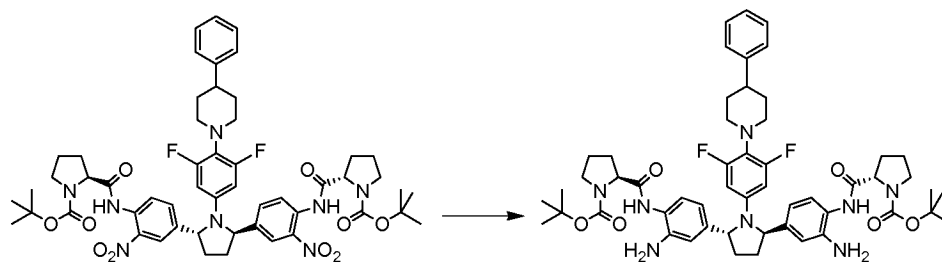
*Иллюстрация общего способа 9: общий способ 9A, пример 2*

*трет-бутил 2,2'- (4,4'- ((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-амино-5-фтор-4,1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) дипирролидин-1-карбоксилат*

*трет-Бутил 2,2'- (4,4'- ((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис (5-фтор-2-нитро-4,1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) дипирролидин-1-карбоксилат (4,5 г, 4,64 ммоль) и ТГФ (100 мл) добавляли к PtO<sub>2</sub> (0,900 г, 3,96 ммоль) в 250-миллилитровом сосуде для работы под давлением из нержавеющей стали и перемешивали в течение 22 часов в атмосфере водорода (30 фунтов на дюйм) при комнатной температуре. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану и концентрировали до пены желто-оранжевого цвета.*



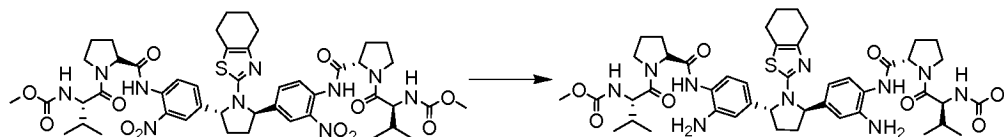
## Иллюстрация общего способа 9: общий способ 9В



(2*S*, 2'*S*)-трет-бутил 2, 2'- (4, 4'- ((2*R*, 5*R*)-1-(3, 5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-амино-4, 1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) дипирролидин-1-карбоксилат

В 250-миллилитровом сосуде для работы под давлением объединяли (2*S*, 2'*S*)-трет-бутил 2, 2'- (4, 4'- ((2*R*, 5*R*)-1-(3, 5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-нитро-4, 1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) дипирролидин-1-карбоксилат (общий способ 8В) (2,6 г, 2,58 ммоль) и никель Ренея 2800 (45% масс./масс. в воде, 2,6 г, 44 ммоль) в ТГФ (40 мл). Сосуд герметически закрывали и перемешивали под давлением 30 фунтов на квадратный дюйм  $H_2$  в течение 5 часов. Раствор фильтровали через нейлоновую мембрану и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде пены рыжевато-коричневого цвета (2,44 г, количественный выход), которое использовали без очистки. MS (ESI+)  $m/z$  949 (M+H)<sup>+</sup>.

## Иллюстрация общего способа 9: общий способ 9С

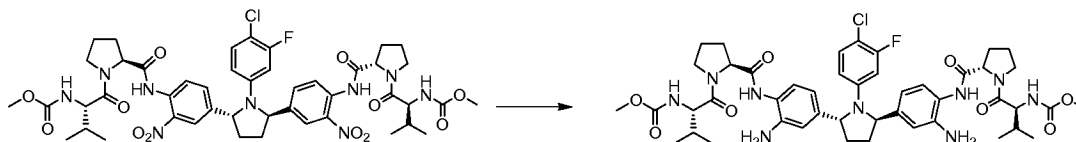


диметил ([ (2*R*, 5*R*)-1-(4, 5, 6, 7-тетрагидро-1, 3-бензотиазол-2-ил) пирролидин-2, 5-диил] бис { (2-аминобензол-4, 1-диил) карбамоил (2*S*) пирролидин-2, 1-диил [ (2*S*)-3-метил-1-оксобутан-1, 2-диил] }) бискарбамат (ACD Name v12))

Диметил ([ (2*R*, 5*R*)-1-(4, 5, 6, 7-тетрагидро-1, 3-бензотиазол-2-ил) пирролидин-2, 5-диил] бис { (2-нитробензол-4, 1-диил) карбамоил (2*S*) пирролидин-2, 1-диил [ (2*S*)-3-метил-1-оксобутан-

1,2-диил] )) бискарбамат (ACD Name v12)) (0,59 г, 0,596 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) и обрабатывали, используя взвесь никеля Ренея в воде (0,25 мл). Колбу откачивали и подсоединяли к баллону с водородом и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Раствор фильтровали через слой из силикагеля и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения.

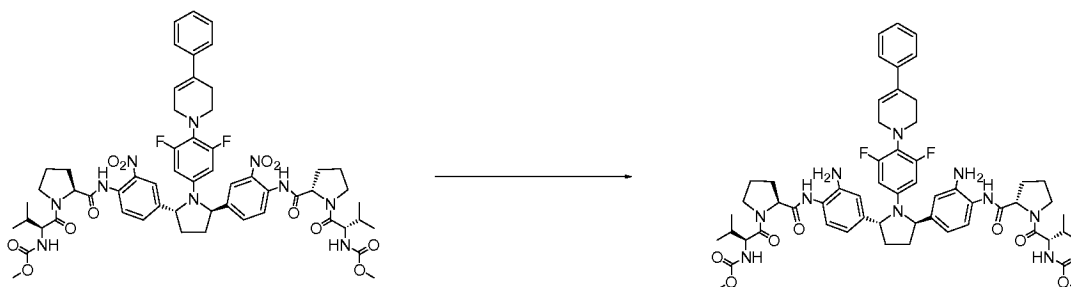
*Иллюстрация общего способа 9: общий способ 9D*



диметил (2*S*, 2'*S*)-1, 1'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'-((4, 4'-((2*R*, 5*R*)-1-(4-хлор-3-фторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-амино-4, 1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) бис (пирролидин-2, 1-диил) ) бис (3-метил-1-оксобутан-2, 1-диил) дикарбамат

Диметил (2*S*, 2'*S*)-1, 1'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'-((4, 4'-((2*R*, 5*R*)-1-(4-хлор-3-фторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-нитро-4, 1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) бис (пирролидин-2, 1-диил) ) бис (3-метил-1-оксобутан-2, 1-диил) дикарбамат (1,0 г, 1,02 ммоль) и тетрагидрофуран (25 мл) добавляли к оксиду платины (0,20 г, 0,88 ммоль) в сосуде для работы под давлением и перемешивали при температуре окружающей среды при давлении водорода 30 фунтов на квадратный дюйм в течение 1,5 часов. Раствор фильтровали через нейлоновую мембрану и концентрировали досуха с получением 100% выхода остатка коричневого цвета, который использовали без очистки.

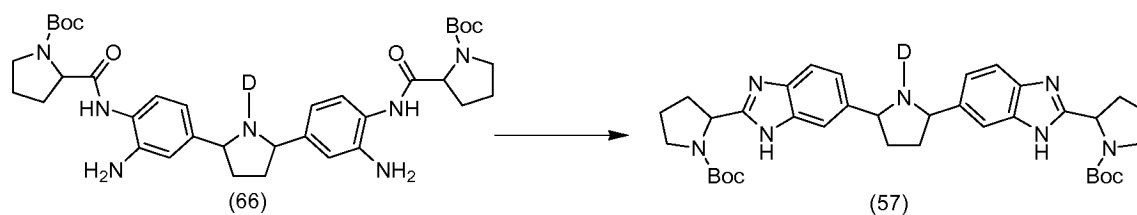
*Иллюстрация общего способа 9: общий способ 9E*



диметил (2*S*, 2'*S*)-1, 1'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'-((4, 4'-((2*R*, 5*R*)-1-(3, 5-дифтор-4-(4-фенил-5, 6-дигидропиридин-1 (2*H*)-ил) фенил) пирролидин-

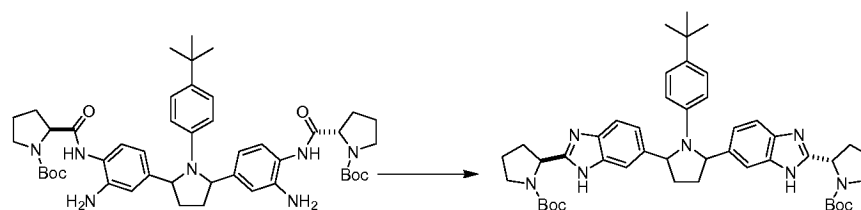
2,5-диил) бис (2-амино-4,1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) бис (пирролидин-2,1-диил) ) бис (3-метил-1-оксобутан-2,1-диил) дикарбамат Диметил (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенил-5,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил) фенил) пирролидин-2,5-диил) бис (2-нитро-4,1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) бис (пирролидин-2,1-диил) ) бис (3-метил-1-оксобутан-2,1-диил) дикарбамат (150 мг, 0,134 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (1 мл) и абсолютного EtOH (1 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор хлорида аммония (10,73 мг, 0,201 ммоль) в воде (0,333 мл), затем порошок железа (37,4 мг, 0,669 ммоль) и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником на масляной бане при температуре 90°C. Спустя 1 час реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали в вакууме через слой из Целита 545, и тщательно промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали упариванием на роторном испарителе для удаления органических растворителей. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (2×25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией на SiO<sub>2</sub> (колонка Alltech Extract-Clean, слой 10 г), элюируя с помощью ступенчатого градиента смеси от 3% до 4% метанола/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением продукта в виде твердого продукта желтого цвета (77 мг, 0,073 ммоль, 54%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,92 (дд, J=13,07, 6,56 Гц, 12H), 1,58-1,75 (м, 2H), 1,83-2,09 (м, 8H), 2,13-2,28 (м, 1H), 3,17 (с, 2H), 3,38-3,68 (м, 8H), 3,55 (с, 6H), 3,84 (с, 2H), 4,05 (т, J=8,35 Гц, 2H), 4,37-4,47 (м, 2H), 4,93 (с, 4H), 5,01 (д, J=5,10 Гц, 2H), 5,85-6,00 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 6,44 (д, J=8,02 Гц, 2H), 6,55-6,66 (м, 2H), 7,02 (д, J=7,81 Гц, 2H), 7,21-7,49 (м, 8H), 9,28 (с, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1061 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 1059 (M-H)<sup>-</sup>.

## Общий способ 10. Образование бензимидазольной группы



Соединения (66) могут быть преобразованы в соединения (57) путем простого нагревания с уксусной кислотой или с уксусной кислотой в толуоле или диоксане при температуре 50–80°C. Реакционная смесь может быть обработана концентрированием раствора, нейтрализации водным раствором бикарбоната натрия, экстракции органическим растворителем (например, дихлорметаном), сушкой смеси в органическом растворителе (например, MgSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтрацией и концентрированием в вакууме. Реакция также может быть проведена в толуоле в качестве растворителя с добавлением уксусной кислоты (приблизительно от 3 до 5 эквивалентов), также с нагреванием при температуре 50–80°C. Обработка может состоять из простого упаривания растворителя и удаления остаточной уксусной кислоты путем добавления и упаривания толуола. Соединения (57) могут быть очищены хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью смеси этилацетат/дихлорметан или метанол/дихлорметан. Хотя циклизация, изображенная выше, показана с присоединенной трет-бутоксикарбонильной (Boc) группой, реакция также может быть проведена с присоединенными группами -T-R<sub>D</sub>, где T и R<sub>D</sub> имеют указанные здесь значения.

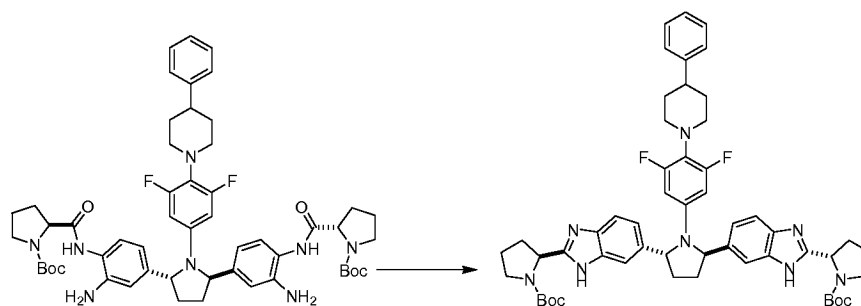
Иллюстрация общего способа 10: общий способ 10А; пример 1



(2*S*, 2'*S*)-трет-бутил 2, 2'-(5, 5'-(1-(4-трет-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (1*H*-бензо [d] имидазол-5, 2-диил) ) дипирролидин-1-карбоксилат  
 (2*S*, 2'*S*)-трет-Бутил 2, 2'-(5, 5'-(1-(4-трет-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-амино-5, 1-

фенилен) бис (азандиил) бис (оксометилен) ) дипирролидин-1-карбоксилат (0,355 г) в виде смеси транс-диастереомеров растворяли в чистой уксусной кислоте (3 мл) и нагревали при температуре 72°C в течение 2 часов. Раствор концентрировали и затем выливали в воду, pH которой был установлен равным ~7-8 с помощью бикарбоната натрия. Продукт экстрагировали дихлорметаном, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле на колонке 40 г, элюируя с помощью смеси 0-5% метанол/дихлорметан с получением 0,185 г (55%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

*Иллюстрация общего способа 10: общий способ 10А; пример 2*



(2*S*, 2'*S*)-*трет*-бутил 2, 2'- (6, 6'- ( (2*R*, 5*R*) -1- (3, 5-дифтор-4- (4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (1*H*-бензо [d] имидазол-6, 2-диил) ) дипирролидин-1-карбоксилат

Раствор (2*S*, 2'*S*)-*трет*-бутил 2, 2'- (4, 4'- ( (2*R*, 5*R*) -1- (3, 5-дифтор-4- (4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-амино-4, 1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) дипирролидин-1-карбоксилата (2,4 г, 2,57 ммоль) и уксусной кислоты (1,54 г, 25,7 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали при температуре 70°C в течение 2 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток подвергали азеотропной отгонке с 3×15 мл толуола и сушили в вакууме с получением пены желтого цвета (2,34 г, количественный выход), которую использовали без очистки. MS (ESI+) *m/z* 913 (M+N)<sup>+</sup>.

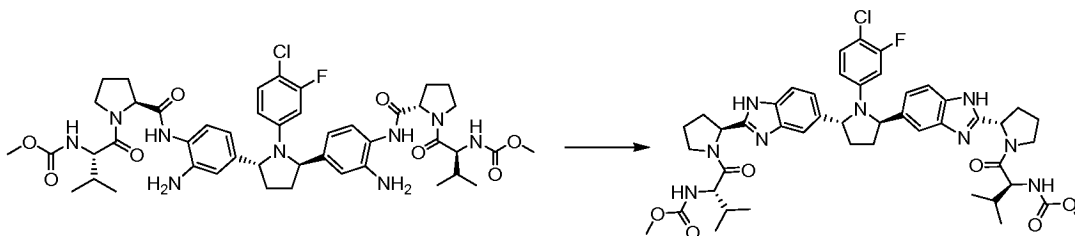
*Иллюстрация общего способа 10: общий способ 10А; пример 3*

(2*S*, 2'*S*)-*трет*-бутил 2, 2'- (6, 6'- ( (2*R*, 5*R*) -1- (3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-1*H*-

бензо [d]имидазол-6,2-диил) дипирролидин-1-карбоксилат

К сырому *трет*-бутил 2,2'-(4,4'-( (2*R*,5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2,5-диил) бис (2-амино-5-фтор-4,1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) дипирролидин-1-карбоксилату (из общего способа 9А, пример 2) добавляли толуол (45 мл), затем уксусную кислоту (2,66 мл, 46,4 ммоль) и раствор перемешивали при температуре 50°C в течение 16 часов. Охлажденный раствор концентрировали, дважды подвергали азеотропной отгонке с толуолом и сырой остаток очищали на 40 г картридже на основе силикагеля ISCO, элюируя с помощью смеси 0-5% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением указанного в заголовке соединения (2,85 г).

*Иллюстрация общего способа 10: общий способ 10В, пример 1*



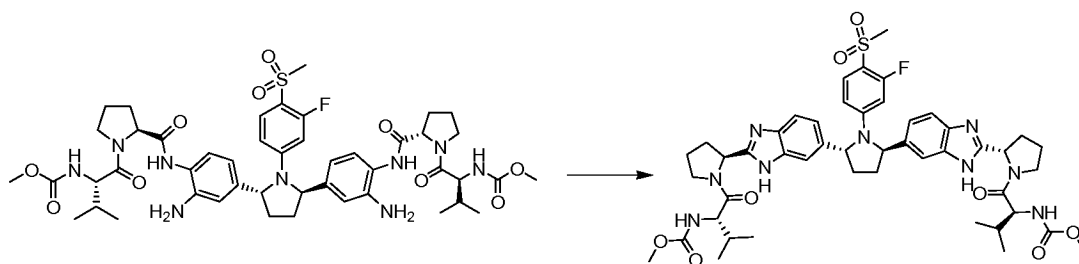
метил { (2*S*)-1- [ (2*S*)-2- {5- [ (2*R*,5*R*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-{2- [ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2- [ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат (ACD Name v12)

Диметил (2*S*,2'*S*)-1,1'-( (2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-( (2*R*,5*R*)-1-(4-хлор-3-фторфенил) пирролидин-2,5-диил) бис (2-амино-4,1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) бис (пирролидин-2,1-диил) ) бис (3-метил-1-оксобутан-2,1-диил) дикарбамат (общий способ 9D) (0,98 г, 1,01 ммоль) растворяли в толуоле (12 мл) и обрабатывали, используя ледяную уксусную кислоту (1,16 мл, 20,2 ммоль) и нагревали при температуре 65°C в течение 1,5 часа. Смесь концентрировали, растворяли в дихлорметане и промывали раствором бикарбоната натрия. Органическую реакцию смесь концентрировали и очищали хроматографией, элюируя с помощью 0-6% метанола в дихлорметане с получением 0,17 г (19%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта темно-желтого

цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,77-0,90 (м, 12H), 1,66-1,78 (м, 2H), 1,88-1,95 (м, 2H), 1,96-2,06 (м, 4H), 2,15-2,24 (м, 4H), 2,54-2,60 (м, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,79-3,86 (м, 4H), 4,06 (т,  $J=8,46$  Гц, 2H), 5,19-5,18 (м, 2H), 5,37-5,45 (м, 2H), 6,16 (дд,  $J=9,49, 2,01$  Гц, 1H), 6,22 (дд,  $J=13,55, 2,06$  Гц, 1H), 7,09-7,11 (м, 3H), 7,22 (с, 1H), 7,28 (д,  $J=8,57$  Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,40 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=8,13$  Гц, 1H), 12,07 (д,  $J=2,93$  Гц, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  884 (M+H) $^+$ .

Иллюстрация общего способа 10: общий способ 10B; пример 2

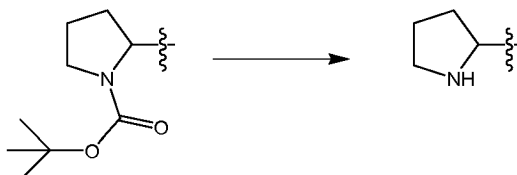


метил { (2S)-1-[ (2S)-2-{ 6-[ (2R, 5R)-1-[3-фтор-4-(метилсульфонил) фенил]-5-{ 2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат (ACD Name v12)

В суспензию диметил (2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-((4, 4'-((2R, 5R)-1-(3-фтор-4-(метилсульфонил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(2-амино-4, 1-фенилен)) бис(азандиил) бис(оксометилен) бис(пирролидин-2, 1-диил)) бис(3-метил-1-оксобутан-2, 1-диил) дикарбамата (0,190 г, 0,197 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли уксусную кислоту (1 мл, 17,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение ночи. Анализ LCMS показывал завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический экстракт отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали на роторном испарителе и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием смеси 5-100% ацетонитрил/вода (ТФУ). Чистые фракции объединяли,

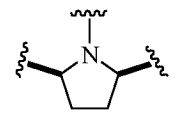
нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и концентрировали. Остаток экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический экстракт отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (30 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

*Общий способ 11. Способ удаления трет-бутоксикарбонильных защитных групп*

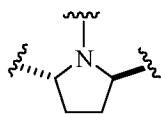


Удаление трет-бутоксикарбонильной (Boc) защитной группы в соответствии с изображением выше может быть осуществлено с использованием стандартных условий, таких как обработка кислотой, такой как TФУ, HCl или муравьиная кислота. Например, взаимодействием с TФУ/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или HCl в диоксане при комнатной температуре можно удалить Boc защитную группу. Соединения могут быть использованы или выделены в виде соли или свободного основания.

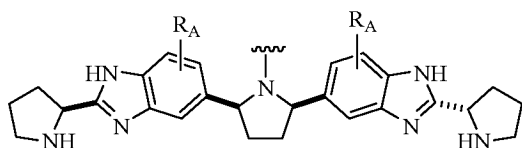
После удаления Boc-защитных групп и в случаях, когда



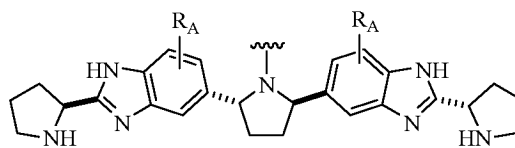
соединения подвергались обработке в виде смеси цис,



и транс, , пирролидинов, цис- и транс-диастереомеры могут быть разделены с использованием стандартных хроматографических методов (например, нормально фазовая или обращенно-фазовая, на силикагеле). Например, соединения общего типа 11-1 и 11-2 могут быть разделены таким же образом.



11-1

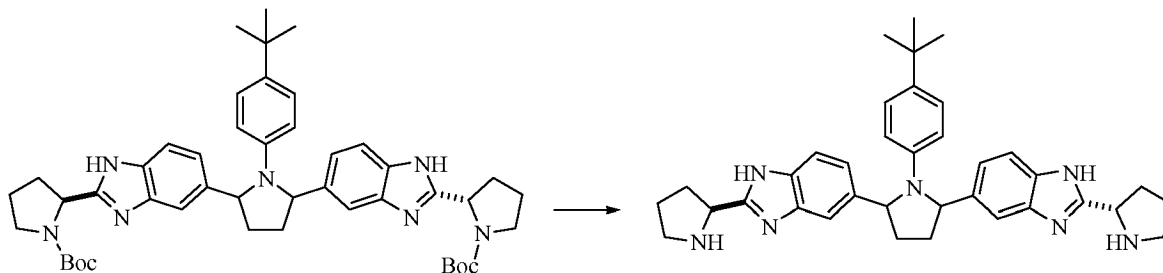


11-2

*Иллюстрация общего способа 11. Общий способ 11A (HCl-*



диоксан), пример 1



(*S*)-5,5'-((1-(4-*tert*-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол)

(2*S*,2'*S*)-*tert*-Бутил

2,2'-((5,5'-((1-(4-*tert*-

бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилат (0,204 г, 0,264 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре и обрабатывали, используя 4*M* HCl в диоксане (2 мл). После завершения реакции смесь концентрировали досуха с получением сырого указанного в заголовке соединения.

Иллюстрация общего способа 11. Общий способ 11А (HCl-диоксан), пример 2

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол)

Раствор (2*S*,2'*S*)-*tert*-бутил 2,2'-((6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-6,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилата (2,34 г, 2,57 ммоль) в диоксане (25 мл) обрабатывали 4*M* хлористым водородом в диоксане (16,06 мл, 64,3 ммоль) с получением желтовато-коричневой суспензии. Смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 10 минут для дробления твердых продуктов в тонкие суспензии, перемешивали в течение 2 часов и концентрировали. Остаток подвергали азеотропной отгонке 3×30 мл с толуолом и сушили с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде порошка желтовато-коричневого цвета, который использовали без очистки (предполагаемый количественный выход, 2,57 ммоль). MS (ESI+)  $m/z$  713 (M+H)<sup>+</sup>.

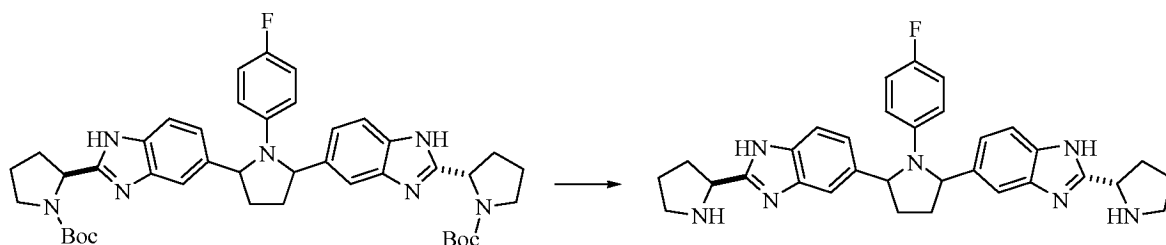
Иллюстрация общего способа 11. Общий способ 11А (HCl-

диоксан), пример 3

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}бис{5-фтор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12)

К раствору (2*S*,2'*S*)-трет-бутил 2,2'-((6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилата (2,85 г, 3,26 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли смесь 4*M* HCl/диоксан (10,0 мл, 40,0 ммоль) и раствор энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор концентрировали, растворяли в минимальном количестве H<sub>2</sub>O и наносили на ISCO 130 г C18 картридж и элюировали смесью 0-100% CH<sub>3</sub>CN/(0,1% ТФУ/H<sub>2</sub>O). Желаемые фракции объединяли, подщелачивали 10%-м раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (932,5 мг, 1,386 ммоль, 42,5%).

Иллюстрация общего способа 11. Общий способ 11В (ТФУ-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



(*S*)-5,5'-((1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол)

(2*S*,2'*S*)-трет-Бутил 2,2'-((5,5'-((1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилат (0,120 г, 0,163 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре и обрабатывали, используя ТФУ (1 мл). Смесь концентрировали досуха, растворяли в смеси 25% изопропанол/дихлорметан и промывали раствором бикарбоната натрия. Полученные твердые продукты отфильтровывали и сушили. Органический фильтрат концентрировали и сушили с получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения.

Партии твердого продукта не совсем белого цвета объединяли с получением указанного в заголовке соединения (0,062 г, 72%-й выход).

Следующие соединения в виде свободного основания или соли могут быть получены с использованием общего способа 8, общего способа 9А (PtO<sub>2</sub>), общего способа 10/10А и общего способа 11/11А:

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(пиридин-2-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(2-метоксиэтоксифенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-хлорфенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3-метил-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2S,5S)-1-(4-циклопропил-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2S,5S)-1-(4-циклопропил-2-фторфенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3-фтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(4-трет-бутилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(изоиндолин-2-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

2-(4-((2R,5R)-2,5-бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-2-азабицикло[2,2,2]октан;

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-изопропилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

6,6'-{(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}бис{5-фтор-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол} (ACD Name v12);

(S)-6,6'-(2S,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол)

(S,S,S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-((2S,3aS,6aS)-октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S,S,S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((2S,3aS,6aS)-октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-(фтордифенилметил)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-(3-триметилсилил)фенил)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(4-(3,5-дифторфенил)пиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-(4-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

6-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)-5-(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)пирролидин-2-ил)-5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(4-бензилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(4-бензилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6, 6'-(2S, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

4-(4-(2R, 5R)-2, 5-бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил)-2-фенилморфолин;

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(2-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(2S, 6R)-4-(4-(2R, 5R)-2, 5-бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил)-2, 6-диметилморфолин;

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(3-азаспиро[5, 5]ундекан-3-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(4-(4-циклогексилпиперидин-1-ил)-3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-4-(4-(2R, 5R)-2, 5-бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил)-2-фенилморфолин;

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(4-фенилпиперазин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(c, R)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(2-(2S, 4R)-4-фторпирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(4-(4-(2, 6-дифторфенил) пиперазин-1-ил)-3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(4-(4-(2, 4-дифторфенил) пиперидин-1-ил)-3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(4-(4-фторфенил) пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2S,5S)-1-(4-(4-(2,6-дифторфенил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-(5-метилтиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол) и

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол).

Следующие соединения в виде свободного основания или соль могут быть получены с использованием общего способа 8, общего способа 9B (никель Ренея), общего способа 10/10A и общего способа 11/11A:

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(бифенил-4-ил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(циклопентилокси)-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(3aR,7aS)-1H-изоиндол-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дихлор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(2,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(2,3,5-трифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-циклогексил-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2,5-

диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);  
 (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-этоксифенил)пирролидин-2,5-  
 диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);  
 (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2,2-дифторэтокси)фенил)пирролидин-  
 2,5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);  
 (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-  
 дифторфенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-  
 бензо[d]имидазол);  
 6,6'-{(2R,5R)-1-[4-(пентафтор-λ<sup>6</sup>-  
 сульфанил)фенил]пирролидин-2,5-диил} бис {2-[(2S)-пирролидин-2-  
 ил]-1H-бензимидазол} (ACD Name v12);  
 (S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-циклопропилфенил)пирролидин-2,5-  
 диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);  
 (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-  
 диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);  
 (S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-  
 ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((2S,4S)-4-  
 метоксипирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);  
 (S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-  
 ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((2S,4S)-4-фторпирролидин-2-  
 ил)-1H-бензо[d]имидазол);  
 (S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-  
 диил) бис (2-((2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил)-1H-  
 бензо[d]имидазол);  
 (S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-  
 диил) бис (2-((2S,4S)-4-метоксипирролидин-2-ил)-1H-  
 бензо[d]имидазол);  
 (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-  
 диил) бис (2-((S)-5,5-диметилпирролидин-2-ил)-1H-  
 бензо[d]имидазол);  
 (S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-  
 диил) бис (2-((2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил)-1H-  
 бензо[d]имидазол);  
 (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-  
 ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((3S)-2-  
 азабицикло[2,2,1]гептан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол);



(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2, 5-диил)бис(2-((S)-индолин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S, R)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2, 5-диил)бис(2-((2S, 4R)-4-метоксипирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2, 5-диил)бис(2-((S)-4-метиленипирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(4-(4, 4-дифенилпиперидин-1-ил)-3, 5-дифторфенил)пирролидин-2, 5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

1-(1-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил)-4-фенилпиперидин-4-ил)этанон;

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2, 5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S, S, S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2, 5-диил)бис(2-((2S, 3aS, 6aS)-октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S, S, S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2, 5-диил)бис(2-((2S, 3aS, 6aS)-октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(3-азаспиро[5, 5]ундекан-3-ил)фенил)пирролидин-2, 5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3-фтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2, 5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S, S, S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2, 5-диил)бис(2-((2S, 3aS, 6aS)-октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(3-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2, 5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6, 6'-(2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(3-фенилпирролидин-1-

ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1Н-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (4- (пиримидин-2-ил) пиперазин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1Н-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2S, 5R) -1- (2- (4-фенилпиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1Н-бензо [d] имидазол) и

(S) -6, 6' - ((2S, 5R) -1- (2- (пиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1Н-бензо [d] имидазол) .

Следующие соединения в виде свободного основания или соли могут быть получены с использованием общего способа 8, общего способа 9E (Fe/NH<sub>4</sub>Cl), общего способа 10/10A и общего способа 11/11A:

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (4- (3-фенилпропил) пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1Н-бензо [d] имидазол) ;

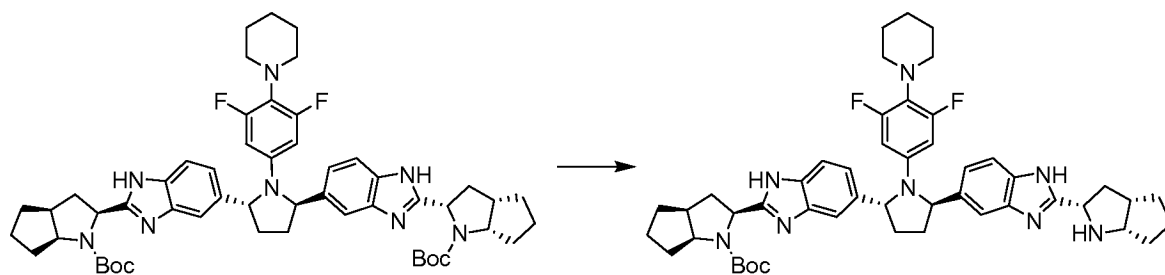
(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (6-азаспиро [2, 5] октан-6-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1Н-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (4- (4-*трет*-бутилпиперидин-1-ил) -3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1Н-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (4- (нафталин-2-ил) пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1Н-бензо [d] имидазол) и

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (4- (бензилокси) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1Н-бензо [d] имидазол) .

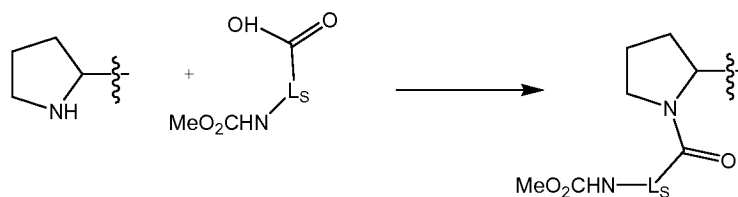
*Иллюстрация общего способа 11. Общий способ 11С (удаление монозащитной группы)*



(2*S*, 3*aS*, 6*aS*) - трет-бутил 2-(5-((2*R*, 5*R*)-1-(3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)-5-(2-((2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-октагидроциклопента [b] пиррол-2-ил)-1*H*-бензо [d] имидазол-5-ил) пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо [d] имидазол-2-ил) гексагидроциклопента [b] пиррол-1 (2*H*)-карбоксилат

Исходный ди-Вос-защищенный амин (1,24 г, 1,36 ммоль) растворяли в дихлорметане (12 мл) при температуре окружающей среды и обрабатывали, используя алиquotы трифторуксусной кислоты (0,10 мл, 1,35 ммоль) каждые тридцать минут в течение 1,5 часа. Раствор концентрировали досуха, затем вновь растворяли в дихлорметане и промывали раствором бикарбоната натрия. После концентрирования остаток очищали хроматографией, элюируя с помощью 0-20% метанола в дихлорметане с получением 425 мг (38%) указанного в заголовке амина с удаленной монозащитной группой в виде порошка желтого цвета.

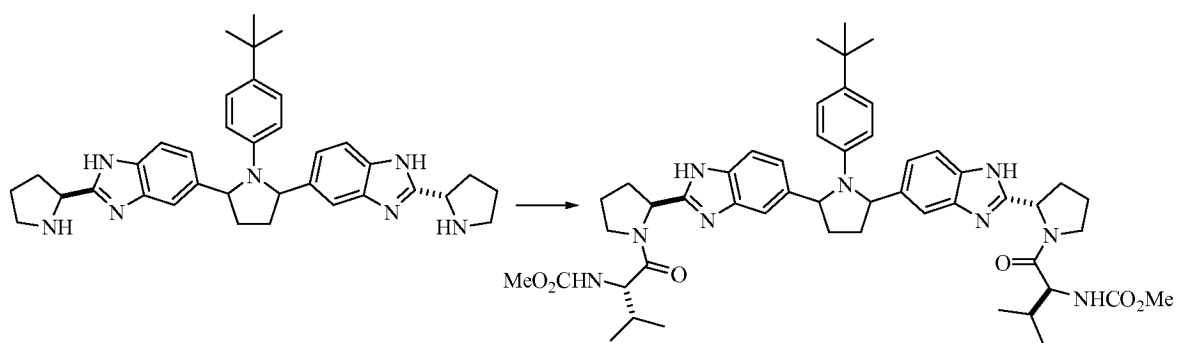
*Общий способ 12. Добавление концевой группы*



Реакция аминокислоты с образованием амида, как изображено выше, может быть осуществлена, как описано главным образом на схеме 1 и других вышеуказанных схемах. Реакция может быть ускорена с помощью реагента пептидной конденсации, такого как EDAC/НОВТ, РубОР, НАТУ, ТЗР или DEPVТ, в растворителе, таком как ТГФ, ДМФ, дихлорметан, этилацетат или ДМСО, с добавлением или без добавления основания амина, такого как основание Ханига, *N*-метилморфолин, пиридин, 2,6-лутидин или триэтиламин, с получением амидных продуктов. Например, амин (1 эквивалент) может быть подвергнут взаимодействию с кислотой (2

эквивалента), такой как, но этим не ограничиваясь, 2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановая кислота, 2-(метоксикарбониламино)-3,3-диметилбутановая кислота, 2-циклогексил-2-(метоксикарбониламино)уксусная кислота, 2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)уксусная кислота, или те, которые перечислены далее в общем способе 19. Конечные продукты конденсации могут содержать различные количества стереоизомеров, относящихся к пирролидиновому кольцу. В случае фторзамещенных бензимидазолсодержащих продуктов (например, пример 6.1, пример 6.12, пример 6.16), для окончательной очистки для удаления остаточных количеств другого стереоизомера может потребоваться хиральная хроматография, как описано выше в общем способе 12С.

*Иллюстрация общего способа 12. Общий способ 12А*



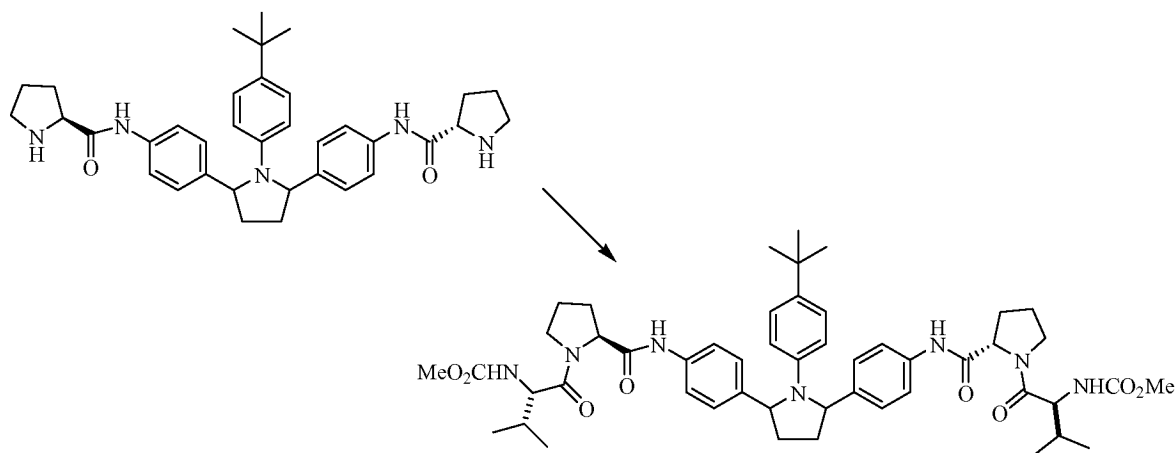
диметил (2*S*, 2'*S*)-1, 1'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'-((5, 5'-((2*R*, 5*R*)-1-(4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (1*H*-бензо [d]имидазол-5, 2-диил) бис (пирролидин-2, 1-диил) бис (3-метил-1-оксобутан-2, 1-диил) дикарбамат и диметил (2*S*, 2'*S*)-1, 1'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'-((5, 5'-((2*S*, 5*S*)-1-(4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (1*H*-бензо [d]имидазол-5, 2-диил) бис (пирролидин-2, 1-диил) бис (3-метил-1-оксобутан-2, 1-диил) дикарбамат

(*S*)-5, 5'-1-(4-*трет*-Бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо [d]имидазол) (0,150 г, 0,261 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,365 мл, 2,09 ммоль) растворяли в ДМСО (3 мл) при комнатной температуре и обрабатывали, используя (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (0,105 г, 0,601 ммоль), затем НАТУ (0,204 г, 0,536 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем разбавляли водой. Твердый продукт

отфильтровывали и очищали хроматографией на силикагеле на 12 г колонке, элюируя с помощью 0-8% метанола в дихлорметане с получением 0,143 г (60%) твердого вещества желтого цвета в виде смеси транс-диастереомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,75-0,92 (м, 12H), 1,07 (с, 9H), 1,64-1,76 (м, 2H), 1,85-2,04 (м, 6H), 2,12-2,26 (м, 4H), 2,43 (дд,  $J=7,75$ , 4,07 Гц, 2H), 3,53 (с, 6H), 3,76-3,87 (м, 4H), 4,04 (дд,  $J=11,49$ , 6,51 Гц, 2H), 5,12 (т,  $J=7,59$  Гц, 2H), 5,35 (д,  $J=3,25$  Гц, 2H), 6,25 (д,  $J=8,46$  Гц, 2H), 6,85-6,96 (м, 2H), 7,07 (т,  $J=7,97$  Гц, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,28 (д,  $J=8,35$  Гц, 3H), 7,38 (дд,  $J=8,19$ , 1,90 Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=8,13$  Гц, 1H), 11,97-12,09 (м, 2H).

Иллюстрация общего способа 12. Общий способ 12В

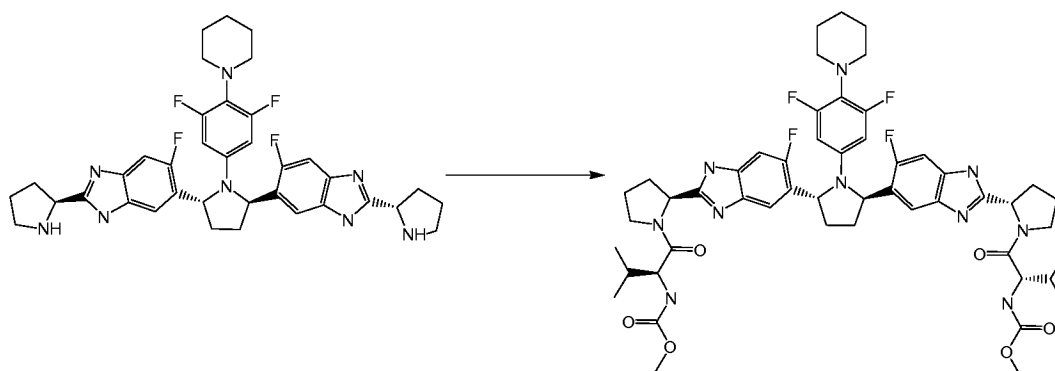


диметил (2*S*, 2'*S*)-1, 1'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'-((4, 4'-((2*S*, 5*S*)-1-(4-трет-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(4, 1-фенилен)) бис(азандиил) бис(оксометилен) бис(пирролидин-2, 1-диил)) бис(3-метил-1-оксобутан-2, 1-диил) дикарбамат и диметил (2*S*, 2'*S*)-1, 1'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'-((4, 4'-((2*R*, 5*R*)-1-(4-трет-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(4, 1-фенилен)) бис(азандиил) бис(оксометилен) бис(пирролидин-2, 1-диил)) бис(3-метил-1-оксобутан-2, 1-диил) дикарбамат (2*S*, 2'*S*)-*N*, *N*'-(4, 4'-((2*S*, 5*S*)-1-(4-трет-Бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(4, 1-фенилен)) дипирролидин-2-карбоксамид и (2*S*, 2'*S*)-*N*, *N*'-(4, 4'-((2*R*, 5*R*)-1-(4-трет-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(4, 1-фенилен)) дипирролидин-2-карбоксамид (29,0 мг, 0,050 ммоль), (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (19,27 мг,

0,110 ммоль), EDAC (21,09 мг, 0,110 ммоль), НОВТ (16,85 мг, 0,110 ммоль) и *N*-метилморфолин (0,027 мл, 0,250 ммоль) объединяли в ДМФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой дважды промывали насыщенным соевым раствором, сушили с сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью этилацетата в гексане (50% - 80%) с получением твердого вещества. Твердое вещество растирали в смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 29%) в виде смеси транс-диастереомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,85-0,95 (м, 12H), 1,11 (с, 9H), 1,59-1,65 (м, 2H), 1,79-2,04 (м, 8H), 2,19-2,18 (м, 2H), 2,41-2,46 (м, 2H), 3,52 (с, 6H), 3,57-3,67 (м, 2H), 3,76-3,86 (м, 2H), 4,00 (т,  $J=7,56$  Гц, 2H), 4,39-4,46 (м, 2H), 5,15 (д,  $J=7,00$  Гц, 2H), 6,17 (д,  $J=7,70$  Гц, 2H), 6,94 (д,  $J=8,78$  Гц, 2H), 7,13 (д,  $J=7,37$  Гц, 4H), 7,30 (д,  $J=8,20$  Гц, 2H), 7,50 (д,  $J=8,24$  Гц, 4H), 9,98 (с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  895 (M+H) $^+$ .

*Иллюстрация общего способа 12. Общий способ 12С*



метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

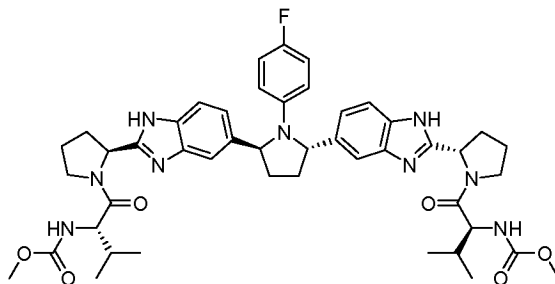
К раствору (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (116 мг, 0,660 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 мл) добавляли EDC (127 мг, 0,660 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Указанный раствор затем

добавляли с помощью канюли к раствору 6,6'-{ (2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}бис{5-фтор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12) (148 мг, 0,220 ммоль) и основания Ханига (0,231 мл, 1,320 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,000 мл) с последующим добавлением НОВТ (101 мг, 0,660 ммоль) и раствор затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали H<sub>2</sub>O, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Продукт может быть подвергнут дополнительной очистке.

В отдельном эксперименте с использованием вышеуказанного способа конденсации сырой продукт (около 4 ммоль) очищали на системе Teledyne/ISCO CombiFlash® Rf с использованием картриджа C18, элюируя с помощью смеси 0-30% CH<sub>3</sub>CN/(0,1%ТФУ/H<sub>2</sub>O) в течение 30 минут. Желаемые фракции подщелачивали с помощью 10%-го раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением твердого продукта белого цвета (545 мг). Данное вещество затем вновь очищали на системе Waters Preparative ВЭЖХ с использованием колонки C18, элюируя с помощью смеси 0-95% CH<sub>3</sub>CN/(0,1% ТФУ/H<sub>2</sub>O) в течение 40 минут с получением вещества (195 мг), содержащего в основном указанное в заголовке соединение и остаточное количество диастереомерного продукта. Для удаления остаточного количества диастереомера хиральную хроматографию проводят на данном образце с использованием колонки Chiralpak® IA (5 см × 15 см, 20 мл/минута) и элюируя с помощью смеси 55/30/15 гексан/ТГФ/[CH<sub>3</sub>OH/EtOH 8:2] с получением указанного в заголовке соединения (116 мг, 0,118 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 10,51-10,60 (м, 1H), 10,33-10,41 (м, 1H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,93 (т, 1H), 5,82 (д, 2H), 5,28-5,48 (м, 6H), 4,26-4,39 (м, 2H), 3,78-3,90 (м, 2H), 3,70-3,71 (д, 6H), 3,57-3,67 (м, 2H), 3,44-3,57 (м, 1H), 2,99-3,12 (м, 2H), 2,79-2,98 (м, 4H), 1,78-2,58 (м, 12H), 1,41-1,51 (м, 2H), 0,80-0,95 (м, 12H); MS (ESI) *m/z* 987 (M+H)<sup>+</sup>.

## Общий способ 14. Хиральное разделение

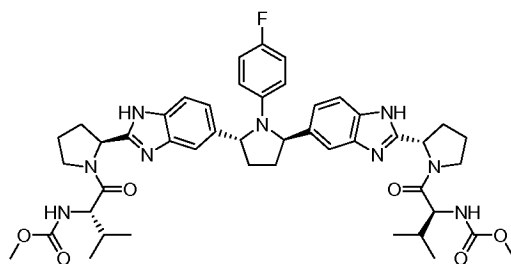


диметил (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((5,5'-((2*S*,5*S*)-1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил)бис(пирролидин-2,1-диил)бис(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат

Смесь транс-диастереомеров подвергали хроматографии с помощью хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IA, элюируя с помощью смеси гексан/EtOH/CH<sub>3</sub>OH/1,2-дихлорэтан/диэтиламин (25/25/25/25/0,1) с получением двух отдельных изомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,75-0,89 (м, 12H), 1,64-1,73 (м, 2H), 1,85-2,03 (м, 6H), 2,12-2,24 (м, 4H), 2,81-2,90 (м, 2H), 3,52 (с, 6H), 3,76-3,87 (м, 4H), 4,01-4,09 (м, 2H), 5,08-5,16 (м, 2H), 5,34 (кв, J=6,65 Гц, 2H), 6,26 (дд, J=9,05, 4,50 Гц, 2H), 6,67-6,78 (м, 2H), 7,03 (т, J=8,02 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,24-7,32 (м, 3H), 7,36 (д, J=8,13 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,92 Гц, 1H), 12,01-12,07 (м, 2H).

И



диметил (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((5,5'-((2*R*,5*R*)-1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил)бис(пирролидин-2,1-диил)бис(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,74-0,93 (м, 12H), 1,69 (т, J=9,65 Гц, 2H), 1,82-2,06 (м, 6H), 2,09-2,26 (м, 4H), 3,04-

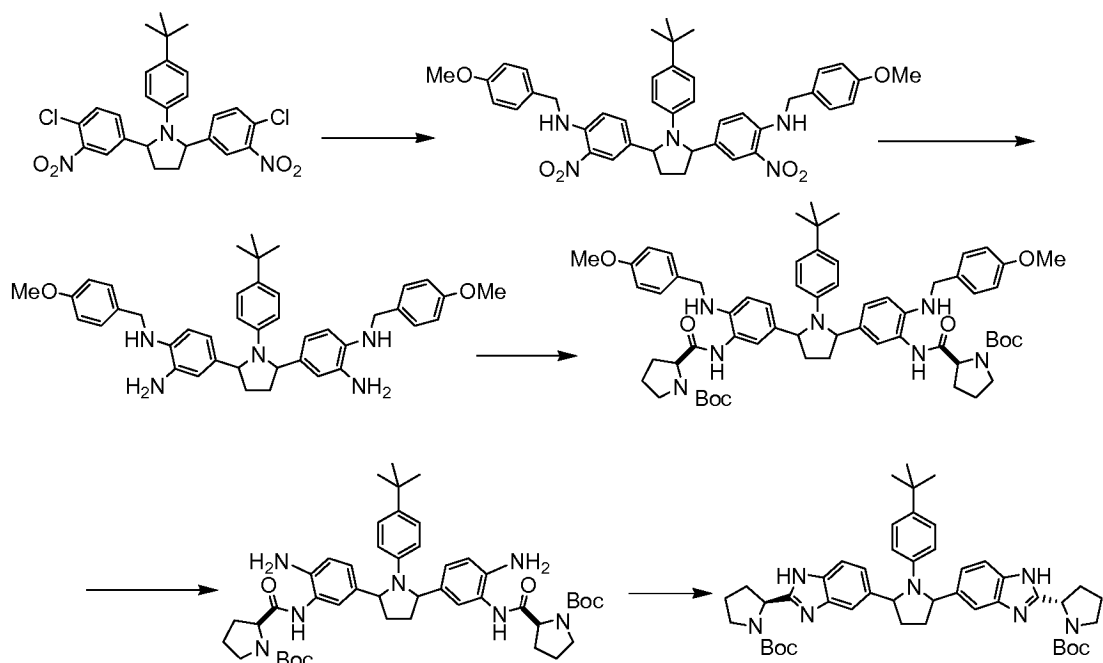


3,23 (м, 2H), 3,52 (с, 6H), 3,73-3,90 (м, 4H), 4,06 (т, J=8,46 Гц, 2H), 5,05-5,21 (м, 2H), 5,29-5,44 (м, 2H), 6,21-6,32 (м, 2H), 6,67-6,86 (м, 2H), 7,05 (т, J=8,78 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,23-7,33 (м, 3H), 7,37 (д, J=8,13 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,02 Гц, 1H), 12,04 (д, J=14,96 Гц, 2H).

*Общий способ 15.* Синтез бензимидазола путем замены метоксибензиламина I

В основном показанный на схеме VIII, представлен способ получения некоторых соединений (57) и (59). Проиллюстрированный далее общий способ 15A является представительным синтезом (57), где D представляет собой 4-*трет*-бутилфенил.

*Иллюстрация общего способа 15. Общий способ 15A*



Пять стадий, проиллюстрированные выше, описаны в следующих экспериментальных способах:

4,4'-(1-(4-*трет*-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(*N*-(4-метоксибензил)-2-нитроанилин)

1-(4-*трет*-Бутилфенил)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин (4,41 г, 8,57 ммоль) объединяли без растворителя с *p*-метоксибензиламином (8,93 мл, 68,6 ммоль) и нагревали при температуре 145°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат промывали 0,5M HCl, раствором NaHCO<sub>3</sub> и затем насыщенным соевым раствором. Органическую фазу концентрировали и очищали хроматографией на

силикагеле на колонке 80 г, элюируя с помощью смеси 0-50% этилацетат/гексан с получением 4,13 г (67%) пенообразного твердого продукта оранжевого цвета.

4,4'-(1-(4-*трет*-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(*N*1-(4-метоксибензил)бензол-1,2-диамин)

4,4'-(1-(4-*трет*-Бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(*N*-(4-метоксибензил)-2-нитроанилин) (2 г, 2,79 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (15 мл), этанола (15 мл) и этилацетата (5 мл). Затем добавляли оксид платины (0,254 г, 1,12 ммоль) в виде взвеси в ТГФ. Колбу дважды вакуумировали и наполняли азотом, затем вакуумировали и присоединяли к баллону с водородом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем фильтровали через диатомовую землю, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле на колонке 80 г, элюируя с помощью смеси 0-40% этилацетат/дихлорметан с получением первого пика транс-продукта (0,508 г, 28%).

(2*S*,2'*S*)-*трет*-бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-*трет*-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-(4-метоксибензиламино)-5,1-фенилен)бис(азандиил)бис(оксометилен))дипирролидин-1-карбоксилат

4,4'-(1-(4-*трет*-Бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(*N*1-(4-метоксибензил)бензол-1,2-диамин) (0,422 г, 0,643 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,674 мл, 3,86 ммоль) растворяли в ДМСО (6 мл) при комнатной температуре и обрабатывали, используя *S*-Воспролин (0,319 г, 1,48 ммоль), затем НАТУ (0,514 г, 1,35 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и затем разбавляли водой. Твердый продукт отфильтровывали и очищали хроматографией на силикагеле на колонке 40 г, элюируя с помощью 0-50% этилацетата в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (0,565 г, 84%) в виде твердого продукта желтого цвета.

2*S*,2'*S*)-*трет*-бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-*трет*-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-амино-5,1-фенилен)бис(азандиил)бис(оксометилен))дипирролидин-1-карбоксилат

(2*S*,2'*S*)-*трет*-Бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-*трет*-

бутилфенил) пирролидин-2,5-диил) бис (2-(4-метоксибензиламино)-5,1-фенилен) бис (азандиил) бис (оксометилен) ) дипирролидин-1-карбоксилат (0,565 г, 0,538 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и воде (0,25 мл) при комнатной температуре и обрабатывали, используя DDQ (0,244 г, 1,076 ммоль) по частям в течение 2 минут. Смесь разбавляли раствором бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле на колонке 40 г, элюируя с помощью смеси 0-15% метанол/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения (0,355 г, 81%) в виде твердого продукта желтого цвета.

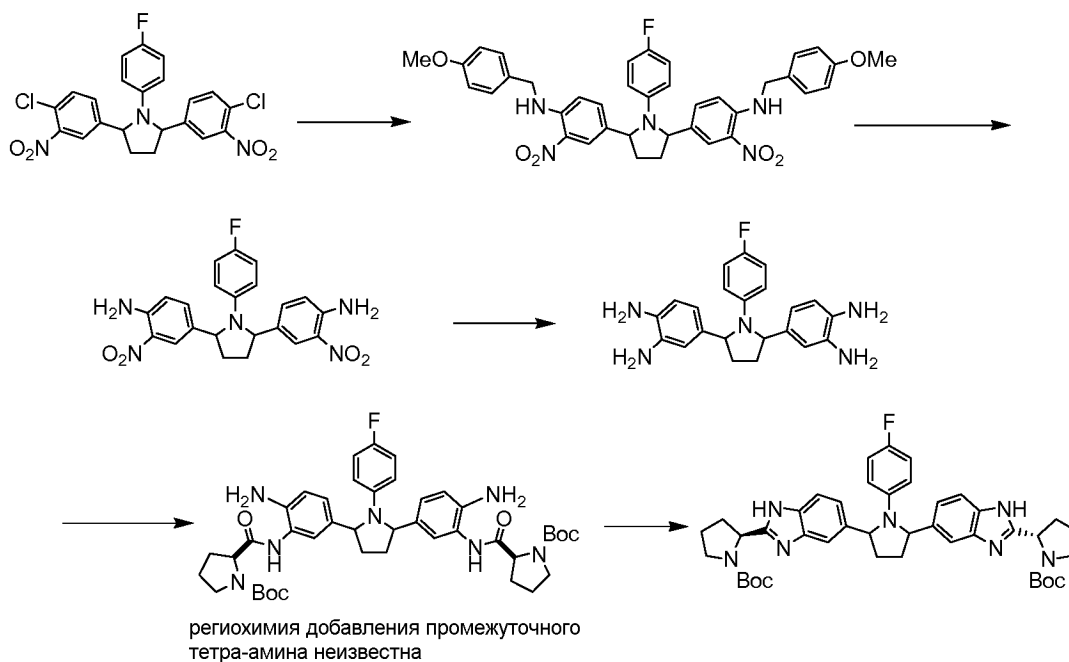
(2*S*,2'*S*)-*трет*-бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2,5-диил) бис (1*H*-бензо [d] имидазол-5,2-диил) ) дипирролидин-1-карбоксилат

(2*S*,2'*S*)-*трет*-Бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2,5-диил) бис (2-амино-5,1-фенилен) бис (азандиил) бис (оксометилен) ) дипирролидин-1-карбоксилат растворяли в неразбавленной уксусной кислоте (3 мл) и нагревали при температуре 72°C в течение 2 часов. Раствор концентрировали и затем выливали в воду. Устанавливали pH равным ~7-8 с помощью бикарбоната натрия. Продукт экстрагировали дихлорметаном, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле на колонке 40 г, элюируя с помощью смеси 0-5% метанол/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения (0,185 г, 55%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

*Общий способ 16. Синтез бензимидазола путем замены метоксибензиламина II*

В основном показанный на схеме VIII, представлен способ получения некоторых соединений (57) и (59). Проиллюстрированный далее общий способ 16А является представительным синтезом (57), где D представляет собой 4-фторфенил.

## Иллюстрация общего способа 16. Общий способ 16А



Пять стадий, проиллюстрированные выше, описаны в следующих экспериментальных способах:

4,4'-(1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(N-(4-метоксибензил)-2-нитроанилин)

2,5-Бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(4-фторфенил)пирролидин (0,88 г, 1,86 ммоль) объединяли с 4-метоксибензиламином (3,64 мл, 28,0 ммоль) и нагревали при температуре 145°C в течение 1 часа в микроволновом реакторе. Смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле на колонке 330 г, элюируя с помощью смеси 0-60% этилацетат/гексан с получением 0,79 г (62%) пенообразного твердого продукта оранжевого цвета.

4,4'-(1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-нитроанилин)

4,4'-(1-(4-Фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(N-(4-метоксибензил)-2-нитроанилин) (0,78 г, 1,15 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре и обрабатывали, используя ТФУ (1,8 мл, 23,0 ммоль) в течение 3 часов. Остаток концентрировали и распределяли между дихлорметаном и раствором бикарбоната натрия. Органические фазы концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле на колонке 40 г, элюируя с помощью дихлорметана с получением 0,218 г (43%) транс-изомера.

4,4'-(1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)дибензол-1,2-диамин

4,4'-(1-(4-Фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-нитроанилин) (0,218 г, 0,50 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл), затем добавляли оксид платины (0,226 г, 0,99 ммоль) в виде взвеси в ТГФ. Колбу дважды вакуумировали и наполняли азотом, затем вакуумировали и присоединяли к баллону с водородом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Раствор подвергали обработке на следующей стадии без очистки.

(2*S*,2'*S*)-трет-бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-амино-5,1-фенилен))бис(азандиил)бис(оксометилен)дипирролидин-1-карбоксилат

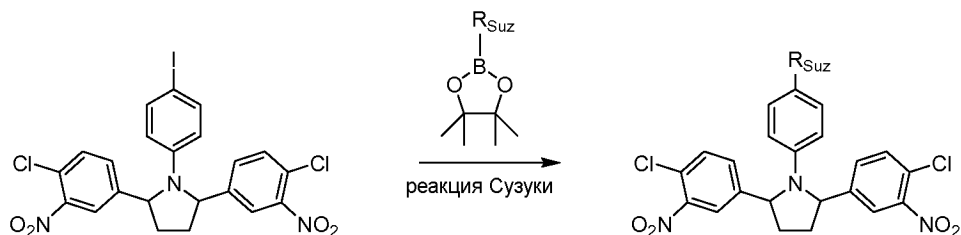
Сырой раствор в ДМФ 4,4'-(1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)дибензол-1,2-диамина обрабатывали диизопропилэтиламином (0,296 мл, 1,70 ммоль) и *S*-Вос-пролином (0,192 г, 0,89 ммоль), затем НАТУ (0,322 г, 0,85 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре и затем реакционную смесь разбавляли водой. Твердый продукт отфильтровывали и очищали хроматографией на силикагеле на колонке 12 г, элюируя с помощью 0-3% метанола в дихлорметане с получением 0,235 г (72%) твердого вещества желтого цвета, для которого региохимия ацилирования была произвольно указана по мета-аминогруппе.

(2*S*,2'*S*)-трет-бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(1*H*-бензо[*d*]имидазол-5,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилат

(2*S*,2'*S*)-трет-Бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-амино-5,1-фенилен))бис(азандиил)бис(оксометилен)дипирролидин-1-карбоксилат растворяли в неразбавленной уксусной кислоте (2 мл) и нагревали при температуре 60°C в течение 1 часа. Раствор концентрировали, затем выливали в воду и устанавливали pH равным ~7-8 с помощью бикарбоната натрия. Продукт экстрагировали дихлорметаном, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле на колонке 12 г, элюируя с помощью 0-20% этилацетата в дихлорметане с получением указанного в

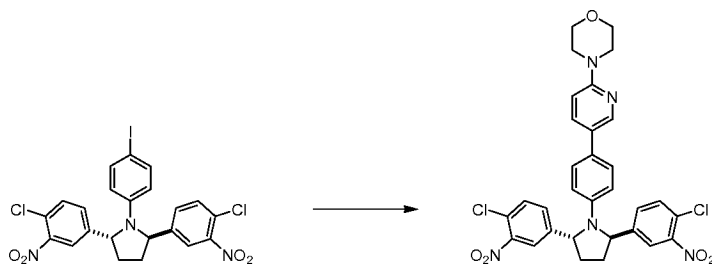
заголовке соединения (0,124 г, 55%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

*Общий способ 17. Конденсация Сузуки по N-арильной группе*



Промежуточное соединение, такое как 2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(4-йодфенил)пирролидин (или соответствующий трифлат, наофлат или бромид), может быть далее подвергнуто реакции Сузуки, как показано, с соответствующей бороновой кислотой или сложным эфиром, где  $R_{\text{Suz}}$  представляет собой подходящую циклоалкильную, арильную, циклоалкенильную или гетероарильную группу. Подходящие условия для осуществления данной реакции Сузуки включают такие, как описываемые схемой V для синтеза соединений (37).

*Иллюстрация общего способа 17: общий способ 17A*



4-(5-(4-( (2R, 5R) -2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) фенил) пиридин-2-ил) морфолин

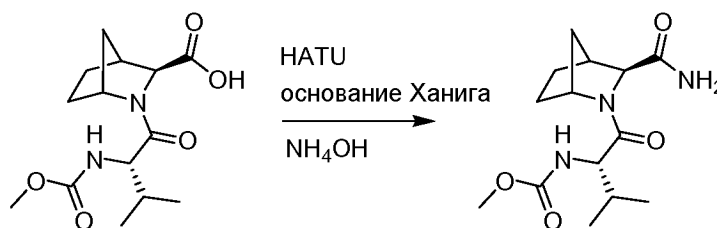
(2R, 5R) -2, 5-Бис(4-хлор-3-нитрофенил) -1-(4-йодфенил) пирролидин (1,869 г, 3,2 ммоль), 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-ил) морфолин (0,929 г, 3,20 ммоль), фосфат калия (1,359 г, 6,40 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,029 г, 0,032 ммоль) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамант (0,028 г, 0,096 ммоль) объединяли в ТГФ (18 мл)/вода (6 мл). Смесь продували азотом в течение 15 минут и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным бикарбонатом

натрия. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью смеси этилацетат/гексан (от 20% до 40%) с получением указанного в заголовке соединения (1,01 г, 51%) в виде твердого вещества.

*Общий способ 18. Синтез амида пролина*

Конкретные замещенные амиды пролина могут быть получены с использованием способов, таких как те, что показаны в общих способах 18А-18С.

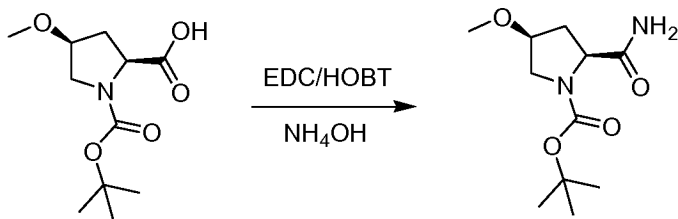
*Иллюстрация общего способа 18. Общий способ 18А*



метил (2*S*)-1-((3*S*)-3-карбамоил-2-азабицикло[2,2,1]гептан-2-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамаат

(3*S*)-2-((*S*)-2-(Метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[2,2,1]гептан-3-карбоновую кислоту (1,78 г, 5,97 ммоль), гексафторфосфат 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония (2,49 г, 5,56 ммоль) и диизопропилэтиламин (2,61 мл, 14,92 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл) при температуре окружающей среды и обрабатывали добавлением по каплям 28%-го раствора гидроксида аммония (2,49 г, 17,98 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил (2*S*)-1-((3*S*)-3-карбамоил-2-азабицикло[2,2,1]гептан-2-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата в виде воскообразного твердого продукта белого цвета.

## Иллюстрация общего способа 18. Общий способ 18В



(2*S*, 4*S*)-*трет*-бутил 2-карбамоил-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат

(2*S*, 4*S*)-1-(*трет*-Бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновую кислоту (2,9 г, 11,82 ммоль) растворяли в ацетонитриле (150 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли гидрохлорид  $N^1$ -((этилимино)метилден)- $N^3, N^3$ -диметилпропан-1,3-диамина (2,72 г, 14,19 ммоль) и гидрат 1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ола (2,17 г, 14,19 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 часов, при этом она становилась прозрачной. Добавляли по каплям 28%-й гидроксид аммония (4,93 мл, 35,5 ммоль), что приводило к образованию осадка. После перемешивания в течение 2 часов смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 100%-го выхода (2*S*, 4*S*)-*трет*-бутил 2-карбамоил-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата в виде воскообразного твердого вещества белого цвета.

Другие амиды, которые могут быть получены с использованием общего способа 18В, включают

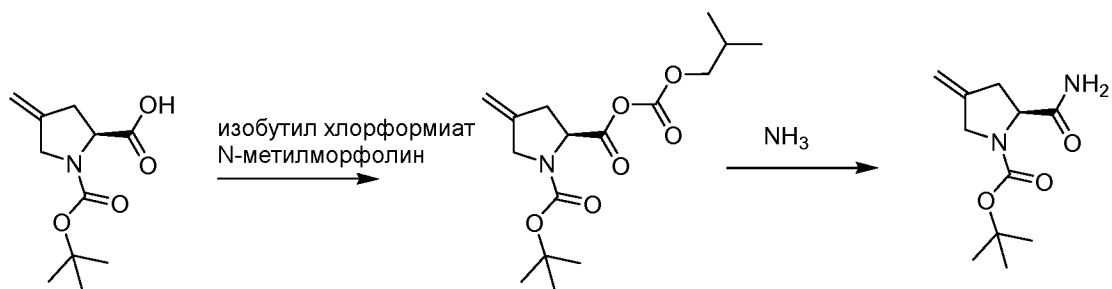
(2*S*, 4*R*)-*трет*-бутил 2-карбамоил-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат;

(2*S*, 4*S*)-*трет*-бутил 2-карбамоил-4-фторпирролидин-1-карбоксилат и

(*S*)-*трет*-бутил 5-карбамоил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат.



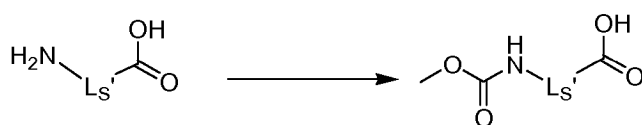
## Иллюстрация общего способа 18. Общий способ 18С



(S)-*трет*-бутил 2-карбамоил-4-метиленпирролидин-1-карбоксилат

(S)-1-(*трет*-Бутоксикарбонил)-4-метиленпирролидин-2-карбоновую кислоту (1,05 г, 4,48 ммоль) и *N*-метилморфолин (0,64 мл, 5,83 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (25 мл) и охлаждали до  $-15^{\circ}\text{C}$  на бане сухой лед/ацетон. Добавляли по каплям изобутил хлороформиат (0,65 мл, 4,93 ммоль) и раствор перемешивали в течение 15 минут. Внутреннюю температуру понижали до температуры  $-25^{\circ}\text{C}$  и в раствор барботировали аммоний (газ) в течение 2 минут, затем колбу переносили на ледяную баню и перемешивали еще 20 минут. Раствор выливали в насыщенный солевой раствор и экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Этот остаток растирали в смеси эфир/гексан, фильтровали и сушили с получением 0,97 г (81%) (*S*)-*трет*-бутил 2-карбамоил-4-метиленпирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета.

## Общий способ 19



Промежуточные карбаматы аминокислот могут быть получены с использованием способа и основной иллюстрации, показанной выше, для получения промежуточного соединения 2.

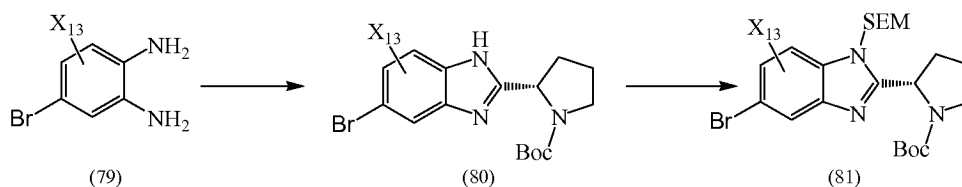
Следующие соединения могут быть получены, следуя общему способу 19, исходя из соответствующей аминокислоты:

(S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)уксусная кислота;

(S)-2-циклогексил-2-(метоксикарбониламино)уксусная кислота;

- (*S*)-2-циклопентил-2-(метоксикарбониламино)уксусная кислота;
- (*S*)-2-циклобутил-2-(метоксикарбониламино)уксусная кислота;
- (*S*)-2-циклопропил-2-(метоксикарбониламино)уксусная кислота;
- (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3,3-диметилбутановая кислота;
- (2*S*,3*R*)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановая кислота;
- (2*S*,3*S*)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановая кислота;
- (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-2-((*R*)-тетрагидрофуран-3-ил)уксусная кислота;
- (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-2-((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)уксусная кислота;
- (*S*)-2-(2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)-2-(метоксикарбониламино)уксусная кислота;
- (*S*)-3-этил-2-(метоксикарбониламино)пентановая кислота и (*S*)-2-(этоксикарбониламино)-3-метилбутановая кислота.

*Общий способ 20*



Как описано выше в основном на схеме XIII, диамины (79) могут быть преобразованы в бензимидазолы (81) в две стадии.

*Иллюстрация общего способа 20. Общий способ 20A*

(*S*)-*трет*-бутил 2-(6-бром-5-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

К раствору 4-бром-5-фторбензол-1,2-диамина (1,7 г, 8,4 ммоль) в ДМСО (42 мл) добавляли (*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (1,8 г, 8,4 ммоль), затем NATU (3,5 г, 9,3 ммоль) и *N,N*-диизопропил-*N*-этиламин (3,7 мл, 21,1 ммоль) и раствор перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали H<sub>2</sub>O и насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и

концентрировали. Добавляли уксусную кислоту (40 мл) и смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 4 часов. Затем реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток подвергали азеотропной отгонке 2 раза толуолом с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией (0-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 6,4 ммоль, 77%).

(S)-трет-бутил 2-(5-бром-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

К раствору (S)-трет-бутил 2-(6-бром-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (2,5 г, 6,4 ммоль) в ТГФ (32 мл) добавляли гидрид натрия (0,27 г, 6,8 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 минут. Добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,2 мл, 6,8 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 минут. Для гашения реакции добавляли воду. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 1N HCl, H<sub>2</sub>O и насыщенным солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали до масла. Масло очищали флэш-хроматографией (0-30% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, 5,7 ммоль, 89%).

Следующие соединения общей формулы (81) могут быть получены, следуя общему способу 20, исходя из соответствующего диамина:

(S)-трет-бутил 2-(5-бром-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

(S)-трет-бутил 2-(5-бром-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

(S)-трет-бутил 2-(5-бром-4-хлор-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

(S)-трет-бутил 2-(5-бром-4-фтор-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

(S) - трет-бутил 2-(6-бром-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

(S) - трет-бутил 2-(5-бром-7-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

(S) - трет-бутил 2-(5-бром-6-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

(S) - трет-бутил 2-(5-бром-6-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

(S) - трет-бутил 2-(5-бром-7-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

(S) - трет-бутил 2-(5-бром-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

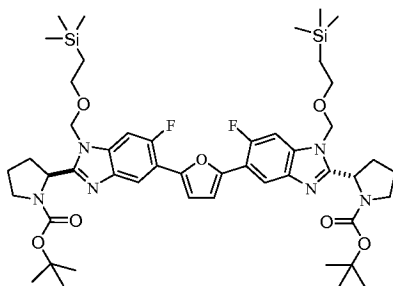
(S) - трет-бутил 2-(5-бром-7-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат и

(S) - метил 5-бром-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат.

#### *Общий способ 21*

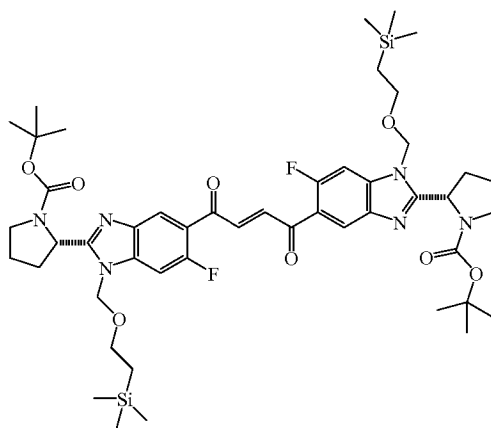
Как описано в основном выше на схеме XIII, соединения (81) могут быть преобразованы в соединения (82.2). Далее проиллюстрирован в общем способе 21А представительный синтез соединений (82.2), где X<sub>13</sub> представляет собой фтор в 6-положении бензимидазольной группы. Для удобства иллюстрации SEM защитные группы бензимидазолов показаны присоединенными к конкретным атомам азота бензимидазола. В общих способах 21А и 22А, действительные положения замещений SEM группой не были определены и могут быть также на атоме азота.

## Иллюстрация общего способа 21. Общий способ 21А



(2*S*, 2'*S*)-*трет*-бутил 2, 2'- (5, 5'- (фуран-2, 5-диил) бис (6-фтор-1- (2- (триметилсилил) этокси) метил) -1*H*-бензо [d] имидазол-5, 2-диил) ) дипирролидин-1-карбоксилат

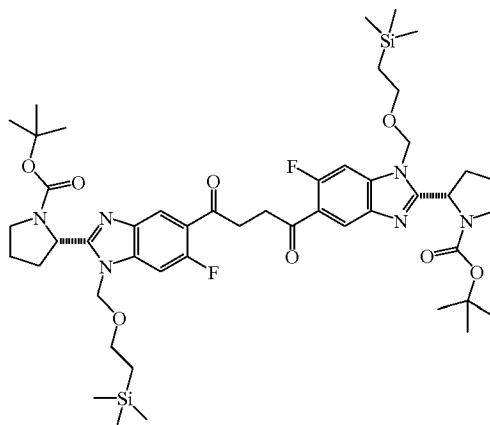
В пробирке для работы под давлением объединяли (*S*)-*трет*-бутил 2- (5-бром-6-фтор-1- (2- (триметилсилил) этокси) метил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-ил) пирролидин-1-карбоксилат (600 мг, 1,2 ммоль), 2, 5-бис (4, 4, 5, 5-тетраметил-1, 3, 2-диоксаборолан-2-ил) фуран (186 мг, 0,6 ммоль), фторид цезия (353 мг, 2,3 ммоль) и ДМФ (4 мл) и смесь дегазировали газообразным N<sub>2</sub> в течение 30 минут. К указанной смеси добавляли [(*трет*-Bu)<sub>2</sub>PCl]<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (PXPd) (15,7 мг, 0,03 ммоль), и пробирку запаивали и нагревали при температуре 100°C в течение 18 часов. Охлажденный раствор разбавляли EtOAc, фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат промывали H<sub>2</sub>O и насыщенным солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и обрабатывали, используя 3-меркаптопропил силикагель в течение 30 минут. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией (0-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (269 мг, 0,29 ммоль, 50%).



ди-*трет*-бутил (2*S*, 2'*S*)-2, 2'-{ [(2*E*)-1, 4-диоксобут-2-ен-1, 4-

диил] бис (6-фтор-1- { [2- (триметилсилил) этокси] метил} -1*H*-бензимидазол-5,2-диил) } дипирролидин-1-карбоксилат (ACD Name v12)

К раствору (2*S*,2'*S*)-*трет*-бутил 2,2'-(5,5'-(фуран-2,5-диил) бис (6-фтор-1- (2- (триметилсилил) этокси) метил) -1*H*-бензо [*d*] имидазол-5,2-диил) дипирролидин-1-карбоксилата (340 мг, 36 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли Selectfluor® (1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazонийбицикло [2,2,2]октан бис (тетрафторборат)) (258 мг, 0,73 ммоль), затем H<sub>2</sub>O (1 мл). Раствор перемешивали в течение 1 часа, разбавляли EtOAc, промывали H<sub>2</sub>O и насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.



ди-*трет*-бутил (2*S*,2'*S*)-2,2'-[ (1,4-диоксобутан-1,4-диил) бис (6-фтор-1- { [2- (триметилсилил) этокси] метил} -1*H*-бензимидазол-5,2-диил) ] дипирролидин-1-карбоксилат (ACD Name v12)

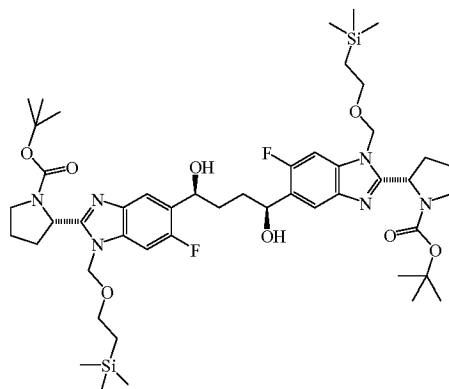
К раствору ди-*трет*-бутил (2*S*,2'*S*)-2,2'-{ [(2*E*)-1,4-диоксобут-2-ен-1,4-диил] бис (6-фтор-1- { [2- (триметилсилил) этокси] метил} -1*H*-бензимидазол-5,2-диил) } дипирролидин-1-карбоксилата (346 мг, 0,36 ммоль) в EtOAc (7 мл) добавляли платину (3%-я на углеводе) (71 мг, 0,36 ммоль) и раствор перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм. в течение 2 часов. Раствор фильтровали, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (0-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (269 мг, 0,28 ммоль, 78%).

#### Общий способ 22

Как описано в основном выше на схеме XIII, соединения

(82.2) могут быть преобразованы в соединения (84). Далее проиллюстрирован в общем способе 22А представительный синтез соединений (84), где D представляет собой 4-*трет*-бутилфенил, стереохимия спиртов на бутан-1,4-диильной группе у обоих является (*S*), и X<sub>13</sub> представляет собой 6-фтор. Циклизация для образования пирролидина может давать транс-пирролидин вместе с различными количествами *цис*-пирролидина. *Цис*-пирролидин может быть отделен после удаления защитных групп (см. общий способ 23) или после стадии, следующей после удаления защитных групп.

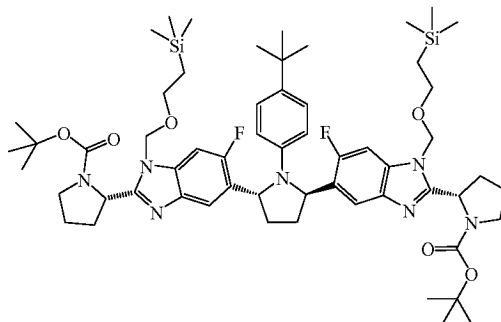
*Иллюстрация общего способа 22. Общий способ 22А*



ди-*трет*-бутил (*2S, 2'S*)-2,2'-[[(*1S, 4S*)-1,4-дигидроксибутан-1,4-диил]бис(6-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1*H*-бензимидазол-5,2-диил)]дипирролидин-1-карбоксилат (ACD Name v12)

К раствору (*R*)-(+)- $\alpha, \alpha$ -дифенил-2-пирролидинметанола (59,9 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (2,8 мл) добавляли триметилборат (0,034 мл, 0,31 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 90 минут. Раствор охлаждали до температуры 0°C и по частям добавляли *N, N*-диэтиланилинборан (0,4 мл, 2,2 ммоль) в течение 30 минут при перемешивании, продолжающемся при температуре 0°C. Указанный раствор добавляли с помощью канюли к раствору с температурой 0°C ди-*трет*-бутил (*2S, 2'S*)-2,2'-[(1,4-диоксобутан-1,4-диил)бис(6-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1*H*-бензимидазол-5,2-диил)]дипирролидин-1-карбоксилата (265 мг, 28 ммоль) в ТГФ (2,8 мл) и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Раствор охлаждали до 0°C, и добавляли CH<sub>3</sub>OH (0,09 мл, 2,2 ммоль), и раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в

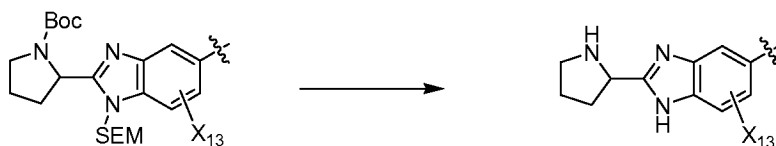
течение 2 часов. Добавляли 1*n* HCl и водный раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Очистку проводили флэш-хроматографией (0-3% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением указанного в заголовке соединения (248 мг, 0,26 ммоль, 93%).



ди-*трет*-бутил (2*S*, 2'*S*)-2, 2'-{ [(2*R*, 5*R*)-1-(4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил] бис (6-фтор-1-{ [2-(триметилсилил) этокси] метил} -1*H*-бензимидазол-5, 2-диил) } дипирролидин-1-карбоксилат (ACD Name v12)

К раствору ди-*трет*-бутил (2*S*, 2'*S*)-2, 2'-{ [(1*S*, 4*S*)-1, 4-дигидроксипутан-1, 4-диил] бис (6-фтор-1-{ [2-(триметилсилил) этокси] метил} -1*H*-бензимидазол-5, 2-диил) } дипирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 10 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) при температуре -20°C добавляли триэтиламин (0,044 мл, 0,31 ммоль), затем мезилхлорид (0,018 мл, 0,23 ммоль) и раствор перемешивали при температуре -20°C в течение 1 часа. Одной порцией добавляли 4-*трет*-бутиланилин (0,083 мл, 0,52 ммоль) и раствору давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи при перемешивании. Раствор разбавляли EtOAc, промывали 1*n* HCl, H<sub>2</sub>O и насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией (0-50% EtOAc/гексан) давала указанное в заголовке соединение (46 мг, 0,04 ммоль, 41%).

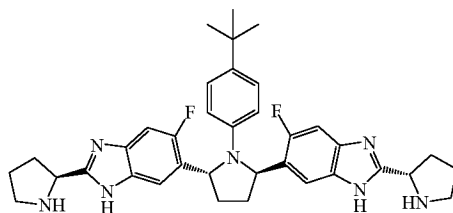
Общий способ 23. Способ удаления *вос*/удаления SEM





Одновременное удаление Вос и SEM защитных групп в соответствии с вышеуказанным может быть осуществлено с использованием стандартных условий, таких как обработка кислотой, такой как HCl, в растворителях, таких как диоксан или метанол или их смеси, при температуре от около комнатной температуры до около 60°C. Соединения, полученные после удаления защитных групп, могут быть смесью стереоизомеров, которые могут быть разделены обращенно-фазовой ВЭЖХ. Соединения после удаления защитных групп могут быть выделены либо в виде соли непосредственно из реакционной смеси или с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ, либо в виде свободного основания после нейтрализации, экстракции органическим растворителем и стандартным выделением.

*Иллюстрация общего способа 23. Общий способ 23А*



6, 6'-[(2R, 5R)-1-(4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил] бис {5-фтор-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12)

К раствору ди-*трет*-бутил (2S, 2'R)-2, 2'-{[(2R, 5R)-1-(4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил] бис (6-фтор-1-{[2-(триметилсилил) этокси] метил}-1*H*-бензимидазол-5, 2-диил)} дипирролидин-1-карбоксилата (44 мг, 0,04 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 4M HCl/диоксан (1 мл, 4,0 ммоль) и раствор перемешивали при температуре 50°C в течение 2 часов. Охлажденный раствор концентрировали и помещали в вакуум на 1 час с получением сырого указанного в заголовке соединения, которое использовали без очистки.

Следующие диамины:

- 4-бром-3-метилбензол-1, 2-диамин;
- 5-бром-3-фторбензол-1, 2-диамин;
- 4-бром-3-фторбензол-1, 2-диамин;
- 4-бром-3-хлорбензол-1, 2-диамин и
- 4-бром-5-фторбензол-1, 2-диамин

могут быть подвергнуты последовательности общих способов 20/20А, 21/21А, 22/22А, 23/23А с получением следующих соединений:

6, 6' - [1 - (4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил] бис {4-фтор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12);

6, 6' - [(2*R*, 5*R*)-1 - (4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил] бис {7-фтор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12);

6, 6' - [(2*R*, 5*S*)-1 - (4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил] бис {7-фтор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12);

6, 6' - [(2*R*, 5*R*)-1 - (4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил] бис {7-хлор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12);

6, 6' - [(2*R*, 5*S*)-1 - (4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил] бис {7-хлор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12);

6, 6' - [(2*R*, 5*R*)-1 - (4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил] бис {7-метил-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12);

6, 6' - [(2*R*, 5*S*)-1 - (4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил] бис {7-метил-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12);

6, 6' - { (2*R*, 5*R*)-1 - [3-фтор-4- (пиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2, 5-диил} бис {5-фтор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12);

6, 6' - { (2*R*, 5*R*)-1 - [3, 5-дифтор-4- (пиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2, 5-диил} бис {5-фтор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12) и

6, 6' - { (2*R*, 5*R*)-1 - [3, 5-дифтор-4- (4-фенилпиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2, 5-диил} бис {5-фтор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12).

### Примеры

Следующие соединения по примерам 1.1-1.8 могут быть получены, исходя из соответствующих перечисленных пирролидинов, следуя методам общего способа 8.1, общего способа 9С (никель

Ренея) и общего способа 10В.

*Пирролидины:*

(2*R*, 5*R*)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(4-феноксифенил) пирролидин;

1-(4-((2*R*, 5*R*)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) фенил) пиридин-2(1*H*)-он;

(2*R*, 5*R*)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(2, 5-дифтор-4-(трифторметил) фенил) пирролидин;

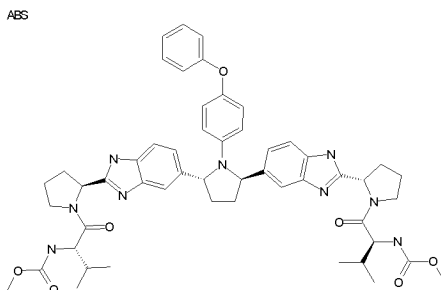
4-((2*R*, 5*R*)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2-фторпиридин;

1-(4-((2*R*, 5*R*)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил)-4, 4-дифторпиперидин;

1-(4-((2*R*, 5*R*)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил)-4-фторпиперидин;

(2*R*, 5*R*)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(4-(3-этилоксетан-3-ил) метокси) фенил) пирролидин и

(1*R*, 5*S*)-3-(4-((2*R*, 5*R*)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил)-3-азабицикло[3, 2, 0]гептан.

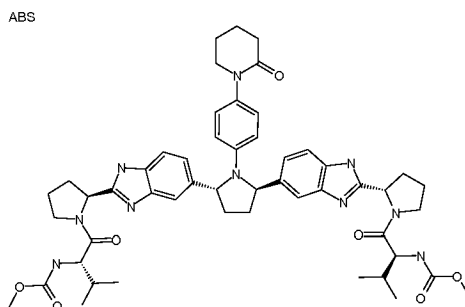


Пример 1.1

метил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*, 5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}-1-(4-феноксифенил) пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,78-0,91 (м, 12H), 1,70 (д, J=6,83 Гц, 2H), 1,86-1,96 (м, 2H), 1,99 (д, J=2,17 Гц, 4H), 2,15-2,25 (м, 4H), 2,55-2,61 (м, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т, J=8,40 Гц, 2H), 5,13 (т, J=7,26 Гц, 2H), 5,35-

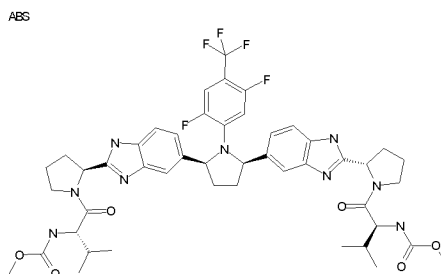
5,43 (м, 2H), 6,35 (д, J=9,11 Гц, 2H), 6,62-6,69 (м, 2H), 6,71 (д, J=8,02 Гц, 2H), 6,93 (т, J=7,43 Гц, 1H), 7,08 (т, J=9,43 Гц, 2H), 7,18-7,25 (м, 3H), 7,27-7,34 (м, 3H), 7,39 (д, J=8,13 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,02 Гц, 1H), 12,05 (д, J=12,04 Гц, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  924,4 (M+H)<sup>+</sup>.



### Пример 1.2

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-(5-{ (2R,5R)-5-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}-1-[4-(2-оксопиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил) пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,76-0,92 (м, 12H), 1,66-1,76 (м, 6H), 1,91 (дд, J=13,61, 7,54 Гц, 2H), 1,95-2,04 (м, 4H), 2,20 (дд, J=16,26, 3,80 Гц, 6H), 2,58-2,64 (м, 2H), 3,39-3,45 (м, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,02-4,09 (м, 2H), 5,09-5,19 (м, 2H), 5,35-5,43 (м, 2H), 6,29 (д, J=8,89 Гц, 2H), 6,79-6,78 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,13 Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,35 Гц, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,13 Гц, 1H), 12,04 (с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  929,5 (M+H)<sup>+</sup>.

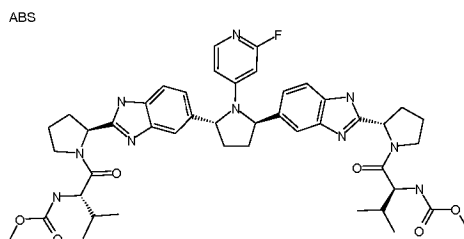


### Пример 1.3

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2S,5R)-1-[2,5-дифтор-4-(трифторметил) фенил]-5-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-

[ (метоксикарбонил) амино ]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

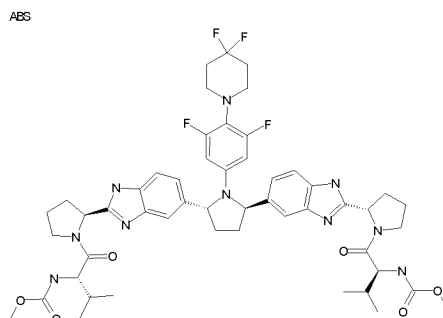
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,76-0,94 (м, 12H), 1,83-2,07 (м, 8H), 2,14-2,28 (м, 4H), 2,35-2,45 (м, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,75-3,94 (м, 4H), 4,07 (дд,  $J=8,19$ , 4,93 Гц, 2H), 5,19 (дд,  $J=31,50$ , 3,74 Гц, 4H), 6,48-6,61 (м, 1H), 7,29-7,35 (м, 5H), 7,49-7,46 (м, 1H), 7,49-7,56 (м, 2H), 7,58-7,65 (м, 1H), 12,12 (д,  $J=4,66$  Гц, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  936,24 (M+H) $^+$ .



#### Пример 1.4

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{ 5-[ (2*R*, 5*R*)-1-(2-фторпиридин-4-ил) -5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино ]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

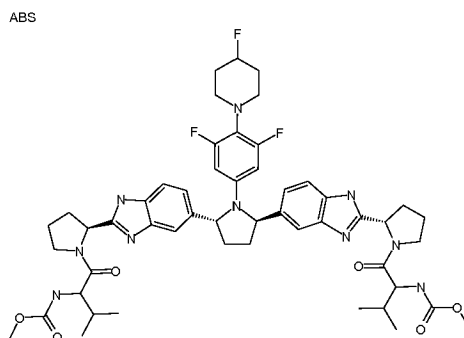
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,77-0,91 (м, 12H), 1,32 (тд,  $J=14,99$ , 7,43 Гц, 1H), 1,53 (дт,  $J=21,23$ , 6,63 Гц, 1H), 1,74 (дд,  $J=11,93$ , 6,07 Гц, 2H), 1,86-2,05 (м, 6H), 2,14-2,23 (м, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,77-3,86 (м, 4H), 4,05-4,10 (м, 2H), 5,11-5,18 (м, 2H), 5,45-5,59 (м, 2H), 5,79 (с, 1H), 6,18-6,23 (м, 1H), 7,03-7,13 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,29 (д,  $J=8,35$  Гц, 2H), 7,34 (д,  $J=1,52$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,35$  Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 2H), 12,11 (с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  851,3 (M+H) $^+$ .



## Пример 1.5

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

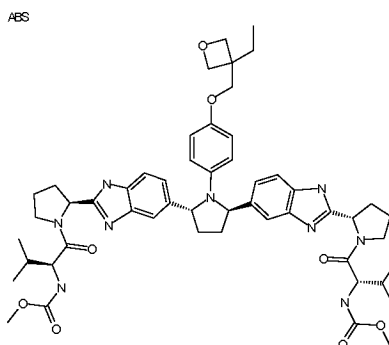
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,74-0,93 (м, 12H), 1,63-1,74 (м, 2H), 1,85-2,06 (м, 12H), 2,19 (дд, J=9,49, 5,37 Гц, 4H), 2,86-2,96 (м, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,76-3,86 (м, 4H), 4,07 (т, J=8,24 Гц, 2H), 5,09-5,20 (м, 2H), 5,33-5,42 (м, 2H), 5,92 (д, J=12,90 Гц, 2H), 7,07 (т, J=7,37 Гц, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,26-7,33 (м, 3H), 7,41 (д, J=8,13 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,13 Гц, 1H), 12,08 (д, J=12,90 Гц, 2H); MS (ESI+) *m/z* 987,5 (M+H)<sup>+</sup>.



## Пример 1.6

метил {1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фторпиперидин-1-ил) фенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

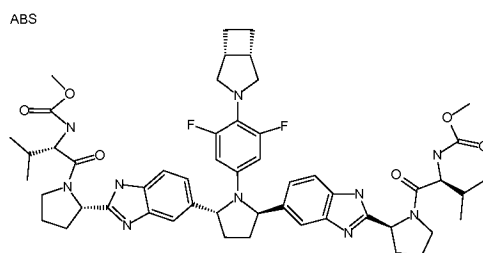
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,74-0,91 (м, 12H), 1,63-1,71 (м, 6H), 1,76-1,97 (м, 4H), 1,98-2,07 (м, 4H), 2,14-2,23 (м, 4H), 2,71-2,78 (м, 2H), 2,90-3,00 (м, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т, J=8,73 Гц, 2H), 4,58-4,78 (м, 1H), 5,11-5,18 (м, 2H), 5,33-5,43 (м, 2H), 5,90 (д, J=12,69 Гц, 2H), 7,07 (т, J=7,37 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,26-7,32 (м, 3H), 7,41 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,24 Гц, 1H), 12,07 (д, J=16,48 Гц, 2H); MS (ESI+) *m/z* 969,5 (M+H)<sup>+</sup>.



Пример 1.7

метил { (2*S*)-1- [ (2*S*)-2- {5- [ (2*R*, 5*R*)-1- {4- [ (3-этилоксетан-3-ил) метокси] фенил }-5- {2- [ (2*S*)-1- { (2*S*)-2- [ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,26-11,98 (м, 2H), 7,44 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,37 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,33-7,18 (м, 4H), 7,05 (т,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,62-6,53 (м, 2H), 6,26 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 5,49-5,30 (м, 2H), 5,17-5,08 (м, 2H), 4,29 (д,  $J=5,7$  Гц, 2H), 4,22 (д,  $J=5,8$  Гц, 2H), 4,06 (т,  $J=8,3$  Гц, 2H), 3,86-3,75 (м, 6H), 3,53 (с, 6H), 2,54 (с, 2H), 2,24-2,12 (м, 4H), 2,06-1,83 (м, 6H), 1,75-1,62 (м, 4H), 0,91-0,74 (м, 15H); MS (ESI+)  $m/z$  946,5 (M+H) $^+$ .



Пример 1.8

метил { (2*S*)-1- [ (2*S*)-2- {5- [ (2*R*, 5*R*)-1- {4- [ (1*R*, 5*S*)-3-азабицикло [3, 2, 0] гепт-3-ил]-3, 5-дифторфенил }-5- {2- [ (2*S*)-1- { (2*S*)-2- [ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,82 (с, 12H), 1,61 (с, 3H), 1,71 (д, 2H), 1,97 (м, 9H), 2,20 (с, 2H), 2,74-2,78 (м,

2H), 2,85 (с, 5H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (с, 3H), 4,06 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 5,38 (с, 2H), 5,91 (с, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,37 (м, 6H), 7,63 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 12,05 (с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  963,5 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  961,4 (M-H)<sup>-</sup>.

Следующие соединения по примерам 2.1-2.17 могут быть получены, исходя из соответствующих перечисленных пирролидинов, следуя методам общего способа 8.1, общего способа 9D (PtO<sub>2</sub>) и общего способа 10B.

*Пирролидины:*

2-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)фенил)оксазол;

(2R,5R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин;

(2R,5R)-1-(4-(1,3-диоксан-5-илокси)фенил)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин;

(2R,5R)-1-(4-(1,3-диоксолан-4-ил)метокси)фенил)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин;

(2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(4-(3-этилоксетан-3-ил)метокси)-3,5-дифторфенил)пирролидин;

1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,3,5,6-тетрафторфенил)пиперидин;

(2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пирролидин (получен путем mCPBA окисления (2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(3-фтор-4-(метилтио)фенил)пирролидина);

4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-N-трет-бутил-2-фторанилин;

1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-метилпиперидин;

1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-(3-фенилпропил)пиперидин;

8-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-8-азаспиро[4,5]декан;

1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-(нафталин-2-ил)пиперидин;

2-(1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-



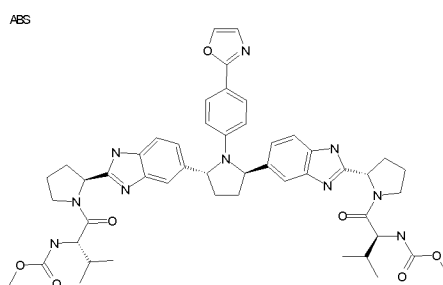
ил) -2, 6-дифторфенил) пиперидин-4-ил) пиридин;

1-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-(4-(триметилсилил) фенил) пиперидин;

1-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-(нафталин-1-ил) пиперидин;

1-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -3, 5-диметилпиперидин; и

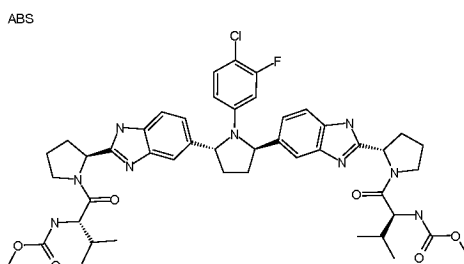
1-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-(4-(трифторметил) фенил) пиперазин.



#### Пример 2.1

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-(5-{ (2R, 5R)-5-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}-1-[4-(1,3-оксазол-2-ил) фенил] пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил) пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

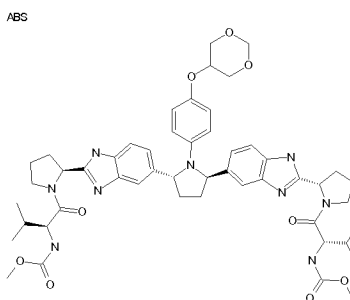
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,74-0,91 (м, 12H), 1,70-1,79 (м, 2H), 1,89 (ддд,  $J=14,20, 7,05, 6,94$  Гц, 2H), 1,95-2,04 (м, 4H), 2,13-2,23 (м, 4H), 2,55-2,61 (м, 2H), 3,53 (с, 6H), 3,77-3,84 (м, 4H), 4,05 (т,  $J=8,67$  Гц, 2H), 5,09-5,18 (м, 2H), 5,46-5,54 (м, 2H), 6,45 (д,  $J=8,89$  Гц, 2H), 7,08 (т,  $J=7,75$  Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,28 (д,  $J=8,24$  Гц, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,39 (д,  $J=8,13$  Гц, 1H), 7,45-7,56 (м, 3H), 7,94 (с, 1H), 12,06 (с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  899,4 (M+H) $^+$ .



## Пример 2.2

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

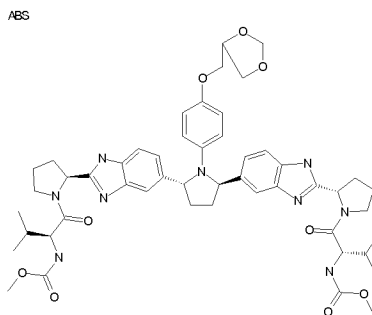
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,77-0,90 (м, 12H), 1,66-1,78 (м, 2H), 1,88-1,95 (м, 2H), 1,96-2,06 (м, 4H), 2,15-2,24 (м, 4H), 2,54-2,60 (м, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,79-3,86 (м, 4H), 4,06 (т, J=8,46 Гц, 2H), 5,19-5,18 (м, 2H), 5,37-5,45 (м, 2H), 6,16 (дд, J=9,49, 2,01 Гц, 1H), 6,22 (дд, J=13,55, 2,06 Гц, 1H), 7,00-7,11 (м, 3H), 7,22 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,57 Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,13 Гц, 1H), 12,07 (д, J=2,93 Гц, 2H); MS (APCI+) *m/z* 884 (M+H)<sup>+</sup>.



## Пример 2.3

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[4-(1,3-диоксан-5-илокси)фенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

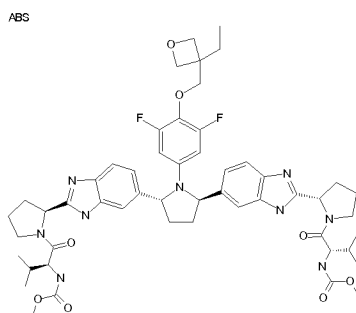
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 12,28-11,98 (м, 2H), 7,45 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 3H), 7,21 (с, 1H), 7,12-7,01 (м, 2H), 6,62-6,51 (м, 2H), 6,24 (д, J=8,9 Гц, 2H), 5,49-5,27 (м, 2H), 5,18-5,09 (м, 2H), 4,72 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,67 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,06 (т, J=8,4 Гц, 2H), 4,01-3,75 (м, 7H), 3,68-3,58 (м, 2H), 3,52 (д, J=15,9 Гц, 6H), 2,28-1,83 (м, 12H), 1,74-1,62 (м, 2H), 0,93-0,73 (м, 12H); MS (ESI+) *m/z* 934,5 (M+H)<sup>+</sup>.



## Пример 2.4

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[4-(1,3-диоксолан-4-илметокси) фенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 12,27-11,95 (м, 2H), 7,43 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 3H), 7,19 (с, 1H), 7,03 (т,  $J=7,4$  Гц, 2H), 6,59-6,47 (м, 2H), 6,23 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 5,39-5,27 (м, 2H), 5,16-5,04 (м, 2H), 4,83 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,22-4,12 (м, 1H), 4,04 (т,  $J=8,3$  Гц, 2H), 3,88 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,83-3,67 (м, 6H), 3,57-3,47 (м, 7H), 2,29-1,80 (м, 12H), 1,74-1,60 (м, 2H), 0,93-0,71 (м, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  934,4 (M+H) $^+$ .

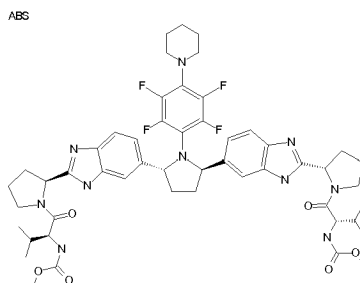


## Пример 2.5

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{6-[ (2*R*,5*R*)-1-{4-[ (3-этилоксетан-3-ил) метокси]-3,5-дифторфенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,30-12,02 (м, 2H), 7,47 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,34-7,16 (м, 4H), 7,06

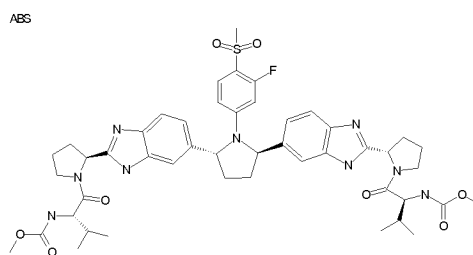
(т,  $J=7,0$  Гц, 2H), 5,98 (д,  $J=12,3$  Гц, 2H), 5,46-5,30 (м, 2H), 5,24-5,05 (м, 2H), 4,29 (д,  $J=5,5$  Гц, 2H), 4,21 (д,  $J=5,8$  Гц, 2H), 4,05 (т,  $J=8,2$  Гц, 2H), 3,99-3,72 (м, 6H), 3,52 (с, 6H), 2,27-1,81 (м, 12H), 1,73-1,60 (м, 4H), 0,91-0,69 (м, 15H); MS (ESI+)  $m/z$  982,4 (M+H)<sup>+</sup>.



### Пример 2.6

метил {(2S)-1-[(2S)-2-(6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил}-1-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12,10 (дд,  $J=58,0, 37,7$  Гц, 2H), 7,52-7,21 (м, 6H), 7,07 (т,  $J=8,1$  Гц, 2H), 5,52-5,29 (м, 2H), 5,17-5,03 (м, 2H), 4,12-3,93 (м, 2H), 3,88-3,66 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 2,87-2,71 (м, 4H), 2,27-1,76 (м, 14H), 1,59-1,32 (м, 6H), 0,93-0,70 (м, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  987,3 (M+H)<sup>+</sup>.

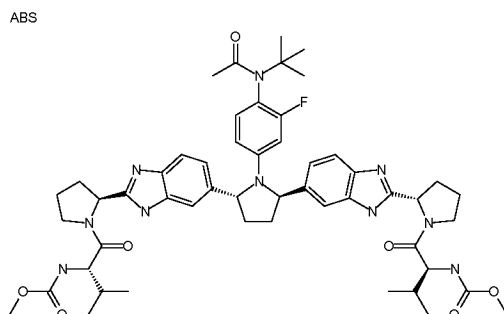


### Пример 2.7

метил {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 0,81-0,97 (м, 12H), 1,30 (с, 2H), 1,82 (д,  $J=4,2$  Гц, 2H), 1,99-2,35 (м, 12H), 3,60 (с,

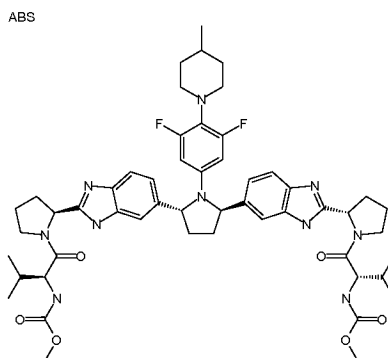
6H), 3,88 (с, 3H), 4,13 (т,  $J=8,3$  Гц, 2H), 5,20 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 5,62 (с, 2H), 6,26-6,40 (м,  $J=9,5$  Гц, 2H), 7,15 (д,  $J=7,0$  Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,32-7,45 (м, 4H), 7,49 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 12,16 (с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  928,4 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  926,3 (M-H)<sup>-</sup>.



### Пример 2.8

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-{4-[ацетил (трет-бутил) амино]-3-фторфенил}-5-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

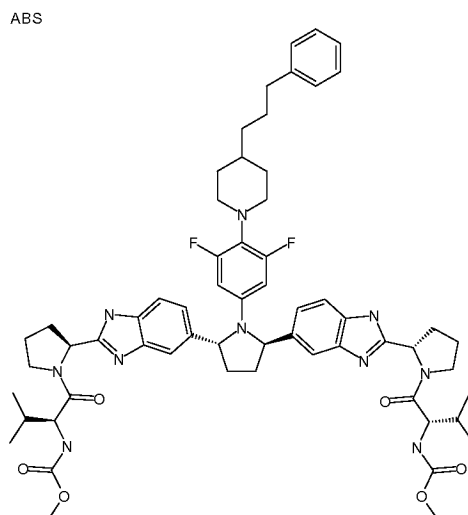
Исходя из 4-((2R,5R)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-N-трет-бутил-2-фторанилина, начальным продуктом последовательности, приведенной выше, был метил { (2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-[4-(трет-бутиламино)-3-фторфенил]-5-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат (ACD Name v12). N-ацетильную группу вводили путем взаимодействия со смесью уксусный ангидрид/пиридин с получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,73-0,90 (м, 12H), 1,13 (д,  $J=5,20$  Гц, 9H), 1,37-1,44 (м, 4H), 1,62-1,72 (м, 2H), 1,92-2,02 (м, 9H), 2,19-2,26 (м, 5H), 2,51-2,58 (м, 2H), 3,52 (с, 6H), 3,73-3,85 (м, 4H), 3,98-4,12 (м, 2H), 5,09-5,17 (м, 2H), 5,36-5,48 (м, 3H), 6,08-6,18 (м, 3H), 6,74-6,87 (м, 1H), 7,08 (дд,  $J=13,72, 8,29$  Гц, 3H), 7,20 (с, 1H), 7,24-7,31 (м, 4H), 7,40 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J=8,13$  Гц, 1H), 12,01 (с, 1H), 12,17 (с, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  964 (M+H)<sup>+</sup>.



## Пример 2.9

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{6-[ (2*R*, 5*R*)-1-[3, 5-дифтор-4-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,75-0,90 (м, 12H), 1,05-1,18 (м, 2H), 1,24-1,37 (м, 2H), 1,45-1,54 (м, 2H), 1,62-1,73 (м, 2H), 1,84-2,05 (м, 7H), 2,12-2,25 (м, 5H), 2,69-2,81 (м, 4H), 3,52 (с, 6H), 3,77-3,86 (м, 4H), 4,05 (т,  $J=8,35$  Гц, 2H), 5,10-5,18 (м, 2H), 5,35 (кв,  $J=7,34$  Гц, 2H), 5,87 (д,  $J=12,69$  Гц, 2H), 7,02-7,10 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,24-7,32 (м, 3H), 7,39 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=8,13$  Гц, 1H), 12,06 (д,  $J=20,93$  Гц, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  966 (M+H) $^+$ .

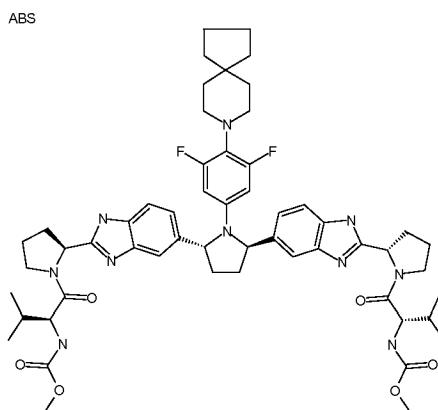


## Пример 2.10

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-{3, 5-дифтор-4-[4-(3-фенилпропил)пиперидин-1-ил]фенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-

[ (метоксикарбонил) амино ]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,72-0,95 (м, 12H), 1,00-1,31 (м, 9H), 1,46-1,59 (м, 4H), 1,61-1,79 (м, 2H), 1,83-2,08 (м, 6H), 2,11-2,27 (м, 4H), 2,77 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т, J=8,46 Гц, 2H), 5,08-5,19 (м, 2H), 5,28-5,46 (м, 2H), 5,88 (д, J=12,79 Гц, 2H), 7,01-7,10 (м, 2H), 7,10-7,33 (м, 9H), 7,40 (д, J=8,13 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,13 Гц, 1H), 11,71-12,51 (м, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1069 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 1067 (M-H)<sup>-</sup>.

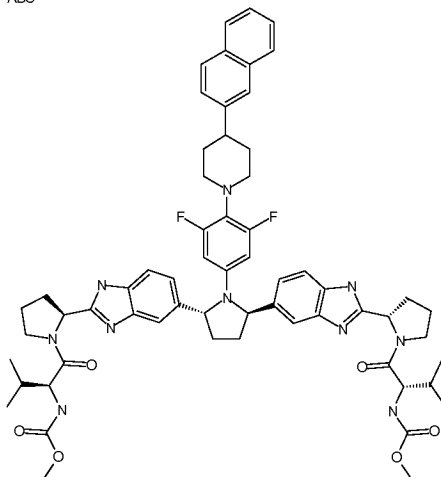


### Пример 2.11

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[4-(8-азаспиро[4,5]дец-8-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино ]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,73-0,93 (м, 12H), 1,29-1,43 (м, 9H), 1,52 (т, J=6,83 Гц, 5H), 1,68 (с, 2H), 1,81-2,08 (м, 6H), 2,10-2,26 (м, 4H), 2,75 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т, J=8,40 Гц, 2H), 5,09-5,19 (м, 2H), 5,29-5,46 (м, 2H), 5,88 (д, J=12,58 Гц, 2H), 7,03-7,11 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,25-7,33 (м, 3H), 7,40 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,24 Гц, 1H), 11,63-12,57 (м, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1005 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 1003 (M-H)<sup>-</sup>.

ABS

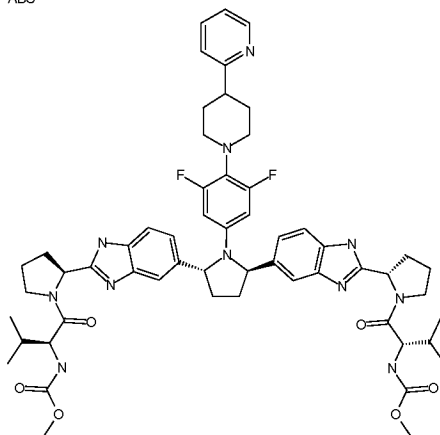


## Пример 2.12

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-{3, 5-дифтор-4-[4-(2-нафтил) пиперидин-1-ил] фенил}-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,76-0,91 (м, 12H), 1,24 (д,  $J=2,28$  Гц, 2H), 1,63-2,08 (м, 12H), 2,20 (с, 4H), 2,86-3,19 (м, 5H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т,  $J=8,29$  Гц, 2H), 5,10-5,22 (м, 2H), 5,32-5,48 (м, 2H), 5,93 (д,  $J=12,90$  Гц, 2H), 7,03-7,16 (м, 2H), 7,19-7,36 (м, 4H), 7,39-7,55 (м, 5H), 7,69-7,89 (м, 4H), 11,71-12,63 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1077 (M+H) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  1075 (M-H) $^-$ .

ABS



## Пример 2.13

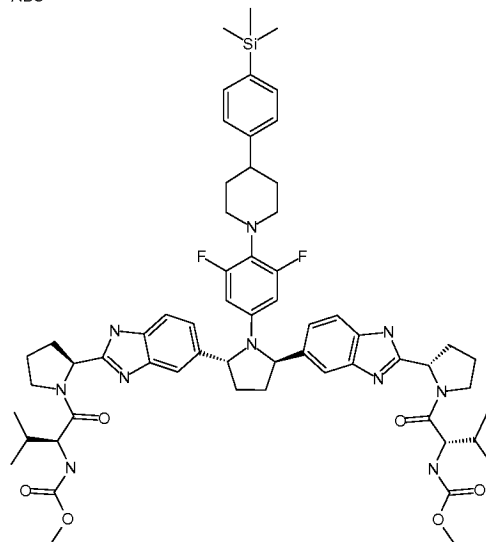
метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-{3, 5-дифтор-4-[4-(пиридин-2-ил) пиперидин-1-ил] фенил}-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-



[ (метоксикарбонил) амино ] -3-метилбутаноил } пирролидин-2-ил ] -1*H*-бензимидазол-5-ил } пирролидин-2-ил ] -1*H*-бензимидазол-2-ил } пирролидин-1-ил ] -3-метил-1-оксобутан-2-ил } карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,71-1,02 (м, 12H), 1,62-1,83 (м, 6H), 1,81-2,08 (м, 7H), 2,10-2,29 (м, 4H), 2,47-2,63 (м, 2H), 2,81-3,07 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т,  $J=8,89$  Гц, 2H), 5,10-5,21 (м, 2H), 5,31-5,47 (м, 2H), 5,91 (д,  $J=12,69$  Гц, 2H), 7,04-7,13 (м, 2H), 7,14-7,20 (м, 1H), 7,20-7,34 (м, 5H), 7,41 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=8,35$  Гц, 1H), 7,62-7,72 (м, 1H), 8,45 (д,  $J=4,55$  Гц, 1H), 11,74-12,57 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1028 (M+H) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  1026 (M-H) $^-$ .

ABS

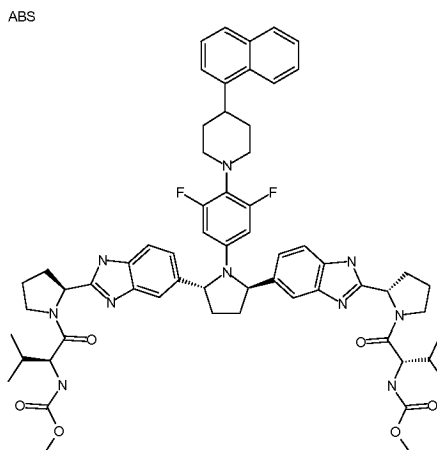


#### Пример 2.14

метил { (2*S*)-1- [ (2*S*)-2- { 5- [ (2*R*, 5*R*)-1- (3, 5-дифтор-4- { 4- [ 4- (триметилсилил) фенил ] пиперидин-1-ил } фенил) -5- { 2- [ (2*S*)-1- { (2*S*)-2- [ (метоксикарбонил) амино ] -3-метилбутаноил } пирролидин-2-ил ] -1*H*-бензимидазол-5-ил } пирролидин-2-ил ] -1*H*-бензимидазол-2-ил } пирролидин-1-ил ] -3-метил-1-оксобутан-2-ил } карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,20 (с, 9H), 0,74-0,94 (м, 12H), 1,59-1,75 (м, 6H), 1,83-2,09 (м, 7H), 2,13-2,29 (м, 4H), 2,44-2,59 (м, 2H), 2,84-3,15 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т,  $J=8,46$  Гц, 2H), 5,15 (д,  $J=3,04$  Гц, 2H), 5,31-5,47 (м, 2H), 5,92 (д,  $J=12,79$  Гц, 2H), 7,04-7,14 (м, 2H), 7,21 (д,  $J=7,92$  Гц, 3H), 7,27-7,37 (м, 3H), 7,37-7,45 (м, 3H), 7,50 (д,  $J=8,02$  Гц, 1H), 12,10 (д,  $J=17,57$  Гц, 2H); MS (ESI+)

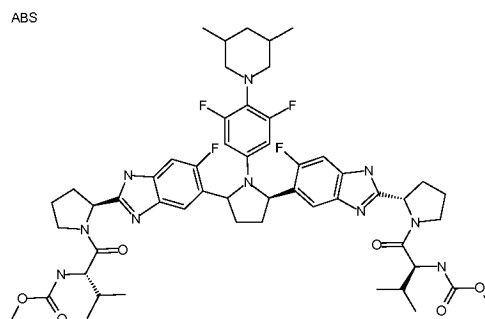
$m/z$  1099 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  1097 (M-H)<sup>-</sup>.



Пример 2.15

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-{3, 5-дифтор-4-[4-(1-нафтил) пиперидин-1-ил] фенил}-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,74-0,94 (м, 12H), 1,64-2,05 (м, 12H), 2,13-2,29 (м, 3H), 2,45-2,62 (м, 2H), 2,90-3,01 (м, J=11,06 Гц, 2H), 3,08-3,25 (м, 2H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т, J=8,29 Гц, 2H), 5,08-5,23 (м, 2H), 5,32-5,52 (м, 2H), 5,94 (д, J=12,69 Гц, 2H), 7,04-7,17 (м, 2H), 7,20-7,37 (м, 4H), 7,38-7,59 (м, 6H), 7,75 (д, J=8,35 Гц, 1H), 7,86-7,95 (м, 1H), 8,14 (д, J=8,24 Гц, 1H), 11,61-12,69 (м, 2H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  1077 (M+H)<sup>+</sup>; (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  1075 (M-H)<sup>-</sup>.



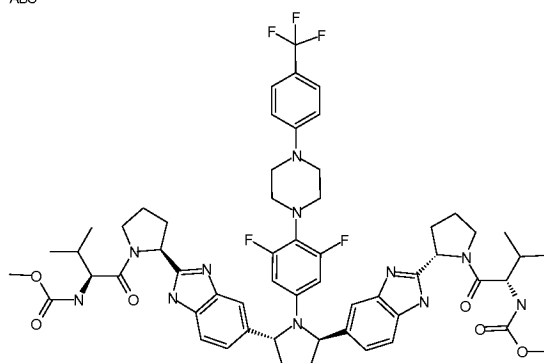
Пример 2.16

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (5*R*)-1-[4-(3, 5-диметилпиперидин-1-ил)-3, 5-дифторфенил]-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-

бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,64-0,94 (м, 18H) 1,56-1,73 (м, 4H) 1,75-1,93 (м, 6H) 1,95-2,06 (м, 6H) 2,12-2,26 (м, 4H) 2,69-2,79 (м, 1H) 3,20-3,29 (м, 1H) 3,53 (с, 6H) 3,74-3,89 (м, 4H) 3,97-4,10 (м, 2H) 5,05-5,19 (м, 2H) 5,48-5,62 (м, 2H) 5,87 (дд, J=11,49, 7,92 Гц, 2H) 7,02 (дд, J=3,90, 1,95 Гц, 1H) 7,12 (д, J=6,83 Гц, 1H) 7,26-7,37 (м, 3H) 7,40 (дд, J=11,11, 6,02 Гц, 1H) 12,08-12,16 (м, 1H) 12,23-12,31 (м, 1H); MS (APCI+) *m/z* 1016 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS



#### Пример 2.17

метил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-{4-[4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}фенил)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,69-0,96 (м, 14H) 1,19-1,29 (м, 2H) 1,69 (м, 2H) 1,99 (м, 4H) 2,20 (м, 2H) 2,99 (м, 6H) 3,22-3,26 (м, 6H) 3,54 (с, 6H) 3,82 (м, 6H) 5,15 (м, 2H) 5,39 (м, 2H) 5,95 (м, 2H) 7,03 (д, J=8,78 Гц, 2H) 7,22 (м, 2H) 7,24-7,36 (м, 2H) 7,40-7,56 (м, 4H) 12,06 (с, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1096,4, (ESI-) *m/z* 1094,3.

Следующие соединения по примерам 3.1-3.51 могут быть получены, исходя из соответствующих перечисленных промежуточных соединений, следуя методам общих способов 12/12А.

#### Промежуточные амины:

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(пиридин-2-ил)фенил)пирролидин-2,5-

диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-хлор-4-

(трифторметокси)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-хлорфенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(бифенил-4-ил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((2S,4S)-4-метоксипирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((2S,4S)-4-метоксипирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((S)-5,5-диметилпирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-циклопропил-2-фторфенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-фтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-

ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3-фтор-4- (4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((3S) -2-азабицикло [2, 2, 1] гептан-3-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S) -индолин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (4-трет-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S) -4-метиленипирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S, S, S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((2S, 3aS, 6aS) -октагидроциклопента [b] пиррол-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S, S, S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((2S, 3aS, 6aS) -октагидроциклопента [b] пиррол-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S) -пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

6, 6' - { ((2R, 5R) -1- [3, 5-дифтор-4- (пиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2, 5-диил) бис {5-фтор-2- ((2S) -пирролидин-2-ил) -1H-бензимидазол} (ACD Name v12) ;

(S, S, S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((2S, 3aS, 6aS) -октагидроциклопента [b] пиррол-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (4- (4-фторфенил) пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S) -пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (4- (3-(триметилсилил) фенил) пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-

диил) бис (2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (4- (4- (3, 4-дифторфенил) пиперидин-1-ил) -3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (4- (4- (3, 5-дифторфенил) пиперидин-1-ил) -3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2S, 5R) -1- (2- (4-фенилпиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2S, 5R) -1- (2- (пиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (4- (4- (2, 6-дифторфенил) пиперазин-1-ил) -3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2S, 5S) -1- (4- (4- (2, 6-дифторфенил) пиперазин-1-ил) -3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) и

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (4- (4-фторфенил) пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) .

*Промежуточные кислоты:*

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

(S) -2- (метоксикарбониламино) -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) уксусная кислота ;

(S) -2-циклогексил-2- (метоксикарбониламино) уксусная кислота ;

(S) -2-циклопентил-2- (метоксикарбониламино) уксусная кислота ;

(S) -2- (метоксикарбониламино) -3, 3-диметилбутановая кислота ;

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

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

(S) -2- (метоксикарбониламино) -2- ((R) -тетрагидрофуран-3-

ил) уксусная кислота;

(S)-2-(метоксикарбониламино)-2-((S)-тетрагидрофуран-3-

ил) уксусная кислота;

(S)-2-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-

(метоксикарбониламино) уксусная кислота;

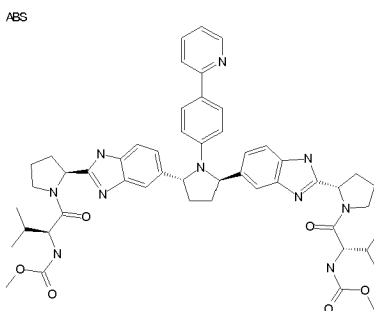
2-(трет-бутоксикарбониламино) уксусная кислота;

2-(метоксикарбониламино)-3-метилбут-2-еновая кислота;

(S)-тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота;

(S)-3-этил-2-(метоксикарбониламино) пентановая кислота и

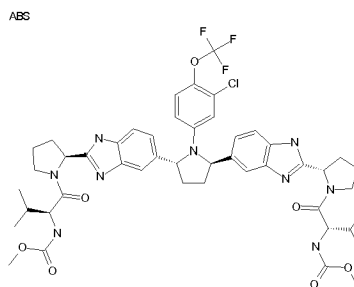
(S)-2-(этоксикарбониламино)-3-метилбутановая кислота.



### Пример 3.1

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-(5-{ (2R,5R)-5-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}-1-[4-(пиридин-2-ил) фенил] пирролидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-ил) пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

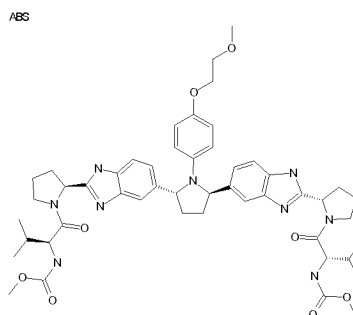
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 12,28-11,98 (м, 2H), 8,42 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,79-7,56 (м, 4H), 7,46 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,30-7,20 (м, 3H), 7,16-7,02 (м, 3H), 6,42 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 5,56-5,42 (м, 2H), 5,18-5,06 (м, 2H), 4,03 (т,  $J=9,3$  Гц, 2H), 3,88-3,73 (м, 4H), 3,52 (с, 6H), 2,25-1,62 (м, 14H), 0,92-0,67 (м, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  909,5 (M+H) $^+$ .



## Пример 3.2

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[3-хлор-4-(трифторметокси) фенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 12,31-12,01 (м, 2H), 7,48 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,34-7,17 (м, 4H), 7,15-6,99 (м, 3H), 6,44 (с, 1H), 6,30 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 5,55-5,37 (м, 2H), 5,19-5,04 (м, 2H), 4,04 (т,  $J=7,8$  Гц, 2H), 3,89-3,73 (м, 4H), 3,52 (с, 6H), 2,28-1,79 (м, 12H), 1,77-1,59 (м, 2H), 0,92-0,64 (м, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  950,4 (M+H) $^+$ .



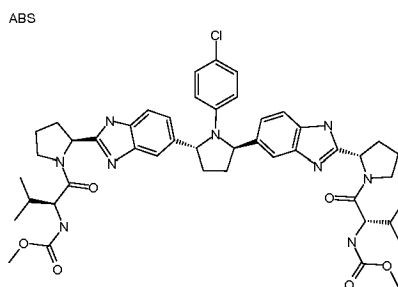
## Пример 3.3

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-(5-{ (2*R*,5*R*)-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}-1-[4-(2-метоксиэтокси) фенил] пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил) пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 12,27-11,97 (м, 2H), 7,44 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 3H), 7,20 (с, 1H), 7,12-7,00 (м, 2H), 6,58-6,47 (м, 2H), 6,24 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 5,49-5,27 (м, 2H), 5,19-5,08 (м, 2H), 4,06 (т,  $J=8,3$  Гц, 2H), 3,88-3,76 (м, 6H), 3,54 (с, 6H), 3,51-3,45 (м,



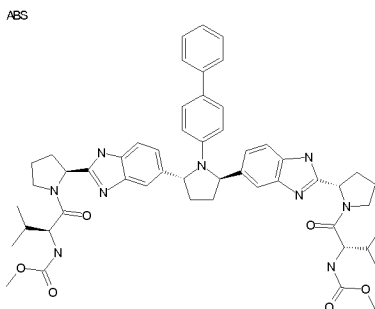
2H), 3,21 (с, 3H), 2,26-1,83 (м, 12H), 1,75-1,64 (м, 2H), 0,93-0,74 (м, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  906,4 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 3.4

метил { (2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-хлорфенил)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 12,05 (с, 2H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 3H), 7,19 (с, 1H), 7,03 (т, J=8,2 Гц, 2H), 6,94-6,83 (м, 2H), 6,29 (д, J=9,1 Гц, 2H), 5,42-5,32 (м, 2H), 5,16-5,04 (м, 2H), 4,04 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,85-3,75 (м, 4H), 3,51 (с, 6H), 2,25-1,58 (м, 14H), 0,90-0,73 (м, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  866,4 (M+H)<sup>+</sup>.



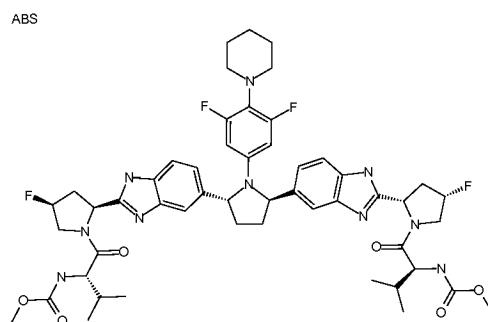
#### Пример 3.5

метил { (2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(бифенил-4-ил)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,11-11,66 (м, 2H), 7,47 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,43-7,33 (м, 4H), 7,32-7,19 (м, 7H), 7,17-7,06 (м, 3H), 6,43 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,52-5,41 (м, 2H), 5,18-5,09



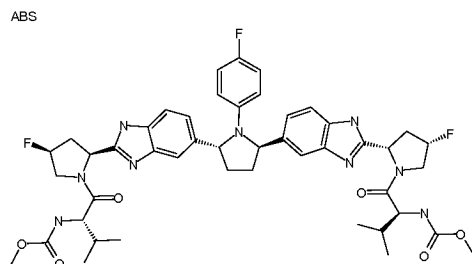
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,76-0,87 (м, 12H), 1,35-1,40 (м, 2H), 1,45 (с, 4H), 1,66-1,72 (м, 2H), 1,95 (дд,  $J=13,28$ , 7,17 Гц, 2H), 2,14 (тд,  $J=12,32$ , 5,87 Гц, 2H), 2,41-2,46 (м, 2H), 2,76 (с, 4H), 3,03-3,18 (м, 2H), 3,25 (д,  $J=3,66$  Гц, 6H), 3,54 (с, 6H), 3,64 (тд,  $J=11,14$ , 5,65 Гц, 2H), 4,05-4,13 (м, 4H), 4,19-4,27 (м, 2H), 5,10-5,16 (м, 2H), 5,31-5,39 (м, 2H), 5,88 (д,  $J=12,66$  Гц, 2H), 7,06 (т,  $J=8,47$  Гц, 2H), 7,21-7,31 (м, 4H), 7,41 (д,  $J=8,09$  Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J=8,39$ , 1,83 Гц, 1H), 11,81-11,91 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1011,6 (M+H) $^+$ .



### Пример 3.8

метил {(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S,4S)-4-фтор-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-4-фторпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

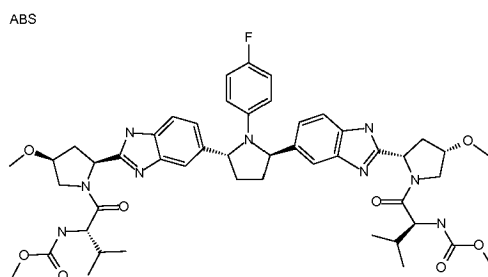
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,80-0,99 (м, 12H), 1,38 (д,  $J=4,73$  Гц, 2H), 1,45 (с, 4H), 1,64-1,74 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,37-2,45 (м, 2H), 2,76 (с, 4H), 3,08-3,19 (м, 2H), 3,55 (с, 6H), 3,99-4,26 (м, 6H), 5,30-5,39 (м, 4H), 5,47 (д,  $J=53,41$  Гц, 4H), 5,89 (д,  $J=12,66$  Гц, 2H), 7,02-7,11 (м, 2H), 7,27 (д,  $J=25,02$  Гц, 2H), 7,41 (д,  $J=8,09$  Гц, 3H), 7,47 (д,  $J=7,93$  Гц, 1H), 11,85 (д,  $J=31,74$  Гц, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  987,5 (M+H) $^+$ .



## Пример 3.9

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*, 4*S*)-4-фтор-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-5-{2-[ (2*S*, 4*S*)-4-фтор-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}-1-(4-фторфенил) пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

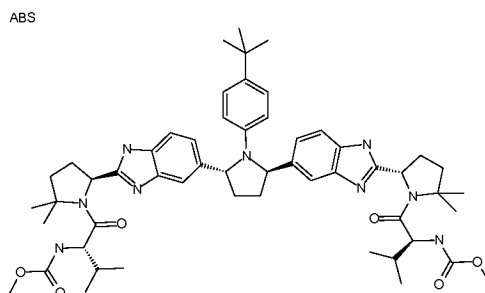
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,82-0,98 (м, 12H), 1,68-1,77 (м, 2H), 1,91-2,09 (м, 4H), 2,36-2,44 (м, 2H), 2,59-2,66 (м, 2H), 3,52-3,57 (м, 6H), 3,72-3,98 (м, 2H), 4,07-4,18 (м, 4H), 5,19 (т, J=8,08 Гц, 1H), 5,31-5,44 (м, 4H), 5,48-5,57 (м, 1H), 6,24-6,31 (м, 2H), 6,70-6,78 (м, 2H), 7,02-7,12 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,24-7,34 (м, 2H), 7,39 (т, J=7,92 Гц, 2H), 7,47 (дд, J=20,38, 8,35 Гц, 1H), 11,78-12,06 (м, 2H); MS (ESI+) *m/z* 886,4 (M+H)<sup>+</sup>.



## Пример 3.10

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*, 4*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-(4-фторфенил)-5-{2-[ (2*S*, 4*S*)-4-метокси-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}-4-метоксипирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

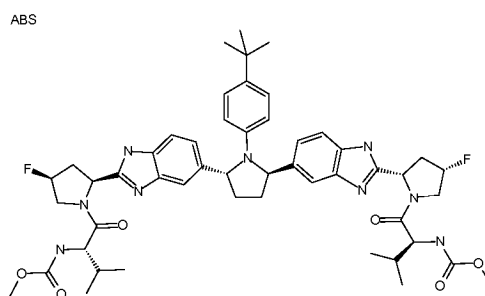
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,77-0,90 (м, 12H), 1,66-1,76 (м, 2H), 1,88-2,01 (м, 2H), 2,06-2,19 (м, 2H), 2,54-2,62 (м, 2H), 3,25 (д, J=5,86 Гц, 6H), 3,54 (с, 6H), 3,59-3,72 (м, 2H), 3,97-4,14 (м, 6H), 4,16-4,30 (м, 2H), 5,05-5,19 (м, 2H), 5,36 (д, J=3,25 Гц, 2H), 6,28 (дд, J=7,26, 4,34 Гц, 2H), 6,69-6,79 (м, 2H), 7,04 (д, J=8,57 Гц, 2H), 7,22-7,33 (м, 4H), 7,38 (д, J=8,02 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,24 Гц, 1H), 11,81 (с, 2H); MS (ESI+) *m/z* 910,4 (M+H)<sup>+</sup>.



### Пример 3.11

метил {(2*S*)-1-[ (5*S*)-5-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил}-5,5-диметилпирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,81 (д, J=6,61 Гц, 6H), 0,89 (д, J=6,72 Гц, 6H), 1,07 (с, 9H), 1,38 (с, 6H), 1,62 (с, 6H), 1,68-1,77 (м, 4H), 1,82 (с, 2H), 1,94 (дд, J=13,61, 6,78 Гц, 2H), 2,10-2,18 (м, 2H), 2,27 (дд, J=4,12, 2,60 Гц, 2H), 3,15 (д, J=3,36 Гц, 6H), 3,96-4,03 (м, 2H), 5,30-5,43 (м, 6H), 6,24-6,31 (м, 2H), 6,70 (т, J=6,67 Гц, 2H), 6,84-6,91 (м, 2H), 7,05-7,13 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,36 (д, J=1,08 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,59 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,78 Гц, 1H), 12,16 (д, J=29,28 Гц, 2H); MS (ESI+) *m/z* 944,5 (M+H)<sup>+</sup>.

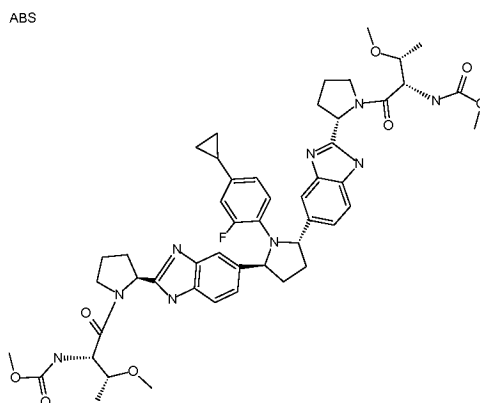


### Пример 3.12

метил {(2*S*)-1-[ (2*S*, 4*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)-5-{2-[ (2*S*, 4*S*)-4-фтор-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}-4-фторпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,79-0,97 (м, 12H), 1,07 (с, 9H), 1,66-1,75 (м, 2H), 1,99-2,08 (м, 2H), 2,40 (дд,

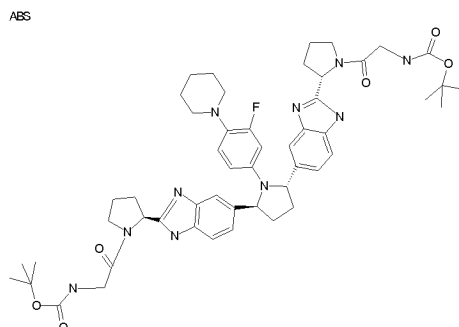
$J=17,02, 3,04$  Гц, 2H), 3,09-3,21 (м, 4H), 3,55 (с, 6H), 4,05-4,13 (м, 4H), 4,16-4,27 (м, 2H), 5,35 (дд,  $J=8,51, 3,09$  Гц, 4H), 5,46 (д,  $J=53,24$  Гц, 2H), 6,23-6,29 (м, 2H), 6,91 (д,  $J=8,89$  Гц, 2H), 7,03-7,11 (м, 2H), 7,23 (д,  $J=3,47$  Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,39 (дд,  $J=8,08, 4,72$  Гц, 3H), 7,44 (д,  $J=8,57$  Гц, 1H), 11,80 (д,  $J=20,06$  Гц, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  924,4 (M+H)<sup>+</sup>.



### Пример 3.13

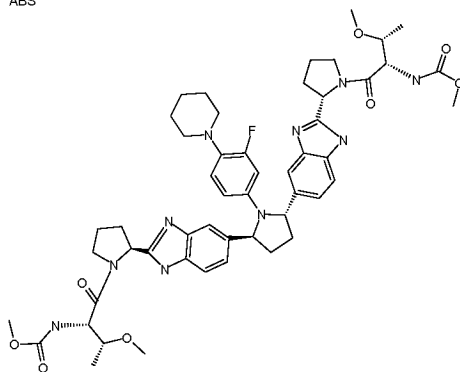
метил { (2*S*, 3*R*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*S*, 5*S*)-1-(4-циклопропил-2-фторфенил)-5-(2-{ (2*S*)-1-[*N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-L-треонил] пирролидин-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил) пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 0,35-0,57 (м, 2H), 0,66-0,85 (м, 2H), 1,07-1,17 (м, 7H), 1,59-1,69 (м, 1H), 1,82 (с, 2H), 1,95-2,12 (м, 5H), 2,13-2,33 (м, 5H), 3,17-3,35 (м, 6H), 3,48-3,65 (м, 6H), 3,85-3,95 (м, 4H), 4,29-4,38 (м, 2H), 5,11-5,25 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 6,44-6,57 (м, 2H), 6,59-6,70 (м, 1H), 7,07-7,19 (м, 2H), 7,25-7,32 (м, 2H), 7,35-7,41 (м, 2H), 7,45 (д,  $J=8,24$  Гц, 2H), 12,05 (д,  $J=16,63$  Гц, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  922,4 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  920,3 (M-H)<sup>-</sup>.





ABS

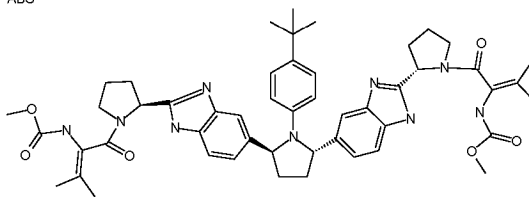


## Пример 3.16

метил { (2*S*, 3*R*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*S*, 5*S*)-1-[3-фтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил]-5-(2-{ (2*S*)-1-[*N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил] пирролидин-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил) пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 1,00-1,14 (м, 6H), 1,33-1,55 (м, 6H), 1,59-2,28 (м, 14H), 2,58-2,71 (м, 4H), 3,10-3,27 (м, 6H), 3,54 (д, *J*=1,41 Гц, 6H), 3,71-3,90 (м, 6H), 4,21-4,33 (м, 2H), 5,02-5,22 (м, 2H), 5,37 (дд, *J*=6,02, 2,01 Гц, 2H), 6,04 (с, 2H), 6,58-6,84 (м, 1H), 7,06 (д, *J*=22,88 Гц, 2H), 7,16-7,32 (м, 2H), 7,39 (д, *J*=8,13 Гц, 2H), 11,90-12,34 (м, 2H); MS (ESI+) *m/z* 965,5 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 963,3 (M-H)<sup>-</sup>.

ABS

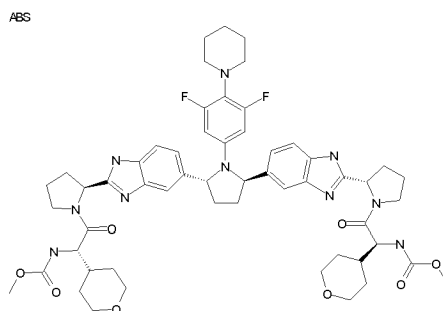


## Пример 3.17

диметил { [(2*S*, 5*S*)-1-(4-*tert*-бутилфенил) пирролидин-2,5-диил] бис [1*H*-бензимидазол-5,2-диил (2*S*) пирролидин-2,1-диил (3-метил-1-оксобут-2-ен-1,2-диил)] } бискарбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,87-1,20 (м, 9H), 1,60-1,77 (м, 14H), 1,80-2,35 (м, 10H), 3,16-3,79 (м, 10H), 5,14 (с, 2H), 5,37 (с, 2H), 6,24 (д, *J*=3,04 Гц, 2H), 6,92 (дд, *J*=8,57, 6,29 Гц, 2H), 7,11 (с, 3H), 7,31 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,13 Гц, 1H), 7,50 (д, *J*=8,24 Гц, 1H), 8,89 (д, 2H), 11,64-12,14 (м, 2H); MS (ESI+) *m/z* 884,5 (M+H)<sup>+</sup>, 918,4 (M+NH<sub>3</sub>+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

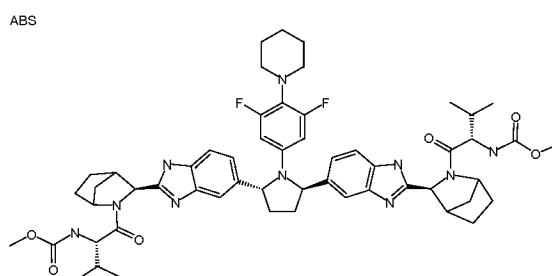




Пример 3.18

диметил ((2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил)бис{1*H*-бензимидазол-5,2-диил(2*S*)пирролидин-2,1-диил[(1*S*)-2-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этан-2,1-диил]}

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,13-1,33 (м, 4H), 1,36-1,57 (м, 10H), 1,65-1,71 (м, 2H), 1,79-1,90 (м, 2H), 1,96-2,03 (м, 4H), 2,13-2,26 (м, 4H), 2,76 (с, 4H), 2,93-3,15 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,62 (дд,  $J=10,03$ , 2,01 Гц, 2H), 3,68-3,80 (м, 4H), 3,81-3,88 (м, 4H), 4,11-4,18 (м, 2H), 5,10-5,18 (м, 2H), 5,33-5,40 (м, 2H), 5,82-5,92 (м, 2H), 7,09 (дд,  $J=12,52$ , 8,29 Гц, 2H), 7,17-7,24 (м, 2H), 7,35 (т,  $J=8,35$  Гц, 2H), 7,41 (д,  $J=7,92$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=6,94$  Гц, 1H), 12,05 (д,  $J=1,73$  Гц, 1H), 12,15 (д,  $J=2,17$  Гц, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1035,5 (M+H) $^+$ .

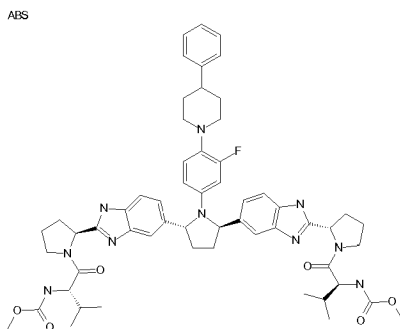


Пример 3.19

метил {(2*S*)-1-[(3*S*)-3-{5-[(2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(3*S*)-2-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-2-азабицикло[2,2,1]гепт-3-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}-2-азабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,80-0,87 (м, 6H), 0,93 (т,  $J=7,05$  Гц, 6H), 1,36-1,48 (м, 10H), 1,49-1,57 (м, 2H),

1,64-1,70 (м, 4H), 1,72-1,79 (м, 4H), 1,84-1,90 (м, 2H), 1,92-1,98 (м, 2H), 2,61 (с, 2H), 2,72-2,78 (м, 4H), 3,54 (с, 6H), 4,10-4,17 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,59 (д, J=7,48 Гц, 2H), 5,32-5,41 (м, 2H), 5,89 (д, J=12,58 Гц, 2H), 7,07 (д, J=7,70 Гц, 2H), 7,18 (д, J=9,65 Гц, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,13 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,02 Гц, 1H), 12,01 (дд, J=12,58, 1,08 Гц, 2H); MS (ESI+),  $m/z$  1003,4 (M+H)<sup>+</sup>.

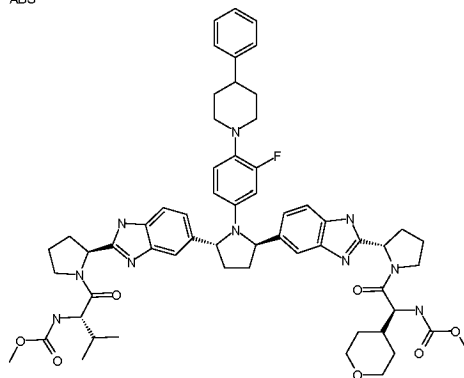


### Пример 3.20

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[3-фтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил]-5-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,77-0,90 (м, 12H), 1,66-1,75 (м, 8H), 1,86-1,95 (м, 2H), 1,96-2,05 (м, 4H), 2,14-2,24 (м, 4H), 3,04-3,14 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,77-3,86 (м, 4H), 4,06 (т, J=8,40 Гц, 2H), 5,11-5,17 (м, 2H), 5,35 (кв, J=6,83 Гц, 2H), 6,05-6,12 (м, 2H), 6,71 (ддд, J=13,99, 9,22, 4,34 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,05 Гц, 2H), 7,16 (т, J=6,94 Гц, 2H), 7,20-7,32 (м, 8H), 7,39 (д, J=8,13 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,46 Гц, 1H), 12,05 (д, J=5,64 Гц, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1009,4 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

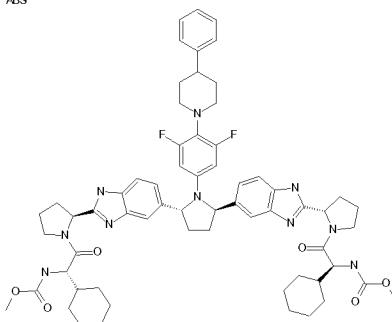


## Пример 3.21

метил [(1*S*)-2-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*, 5*R*)-1-[3-фтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этил]карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,76-0,92 (м, 6H), 1,47-1,57 (м, 2H), 1,65-1,76 (м, 8H), 1,81-1,94 (м, 2H), 1,94-2,04 (м, 4H), 2,15-2,23 (м, 4H), 3,03-3,15 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,57-3,67 (м, 2H), 3,70-3,79 (м, 2H), 3,79-3,89 (м, 4H), 4,07-4,20 (м, 2H), 5,19-5,19 (м, 2H), 5,32-5,41 (м, 2H), 6,04-6,11 (м, 2H), 6,66-6,75 (м, 1H), 7,03-7,36 (м, 12H), 7,39 (дд,  $J=8,78$ , 1,63 Гц, 1H), 7,46 (т,  $J=8,78$  Гц, 1H), 12,02-12,14 (м, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  1051 (M+H) $^+$ .

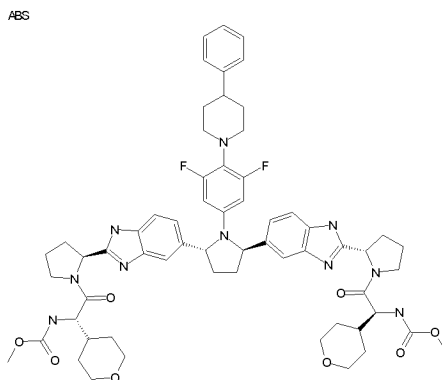
ABS



## Пример 3.22

диметил (({2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}бис{1*H*-бензимидазол-5,2-диил(2*S*)пирролидин-2,1-диил[(1*S*)-1-циклогексил-2-оксоэтан-2,1-диил]})бискарбамат

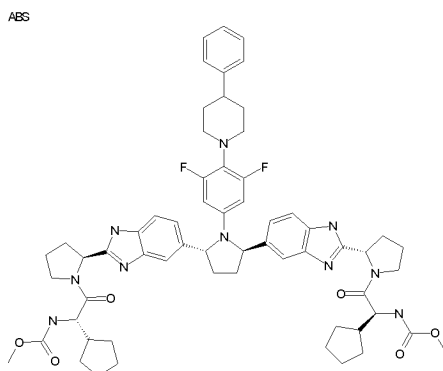
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,81-1,14 (м, 11H), 1,40-1,71 (м, 20H), 1,94-2,05 (м, 4H), 2,14-2,26 (м, 4H), 2,83-2,91 (м, 2H), 2,93-3,02 (м, 2H), 3,52 (д,  $J=3,80$  Гц, 6H), 3,76-3,87 (м, 4H), 4,08 (кв,  $J=8,53$  Гц, 2H), 5,14 (д,  $J=5,86$  Гц, 2H), 5,33-5,45 (м, 2H), 5,85-5,98 (м, 2H), 7,05-7,31 (м, 11H), 7,42 (д,  $J=9,76$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 12,00 (с, 1H), 12,16 (д,  $J=3,58$  Гц, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1107,5 (M+H) $^+$ .



### Пример 3.23

диметил ((2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}бис{1*H*-бензимидазол-5,2-диил(2*S*)пирролидин-2,1-диил[(1*S*)-2-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этан-2,1-диил]})бискарбамат

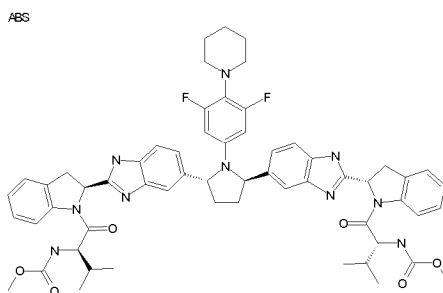
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,14-1,37 (м, 4H), 1,43-1,57 (м, 4H), 1,61-1,72 (м, 6H), 1,77-1,91 (м, 2H), 1,96-2,05 (м, 4H), 2,14-2,25 (м, 4H), 2,87-3,02 (м, 6H), 3,06-3,22 (м, 2H), 3,53 (с, 6H), 3,58-3,67 (м, 2H), 3,68-3,79 (м, 5H), 3,81-3,89 (м, 4H), 4,11-4,19 (м, 2H), 5,14 (дд,  $J=7,32, 2,98$  Гц, 2H), 5,34-5,42 (м, 2H), 5,85-5,95 (м, 2H), 7,06-7,17 (м, 3H), 7,19-7,29 (м, 6H), 7,35 (т,  $J=9,05$  Гц, 2H), 7,42 (д,  $J=8,57$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=8,78$  Гц, 1H), 12,05 (с, 1H), 12,16 (д,  $J=1,41$  Гц, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1111,5 (M+H) $^+$ .



Пример 3.24

диметил ( (2*R*, 5*R*) -1-[3, 5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2, 5-диил} бис {1*H*-бензимидазол-5, 2-диил (2*S*) пирролидин-2, 1-диил [ (1*S*) -1-циклопентил-2-оксоэтан-2, 1-диил] } ) бискарбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 1,16-1,28 (м, 4H), 1,31-1,54 (м, 10H), 1,55-1,73 (м, 10H), 1,95-2,06 (м, 4H), 2,09-2,24 (м, 7H), 2,85-3,07 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,15 (т, J=8,51 Гц, 2H), 5,11-5,18 (м, 2H), 5,34-5,43 (м, 2H), 5,92 (д, J=12,69 Гц, 2H), 7,06-7,18 (м, 3H), 7,19-7,31 (м, 6H), 7,37-7,45 (м, 3H), 7,50 (д, J=8,35 Гц, 1H), 12,01 (с, 1H), 12,08 (с, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1079,4 (M+H)<sup>+</sup>.

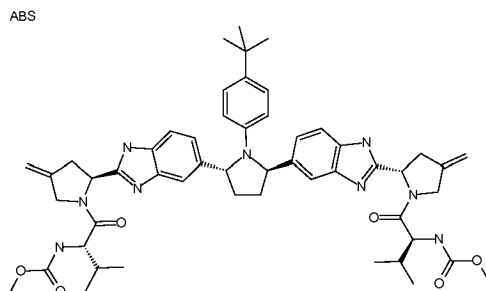


Пример 3.25

метил { (2*R*) -1-[ (2*S*) -2-{5-[ (2*R*, 5*R*) -1-[3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил] -5-{2-[ (2*S*) -1-{ (2*R*) -2-[ (метоксикарбонил) амино] -3-метилбутаноил} -2, 3-дигидро-1*H*-индол-2-ил] -1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил] -1*H*-бензимидазол-2-ил] -2, 3-дигидро-1*H*-индол-1-ил] -3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,90 (дд, J=31,72, 6,23 Гц, 12H), 1,31-1,51 (м, 7H), 1,52-1,70 (м, 2H), 2,06-2,29 (м, 4H), 2,74 (с, 6H), 3,08 (д, J=15,40 Гц, 6H), 3,69-3,89 (м, 2H),

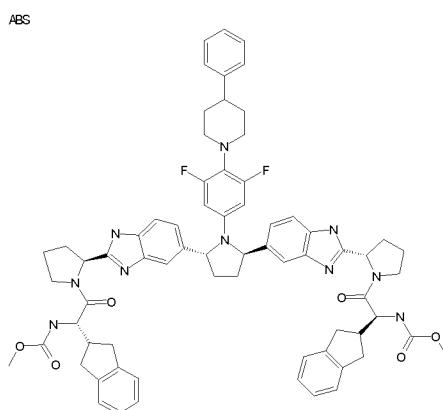
4,27 (с, 1H), 5,26-5,39 (м, 2H), 5,77-6,01 (м, 4H), 7,01-7,33 (м, 12H), 7,37-7,53 (м, 2H), 8,12-8,25 (м, 2H), 12,34 (д,  $J=42,07$  Гц, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1047,4 (M+H)<sup>+</sup>.



### Пример 3.26

метил ((2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]-4-метилиденпирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил]-4-метилиденпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 0,74-0,92 (м, 12H), 1,07 (с, 9H), 1,68 (с, 2H), 1,91 (ддд,  $J=14,64, 7,64, 7,43$  Гц, 2H), 2,61-2,75 (м, 2H), 2,97-3,09 (м, 2H), 3,13 (с, 1H), 3,54 (с, 6H), 3,94-4,08 (м, 2H), 4,46 (д,  $J=12,36$  Гц, 2H), 4,60 (д,  $J=14,20$  Гц, 2H), 5,02 (с, 3H), 5,10 (с, 2H), 5,31-5,45 (м, 4H), 6,24 (д,  $J=8,67$  Гц, 2H), 6,86-6,94 (м, 2H), 7,07 (т,  $J=8,51$  Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,34-7,50 (м, 4H), 12,05 (д,  $J=15,72$  Гц, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  912,4 (M+H)<sup>+</sup>.

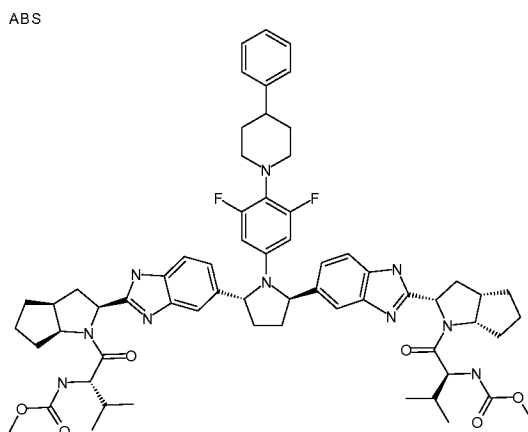


### Пример 3.27

диметил ((2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил] пирролидин-2,5-диил} бис{1*H*-бензимидазол-5,2-диил (2*S*) пирролидин-2,1-диил [(1*S*)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил) -

2-оксоэтан-2,1-диил] } ) бискарбамат

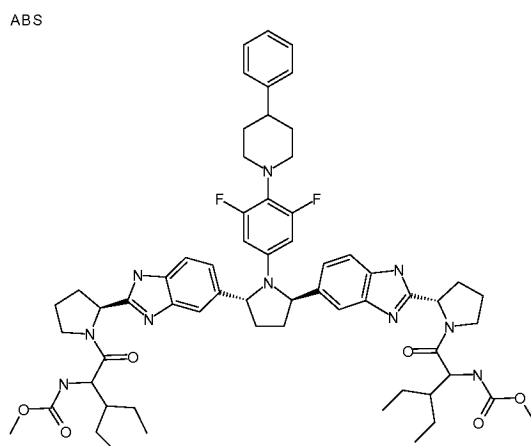
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,51-1,76 (м, 6H), 1,94-2,06 (м, 4H), 2,12-2,28 (м, 8H), 2,69-2,89 (м, 12H), 2,92-3,05 (м, 1H), 3,55 (с, 6H), 3,77-3,86 (м, 4H), 4,36-4,43 (м, 2H), 5,16-5,24 (м, 2H), 5,35-5,48 (м, 2H), 5,97 (д,  $J=12,90$  Гц, 2H), 7,01-7,30 (м, 17H), 7,34 (с, 1H), 7,46 (д,  $J=8,35$  Гц, 1H), 7,54-7,60 (м, 2H), 12,07 (с, 1H), 12,18 (с, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1175,5 (M+H) $^+$ .



Пример 3.28

метил { (2S)-1- [ (2S,3aS,6aS)-2- { 5- [ (2R,5R)-1- [3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил] -5- { 2- [ (2S,3aS,6aS)-1- { (2S)-2- [ (метоксикарбонил) амино] -3-метилбутаноил } октагидроциклопента [b] пиррол-2-ил] -1H-бензимидазол-5-ил } пирролидин-2-ил] -1H-бензимидазол-2-ил } гексагидроциклопента [b] пиррол-1 (2H) -ил] -3-метил-1-оксобутан-2-ил } карбамат

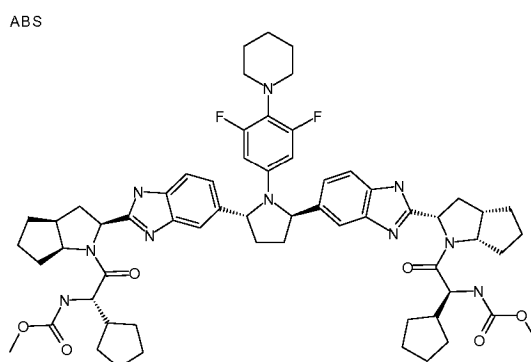
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,72-0,92 (м, 12H), 1,50-1,59 (м, 4H), 1,62-1,72 (м, 8H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,83-1,92 (м, 4H), 1,95-2,03 (м, 2H), 2,06-2,15 (м, 4H), 2,38-2,46 (м, 2H), 2,75-2,83 (м, 1H), 2,86-3,01 (м, 4H), 3,54 (с, 6H), 4,01 (тд,  $J=13,28, 6,83$  Гц, 4H), 4,78 (дд,  $J=7,70, 4,23$  Гц, 2H), 5,13 (т,  $J=8,24$  Гц, 2H), 5,33-5,45 (м, 2H), 5,92 (дд,  $J=12,90, 2,82$  Гц, 2H), 7,07 (д,  $J=8,67$  Гц, 2H), 7,15 (т,  $J=6,94$  Гц, 1H), 7,20-7,29 (м, 5H), 7,34 (д,  $J=4,01$  Гц, 1H), 7,39-7,47 (м, 3H), 7,50 (д,  $J=8,02$  Гц, 1H), 11,97 (с, 1H), 12,06 (с, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1107,4 (M+H) $^+$ .



### Пример 3.29

метил {1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2*S*)-1-{3-этил-2-[(метоксикарбонил)амино]пентаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-этил-1-оксопентан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,16 (т,  $J=6,02$  Гц, 1H), 0,34 (т,  $J=6,89$  Гц, 1H), 0,56-0,99 (м, 10H), 1,16-1,36 (м, 4H), 1,53-1,80 (м, 8H), 1,93-2,09 (м, 4H), 2,14-2,30 (м, 4H), 2,80-3,13 (м, 11H), 3,53 (с, 6H), 3,73-3,95 (м, 4H), 4,24-4,41 (м, 2H), 5,09-5,20 (м, 2H), 5,39-5,44 (м, 2H), 5,83-5,96 (м, 2H), 7,03-7,36 (м, 11H), 7,39-7,62 (м, 2H), 12,00 (с, 1H), 12,13-12,20 (м, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1083,5 (M+H) $^+$ .

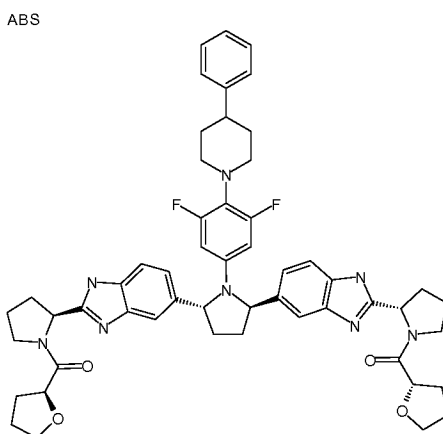


### Пример 3.30

диметил ((2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}бис{1*H*-бензимидазол-5,2-диил (2*S*, 3*aS*, 6*aS*) гексагидроциклопента [b]пиррол-2,1 (2*H*)-диил [(1*S*)-1-циклопентил-2-оксоэтан-2,1-диил]}) бискарбамат



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,17-1,32 (м, 10H), 1,36-1,49 (м, 10H), 1,51-1,79 (м, 10H), 1,87 (дд,  $J=15,83, 7,26$  Гц, 2H), 1,98 (дд,  $J=13,07, 8,40$  Гц, 2H), 2,05-2,16 (м, 6H), 2,36-2,46 (м, 4H), 2,72-2,81 (м, 6H), 3,54 (с, 6H), 4,11 (кв,  $J=9,40$  Гц, 2H), 4,75-4,85 (м, 2H), 5,08-5,18 (м, 2H), 5,36 (дт,  $J=13,66, 6,83$  Гц, 2H), 5,88 (ддд,  $J=12,69, 3,52, 3,42$  Гц, 2H), 7,07 (д,  $J=8,35$  Гц, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,31 (д,  $J=4,01$  Гц, 1H), 7,41 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 7,46-7,56 (м, 3H), 11,88 (д,  $J=2,49$  Гц, 1H), 12,01 (д,  $J=3,36$  Гц, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1083,5 (M+H) $^+$ .

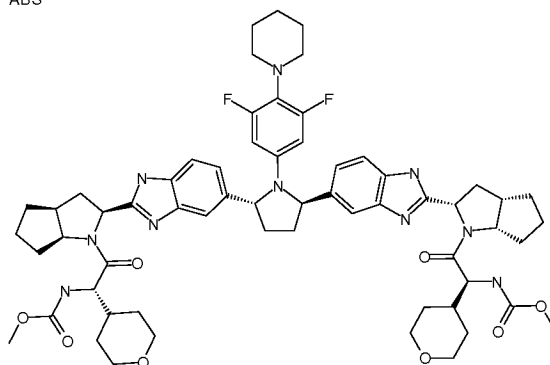


### Пример 3.31

( { (2*R*, 5*R*) -1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2,5-диил } бис [1*H*-бензимидазол-5,2-диил (2*S*) пирролидин-2,1-диил ] ) бис [ (2*S*) -тетрагидрофуран-2-илметанон ]

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,36-1,49 (м,  $J=15,83$  Гц, 2H), 1,60-1,75 (м, 8H), 1,77-1,91 (м, 6H), 1,94-2,12 (м, 8H), 2,16-2,27 (м, 2H), 2,86-3,08 (м, 5H), 3,74 (т,  $J=6,99$  Гц, 6H), 4,57-4,63 (м, 2H), 5,13 (дд,  $J=9,00, 1,30$  Гц, 2H), 5,33-5,43 (м, 2H), 5,93 (д,  $J=13,34$  Гц, 2H), 7,06-7,16 (м, 3H), 7,20-7,29 (м, 5H), 7,32 (с, 1H), 7,42 (д,  $J=8,57$  Гц, 1H), 7,52 (д,  $J=8,13$  Гц, 1H), 12,00 (с, 1H), 12,08 (с, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  909,4 (M+H) $^+$ .

ABS

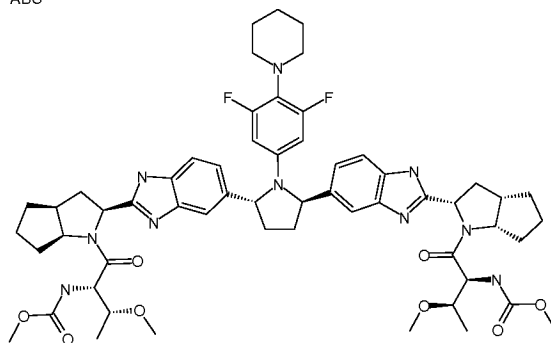


## Пример 3.32

диметил ((2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил)бис{1*H*-бензимидазол-5,2-диил(2*S*, 3*aS*, 6*aS*)гексагидроциклопента[*b*]пиррол-2,1(2*H*)-диил[(1*S*)-2-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этан-2,1-диил]}

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,10-1,27 (м, 4H), 1,33-1,51 (м, 12H), 1,51-1,65 (м, 6H), 1,67-1,80 (м, 4H), 1,83-2,00 (м, 6H), 2,08-2,17 (м, 4H), 2,39-2,45 (м, 2H), 2,73-2,85 (м, 8H), 3,03-3,12 (м, 2H), 3,53 (с, 6H), 3,70-3,87 (м, 2H), 4,04-4,17 (м, 2H), 4,74-4,83 (м, 2H), 5,08-5,17 (м, 2H), 5,31-5,42 (м, 2H), 5,83-5,93 (м, 2H), 7,04-7,11 (м, 2H), 7,21 (д,  $J=15,83$  Гц, 2H), 7,41 (д,  $J=8,02$  Гц, 1H), 7,46-7,55 (м, 3H), 11,96 (д,  $J=4,12$  Гц, 1H), 12,11 (д,  $J=4,55$  Гц, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1115,4 (M+H) $^+$ .

ABS

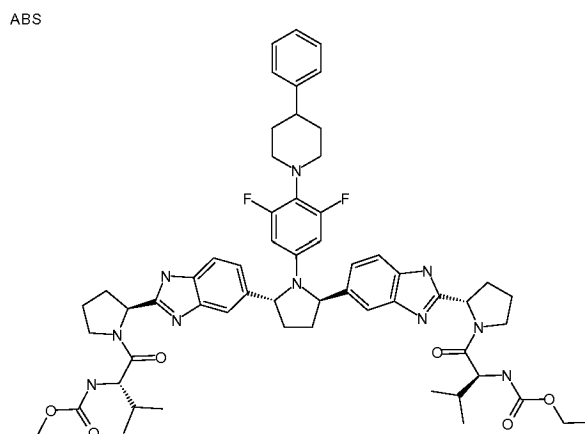


## Пример 3.33

метил ((2*S*, 3*R*)-1-[(2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-(2-{ (2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-1-[*N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил]октагидроциклопента[*b*]пиррол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-

ил) пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} гексагидроциклопента [*b*] пиррол-1 (2*H*)-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат

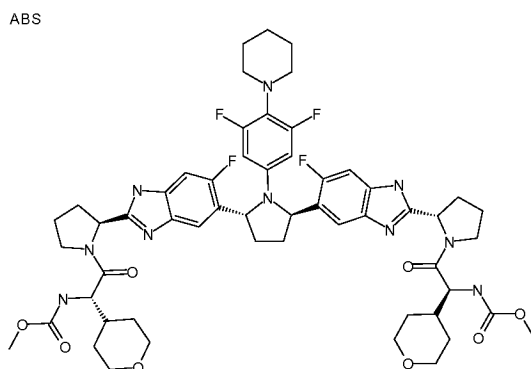
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,95 (д, J=6,18 Гц, 3H), 1,03 (д, J=5,75 Гц, 3H), 1,35-1,49 (м, 8H), 1,50-1,64 (м, 4H), 1,66-1,81 (м, 6H), 1,84-2,01 (м, 6H), 2,07-2,16 (м, 4H), 2,73-2,84 (м, 6H), 3,13 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 3,54 (с, 6H), 4,20-4,29 (м, 2H), 4,76-4,84 (м, 2H), 5,12 (т, J=8,19 Гц, 2H), 5,37 (дд, J=6,51, 4,88 Гц, 2H), 5,88 (д, J=13,45 Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,13 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,40 (д, J=7,81 Гц, 1H), 7,47-7,57 (м, 3H), 11,98-12,15 (м, 2H); MS (APCI+) *m/z* 1063,4 (M+H)<sup>+</sup>.



### Пример 3.34

этил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(этоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

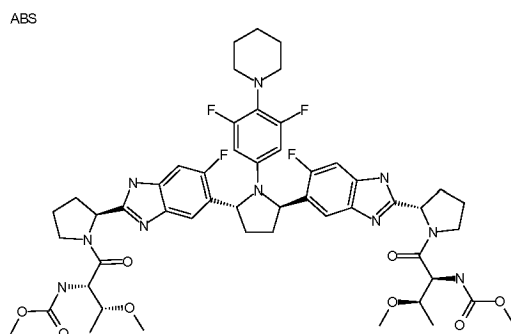
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,75-0,91 (м, 12H), 1,15 (т, J=7,43 Гц, 6H), 1,60-1,74 (м, 6H), 1,85-2,07 (м, 8H), 2,16-2,27 (м, 4H), 2,86-3,04 (м, 4H), 3,40-3,48 (м, 1H), 3,76-3,85 (м, 4H), 3,98 (кв, J=7,08 Гц, 4H), 4,05 (т, J=8,29 Гц, 2H), 5,11-5,19 (м, 2H), 5,34-5,44 (м, 2H), 5,92 (д, J=12,69 Гц, 2H), 7,05-7,11 (м, 2H), 7,15 (т, J=6,94 Гц, 1H), 7,20-7,27 (м, 7H), 7,31 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,92 Гц, 1H), 12,07 (с, 1H), 12,12 (с, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1055,4 (M+H)<sup>+</sup>.



Пример 3.35

диметил ((2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил)бис{(6-фтор-1*H*-бензимидазол-5,2-диил)(2*S*)пирролидин-2,1-диил[(1*S*)-2-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этан-2,1-диил]}

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,12-1,33 (м, 4H), 1,38-1,55 (м, 10H), 1,66-1,90 (м, 6H), 1,94-2,04 (м, 4H), 2,11-2,24 (м, 2H), 2,75-2,85 (м, 6H), 3,01-3,19 (м, 2H), 3,52 (с, 6H), 3,63-3,77 (м, 4H), 3,78-3,89 (м, 6H), 4,08-4,18 (м, 2H), 5,07-5,16 (м, 2H), 5,46-5,63 (м, 2H), 5,81-5,93 (м, 2H), 6,99-7,12 (м, 2H), 7,31-7,44 (м, 4H), 12,04-12,15 (м, 1H), 12,28-12,35 (м, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  1071,2 (M+H) $^+$ .



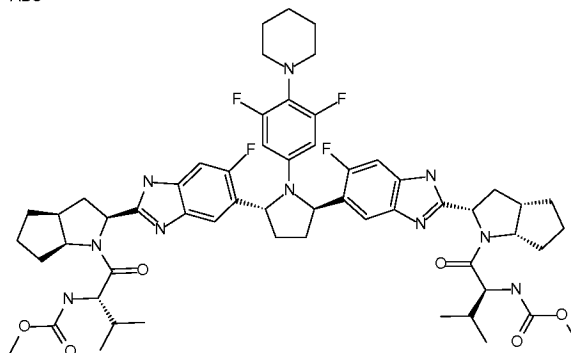
Пример 3.36

метил ((2*S*, 3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-(6-фтор-2-{(2*S*)-1-[*N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил]пирролидин-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил)пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,87-1,11 (м, 8H), 1,35-1,52 (м, 6H), 1,71-1,84 (м, 2H), 1,91-2,07 (м, 4H), 2,12-2,26

(м, 4H), 2,79 (с, 4H), 3,08 (д,  $J=37,41$  Гц, 6H), 3,41-3,48 (м, 2H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (д,  $J=4,88$  Гц, 4H), 4,18-4,30 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,47-5,63 (м, 2H), 5,81-5,97 (м, 2H), 6,99-7,28 (м, 4H), 7,37 (дд,  $J=25,54, 9,60$  Гц, 2H), 12,10 (с, 1H), 12,22-12,35 (м, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1019,4 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

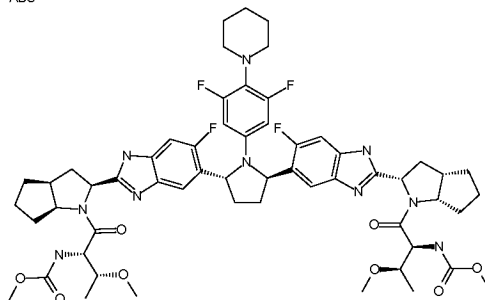


## Пример 3.37

метил { (2*S*)-1- [ (2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-2- { 5- [ (2*R*, 5*R*)-1- [ 3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил ] -5- { 6-фтор-2- [ (2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-1- { (2*S*)-2- [ (метоксикарбонил) амино ] -3- метилбутаноил } октагидроциклопента [b] пиррол-2-ил ] -1*H*-бензимидазол-5-ил } пирролидин-2-ил ] -6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил } гексагидроциклопента [b] пиррол-1 (2*H*)-ил ] -3-метил-1-оксобутан-2-ил } карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 0,80 (дд,  $J=24,13, 6,45$  Гц, 12H), 1,36-1,67 (м, 10H), 1,69-1,87 (м, 8H), 1,92-2,17 (м, 6H), 2,37-2,47 (м, 2H), 2,78 (с, 6H), 3,53 (с, 6H), 3,92-4,07 (м, 2H), 4,69-4,84 (м, 2H), 5,08 (т,  $J=8,29$  Гц, 2H), 5,36-5,68 (м, 4H), 5,86 (дд,  $J=11,71, 8,67$  Гц, 2H), 7,10 (дд,  $J=31,39, 6,89$  Гц, 2H), 7,28-7,51 (м, 4H), 12,02 (с, 1H), 12,21 (д,  $J=7,27$  Гц, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1067,4 (M+H)<sup>+</sup>.

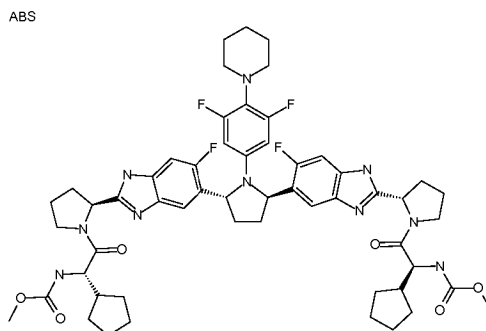
ABS



## Пример 3.38

метил { (2*S*, 3*R*) -1-[ (2*S*, 3*aS*, 6*aS*) -2-{5-[ (2*R*, 5*R*) -1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил]-5-(6-фтор-2-{ (2*S*, 3*aS*, 6*aS*) -1-[*N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил] октагидроциклопента [*b*] пиррол-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил) пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} гексагидроциклопента [*b*] пиррол-1 (2*H*) -ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат

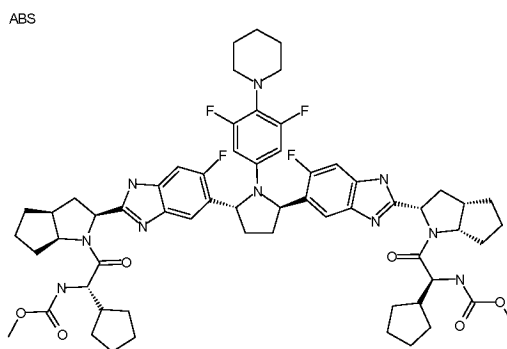
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,78-1,07 (м, 8H), 1,36-1,51 (м, 8H), 1,51-1,67 (м, 4H), 1,75 (дд, *J*=12,20, 6,56 Гц, 4H), 1,90 (дд, *J*=20,22, 8,95 Гц, 4H), 2,09-2,14 (м, 4H), 2,37-2,47 (м, 2H), 2,79 (с, 6H), 3,04-3,20 (м, 6H), 3,54 (с, 6H), 4,14-4,29 (м, 2H), 4,77 (дд, *J*=18,00, 7,48 Гц, 2H), 5,07 (т, *J*=8,24 Гц, 2H), 5,47-5,65 (м, 2H), 5,80-5,94 (м, 2H), 7,08 (дд, *J*=27,27, 6,78 Гц, 2H), 7,28-7,57 (м, 4H), 12,04 (с, 1H), 12,26 (с, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1099,4 (M+H)<sup>+</sup>.



## Пример 3.39

диметил ( { (2*R*, 5*R*) -1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2,5-диил } бис { (6-фтор-1*H*-бензимидазол-5,2-диил) (2*S*) пирролидин-2,1-диил [ (1*S*) -1-циклопентил-2-оксоэтан-2,1-диил ] } ) бискарбамат

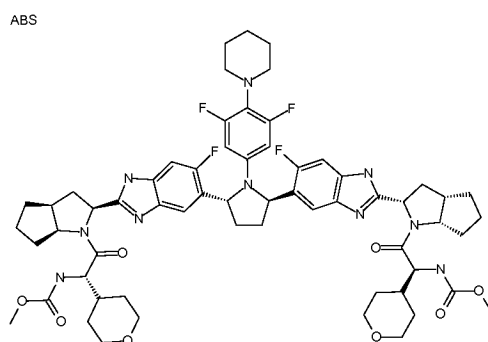
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 1,10-1,29 (м, 6H), 1,34-1,62 (м, 18H), 1,71-1,86 (м, 2H), 1,94-2,10 (м, 4H), 2,11-2,24 (м, 4H), 2,74-2,84 (м, 4H), 2,94-3,12 (м, 2H), 3,53 (с, 6H), 3,73-3,87 (м, 4H), 4,06-4,17 (м, 2H), 5,07-5,18 (м, 2H), 5,47-5,63 (м, 2H), 5,82-5,95 (м, 2H), 7,03 (д, *J*=6,40 Гц, 1H), 7,13 (д, *J*=7,37 Гц, 1H), 7,30-7,46 (м, 4H), 12,07 (с, 1H), 12,23 (с, 1H); MS (APCI+) *m/z* 1040,3 (M+H)<sup>+</sup>.



## Пример 3.40

диметил ((2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил)бис{(6-фтор-1*H*-бензимидазол-5,2-диил)(2*S*, 3*aS*, 6*aS*)гексагидроциклопента[*b*]пиррол-2,1(2*H*)-диил[(1*S*)-1-циклопентил-2-оксоэтан-2,1-диил]} бискарбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 1,12-1,25 (м, 8H), 1,35-1,64 (м, 18H), 1,79-1,88 (м, 6H), 1,92-2,15 (м, 8H), 2,36-2,46 (м, 4H), 2,78 (с, 6H), 3,53 (с, 6H), 4,07 (дт, J=18,38, 9,24 Гц, 2H), 4,72-4,83 (м, 2H), 5,07 (т, J=8,08 Гц, 2H), 5,46-5,65 (м, 2H), 5,81-5,91 (м, 2H), 7,06 (д, J=6,07 Гц, 1H), 7,11-7,19 (м, 1H), 7,34 (дд, J=10,63, 4,88 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=11,22, 7,21 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=13,99, 7,92 Гц, 2H), 11,95 (с, 1H), 12,20 (с, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1119,4 (M+H)<sup>+</sup>.

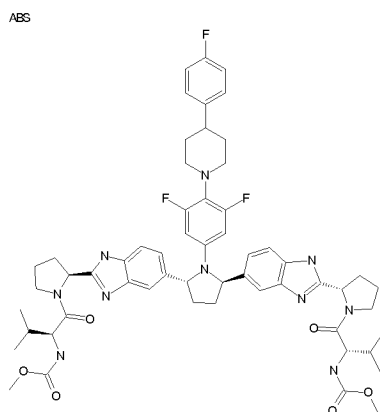


## Пример 3.41

диметил ((2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил)бис{(6-фтор-1*H*-бензимидазол-5,2-диил)(2*S*, 3*aS*, 6*aS*)гексагидроциклопента[*b*]пиррол-2,1(2*H*)-диил[(1*S*)-2-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этан-2,1-диил]} бискарбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 1,30-1,65 (м, 18H) 1,69-1,94 (м, 12H), 2,05-2,15 (м, 4H), 2,37-2,45 (м, 4H), 2,73-2,87

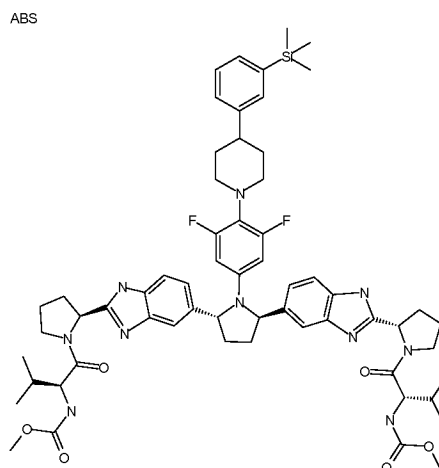
(м, 6H), 2,97-3,11 (м, 3H), 3,53 (с, 6H), 3,77 (дд,  $J=27,65$ , 10,08 Гц, 4H), 4,06-4,14 (м, 2H), 4,71-4,81 (м, 2H), 5,07 (т,  $J=8,35$  Гц, 2H), 5,43-5,65 (м, 2H), 5,78-5,92 (м, 2H), 6,99-7,05 (м, 1H), 7,09 (т,  $J=6,94$  Гц, 1H), 7,33 (дд,  $J=10,03$ , 6,13 Гц, 1H), 7,50 (дд,  $J=18,16$ , 7,86 Гц, 2H), 11,99 (с, 1H), 12,29 (д,  $J=5,75$  Гц, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1151,4 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 3.42

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(4-фторфенил) пиперидин-1-ил] фенил}-5-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 12,08 (д,  $J=18,9$  Гц, 2H), 7,50 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,41 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,33-7,18 (м, 6H), 7,13-7,01 (м, 4H), 5,91 (д,  $J=13,1$  Гц, 2H), 5,42-5,33 (м, 2H), 5,19-5,10 (м, 2H), 4,06 (т,  $J=8,6$  Гц, 2H), 3,86-3,77 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,03-2,83 (м, 5H), 2,28-1,54 (м, 18H), 0,91-0,73 (м, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  1045,4 (M+H)<sup>+</sup>.

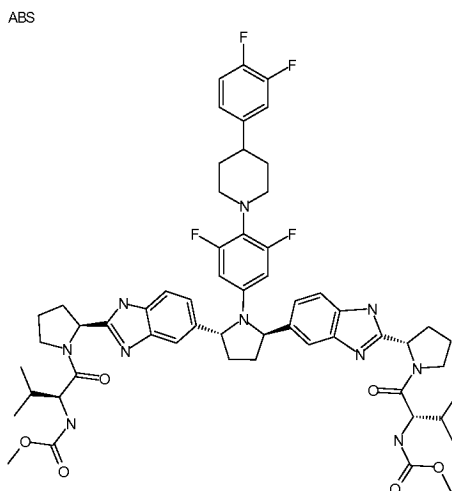




## Пример 3.43

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-{4-[3-(триметилсилил)фенил]пиперидин-1-ил}фенил)-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

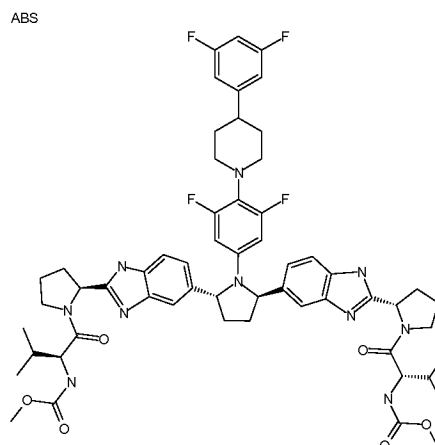
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 12,31-12,04 (м, 2H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,34-7,17 (м, 8H), 7,11-7,04 (м, 2H), 5,95-5,86 (м, 2H), 5,43-5,31 (м, 2H), 5,18-5,09 (м, 2H), 4,05 (т, J=8,3 Гц, 2H), 3,86-3,76 (м, 4H), 3,52 (с, 6H), 3,12-2,82 (м, 4H), 2,58-2,52 (м, 2H), 2,26-1,83 (м, 11H), 1,72-1,58 (м, 6H), 0,90-0,73 (м, 12H), 0,20 (с, 9H); MS (ESI+) *m/z* 1099,4 (M+H)<sup>+</sup>.



## Пример 3.44

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-1-ил]-3,5-дифторфенил}-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

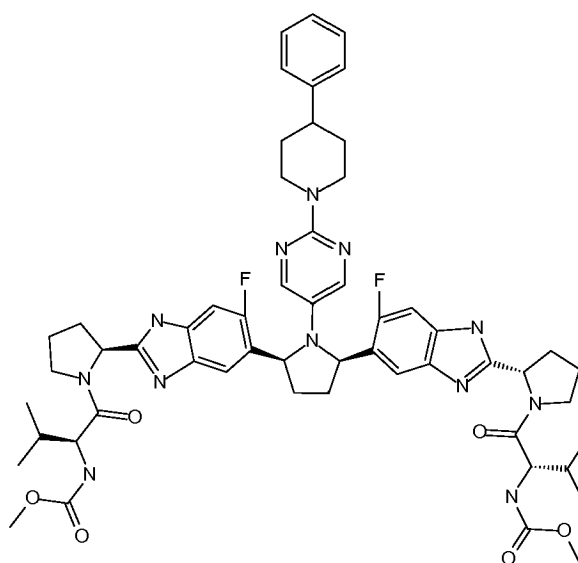
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 12,32-12,04 (м, 2H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 5H), 7,21 (с, 1H), 7,12-7,05 (м, 3H), 5,91 (д, J=12,8 Гц, 2H), 5,37 (дд, J=6,0, 2,1 Гц, 2H), 5,18-5,11 (м, 2H), 4,06 (т, J=8,3 Гц, 2H), 3,86-3,79 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,12-2,83 (м, 4H), 2,27-2,10 (м, 4H), 2,08-1,49 (м, 15H), 0,93-0,67 (м, 12H); MS (ESI+) *m/z* 1063,3 (M+H)<sup>+</sup>.



## Пример 3.45

метил { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(3,5-дифторфенил)пиперидин-1-ил]-3,5-дифторфенил}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 12,47-11,91 (м, 2H), 7,52-7,40 (м, 2H), 7,36-7,19 (м, 4H), 7,10 (д,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,04-6,92 (м, 3H), 5,92 (д,  $J=12,7$  Гц, 2H), 5,46-5,32 (м, 2H), 5,29-5,10 (м, 2H), 4,06 (т,  $J=8,3$  Гц, 2H), 3,89-3,75 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,13-2,82 (м, 4H), 2,63-2,54 (м, 3H), 2,28-2,12 (м, 4H), 2,08-1,84 (м, 6H), 1,77-1,56 (м, 6H), 0,91-0,71 (м, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  1063,4 (M+H) $^+$ .

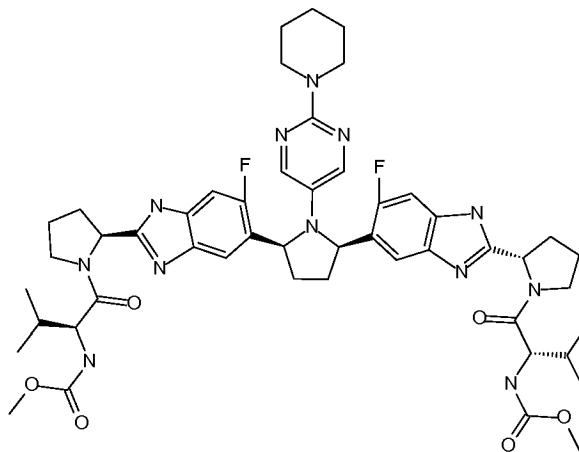


## Пример 3.46

метил { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-фтор-5-{(2*R*,5*S*)-5-{6-фтор-2-

[ (2*S*)-1- { (2*S*)-2- [ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}-1-[2-(4-фенилпиперидин-1-ил) пириимидин-5-ил] пирролидин-2-ил}-1*H*-бензимидазол-2-ил] пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,42-12,16 (м, 2H), 7,81-7,55 (м, 4H), 7,45-7,12 (м, 9H), 5,23-5,06 (м, 2H), 5,02-4,86 (м, 2H), 4,57-4,45 (м, 2H), 4,13-3,96 (м, 2H), 3,92-3,70 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 2,75 (т, J=12,8 Гц, 2H), 2,62-2,54 (м, J=8,1 Гц, 2H), 2,28-1,59 (м, 15H), 1,53-1,36 (м, 2H), 0,98-0,66 (м, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1029,4.

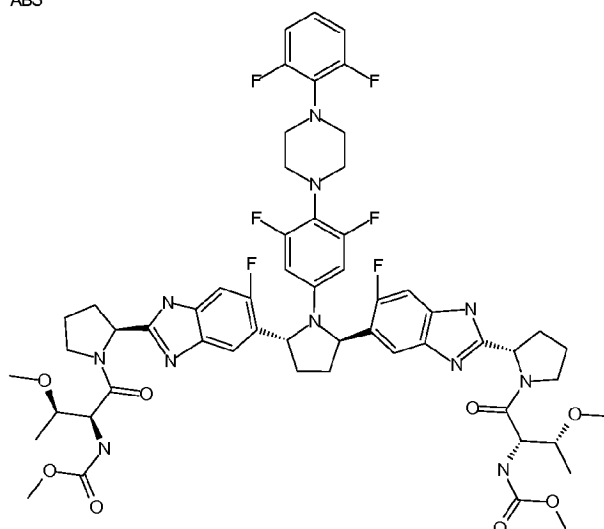


### Пример 3.47

метил { (2*S*)-1- [ (2*S*)-2- (6-фтор-5- { (2*R*, 5*S*)-5- { 6-фтор-2- [ (2*S*)-1- { (2*S*)-2- [ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}-1-[2-(пиперидин-1-ил) пириимидин-5-ил] пирролидин-2-ил}-1*H*-бензимидазол-2-ил] пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,41-12,15 (м, 2H), 7,79-7,54 (м, 4H), 7,45-7,24 (м, 4H), 5,29-5,06 (м, 2H), 5,01-4,85 (м, 2H), 4,12-4,01 (м, 2H), 3,88-3,73 (м, 4H), 3,52 (с, 6H), 3,50-3,42 (м, 4H), 2,55 (с, 2H), 2,27-1,77 (м, 12H), 1,51 (с, 2H), 1,38 (с, 4H), 0,93-0,73 (м, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 953,4.

ABS

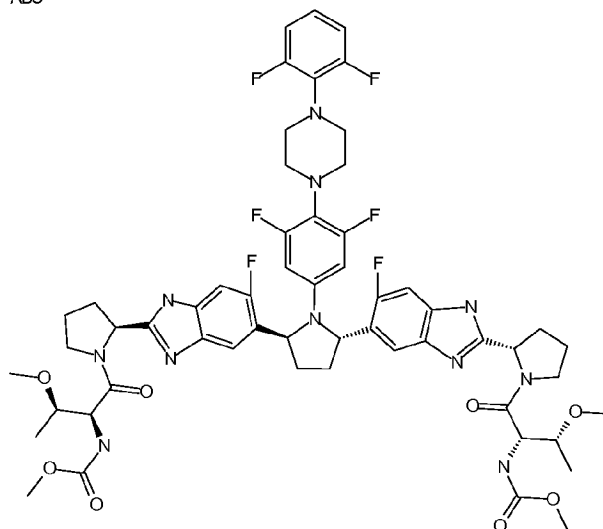


## Пример 3.48

метил { (2*S*, 3*R*) -1- [ (2*S*) -2- {5- [ (2*R*, 5*R*) -1- {4- [4- (2, 6-дифторфенил) пиперазин-1-ил] -3, 5-дифторфенил} -5- (6-фтор-2- { (2*S*) -1- [ *N*- (метоксикарбонил) -*O*-метил-*L*-треонил] пирролидин-2-ил} -1*H*-бензимидазол-5-ил) пирролидин-2-ил] -6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил] -3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,37-12,08 (м, 2H), 7,41 (дд,  $J=11,2, 6,3$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J=10,4, 4,7$  Гц, 1H), 7,24 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,18-6,97 (м, 6H), 5,90 (дд,  $J=22,3, 9,7$  Гц, 2H), 5,57 (с, 2H), 5,16-5,06 (м, 2H), 4,25 (дд,  $J=15,5, 8,2$  Гц, 2H), 3,87-3,76 (м, 3H), 3,53 (с, 6H), 3,59-3,40 (м, 2H), 3,25 (д,  $J=3,5$  Гц, 1H), 3,13 (д,  $J=1,1$  Гц, 3H), 3,09 (с, 4H), 3,04 (д,  $J=2,6$  Гц, 3H), 2,96 (с, 4H), 2,55-2,47 (м, 2H), 2,26-1,71 (м, 10H), 1,08-0,89 (м, 6H). MS (ESI;  $M+H$ )  $m/z = 1132,4$ .

ABS

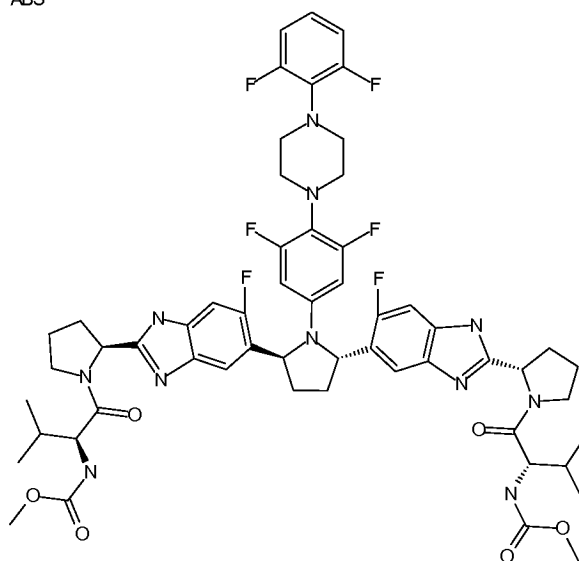


## Пример 3.49

метил { (2*S*, 3*R*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*S*, 5*S*)-1-{4-[4-(2, 6-дифторфенил) пиперазин-1-ил]-3, 5-дифторфенил}-5-(6-фтор-2-{ (2*S*)-1-[*N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил] пирролидин-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил) пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,33-12,04 (м, 2H), 7,41 (дд, J=11,3, 4,7 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=10,5, 3,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,19-6,96 (м, 4H), 5,92 (кв, J=10,7 Гц, 2H), 5,69-5,49 (м, 2H), 5,12 (дд, J=7,6, 4,1 Гц, 2H), 4,27 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,53 (д, J=3,1 Гц, 6H), 3,47 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,24 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,19 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 3,09 (с, 4H), 2,96 (с, 4H), 2,46 (с, 2H), 2,28-1,71 (м, 10H), 1,09-1,00 (м, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 1132,4.

ABS



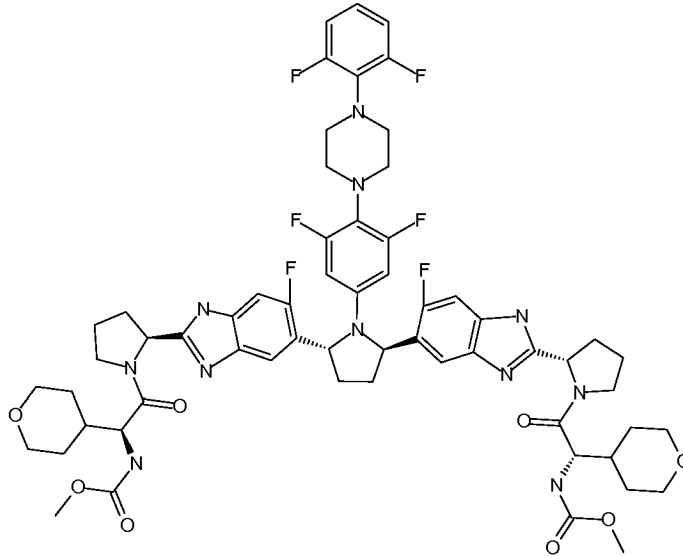
## Пример 3.50

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*S*, 5*S*)-1-{4-[4-(2, 6-дифторфенил) пиперазин-1-ил]-3, 5-дифторфенил}-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,47-11,97 (м, 2H), 7,44-7,26 (м, 4H), 7,19-6,96 (м, 5H), 5,93 (кв, J=12,0 Гц, 2H), 5,67-5,48

(м, 2H), 5,18-5,07 (м, 2H), 4,05 (дд,  $J=14,8, 8,3$  Гц, 2H), 3,87-3,71 (м, 4H), 3,53 (д,  $J=3,1$  Гц, 6H), 3,09 (с, 4H), 2,96 (с, 4H), 2,46 (с, 2H), 2,25-1,70 (м, 12H), 0,89-0,76 (м, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 1100,4$ .

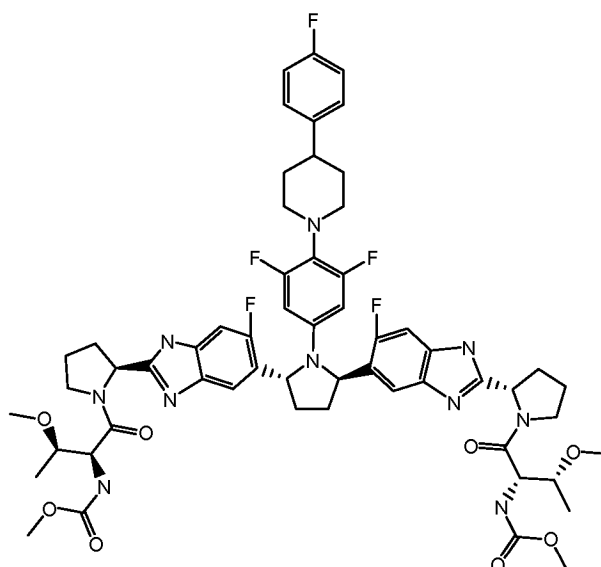
ABS



## Пример 3.51

диметил ([ (2*R*, 5*R*) -1-{4-[4-(2,6-дифторфенил) пиперазин-1-ил]-3,5-дифторфенил} пирролидин-2,5-диил] бис{ (6-фтор-1*H*-бензимидазол-5,2-диил) (2*S*) пирролидин-2,1-диил [ (1*S*)-2-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил) этан-2,1-диил ] }) бискарбамат

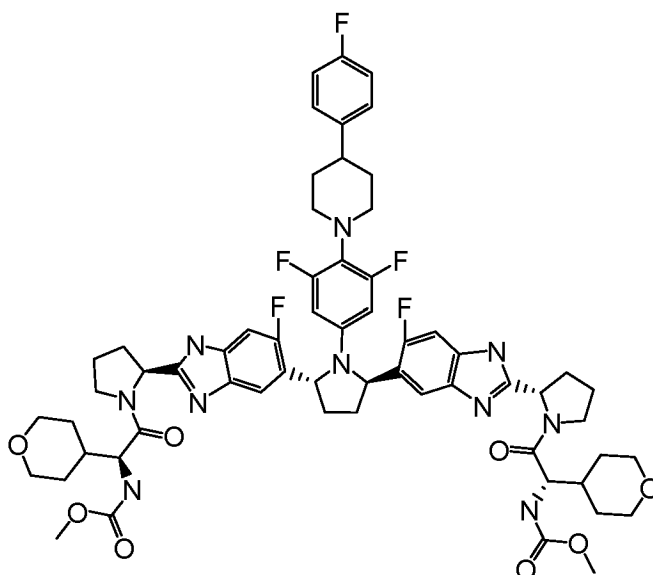
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,37-12,08 (м, 2H), 7,44-7,30 (м, 4H), 7,12-6,95 (м, 5H), 5,90 (кв,  $J=11,6$  Гц, 2H), 5,66-5,47 (м, 2H), 5,16-5,05 (м, 2H), 4,17-4,04 (м, 2H), 3,88-3,61 (м, 7H), 3,52 (д,  $J=3,1$  Гц, 6H), 3,23-2,80 (м, 13H), 2,26-1,67 (м, 12H), 1,55-1,05 (м, 10H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 1184,4$



## Пример 3.52

метил { (2*S*, 3*R*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-{3, 5-дифтор-4-[4-(4-фторфенил) пиперидин-1-ил] фенил}-5-(6-фтор-2-{ (2*S*)-1-[*N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил] пирролидин-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил) пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,36-12,06 (м, 2H), 7,41 (дд,  $J=11,2, 6,3$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J=10,4, 4,8$  Гц, 1H), 7,39-7,20 (м, 3H), 7,17-6,98 (м, 5H), 5,98-5,82 (м, 2H), 5,65-5,47 (м, 2H), 5,17-5,06 (м, 2H), 4,25 (дд,  $J=15,6, 8,1$  Гц, 2H), 3,88-3,74 (м, 3H), 3,53 (д,  $J=1,3$  Гц, 6H), 3,49-3,38 (м, 2H), 3,31 (д, 1H), 3,25 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 3,13 (д,  $J=1,3$  Гц, 3H), 3,03 (д,  $J=2,3$  Гц, 3H), 3,00-2,84 (м, 3H), 2,60-2,53 (м,  $J=2,5$  Гц, 2H), 2,26-1,55 (м, 14H), 1,28-1,13 (м, 1H), 1,10-0,88 (м, 6H). MS (ESI;  $M+H$ )  $m/z = 1113,4$ .



## Пример 3.53

диметил

( [(2*R*, 5*R*)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]фенил}пирролидин-2,5-диил] бис{ (6-фтор-1*H*-бензимидазол-5,2-диил) (2*S*) пирролидин-2,1-диил [ (1*S*)-2-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этан-2,1-диил] } ) бискарбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,36-12,07 (м, 2H), 7,44-7,22 (м, 6H), 7,12-6,99 (м, 4H), 5,88 (дд, J=23,6, 11,2 Гц, 2H), 5,64-5,47 (м, 2H), 5,15-5,06 (м, 2H), 4,17-4,06 (м, 2H), 3,89-3,61 (м, 7H), 3,52 (д, J=3,3 Гц, 6H), 3,25-2,82 (м, 9H), 2,26-2,08 (м, 4H), 2,05-1,92 (м, 4H), 1,91-1,57 (м, 9H), 1,54-1,38 (м, 4H), 1,38-1,02 (м, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 1165,5.

Следующие соединения по примерам 4.1-4.62 могут быть получены, исходя из соответствующих промежуточных соединений, следуя методам общих способов 12/12В.

*Промежуточные амины:*

(*S*)-6,6'-((2*R*, 5*R*)-1-(4-(циклопентилокси)-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол);

(*S*)-6,6'-((2*R*, 5*R*)-1-(3-метил-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол);

(*S*)-6,6'-((2*R*, 5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-((3*aR*, 7*aS*)-1*H*-изоиндол-2(3*H*, 3*aH*, 4*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7*aH*)-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол);



(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дихлор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(2,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-((2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(2,3,5-трифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-циклогексил-3-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-этоксифенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(2,2-дифторэтокси)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

6,6'-{ (2R,5R)-1-[4-(пентафтор-λ<sup>6</sup>-сульфанил)фенил]пирролидин-2,5-диил}бис{2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол} (ACD Name v12);

(S)-6,6'-(2S,5S)-1-(4-циклопропилфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2S,5S)-1-(4-циклопропил-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

1-(1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-фенилпиперидин-4-ил)этанон;

(S, S, S)-6, 6'-((2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-((2S, 3aS, 6aS)-октагидроциклопента [b] пиррол-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S, S, S)-6, 6'-((2R, 5R)-1-(4-трет-бутилфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-((2S, 3aS, 6aS)-октагидроциклопента [b] пиррол-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

2-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис (2-((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол-6-ил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -2-азабицикло [2, 2, 2] октан;

(S)-6, 6'-((2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(4-изопропилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S)-6, 6'-((2R, 5R)-1-(4-(4, 4-диметилпиперидин-1-ил) -3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S)-6, 6'-((2R, 5R)-1-(4-(3, 3-диметилазетидин-1-ил) -3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S)-6, 6'-((2R, 5R)-1-(4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S)-6, 6'-((2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(4-(3-фенилпропил) пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S)-6, 6'-((2R, 5R)-1-(4-(4-трет-бутилпиперидин-1-ил) -3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S)-6, 6'-((2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(4-(нафталин-2-ил) пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S)-6, 6'-((2R, 5R)-1-(4-(2, 3-дигидроспиро [инден-1, 4'-пиперидин] -1'-ил) -3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S)-6, 6'-((2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(3-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(3-фенилпирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-(фтордифенилметил)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(бензилокси)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-(4-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

6-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)-5-(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)пирролидин-2-ил)-5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол;

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(4-бензилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-(4-(4-бензилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-6,6'-(2S,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

4-(4-((2R,5R)-2,5-бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-

бензо [d] имидазол-6-ил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -2-фенилморфолин;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (2-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S) -пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(2S, 6R) -4- (4- ((2R, 5R) -2, 5-бис (5-фтор-2- ((S) -пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол-6-ил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -2, 6-диметилморфолин;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (3-азаспиро [5, 5] ундекан-3-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S) -пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (4- (4-циклогексилпиперидин-1-ил) -3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S) -пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -4- (4- ((2R, 5R) -2, 5-бис (5-фтор-2- ((S) -пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол-6-ил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -2-фенилморфолин;

(S) -6, 6' - ((2S, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S) -пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (4-фенилпиперазин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S) -пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S, R) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((2S, 4R) -4-фторпирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (4- (пиримидин-2-ил) пиперазин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S) -пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (4- (4- (2, 4-дифторфенил) пиперидин-1-ил) -3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S) -пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (4- (4-фторфенил) пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S) -пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) ;

(S) -6, 6' - ((2R, 5R) -1- (3, 5-дифтор-4- (4- (5-метилтиофен-2-

ил) пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол) и

(S)-6, 6'-((2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол) .

*Промежуточные кислоты:*

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

(S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) уксусная кислота;

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

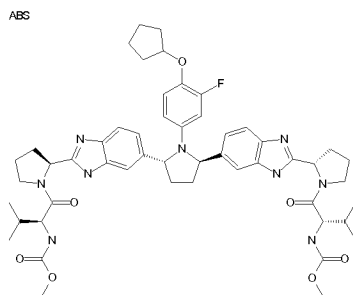
(S)-2-циклопропил-2-(метоксикарбониламино) уксусная кислота;

(2S, 3R)-3-трет-бутокси-2-(метоксикарбониламино) бутановая кислота;

(S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) уксусная кислота;

(S)-2-циклопентил-2-(метоксикарбониламино) уксусная кислота

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

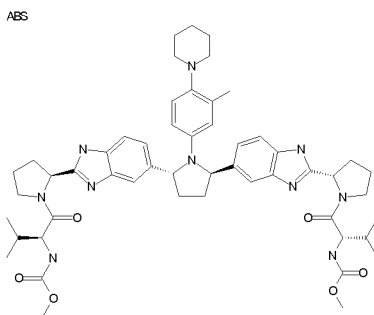


Пример 4.1

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-{ 6-[ (2R, 5R)-1-[ 4-(циклопентилокси)-3-фторфенил]-5-{ 2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,74-0,89 (м, 12H), 1,37-1,77 (м, 12H), 1,81-2,06 (м, 6H), 2,11-2,29 (м, 4H), 3,54 (с,

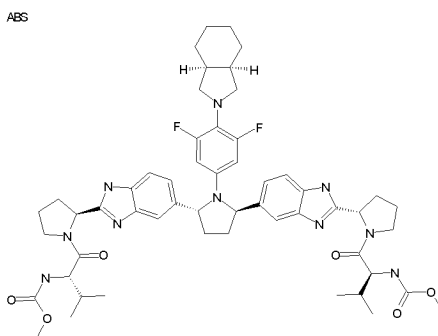
6H), 3,72-3,92 (м, 4H), 3,95-4,16 (м, 2H), 4,40-4,52 (м, 1H), 5,07-5,23 (м, 2H), 5,26-5,44 (м, 2H), 5,96-6,17 (м, 2H), 6,63-6,98 (м, 2H), 7,09-7,16 (м, 2H), 7,16-7,35 (м, 4H), 7,35-7,54 (м,  $J=31,23$  Гц, 2H), 11,93-12,32 (м, 2H); MS (ESI)  $m/z = 934,5$  (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 4.2

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-(5-{ (2R,5R)-5-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}-1-[3-метил-4-(пиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил) пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 0,74-0,89 (м, 12H), 1,35-1,41 (м, 2H), 1,44-1,52 (м, 4H), 1,62-1,67 (м, 2H), 1,86-1,93 (м, 5H), 1,94-2,03 (м, 4H), 2,15-2,24 (м, 4H), 2,48-2,54 (м, 6H), 3,52 (с, 6H), 3,74-3,84 (м, 4H), 4,00-4,09 (м, 2H), 5,06-5,18 (м, 2H), 5,28-5,37 (м, 2H), 6,07-6,12 (м, 1H), 6,17-6,21 (м, 1H), 6,56-6,62 (м, 1H), 6,99-7,30 (м, 6H), 7,35 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 11,94-12,04 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  929,5 (M+H)<sup>+</sup>.

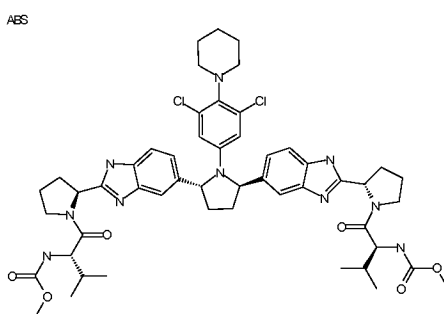


#### Пример 4.3

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[(3aR,7aS)-октагидро-2H-изоиндол-2-ил] фенил}-5-{2-[ (2S)-1-

{ (2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

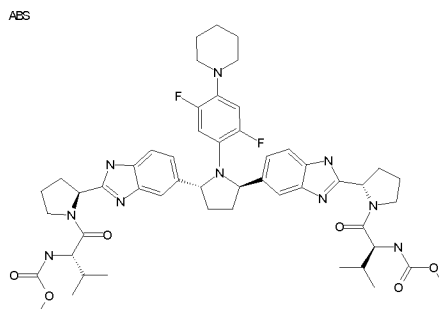
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,71-0,94 (м, 12H), 1,22-1,31 (м, 2H), 1,35-1,53 (м, 6H), 1,66-1,74 (м, 2H), 1,86-2,24 (м, 12H), 2,90-2,97 (м, 2H), 3,05-3,15 (м, 2H), 3,36-3,42 (м, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,77-3,86 (м, 4H), 4,06 (т,  $J=8,29$  Гц, 2H), 5,09-5,20 (м, 2H), 5,29-5,40 (м, 2H), 5,89 (д,  $J=12,25$  Гц, 2H), 7,03-7,13 (м, 2H), 7,18-7,33 (м, 4H), 7,40 (д,  $J=8,13$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 11,95-12,25 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  991,5 (M+H) $^+$ .



#### Пример 4.4

метил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-дихлор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

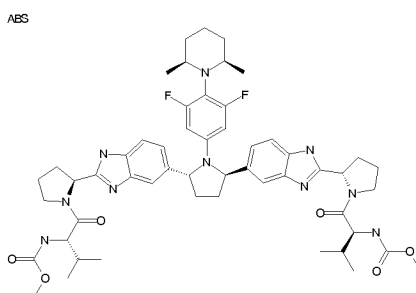
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,68-0,94 (м, 12H), 1,36-2,28 (м, 20H), 2,84 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,04-4,09 (м, 2H), 5,09-5,19 (м, 2H), 5,33-5,50 (м, 2H), 6,30 (т,  $J=2,49$  Гц, 2H), 6,99-7,57 (м, 8H), 12,04 (с, 1H), 12,09 (с, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  983 (M+H) $^+$ .



## Пример 4.5

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[2, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

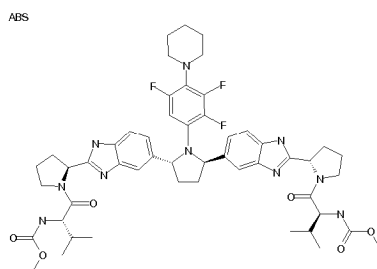
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,80 (с, 12H), 1,08-2,71 (м, 24H), 3,53 (с, 6H), 3,81 (с, 4H), 3,97-4,11 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,51 (с, 2H), 6,34-6,70 (м, 2H), 7,00-7,60 (м, 8H), 11,87-12,30 (м, 2H); MS (ESI+) *m/z* 952 (M+H)<sup>+</sup>.



## Пример 4.6

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-{4-[ (2*R*, 6*S*)-2, 6-диметилпиперидин-1-ил]-3, 5-дифторфенил}-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,58 (с, 6H), 0,73-0,92 (м, 12H), 1,08-2,37 (м, 20H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (кв, *J*=7,92 Гц, 2H), 5,15 (с, 2H), 5,39 (с, 2H), 5,88 (д, *J*=13,01 Гц, 2H), 7,02-7,58 (м, 10H), 12,01 (с, 1H), 12,18 (с, 1H); MS (ESI+) *m/z* 979 (M+H)<sup>+</sup>.



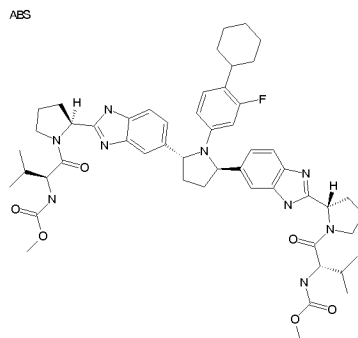
## Пример 4.7

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-(5-{ (2*R*, 5*R*)-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-



бензимидазол-5-ил}-1-[2,3,5-трифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2-ил}-1*H*-бензимидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

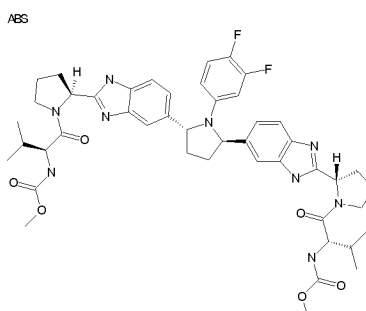
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,72-0,93 (м, 12H), 1,34-2,38 (м, 20H), 2,77 (с, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,00-4,13 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 5,56 (с, 2H), 6,27-6,47 (м, 1H), 6,97-7,49 (м, 8H), 12,01 (с, 1H), 12,08 (д,  $J=1,84$  Гц, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  970 (M+H) $^+$ .



#### Пример 4.8

метил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-циклогексил-3-фторфенил)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

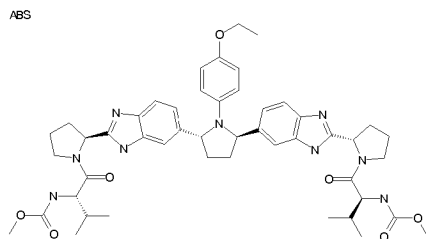
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 10,48 (м, 1H), 10,32 (с, 1H), 7,70 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,34 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J=5,5$  Гц, 3H), 6,72 (с, 1H), 6,03 (м, 2H), 5,40 (м, 5H), 5,26 (д,  $J=1,7$  Гц, 3H), 4,34 (дд,  $J=8,7, 7,0$  Гц, 2H), 3,84 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 3,70 (с, 6H), 3,62 (м, 3H), 3,09 (м, 2H), 2,57 (м, 4H), 2,33 (м, 2H), 2,17 (м, 5H), 1,97 (м, 3H), 1,73 (м, 8H), 1,17 (м, 8H), 0,89 (т,  $J=6,4$ , 12H); MS (ESI+)  $m/z$  (относительная распространенность) 933 (100, M+H), 934 (53).



## Пример 4.9

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

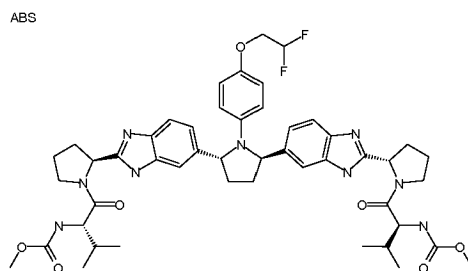
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 10,49 (д, J=9,0 Гц, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=10,9, 6,3 Гц, 3H), 6,69 (дд, J=9,4, 5,7 Гц, 1H), 6,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,41 (м, 4H), 5,27 (м, 2H), 4,34 (м, 2H), 4,06 (д, J=6,6 Гц, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,73 (с, 6H), 3,64 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 2,61 (м, 2H), 2,34 (м, 2H), 2,19 (м, 4H), 1,96 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,64 (м, 4H), 0,92 (м, 12H); MS (ESI+) *m/z* (относительная распространенность) 868 (100, M+H), 869 (43).



## Пример 4.10

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{6-[ (2*R*,5*R*)-1-(4-этоксифенил)-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

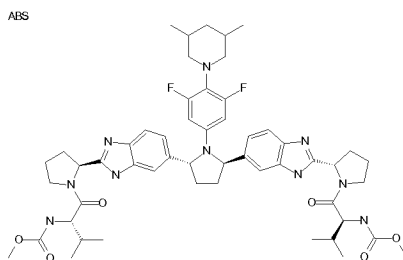
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,92-0,75 (м, 12H), 1,21-1,10 (м, 3H), 1,33-1,21 (м, 1H), 1,76-1,64 (м, 2H), 2,06-1,85 (м, 7H), 2,28-2,08 (м, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,73 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,81 (с, 4H), 4,11-3,99 (м, 2H), 5,18-5,06 (м, 2H), 5,33 (с, 2H), 6,24 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,51 (дт, J=4,9, 9,4 Гц, 2H), 7,04 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,34-7,18 (м, 4H), 7,36 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 12,02 (с, 2H); MS (ESI) *m/z* 876 (M+H)<sup>+</sup>, 874 (M-H)<sup>-</sup>.



Пример 4.11

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{6-[ (2*R*,5*R*)-1-[4-(2,2-дифторэтокси)фенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ м.д. 0,85 (дд, *J*=6,7, 20,0 Гц, 12H), 1,88-1,75 (м, 2H), 2,06-1,95 (м, 3H), 2,22-2,06 (м, 3H), 2,34-2,23 (м, 2H), 2,49-2,34 (м, 2H), 2,71-2,56 (м, 2H), 3,64 (с, 6H), 4,13-3,76 (м, 6H), 4,22 (дд, *J*=5,4, 10,3 Гц, 1H), 5,28-5,17 (м, 2H), 5,37 (т, *J*=6,4 Гц, 2H), 5,96 (тт, *J*=3,9, 55,2 Гц, 1H), 6,31 (т, *J*=9,7 Гц, 2H), 6,69-6,51 (м, 2H), 6,98 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,35 (д, *J*=17,8 Гц, 2H), 7,50 (д, *J*=8,3 Гц, 2H); MS (ESI) *m/z* 912 (M+H)<sup>+</sup>, 910 (M-H)<sup>-</sup>.

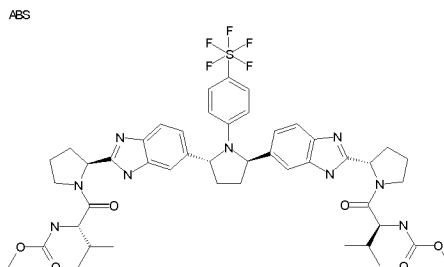


Пример 4.12

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{6-[ (2*R*,5*R*)-1-[4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,50 (кв, *J*=11,9 Гц, 1H), 0,97-0,64 (м, 18H), 1,32-1,20 (м, 2H), 1,81-1,46 (м, 5H), 2,09-1,80 (м, 6H), 2,32-2,13 (м, 5H), 2,75 (дд, *J*=10,0, 40,2 Гц,

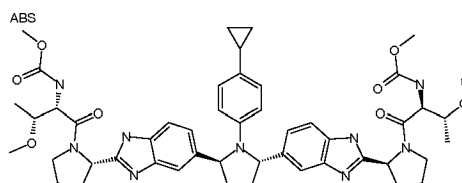
2H), 3,18-3,05 (м, 1H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,14-3,95 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 5,36 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,88 (д, J=12,8 Гц, 2H), 7,14-7,02 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,33-7,23 (м, 3H), 7,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 12,37-11,98 (м, 2H); MS (ESI)  $m/z$  979 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 4.13

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-(6-{ (2R,5R)-5-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил}-1-[4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил) фенил] пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,92-0,69 (м, 12H), 2,08-1,61 (м, 8H), 2,20 (с, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,05 (т, J=8,0 Гц, 2H), 5,13 (дт, J=4,9, 9,8 Гц, 2H), 5,49 (дд, J=10,8, 15,8 Гц, 2H), 6,37 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,13-6,81 (м, 3H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=4,6, 9,9 Гц, 3H), 7,45-7,34 (м, 4H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 12,16 (дд, J=22,6, 68,2 Гц, 2H); MS (ESI)  $m/z$  958 (M+H)<sup>+</sup>, 956 (M-H)<sup>-</sup>.

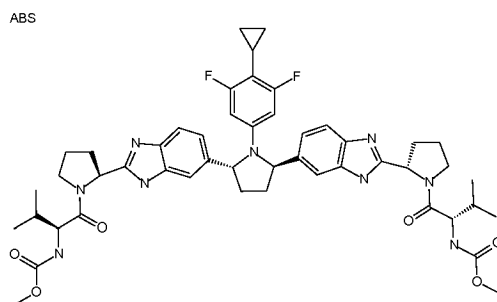


#### Пример 4.14

метил { (2S,3R)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2S,5S)-1-(4-циклопропилфенил)-5-(2-{ (2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил] пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил) пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,37 (м, 2H), 0,68 (с,

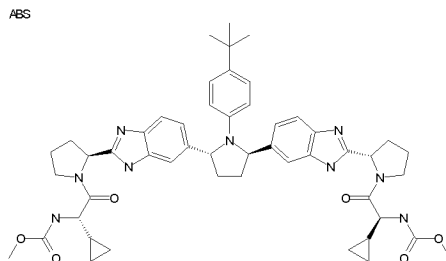
2H), 1,08 (д, 6H), 1,54-1,64 (м, 2H), 1,69 (с, 2H), 1,99 (с, 4H), 2,17 (с, 7H), 3,18 (с, 6H), 3,42-3,53 (м, 2H), 3,54 (с,  $J=1,41$  Гц, 6H), 3,84 (с, 3H), 4,28 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 5,34 (с, 2H), 6,22 (с, 2H), 6,61 (с, 2H), 7,05 (с, 2H), 7,16 (с, 2H), 7,36 (с, 2H), 11,97 (с, 1H), 12,08 (с, 1H); MS (ESI+),  $m/z$  904,5 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-),  $m/z$  902,3 (M-H)<sup>-</sup>.



#### Пример 4.15

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{6-[ (2*R*,5*R*)-1-(4-циклопропил-3,5-дифторфенил)-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 10,47 (ушир.с, 1H), 10,30-10,41 (ушир.с, 1H), 7,69 (ушир.с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,30-7,43 (ушир.с, 1H), 7,04-7,20 (м, 3H), 5,75-5,89 (м, 2H), 5,37 (м, 4H), 5,23 (с, 2H), 4,34 (т, 2H), 3,83 (м, 2H), 3,71 (с, 6H), 3,56-3,67 (м, 2H), 3,11 (м, 2H), 2,58 (ушир.с, 2H), 2,33 (м, 2H), 2,08-2,27 (м, 4H), 2,01 (м, 2H), 1,78 (ушир.с, 2H), 0,82-0,96 (м, 12H), 0,71 (м, 4H).

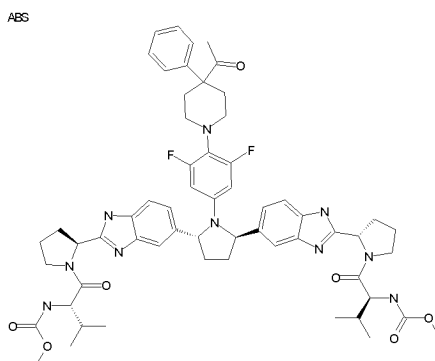


#### Пример 4.16

диметил ([ (2*R*,5*R*)-1-(4-трет-бутилфенил) пирролидин-2,5-диил] бис {1*H*-бензимидазол-6,2-диил (2*S*) пирролидин-2,1-диил [ (1*S*)-1-циклопропил-2-оксоэтан-2,1-диил] }) бискарбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,48-0,24 (м, 7H), 0,89-

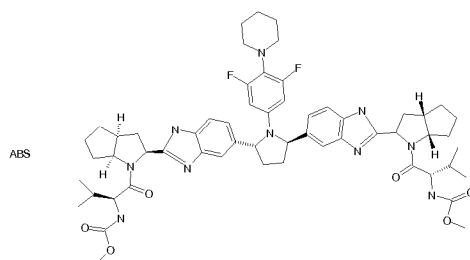
0,81 (м, 1H), 1,01 (с, 3H), 1,07 (с, 6H), 1,14 (дд, J=8,7, 16,6 Гц, 1H), 1,32-1,17 (м, 4H), 1,75-1,64 (м, 1H), 2,05-1,78 (м, 4H), 2,24-2,09 (м, 3H), 2,45-2,39 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 3,53 (с, 6H), 3,72-3,63 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 4,03-3,85 (м, 2H), 5,17-5,04 (м, 1H), 5,44-5,26 (м, 2H), 6,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,95-6,81 (м, 2H), 7,06-6,95 (м, 1H), 7,09 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 1H), 7,55-7,36 (м, 4H), 12,28-11,84 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  884 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  882 (M-H)<sup>-</sup>.



#### Пример 4.17

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[4-(4-ацетил-4-фенилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

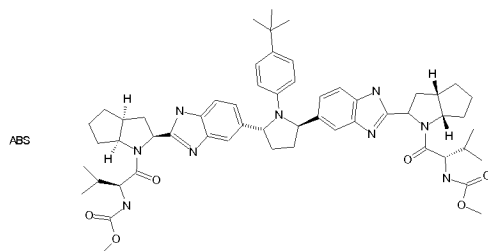
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,75-0,91 (м, 12H), 1,68 (д, J=4,66 Гц, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,87-2,38 (м, 16H), 2,78-2,90 (м, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т, J=8,35 Гц, 2H), 5,09-5,18 (м, 2H), 5,27-5,41 (м, 2H), 5,88 (д, J=12,90 Гц, 2H), 7,02-7,51 (м, 13H), 12,07 (д, J=16,91 Гц, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1070 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 4.18

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил]-5-{2-[ (3*aS*, 6*aS*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} октагидроциклопента [*b*] пиррол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} гексагидроциклопента [*b*] пиррол-1 (2*H*)-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

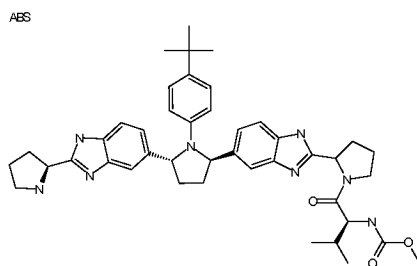
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,64-0,96 (м, 13H), 1,31-2,18 (м, 21H), 3,50-3,57 (м, 6H), 3,93-4,07 (м, 2H), 4,72-4,85 (м, 1H), 5,13 (т, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,90 (дд, 2H), 7,06 (д, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,36-7,56 (м, J=8,13 Гц, 4H), 11,96 (с, 1H), 12,03-12,08 (м, 1H), 12,24 (none, 1H); MS (ESI+), *m/z* 1031,5 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 1029,4 (M-H)<sup>-</sup>.



#### Пример 4.19

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-(4-трет-бутилфенил)-5-{2-[ (3*aS*, 6*aS*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} октагидроциклопента [*b*] пиррол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} гексагидроциклопента [*b*] пиррол-1 (2*H*)-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,62-0,93 (м, 13H), 1,42-2,16 (м, 25H), 2,78 (с, 1H), 3,54 (с, 6H), 4,01 (с, 2H), 4,77 (с, 1H), 5,11 (т, J=8,08 Гц, 2H), 5,35 (с, 2H), 6,26 (д, J=8,67 Гц, 2H), 6,83-6,97 (м, 2H), 7,05 (с, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 7,34-7,55 (м, 4H), 11,92 (с, 1H), 12,01 (с, 1H); MS (ESI+), *m/z* 968,5 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 966,4 (M-H)<sup>-</sup>, 1011,7 (M+COOH-H)<sup>-</sup>.

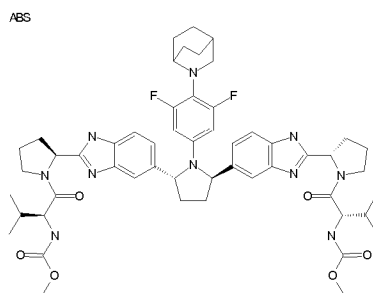


Пример 4.20

метил [(2*S*)-1-(2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)-5-{2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат

Указанное в заголовке соединение может быть получено путем взаимодействия амина с одним эквивалентом кислоты вместо двух.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,67-0,90 (м, 6H), 0,97-1,17 (м, 9H), 1,53-2,46 (м, 13H), 3,26-3,42 (м, J=11,39 Гц, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,85 (д, J=4,34 Гц, 2H), 4,07-4,13 (м, 1H), 4,88-4,98 (м, 1H), 5,15-5,23 (м, 1H), 5,45 (д, J=7,16 Гц, 1H), 5,50 (д, J=6,94 Гц, 1H), 6,26 (д, J=8,78 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,78 Гц, 2H), 7,19-7,77 (м, 7H), 9,15 (с, 1H), 9,66 (с, 1H); MS (ESI+), *m/z* 731 (M+H)<sup>+</sup>.



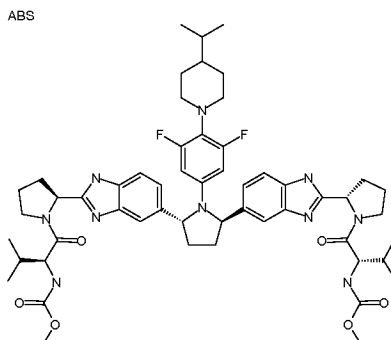
Пример 4.21

метил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(2-азабицикло[2,2,2]окт-2-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,74-1,02 (м, 12H), 1,41-2,27 (м, 26H), 2,65 (с, 1H), 3,05-3,26 (м, 3H), 3,54 (с, 6H), 4,06 (т, J=8,35 Гц, 2H), 5,07-5,20 (м, 2H), 5,26-5,45 (м, 2H),



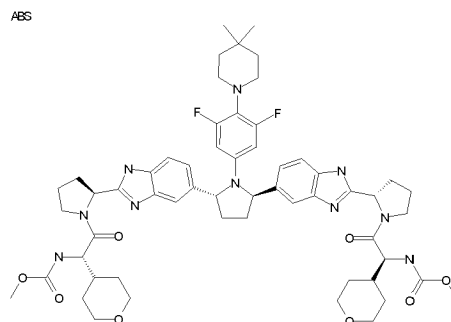
5,89 (д,  $J=12,36$  Гц, 2H), 7,00-7,14 (м, 2H), 7,16-7,33 (м, 4H), 7,44 (дд,  $J=32,42, 8,24$  Гц, 2H), 12,06 (два с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  977 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  975 (M-H)<sup>-</sup>.



#### Пример 4.22

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(пропан-2-ил) пиперидин-1-ил] фенил}-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

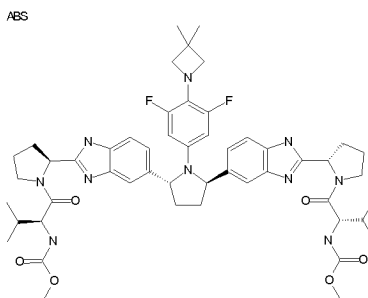
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,74-0,91 (м, 18H), 0,91-1,05 (м, 1H), 1,07-1,21 (м, 3H), 1,31-1,43 (м, 1H), 1,51 (д,  $J=11,17$  Гц, 2H), 1,63-1,77 (м, 2H), 1,84-2,26 (м, 11H), 2,72-2,88 (м, 4H), 3,54 (с, 6H) 3,82 (ушир.с, 4H), 4,06 (т,  $J=8,35$  Гц, 2H), 5,07-5,23 (м, 2H), 5,29-5,45 (м, 2H), 5,88 (д,  $J=12,79$  Гц, 2H), 7,02-7,12 (м, 2H), 7,16-7,32 (м, 4H), 7,41 (д,  $J=8,13$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=8,13$  Гц, 1H), 12,07 (два с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  994 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 4.23

диметил ( { (2*R*, 5*R*)-1-[4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил] пирролидин-2,5-диил } бис { 1*H*-бензимидазол-5,2-диил (2*S*) пирролидин-2,1-диил [ (1*S*)-2-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил) этан-2,1-диил ] } ) бискарбамат

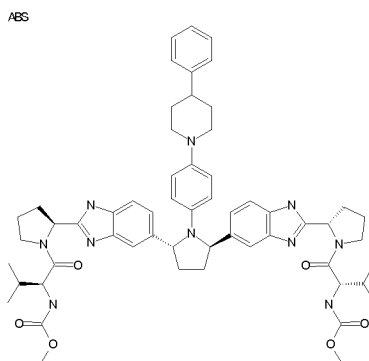
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,87 (с, 6H), 1,18-1,34 (м, 9H), 1,34-1,59 (м, 4H), 1,61-1,93 (м, 5H), 1,93-2,06 (м, 4H), 2,09-2,27 (м, 4H), 2,77 (с, 4H), 2,90-3,27 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,62 (д,  $J=11,71$  Гц, 1H), 3,67-3,89 (м, 7H), 4,14 (кв,  $J=8,10$  Гц, 2H), 5,08-5,20 (м, 2H), 5,30-5,43 (м, 2H), 5,81-5,94 (м, 2H), 7,03-7,52 (м, 8H), 12,10 (два с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1063 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  1061 (M-H) $^-$ .



#### Пример 4.24

метил {(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,76-0,94 (м, 12H), 1,13 (с, 6H), 1,61-1,74 (м, 2H), 1,81-2,28 (м, 9H), 3,07-3,18 (м, 1H), 3,49 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (ушир.с, 4H), 4,07 (т,  $J=8,24$  Гц, 2H), 5,14 (т,  $J=7,54$  Гц, 2H), 5,25-5,40 (м, 2H), 5,79-5,94 (м, 2H), 7,01-7,07 (м, 2H), 7,08-7,34 (м, 4H), 7,39 (д,  $J=8,13$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 12,05 (два с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  951 (M+H) $^+$ .

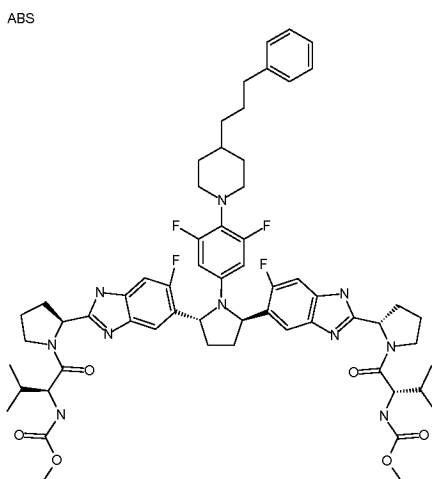


#### Пример 4.25

метил {(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{ (2R,5R)-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-

[ (метоксикарбонил) амино ]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил]-1-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил) пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

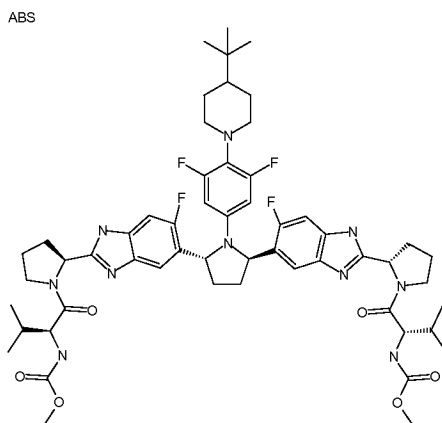
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,74-0,93 (м, 12H), 1,61-1,79 (м, 6H), 1,84-2,09 (м, 6H), 2,11-2,27 (м, 4H), 2,40-2,60 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т,  $J=8,29$  Гц, 2H), 5,08-5,19 (м, 2H), 5,28-5,46 (м, 2H), 6,26 (д,  $J=8,67$  Гц, 2H), 6,55-6,67 (м, 2H), 7,06 (т,  $J=7,32$  Гц, 2H), 7,13-7,32 (м, 9H), 7,37 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 12,02 (с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  991 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  989 (M-H) $^-$ .



#### Пример 4.26

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-{3, 5-дифтор-4-[4-(3-фенилпропил) пиперидин-1-ил] фенил}-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино ]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

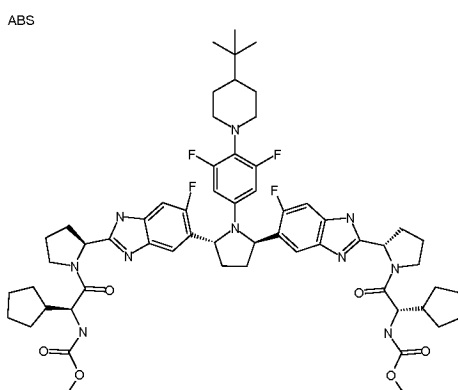
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,68-0,84 (м, 12H), 0,98-1,30 (м, 8H), 1,47-1,60 (м, 5H), 1,63-2,07 (м, 9H), 2,09-2,24 (м, 3H), 2,78 (с, 4H), 3,51 (с, 6H), 3,71-3,87 (м, 4H), 3,97-4,12 (м, 2H), 5,03-5,17 (м, 2H), 5,43-5,63 (м, 2H), 5,78-5,96 (м, 2H), 7,02 (дд,  $J=6,78, 2,33$  Гц, 1H), 7,08-7,19 (м, 4H), 7,19-7,35 (м, 5H), 7,39 (дд,  $J=11,28, 6,29$  Гц, 1H), 11,50-12,73 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1105 (M+H) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  1103 (M-H) $^-$ .



## Пример 4.27

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[4-(4-*трет*-бутилпиперидин-1-ил) -3,5-дифторфенил]-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,69-0,76 (м, 4H), 0,76-0,91 (м, 17H), 1,13-1,27 (м, 3H), 1,55 (д,  $J=11,39$  Гц, 2H), 1,67-2,09 (м, 9H), 2,11-2,26 (м, 4H), 2,72-2,94 (м, 4H), 3,50-3,57 (м, 6H), 3,62-3,86 (м, 5H), 3,99-4,11 (м, 2H), 5,03-5,17 (м, 2H), 5,46-5,63 (м, 2H), 5,87 (дд,  $J=12,52, 7,21$  Гц, 2H), 7,03 (д,  $J=6,40$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J=6,94$  Гц, 1H), 7,25-7,37 (м, 3H), 7,40 (дд,  $J=11,17, 6,29$  Гц, 1H), 11,67-12,63 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1043 (M+H) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  1041 (M-H) $^-$ .

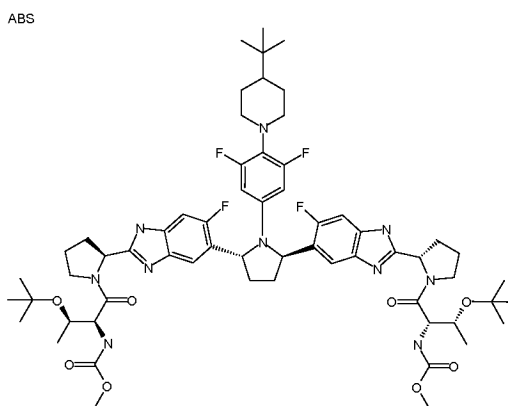


## Пример 4.28

диметил ( { (2*R*, 5*R*)-1-[4-(4-*трет*-бутилпиперидин-1-ил) -3,5-дифторфенил] пирролидин-2,5-диил } бис { (6-фтор-1*H*-бензимидазол-5,2-диил) (2*S*) пирролидин-2,1-диил [ (1*S*)-1-циклопентил-2-оксоэтан-

2,1-диил] } ) бискарбамат

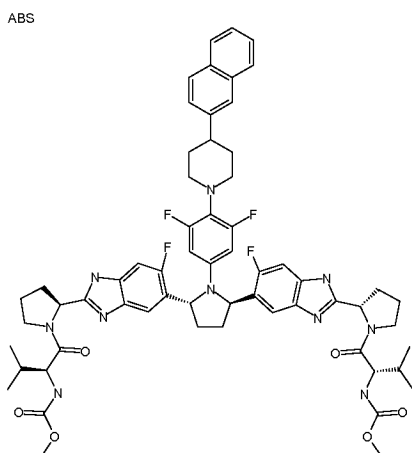
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,80 (с, 9H), 1,08-1,63 (м, 24H), 1,65-1,87 (м, 3H), 1,92-2,25 (м, 10H), 2,37-2,45 (м, 1H), 2,73-2,93 (м, 4H), 3,60-3,91 (м, 4H), 4,13 (т,  $J=8,24$  Гц, 2H), 5,11 (д,  $J=6,83$  Гц, 2H), 5,45-5,63 (м, 2H), 5,80-5,97 (м, 2H), 6,95-7,08 (м, 1H), 7,13 (д,  $J=6,61$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J=10,25, 3,74$  Гц, 1H), 7,37-7,46 (м, 3H), 11,73-12,50 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1095 (M+H) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  1093 (M-H) $^-$ .



Пример 4.29

метил { (2S,3R)-3-трет-бутоксипирролидин-2-ил-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S,3R)-3-трет-бутоксипирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-5-ил}-1-[4-(4-трет-бутилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]пирролидин-2-ил}-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил}карбамат

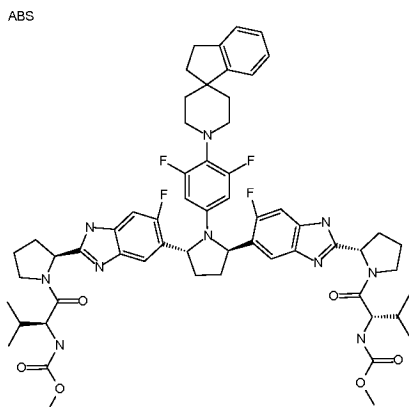
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,82 (д,  $J=14,64$  Гц, 13H), 0,88-0,96 (м, 4H), 1,02 (с, 7H), 1,12 (д,  $J=33,83$  Гц, 11H), 1,49-2,31 (м, 9H), 2,69-2,93 (м, 4H), 3,27 (с, 1H), 3,50-3,57 (м, 6H), 3,64-3,94 (м, 9H), 4,03-4,31 (м, 3H), 5,06-5,23 (м, 1H), 5,38-5,69 (м, 2H), 5,78-5,95 (м, 2H), 6,46-6,63 (м, 1H), 6,70-6,87 (м, 1H), 6,92-7,04 (м, 1H), 7,08-7,29 (м, 1H), 7,34 (дд,  $J=10,63, 1,84$  Гц, 1H), 7,38-7,55 (м, 1H), 11,40-12,88 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1159 (M+H) $^+$ .



## Пример 4.30

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-{3, 5-дифтор-4-[4-(2-нафтил) пиперидин-1-ил] фенил}-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,73 (д,  $J=6,51$  Гц, 4H), 0,76-0,85 (м, 8H), 1,19-1,32 (м, 2H), 1,69-2,08 (м, 12H), 2,11-2,25 (м, 3H), 2,67-2,78 (м, 1H), 2,92-3,18 (м, 5H), 3,52 (д,  $J=1,19$  Гц, 6H), 3,72-3,87 (м, 4H), 3,99-4,11 (м, 2H), 5,06-5,19 (м, 2H), 5,49-5,67 (м, 2H), 5,83-6,00 (м, 2H), 7,01-7,09 (м, 1H), 7,16 (д,  $J=7,05$  Гц, 1H), 7,25-7,37 (м, 3H), 7,38-7,53 (м, 4H), 7,68-7,93 (м, 4H), 11,88-12,65 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1113 (M+H) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  1111 (M-H) $^-$ .

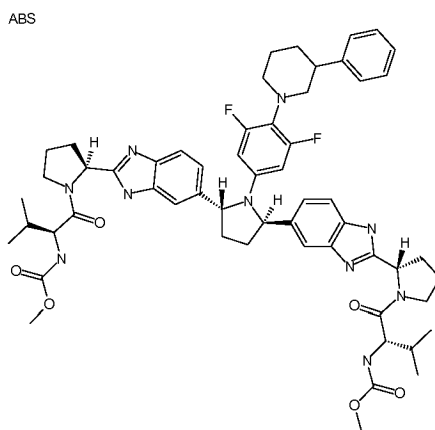


## Пример 4.31

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[4-(2, 3-дигидро-1'*H*-спиро [инден-1, 4'-пиперидин]-1'-ил)-3, 5-дифторфенил]-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-

метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 10,53-10,63 (м, 1H), 10,31-10,41 (м, 1H), 7,43-7,52 (м, 1H), 7,30-7,40 (м, 1H), 7,10-7,25 (м, 5H), 6,92-7,00 (м, 1H), 5,86 (д, 2H), 5,23-5,51 (м, 6H), 4,26-4,40 (м, 2H), 3,77-3,91 (м, 2H), 3,68-3,72 (м, 6H), 3,56-3,66 (м, 2H), 2,83-3,26 (м, 8H), 1,81-2,61 (м, 16H), 0,71-1,10 (м, 12H); MS (ESI)  $m/z$  1089 (M+H) $^+$ .



#### Пример 4.32

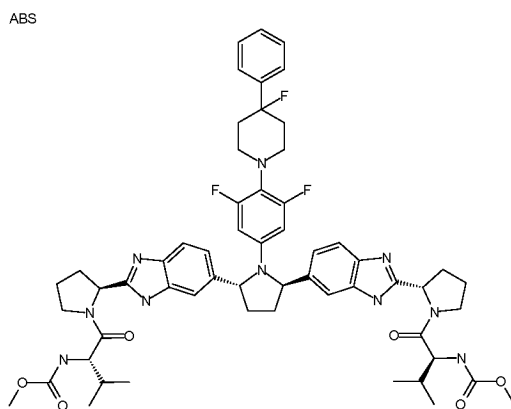
метил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(3-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.д. 12,07 (с, 1H), 12,01 (с, 1H), 7,48 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,20 (с, 8H), 7,09 (м, 2H), 5,90 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 5,36 (д,  $J=7,5$  Гц, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,05 (т,  $J=8,1$  Гц, 2H), 3,81 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 2,85 (с, 4H), 2,18 (с, 5H), 1,94 (м, 7H), 1,61 (м, 5H), 0,77 (м, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  (относительная распространенность) 1027 (100, M+H) $^+$ .





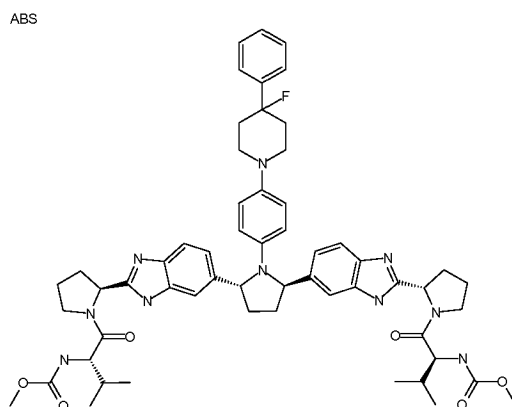
2,47-2,38 (м, 1H), 3,03-2,80 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,82 (с, 4H), 4,17-3,93 (м, 2H), 5,22-5,08 (м, 2H), 5,45-5,29 (м, 2H), 5,91 (д,  $J=12,8$  Гц, 2H), 6,81 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,17-7,02 (м, 4H), 7,21 (с, 1H), 7,34-7,26 (м, 3H), 7,41 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 12,17 (дд,  $J=19,9, 74,7$  Гц, 2H); MS (ESI)  $m/z$  1057 (M+H)<sup>+</sup>, 1055 (M-H)<sup>+</sup>.



#### Пример 4.35

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

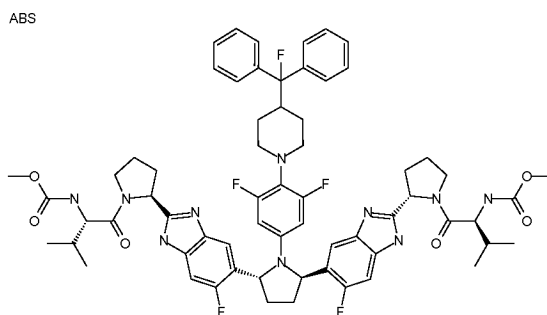
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,91-0,75 (м, 12H), 2,11-1,60 (м, 12H), 2,28-2,12 (м, 4H), 2,55 (д,  $J=5,5$  Гц, 2H), 2,84-2,71 (м, 2H), 3,28-3,06 (м, 2H), 3,53 (с, 6H), 3,83 (с, 4H), 4,11-3,99 (м, 2H), 5,19-5,09 (м, 2H), 5,45-5,30 (м, 2H), 5,94 (д,  $J=12,8$  Гц, 2H), 7,13-7,05 (м, 2H), 7,45-7,18 (м, 10H), 7,50 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 12,11 (д,  $J=15,2$  Гц, 2H); MS (ESI)  $m/z$  1045 (M+H)<sup>+</sup>, 1043 (M-H)<sup>+</sup>.



## Пример 4.36

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{6-[ (2*R*, 5*R*)-1-[4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил) фенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,92-0,74 (м, 12H), 1,23 (д, J=3,9 Гц, 1H), 1,69 (д, J=3,6 Гц, 2H), 2,09-1,80 (м, 9H), 2,26-2,09 (м, 5H), 2,81-2,69 (м, 2H), 3,26-3,10 (м, 3H), 3,53 (с, 6H), 3,89-3,74 (м, 4H), 4,05 (т, J=8,4 Гц, 2H), 5,18-5,06 (м, 2H), 5,34 (д, J=4,5 Гц, 2H), 6,27 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,65 (дт, J=4,2, 8,6 Гц, 2H), 7,06 (т, J=7,8, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,43-7,26 (м, 9H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 12,04 (с, 2H); MS (ESI) *m/z* 1009 (M+H)<sup>+</sup>, 1007 (M-H)<sup>+</sup>.

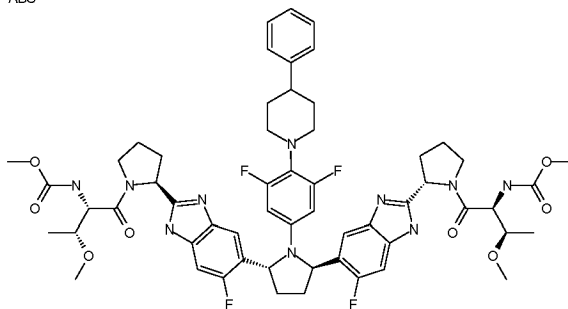


## Пример 4.37

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-{4-[фтор (дифенил) метил] пиперидин-1-ил} фенил)-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ м.д. 0,99-0,69 (м, 12H), 1,42-1,26 (м, 3H), 1,55 (дд, J=12,0, 24,4 Гц, 2H), 2,42-1,85 (м, 12H), 2,62-2,43 (м, 3H), 3,01-2,74 (м, 4H), 3,63 (с, 6H), 3,99-3,77 (м, 2H), 4,05-3,90 (м, 2H), 4,20 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,24-5,08 (м, 2H), 5,52 (т, J=5,8 Гц, 2H), 5,92-5,72 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 7,18 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 6H), 7,33 (с, 1H), 7,43 (д, J=7,3 Гц, 4H); MS (ESI) *m/z* 1171 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

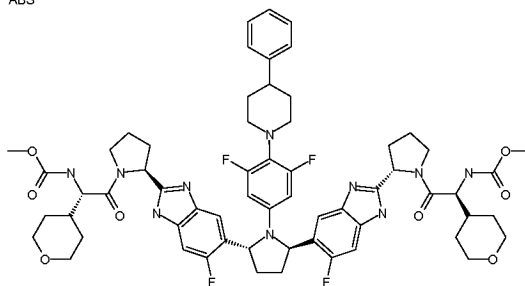


## Пример 4.38

метил { (2*S*, 3*R*) -1- [ (2*S*) -2- {5- [ (2*R*, 5*R*) -1- [3, 5-дифтор-4- (4-фенилпиперидин-1-ил) фенил] -5- (6-фтор-2- { (2*S*) -1- [N-(метоксикарбонил) -O-метил-L-треонил] пирролидин-2-ил} -1*H*-бензимидазол-5-ил) пирролидин-2-ил] -6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил] -3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,92 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,04 (дд, J=5,8, 12,0 Гц, 4H), 1,68 (с, 4H), 1,80 (с, 2H), 2,09-1,91 (м, 4H), 2,27-2,10 (м, 4H), 3,01-2,82 (м, 3H), 3,03 (с, 4H), 3,13 (с, 4H), 3,25 (с, 2H), 3,44 (дд, J=6,5, 12,8 Гц, 3H), 3,53 (с, 6H), 3,81 (с, 3H), 4,31-4,14 (м, 2H), 5,17-5,02 (м, 2H), 5,66-5,41 (м, 2H), 5,97-5,80 (м, 2H), 7,13-6,99 (м, 2H), 7,19-7,13 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 5H), 7,38 (дд, J=9,8, 26,3 Гц, 2H), 12,39-12,01 (м, 2H); MS (ESI) *m/z* 1095 (M+H)<sup>+</sup>, 1093 (M-H)<sup>+</sup>.

ABS

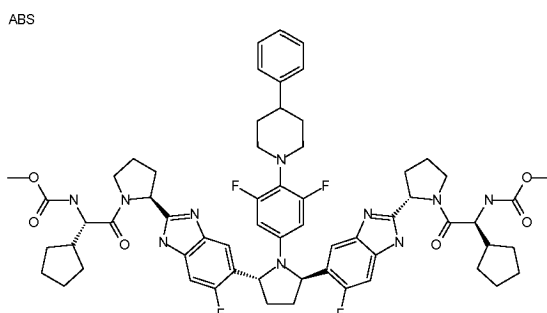


## Пример 4.39

диметил ( { (2*R*, 5*R*) -1- [3, 5-дифтор-4- (4-фенилпиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2, 5-диил } бис { (6-фтор-1*H*-бензимидазол-5, 2-диил) (2*S*) пирролидин-2, 1-диил [ (1*S*) -2-оксо-1- (тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил) этан-2, 1-диил ] } ) бискарбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 1,37-1,07 (м, 6H), 1,56-1,36 (м, 4H), 1,73-1,60 (м, 4H), 1,78 (с, 4H), 2,06-1,93 (м,

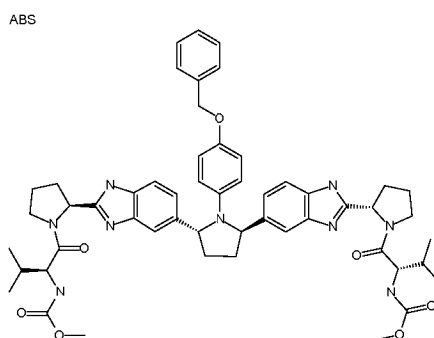
4H), 2,26-2,06 (м, 4H), 3,26-2,81 (м, 8H), 3,52 (с, 6H), 3,91-3,60 (м, 8H), 4,12 (дд,  $J=6,9, 15,8$  Гц, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,54 (д,  $J=10,0$  Гц, 2H), 5,99-5,81 (м, 2H), 7,05 (дд,  $J=6,3, 23,5$  Гц, 2H), 7,16 (т,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 5H), 7,45-7,30 (м, 4H), 12,23 (д,  $J=83,3$  Гц, 2H); MS (ESI)  $m/z$  1147 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 4.40

диметил ((2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил)бис{(6-фтор-1*H*-бензимидазол-5,2-диил)(2*S*)пирролидин-2,1-диил[(1*S*)-1-циклопентил-2-оксоэтан-2,1-диил]}

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 1,61-1,10 (м, 18H), 1,67 (с, 4H), 1,90-1,72 (м, 2H), 2,13-1,93 (м, 6H), 2,18 (с, 4H), 3,08-2,86 (м, 4H), 3,17 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 3,52 (с, 6H), 3,89-3,70 (м, 4H), 4,20-4,01 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,56 (д,  $J=21,5$  Гц, 2H), 5,96-5,83 (м, 2H), 7,04 (д,  $J=6,7$  Гц, 1H), 7,16 (т,  $J=7,0$  Гц, 2H), 7,31-7,20 (м, 4H), 7,39 (дт,  $J=8,1, 25,5$  Гц, 4H), 12,16 (д,  $J=61,1$  Гц, 2H); MS (ESI)  $m/z$  1115 (M+H)<sup>+</sup>, 1113 (M-H)<sup>+</sup>.

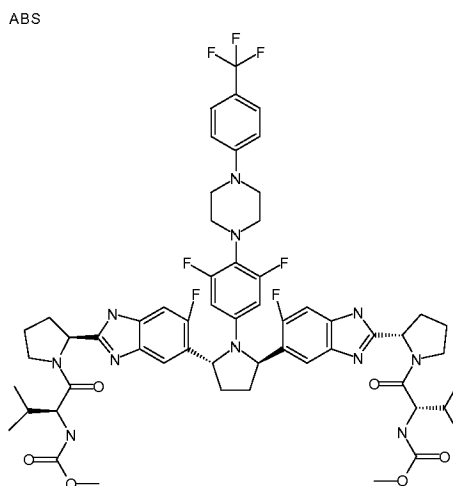


#### Пример 4.41

метил ((2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*, 5*R*)-1-[4-(бензилокси)фенил]-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил]пирролидин-

2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

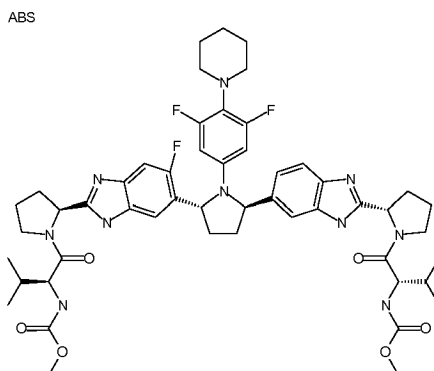
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 12,02 (с, 2H), 7,28 (м, 13H), 6,60 (м, 2H), 6,23 (м, 2H), 5,33 (м, 2H), 5,14 (м, 2H), 4,90 (м, 2H), 3,81 (м, 4H), 3,56 (с, 6H), 2,20 (м, 6H), 1,98 (м, 6H), 1,70 (м, 2H), 0,86 (м, 12H); MS (ESI)  $m/z$  938 (M+H) $^+$ .



#### Пример 4.42

метил { (2*S*)-1- [ (2*S*)-2- { 5- [ (2*R*, 5*R*)-1- (3, 5-дифтор-4- { 4- [ 4- (трифторметил) фенил] пиперазин-1-ил} фенил) -5- { 6-фтор-2- [ (2*S*)-1- { (2*S*)-2- [ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

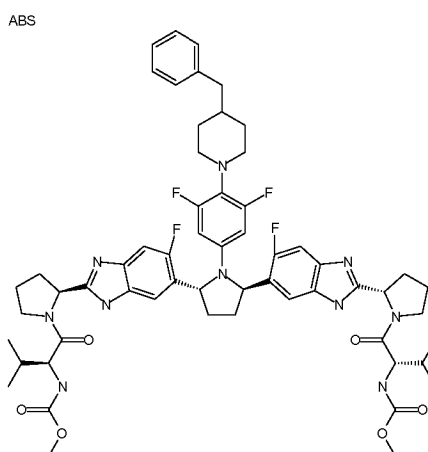
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 7,55 (м, 2H), 7,48 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,18 (м, 2H), 7,04 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 5,99 (м, 2H), 5,63 (м, 2H), 5,13 (м, 2H), 4,06 (м, 2H), 3,80 (м, 2H), 3,53 (с, 6H), 3,25 (м, 8H), 2,99 (м, 4H), 2,05 (м, 12H), 0,81 (м, 12H); MS (ESI)  $m/z$  1132 (M+H) $^+$ .



## Пример 4.43

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{6-[ (2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{5-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,68-0,89 (м, 12H), 1,34-1,50 (м, 6H), 1,65-2,06 (м, 9H), 2,12-2,24 (м, 4H), 2,70-2,82 (м, 4H), 3,52 (д,  $J=2,49$  Гц, 6H), 3,73-3,86 (м, 4H), 3,99-4,08 (м, 2H), 5,06-5,19 (м, 2H), 5,26-5,43 (м, 1H), 5,46-5,56 (м, 1H), 5,86 (д,  $J=12,04$  Гц, 2H), 6,98 (д,  $J=6,51$  Гц, 1H), 7,02-7,11 (м, 1H), 7,21 (д,  $J=6,94$  Гц, 1H), 7,26-7,35 (м, 2H), 7,39 (д,  $J=8,35$  Гц, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 12,01-12,26 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  969 (M+H) $^+$ .

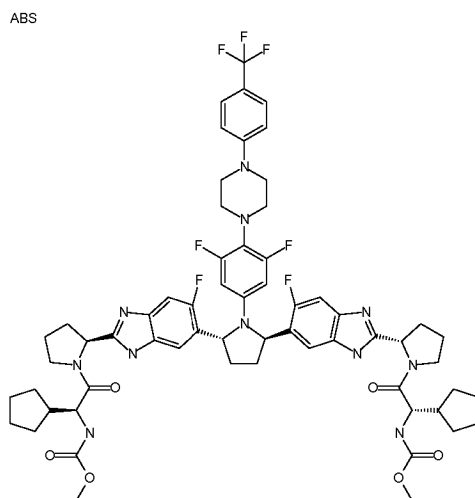


## Пример 4.44

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{6-[ (2*R*, 5*R*)-1-[4-(4-бензилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{5-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-

бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-5-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,67-0,88 (м, 12H), 1,22 (с, 12H), 1,42-1,51 (м, 5H), 1,73-2,04 (м, 12H), 2,12-2,21 (м, 4H), 2,72-2,81 (м, 5H), 3,48-3,54 (м, 6H), 3,72-3,83 (м, 3H), 3,97-4,06 (м, 2H), 5,05-5,13 (м, 2H), 5,46-5,58 (м, 2H), 5,79-5,89 (м, 2H), 6,99-7,04 (м, 1H), 7,09-7,16 (м, 5H), 7,20-7,34 (м, 6H), 7,35-7,42 (м, 1H), 7,51-7,64 (м, 3H), 12,10 (с, 1H), 12,23 (с, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1077 (M+H) $^+$ .

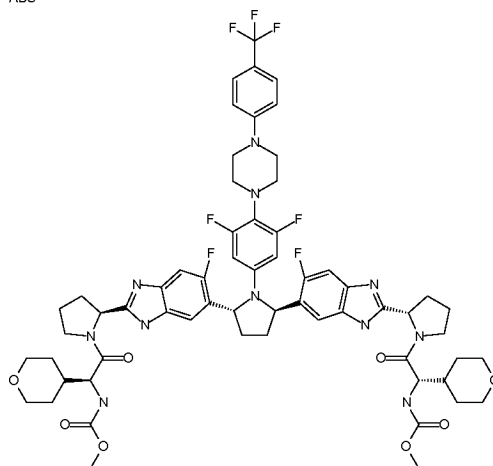


#### Пример 4.45

диметил ([ (2*R*, 5*R*) -1-(3,5-дифтор-4-{4-[4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}фенил)пирролидин-2,5-диил] бис{ (5-фтор-1*H*-бензимидазол-6,2-диил) (2*S*) пирролидин-2,1-диил [ (1*S*) -1-циклопентил-2-оксоэтан-2,1-диил ] }) бискарбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,09-1,64 (м, 18H), 1,71-1,86 (м, 2H), 1,92-2,23 (м, 10H), 2,91-3,03 (м, 5H), 3,22-3,30 (м, 4H), 3,52 (с, 6H), 3,71-3,87 (м, 4H), 4,12 (т,  $J=8,40$  Гц, 2H), 5,05-5,16 (м, 2H), 5,48-5,65 (м, 2H), 5,85-5,99 (м, 2H), 7,03 (д,  $J=8,89$  Гц, 3H), 7,14 (д,  $J=6,29$  Гц, 1H), 7,30-7,38 (м, 1H), 7,40 (д,  $J=9,54$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J=8,67$  Гц, 2H), 12,08 (с, 1H), 12,20 (с, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1184 (M+H) $^+$ .

ABS

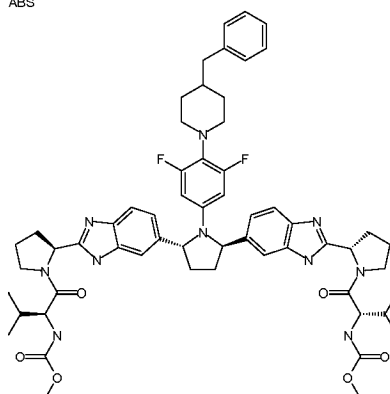


## Пример 4.46

диметил ([ (2*R*, 5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-{4-[4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}фенил)пирролидин-2,5-диил] бис { (5-фтор-1*H*-бензимидазол-6,2-диил) (2*S*) пирролидин-2,1-диил [ (1*S*)-2-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этан-2,1-диил ] }) бискарбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,09-1,33 (м, 4H), 1,38-1,54 (м, 4H), 1,70-1,88 (м, 4H), 1,92-2,05 (м, 4H), 2,10-2,25 (м, 3H), 2,95-3,03 (м, 4H), 3,03-3,20 (м, 3H), 3,21-3,29 (м, 4H), 3,51 (с, 6H), 3,62-3,89 (м, 6H), 4,05-4,17 (м, 2H), 5,06-5,15 (м, 2H), 5,48-5,64 (м, 2H), 5,83-5,98 (м, 2H), 7,03 (д,  $J=8,67$  Гц, 3H), 7,07 (д,  $J=6,29$  Гц, 1H), 7,29-7,42 (м, 3H), 7,46 (д,  $J=8,78$  Гц, 2H), 12,11 (с, 1H), 12,32 (с, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1216 (M+H) $^+$ .

ABS



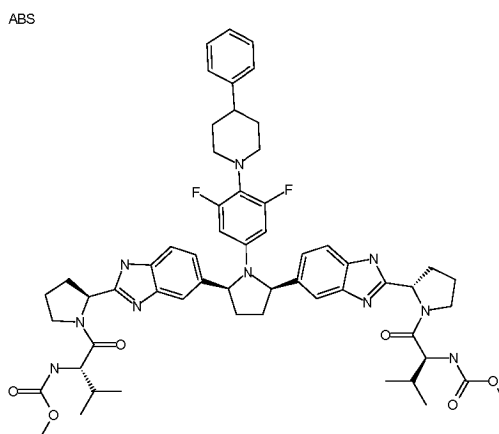
## Пример 4.47

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{6-[ (2*R*, 5*R*)-1-[4-(4-бензилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-



бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 12,07 (д, J=19,1 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,34-7,10 (м, 8H), 7,07 (с, 2H), 5,87 (д, J=12,3 Гц, 2H), 5,35 (с, 2H), 5,14 (с, 1H), 3,78 (д, J=28,9 Гц, 2H), 3,54 (с, 6H), 2,76 (с, 3H), 2,19 (с, 4H), 2,07-1,80 (м, 6H), 1,68 (с, 2H), 1,46 (д, J=10,4 Гц, 3H), 1,25-1,08 (м, 2H), 0,92-0,71 (м, 12H); MS (ESI+) *m/z* 1041,4 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 1039,3 (M-H)<sup>-</sup>.

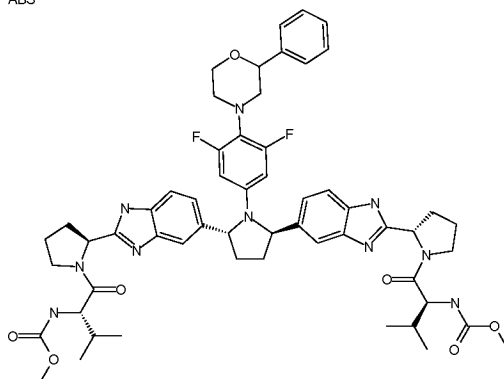


Пример 4.48

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*S*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,76-0,94 (м, 12H), 1,60-2,30 (м, 14H), 2,88-3,09 (м, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,84 (с, 3H), 4,02-4,15 (м, J=8,1, 8,1 Гц, 2H), 4,77-4,97 (м, 2H), 5,17 (д, J=2,9 Гц, 2H), 5,95-6,10 (м, 2H), 7,08-7,70 (м, 13H), 12,09-12,23 (м, 2H).

ABS

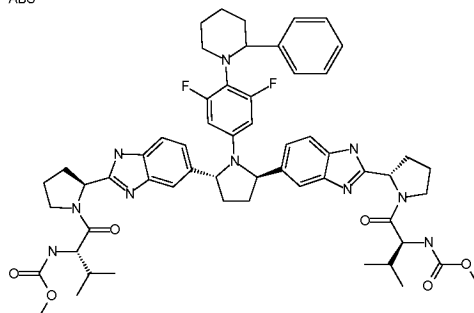


## Пример 4.49

метил { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(2-фенилморфолин-4-ил)фенил]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,69-0,92 (м, 12H), 1,69 (д,  $J=5,1$  Гц, 2H), 1,82-2,30 (м, 12H), 2,70-3,16 (м,  $J=63,6$  Гц, 6H), 3,54 (с, 6H), 3,81 (с, 3H), 3,99-4,12 (м, 2H), 4,47 (дд,  $J=9,1, 3,7$  Гц, 1H), 5,08-5,19 (м, 2H), 5,29-5,48 (м, 2H), 5,92 (д,  $J=13,4$  Гц, 2H), 7,07 (т,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,16-7,35 (м,  $J=0,8$  Гц, 10H), 7,40 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 12,06 (с, 1H), 12,11 (с, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  1030,1 (M+H).

ABS

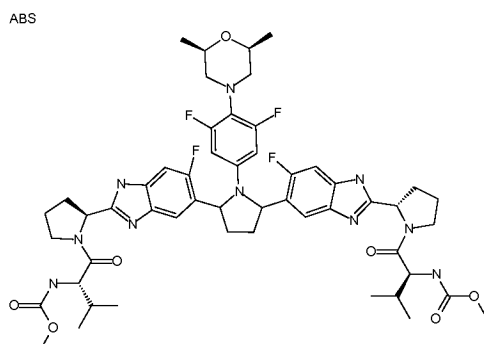


## Пример 4.50

метил { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(2-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,81-1,01 (м, 12H), 1,24-

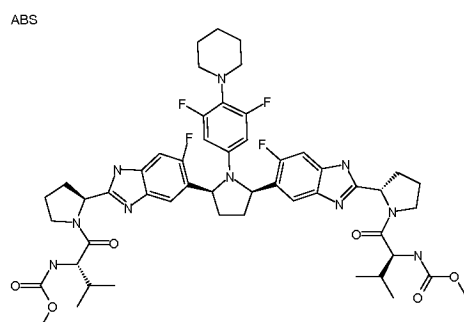
2,35 (м, 22H), 3,60 (с, 6H), 3,89 (с, 4H), 3,94-4,20 (м, 3H), 5,22 (с, 2H), 5,30 (д, J=4,3 Гц, 2H), 5,73 (дд, J=13,1, 3,6 Гц, 2H), 6,92-7,44 (м, 13H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1H), 12,08 (с, 1H), 12,17 (с, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  1028,2 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 4.51

метил [(2S)-1-{(2S)-2-[5-(1-{4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-3,5-дифторфенил}-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил)-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил]пирролидин-1-ил}-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,67-0,90 (м, 12H), 0,96 (с, 6H), 1,01-1,31 (м, 2H), 1,68-2,25 (м, 12H), 3,51 (с, 6H), 3,78 (с, 3H), 4,01 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 5,10 (д, J=4,8 Гц, 2H), 5,43-5,65 (м, 2H), 5,79-5,97 (м, 2H), 7,02 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,21-7,46 (м, 4H), 12,11 (с, 1H), 12,24 (с, 1H); MS (ESI)  $m/z$  1017,4 (M+H)<sup>+</sup>.

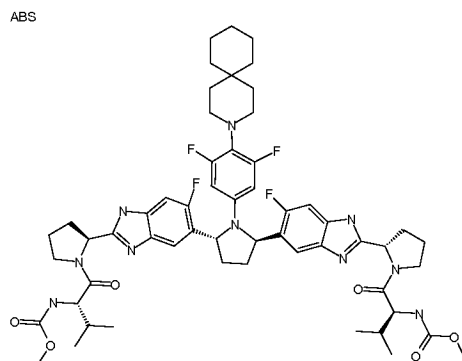


#### Пример 4.52

метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-

ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

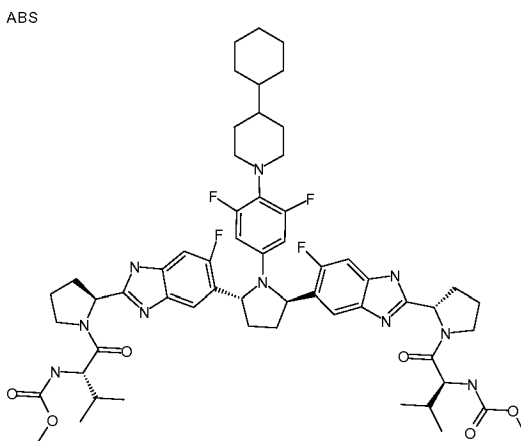
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,72-0,94 (м, J=10,5, 10,5 Гц, 12H), 1,36-1,58 (м, 6H), 1,77-2,28 (м, 14H), 2,83 (с, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 3,97-4,14 (м, 2H), 4,92-5,07 (м, 2H), 5,09-5,20 (м, 2H), 5,83-6,02 (м, 2H), 7,21-7,79 (м, 6H), 12,14-12,44 (м, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  987,8 (M+H) $^+$ .



#### Пример 4.53

метил {(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[4-(3-азаспиро[5,5]ундец-3-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{6-фтор-2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

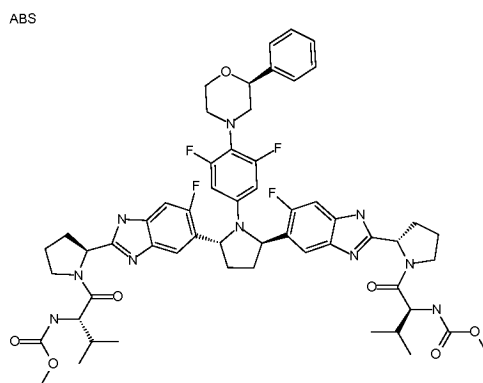
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,64-0,94 (м, 12H), 1,21-1,44 (м, 16H), 1,68-2,25 (м, J=78,0 Гц, 12H), 2,78 (с, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,80 (с, 4H), 4,04 (т, J=7,1 Гц, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,55 (дд, J=19,8, 4,2 Гц, 2H), 5,79-5,99 (м, 2H), 7,03 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,24-7,48 (м, 4H), 12,12 (с, 1H), 12,24 (с, 1H); MS (ESI)  $m/z$  1055,4 (M+H) $^+$ .



## Пример 4.54

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[4-(4-циклогексилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

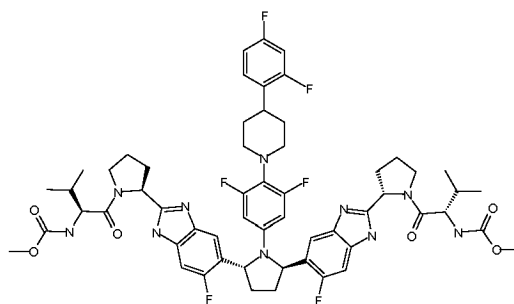
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,65-0,97 (м, 12H), 0,98-1,33 (м, 10H), 1,50-2,25 (м, 20H), 2,72-2,91 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,79 (с, 4H), 4,04 (т, J=8,1 Гц, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,54 (дд, J=14,7, 6,7 Гц, 2H), 5,79-5,97 (м, 2H), 7,03 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,24-7,46 (м, 4H), 12,11 (с, 1H), 12,23 (с, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1069,5 (M+H)<sup>+</sup>.



## Пример 4.55

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-{3,5-дифтор-4-[ (2*S*)-2-фенилморфолин-4-ил] фенил]-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,60-0,95 (м, 12H), 1,64-2,08 (м, 10H), 2,09-2,25 (м, 4H), 2,79-3,18 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,64-3,86 (м, 4H), 3,91 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,03 (т, J=8,2 Гц, 2H), 4,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,43-5,69 (м, 2H), 5,80-6,03 (м, 2H), 7,03 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,20-7,45 (м, 10H), 12,10 (с, 1H), 12,24 (с, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1065,4 (M+H)<sup>+</sup>.

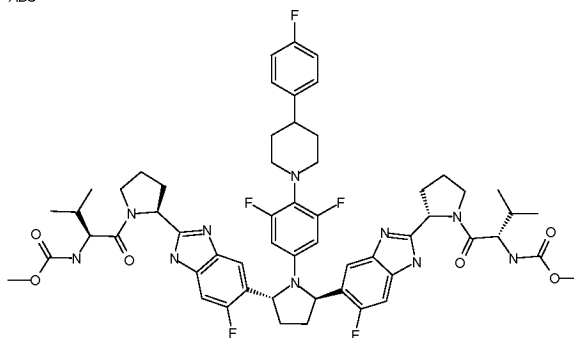


## Пример 4.56

метил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-1-ил]-3,5-дифторфенил}-5-{6-фтор-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,68-0,92 (м, 14H), 1,58-2,08 (м, 11H), 2,09-2,27 (м, 4H), 2,71-3,14 (м, 6H), 3,52 (с, 6H), 3,68-3,89 (м, 4H), 3,98-4,10 (м, 2H), 5,05-5,17 (м, 2H), 5,48-5,68 (м, 2H), 5,83-5,99 (м, 2H), 6,95-7,08 (м, 2H), 7,09-7,21 (м, 2H), 7,25-7,46 (м, 5H), 12,06-12,39 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1099,3 (M+H) $^+$ .

ABS

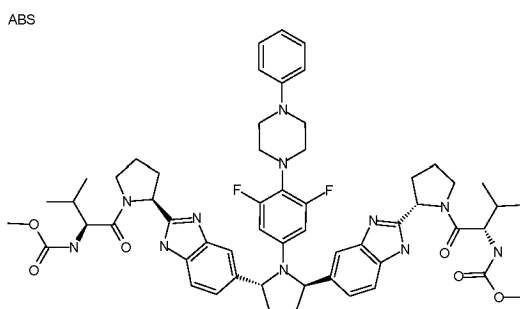


## Пример 4.57

метил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]фенил}-5-{6-фтор-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,67-0,93 (м, 14H), 1,53-2,09 (м, 11H), 2,10-2,25 (м, 4H), 2,83-3,15 (м, 6H), 3,53 (с,

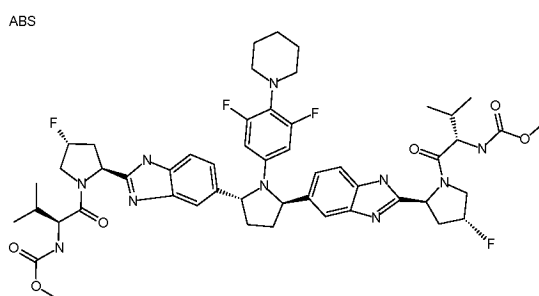
6H), 3,69-3,88 (м, 4H), 3,98-4,10 (м, 2H), 5,05-5,17 (м, 2H), 5,48-5,67 (м, 2H), 5,83-5,99 (м, 2H), 6,99-7,20 (м, 4H), 7,22-7,47 (м, 6H), 12,02-12,47 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1081,4 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 4.58

метил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперазин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,72-0,95 (м, 12H), 1,69 (с, 1H), 1,84-2,11 (м, 2H), 2,20 (с, 4H), 2,97 (с, 4H), 3,09 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,03 (кв, J=7,05 Гц, 6H), 5,15 (с, 2H), 5,39 (с, 2H), 5,95 (с, 2H), 6,75 (с, 2H), 6,90 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,08 (т, 2H), 7,17 (т, J=7,92 Гц, 2H), 7,30 (с, 2H), 7,48 (с, 2H), 7,66 (с, 2H), 7,92 (с, 2H), 12,09 (с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1028,4, (ESI-)  $m/z$  1026,4 (M-H)<sup>-</sup>.

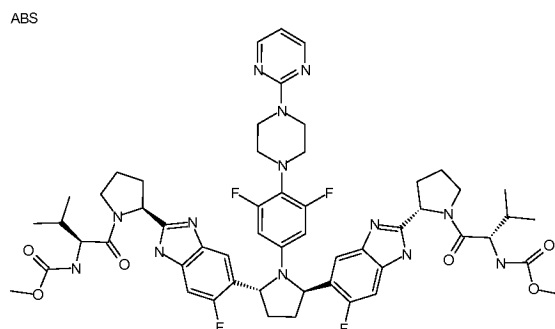


#### Пример 4.59

метил {(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2*S*,4*R*)-4-фтор-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}-4-фторпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,76 (м, 16H), 0,89 (м,

3H), 1,45 (м, 5H), 1,70 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 2,76 (д, 2H), 3,17 (д, J=5,10 Гц, 2H), 3,53 (с, 6H), 3,87-4,13 (м, 4H), 4,31 (м, 1H), 5,17 (д, 2H), 5,36 (м, 3H), 5,57 (с, 1H), 5,89 (д, 2H), 7,09 (м, 2H), 7,18-7,25 (м, 1H), 7,29 (м, 3H), 7,48 (м, 3H), 12,22 (с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  987,4, (ESI-)  $m/z$  985,2 (M-H)<sup>-</sup>.



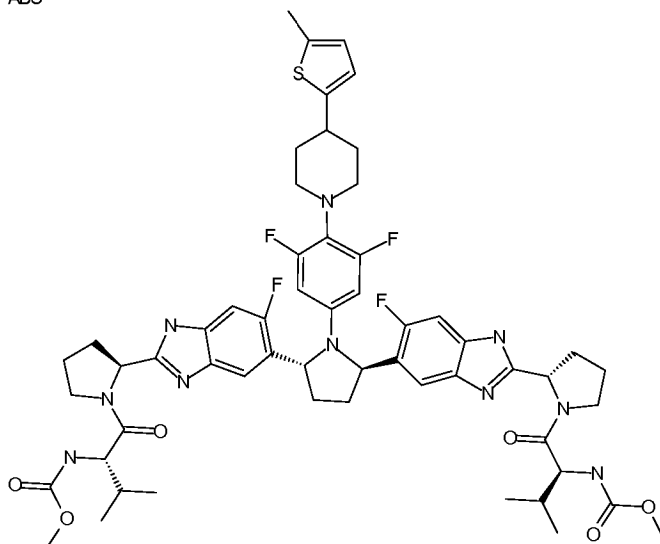
#### Пример 4.60

метил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]фенил}-5-{6-фтор-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,67-0,93 (м, 12H), 1,99 (м, 16H), 2,18 (м, 4H), 2,87 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,56 (м, 2H), 3,74 (м, 10H), 5,11 (м, 2H), 5,53 (м, 2H), 5,90 (м, 2H), 6,60 (т, J=4,72 Гц, 1H), 7,04 (м, 2H), 7,32 (м, 4H), 8,33 (д, J=4,77 Гц, 2H), 12,14 (с, 1H), 12,22 (с, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1066,4, (ESI-)  $m/z$  1064,1 (M-H)<sup>-</sup>.



ABS

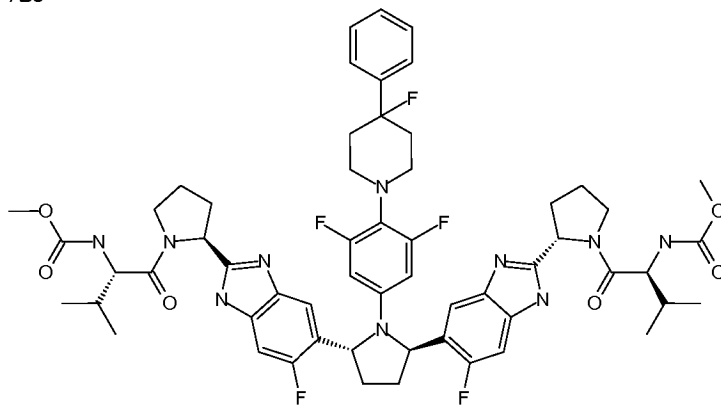


## Пример 4.61

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-{3, 5-дифтор-4-[4-(5-метил-2-тиенил) пиперидин-1-ил] фенил}-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*D*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,71-0,98 (м, 12H), 1,49-2,31 (м, 18H), 2,42 (с, 3H), 2,87-3,11 (м, *J*=14,1 Гц, 5H), 3,59 (с, 6H), 3,77-3,94 (м, *J*=9,1 Гц, 4H), 4,05-4,17 (м, 2H), 5,08-5,26 (м, 2H), 5,53-5,74 (м, 2H), 5,89-6,05 (м, 2H), 6,64 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,68 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,04-7,14 (м, 1H), 7,16-7,25 (м, 1H), 7,31-7,53 (м, 4H), 12,09-12,23 (м, 1H), 12,26-12,41 (м, 1H); MS (ESI) *m/z* 1083,3 (M+H).

ABS

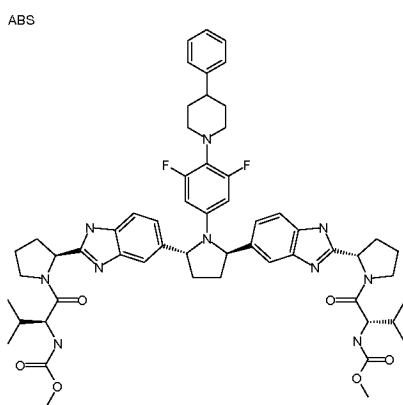


## Пример 4.62

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[3, 5-дифтор-4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил) фенил]-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-

[ (метоксикарбонил) амино ] -3-метилбутаноил } пирролидин-2-ил ] -1*H*-бензимидазол-5-ил } пирролидин-2-ил ] -6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил } пирролидин-1-ил ] -3-метил-1-оксобутан-2-ил } карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 0,84-0,69 (м, 12H), 0,90-0,84 (м, 2H), 1,93-1,76 (м, 7H), 2,00 (дд, J=6,8, 14,5 Гц, 8H), 2,23-2,12 (м, 5H), 3,52 (с, 6H), 3,87-3,73 (м, 4H), 4,08-3,97 (м, 2H), 5,16-5,06 (м, 2H), 5,65-5,48 (м, 2H), 5,99-5,86 (м, 2H), 7,06 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,15 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,0 Гц, 3H), 7,36 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,41 (т, J=7,6 Гц, 4H), 12,19 (д, J=44,3 Гц, 2H). MS (ESI) *m/z* 1081 (M+H)<sup>+</sup>.



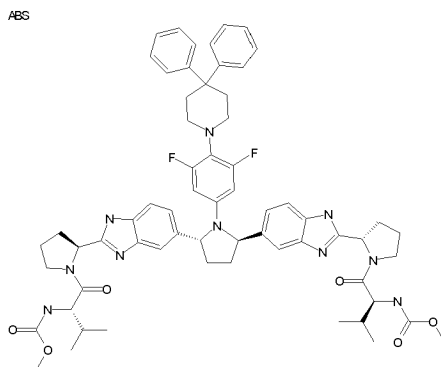
#### Пример 5.1

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино ] -3-метилбутаноил } пирролидин-2-ил ] -1*H*-бензимидазол-5-ил } пирролидин-2-ил ] -1*H*-бензимидазол-2-ил } пирролидин-1-ил ] -3-метил-1-оксобутан-2-ил } карбамат

В 250-миллилитровую круглодонную колбу, охлаждаемую на ледяной бане, добавляли (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2,5-диил) бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол) (2,57 ммоль), (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (0,945 г, 5,40 ммоль) и гидрат 1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ола (0,984 г, 6,43 ммоль) в ДМФ (25 мл) с образованием раствора оранжевого цвета. Добавляли 4-метилморфолин (2,83 мл, 25,7 ммоль) и гидрохлорид *N*<sup>1</sup>-((этилимино)метил)-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-диметилпропан-1,3-диамина (1,232 г, 6,43 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов и затем разбавляли EtOAc. EtOAc слой

промывали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ . Органический слой обрабатывали 3-меркаптопропил кремнием в течение 1 часа, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали до пены желтого цвета (2,74 г). Очистка флэш-хроматографией на 120 г картридже на основе диоксида кремния, элюируя с помощью 2-5% метанола в дихлорметане, давала 1,7 г (61%) указанного в заголовке соединения в виде порошка желтого цвета. Указанное в заголовке соединение дополнительно может быть очищено путем перекристаллизации из ацетонитрила.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,73-0,91 (м, 12H), 1,60-1,74 (м, 6H), 1,86-2,04 (м, 6H), 2,17-2,30 (м, 4H), 2,52-2,53 (м, 4H), 2,84-3,02 (м, 4H), 3,52-3,56 (м, 6H), 3,78-3,87 (м, 3H), 4,00-4,12 (м, 2H), 5,10-5,18 (м, 2H), 5,32-5,42 (м, 2H), 5,88-5,95 (м, 2H), 7,05-7,33 (м, 11H), 7,41 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J=8,35$  Гц, 1H), 11,97-12,30 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1027 (M+H) $^+$ .



### Пример 5.2

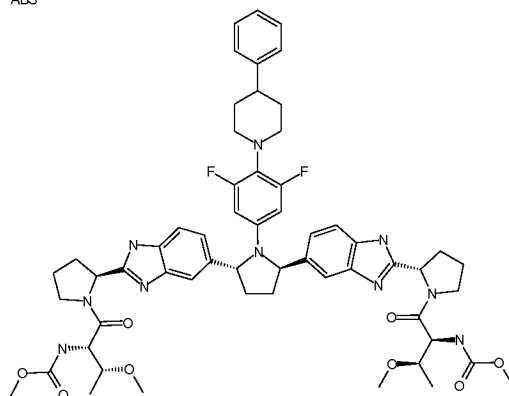
метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[4-(4, 4-дифенилпиперидин-1-ил)-3, 5-дифторфенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

В 100-миллилитровую круглодонную колбу помещали (*S*)-6, 6'-((2*R*, 5*R*)-1-(4-(4, 4-дифенилпиперидин-1-ил)-3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол) (0,385 г, 0,488 ммоль), (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (0,180 г, 1,025 ммоль) и гидрат 1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ола (0,187 г, 1,220

ммоль) в ДМФ (25 мл) с образованием раствора оранжевого цвета. Добавляли 4-метилморфолин (0,537 мл, 4,88 ммоль) и гидрохлорид  $N^1$ -((этилимино)метилден)- $N^3, N^3$ -диметилпропан-1,3-диамина (0,234 г, 1,220 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов и затем разбавляли EtOAc. Органический раствор последовательно промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ . Органический слой обрабатывали 3-меркаптопропил кремнием в течение 1 часа, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали до пены желтого цвета. Очистка флэш-хроматографией на 24 г картридже на основе силикагеля, элюируя с помощью 2-7% метанола в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  давала продукт, который по данным ВЭЖХ имел 90%-ю чистоту. Вторая хроматография выбранных фракций на 12 г картридже на основе диоксида кремния, элюируя с помощью 2-5% метанола в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  давала указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества кремового цвета (100 мг, 17%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,76-0,91 (м, 12H), 1,68 (д,  $J=4,01$  Гц, 2H), 1,85-2,07 (м, 6H), 2,19 (с, 4H), 2,38 (с, 4H), 2,86 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т,  $J=8,35$  Гц, 2H), 5,10-5,17 (м, 2H), 5,34 (д,  $J=7,16$  Гц, 2H), 5,85 (д,  $J=12,79$  Гц, 2H), 6,84-7,54 (м, 20H), 12,06 (д,  $J=18,98$  Гц, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1103 (M+H) $^+$ .

ABS



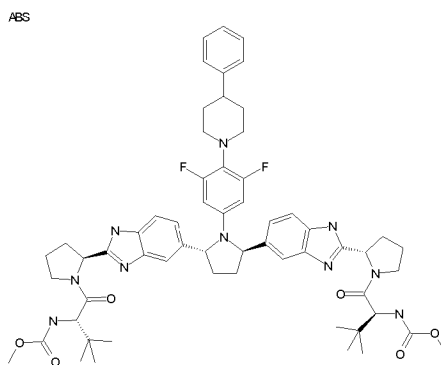
### Пример 5.3

метил { (2*S*, 3*R*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-(2-{ (2*S*)-1-[*N*-(метоксикарбонил)-*O*-метил-*L*-треонил]пирролидин-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил)пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-

метокси-1-оксобутан-2-ил}карбамат

Гидрохлорид (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол) (0,12 г) растворяли в диметилсульфоксиде (2 мл) и обрабатывали, используя диизопропилэтиламин (0,195 мл, 1,12 ммоль) при температуре окружающей среды, затем (2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановой кислотой (0,059 г, 0,307 ммоль) и HATU (0,112 г, 0,293 ммоль). Спустя 1 час раствор разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном, концентрировали и очищали хроматографией, элюируя с помощью 0-8% метанола в дихлорметане с получением 0,071 г твердого вещества желтого цвета (48%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,03 (дд, J=18,22, 6,18 Гц, 6H) 1,63-1,72 (м, 6H) 1,99-2,08 (м, 6H) 2,15-2,26 (м, 6H) 2,87-3,00 (м, 2H) 3,10 (с, 3H) 3,15 (с, 3H) 3,17-3,20 (м, 1H) 3,43-3,52 (м, 2H) 3,54 (с, 6H) 3,79-3,89 (м, 4H) 4,25-4,30 (м, 2H) 5,11-5,18 (м, 2H) 5,35-5,42 (м, 2H) 5,87-5,95 (м, 2H) 7,09 (т, J=8,19 Гц, 2H) 7,12-7,32 (м, 9H) 7,41 (д, J=8,35 Гц, 1H) 7,49 (д, J=8,78 Гц, 1H) 12,03 (с, 1H) 12,10 (с, 1H); MS (ESI+) m/z 1059,4 (M+H)<sup>+</sup>.



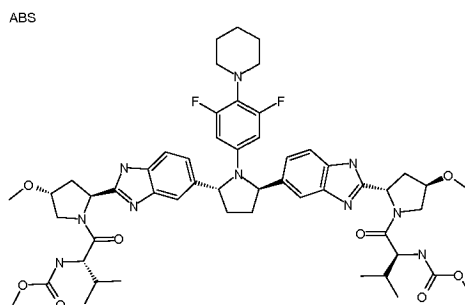
#### Пример 5.4

метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

Гидрохлорид (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-

пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол) (0,12 г) растворяли в диметилсульфоксиде (2 мл) и обрабатывали, используя диизопропилэтиламин (0,195 мл, 1,12 ммоль), при температуре окружающей среды, затем (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3,3-диметилбутановой кислотой (0,058 г, 0,307 ммоль) и NATU (0,112 г, 0,293 ммоль). Спустя 1 час раствор разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы концентрировали и очищали хроматографией, элюируя с помощью 0-6% метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (0,065 г, 44%) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,89 (д, *J*=13,88 Гц, 18H), 1,61-1,73 (м, 8H), 1,95-2,08 (м, 4H), 2,15-2,24 (м, 6H), 2,86-3,02 (м, 4H), 3,55 (с, 6H), 3,78-3,85 (м, 4H), 4,23 (дд, *J*=8,89, 4,66 Гц, 2H), 5,13-5,22 (м, 2H), 5,33-5,43 (м, 2H), 5,92 (дд, *J*=12,85, 2,98 Гц, 2H), 7,05-7,18 (м, 4H), 7,20-7,29 (м, 5H), 7,33 (с, 1H), 7,42 (д, *J*=8,13 Гц, 1H), 7,49 (д, *J*=8,46 Гц, 1H), 12,05 (д, *J*=1,63 Гц, 1H), 12,09 (д, *J*=1,30 Гц, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1055,4 (M+H)<sup>+</sup>.

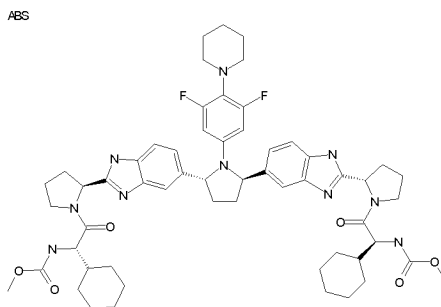


### Пример 5.5

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*, 4*R*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил]-5-{2-[ (2*S*, 4*R*)-4-метокси-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}-4-метокси-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат (*S*, *R*)-6,6'-((2*R*, 5*R*)-1-(3,5-Дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2,5-диил) бис (2-((2*S*, 4*R*)-4-метокси-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол) (0,20 г, 0,287 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (3 мл) и обрабатывали, используя диизопропилэтиламин (0,400 мл, 2,29 ммоль), при

температуре окружающей среды, затем (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой (0,111 г, 0,631 ммоль) и HATU (0,229 г, 0,603 ммоль). Спустя 2 часа, раствор разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали и очищали хроматографией, элюируя с помощью 0-6% метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (0,163 г, 56%) в виде твердого вещества желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,71-0,84 (м, 12H), 1,35-1,49 (м, 8H), 1,69 (д,  $J=5,42$  Гц, 2H), 1,83-1,94 (м, 2H), 2,22-2,32 (м, 4H), 2,76 (с, 4H), 3,29 (с, 6H), 3,54 (с, 6H), 3,87 (дд,  $J=11,11, 3,85$  Гц, 2H), 4,03 (кв,  $J=7,05$  Гц, 4H), 4,21 (с, 2H), 5,02-5,15 (м, 2H), 5,36 (д,  $J=3,25$  Гц, 2H), 5,84-5,94 (м, 2H), 7,04-7,11 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,27-7,34 (м, 3H), 7,41 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 12,13 (с, 1H), 12,19 (с, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1011,6 (M+H) $^+$ .



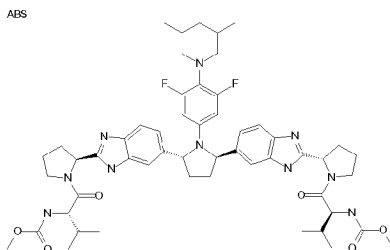
#### Пример 5.6

диметил ((2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил)бис{1*H*-бензимидазол-5,2-диил(2*S*)пирролидин-2,1-диил[(1*S*)-1-циклогексил-2-оксоэтан-2,1-диил]}

(*S*)-6,6'-((2*R*, 5*R*)-1-(3,5-Дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол) (0,192 г, 0,302 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (4 мл) и обрабатывали, используя диизопропилэтиламин (0,421 мл, 2,41 ммоль) при температуре окружающей среды, затем (*S*)-2-циклогексил-2-(метоксикарбониламино)уксусной кислотой (0,143 г, 0,663 ммоль) и HATU (0,241 г, 0,633 ммоль). Спустя 1 час раствор разбавляли

водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали хроматографией, элюируя с помощью 0–8% метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (0,166 г, 53%) в виде твердого вещества желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,80–1,12 (м, 8H), 1,36–1,70 (м, 24H), 1,98 (д,  $J=4,45$  Гц, 4H), 2,15–2,25 (м, 4H), 2,75 (с, 4H), 3,52 (с, 6H), 3,81 (д,  $J=2,39$  Гц, 4H), 4,08 (кв,  $J=8,57$  Гц, 2H), 5,14 (д,  $J=4,23$  Гц, 2H), 5,36 (д,  $J=3,58$  Гц, 2H), 5,82–5,93 (м, 2H), 7,10 (дд,  $J=13,93, 8,30$  Гц, 2H), 7,15–7,28 (м, 4H), 7,42 (д,  $J=7,37$  Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J=8,35, 1,84$  Гц, 1H), 12,00 (с, 1H), 12,16 (с, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1031,4 (M+H) $^+$ .



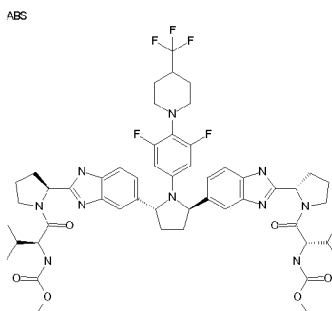
#### Пример 5.7

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{ 6-[ (2*R*, 5*R*)-1-[ 4-(3, 5-диметилпиперидин-1-ил)-3, 5-дифторфенил]-5-{ 2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

В суспензию (*S*)-6, 6'-((2*R*, 5*R*)-1-(4-(3, 5-диметилпиперидин-1-ил)-3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол) (1,045 г, 1,572 ммоль), (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (0,6852 г, 3,91 ммоль) и НАТУ (1,4995 г, 3,94 ммоль) (20 мл) добавляли диизопропилэтиламин (3 мл, 17,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой (2×), насыщенным соевым раствором (1×) и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (2–5% метанола/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (0,7107 г, 46%).



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,50 (кв,  $J=11,9$  Гц, 1H), 0,97-0,64 (м, 18H), 1,32-1,20 (м, 2H), 1,81-1,46 (м, 5H), 2,09-1,80 (м, 6H), 2,32-2,13 (м, 5H), 2,75 (дд,  $J=10,0$ , 40,2 Гц, 2H), 3,18-3,05 (м, 1H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,14-3,95 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 5,36 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 5,88 (д,  $J=12,8$  Гц, 2H), 7,14-7,02 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,33-7,23 (м, 3H), 7,41 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 12,37-11,98 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  979 (M+H)+.



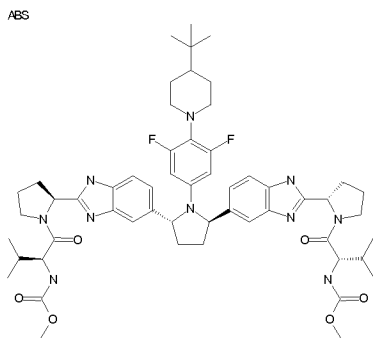
#### Пример 5.8

метил { (2S)-1- [ (2S)-2- { 5- [ (2R, 5R)-1- { 3, 5-дифтор-4- [ 4- (трифторметил) пиперидин-1-ил] фенил } -5- { 2- [ (2S)-1- { (2S)-2- [ (метоксикарбонил) амино ] -3-метилбутаноил } пирролидин-2-ил ] -1H-бензимидазол-5-ил } пирролидин-2-ил ] -1H-бензимидазол-2-ил } пирролидин-1-ил ] -3-метил-1-оксобутан-2-ил } карбамат

Тетрагидрохлорид (S)-6, 6'- ( (2R, 5R)-1- (3, 5-дифтор-4- (4- (трифторметил) пиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1H-бензо [d] имидазол) (250 мг, 0,294 ммоль) и (S)-2- (метоксикарбониламино) -3-метилбутановую кислоту (113 мг, 0,647 ммоль) объединяли в безводном ДМФ (3 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидрат НОВТ (113 мг, 0,735 ммоль) и EDAC (144 мг, 0,735 ммоль). Раствор янтарного цвета охлаждали до температуры 0°C. Добавляли 4-метилморфолин (0,323 мл, 2,94 ммоль), охлаждающую баню отставляли и реакционную смесь перемешивали при температуре 20°C. Спустя 2 часа реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе до твердого вещества рыжевато-коричневого цвета (300 мг). Аликвоту (50 мг) сырого вещества растворяли в 2 мл ацетонитрила и 2 мл 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O и очищали

с помощью RP-C18 ВЭЖХ (Waters Prep LC, 40 мм модуль с картриджем Nova-Pak HR C18 6 мкм 40×100 мм Prep Pak), элюируя 30 минут градиентом смеси от 95:5 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил, затем 10 минут 100% ацетонитрилом при 20 мл/минута (10 мл фракции). Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (2 мл/пробирка), каждую пробирку встряхивали, чтобы полностью нейтрализовать ТФУ, и нейтрализованные растворы объединяли в 250-миллилитровой круглодонной колбе. Ацетонитрил удаляли упариванием на роторном испарителе и экстрагировали оставшуюся водную фазу EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (18 мг). Повторяли очистку еще 100 мг, как указано выше, путем препаративной ВЭЖХ двумя 50-мг инъекциями. Обработка, как указано выше, давала дополнительное количество указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (34 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,73-0,90 (м, 12H), 1,23 (с, 1H), 1,34-1,49 (м, 2H), 1,63-1,76 (м, 4H), 1,83-2,04 (м, 6H), 2,11-2,25 (м, 4H), 2,84 (м, 4H), 3,52 (с, 6H), 3,81 (ушир.с, 4H), 4,00-4,09 (м, 2H), 5,08-5,18 (м, 2H), 5,28-5,42 (м, 2H), 5,89 (д, J=12,79 Гц, 2H), 7,06 (т, J=7,26 Гц, 2H), 7,16-7,32 (м, 4H), 7,39 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,13 Гц, 1H), 12,06 (два с, 2H); MS (ESI+) m/z 1019 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 5.9

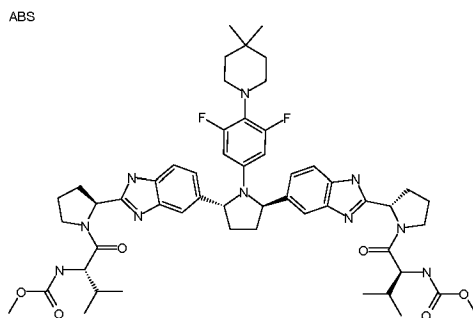
метил {(2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[4-(4-трет-

бутилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

Тетрагидрохлорид (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-трет-бутилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол) (250 мг, 0,298 ммоль) и (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (115 мг, 0,656 ммоль) объединяли в безводном ДМФ (3 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидрат НОВТ (114 мг, 0,745 ммоль) и EDAC (146 мг, 0,745 ммоль) и затем раствор янтарного цвета охлаждали до температуры 0°C. Добавляли 4-метилморфолин (0,328 мл, 2,98 ммоль), охлаждающую баню отставляли и реакционную смесь перемешивали при температуре 20°C. Спустя 18 часов реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (3×25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе до твердого вещества желтого цвета. Предварительно очищали флэш-хроматографией на SiO<sub>2</sub> (колонка Alltech Extract-Clean™, слой 10 г), элюируя с помощью 3% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, получая твердое вещество желтого цвета (119 мг). Аликвоту (50 мг) остатка растворяли в 2 мл ацетонитрила и 2 мл 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O, и очищали путем RP-C18 ВЭЖХ (Waters Prep LC, 40 мм модуль с картриджем Nova-Pak HR C18 6 мкм 40×100 мм Prep Pak), элюируя 30 минут градиентом смеси от 95:5 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил, затем 10 минут 100% ацетонитрилом при 20 мл/минута (10 мл фракции). Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (2 мл/пробирка), каждую пробирку встряхивали, чтобы полностью нейтрализовать ТФУ, и растворы объединяли в 250-миллилитровой круглодонной колбе. Оставшиеся 69 мг вещества очищали путем препаративной ВЭЖХ, как описано выше. Фракции, содержащие чистый продукт, обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub>, как указано выше, и объединяли в той же самой 250-миллилитровой круглодонной колбе. Ацетонитрил удаляли упариванием на роторном испарителе, оставшуюся водную фазу

экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на ротаторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (56 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,68-0,93 (м, 22H), 1,09-1,25 (м, 2H), 1,53 (д, J=11,93 Гц, 2H), 1,63-1,75 (м, 2H), 1,89-2,08 (м, 7H), 2,12-2,27 (м, 4H), 2,71-2,91 (м, 5H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (ушир.с, 4H), 4,06 (т, J=8,35 Гц, 2H), 5,09-5,19 (м, 2H), 5,30-5,44 (м, 2H), 5,89 (д, J=12,69 Гц, 2H), 7,02-7,11 (м, 2H), 7,17-7,32 (м, 4H), 7,40 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,13 Гц, 1H), 12,07 (два с, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1007 (M+H)<sup>+</sup>.



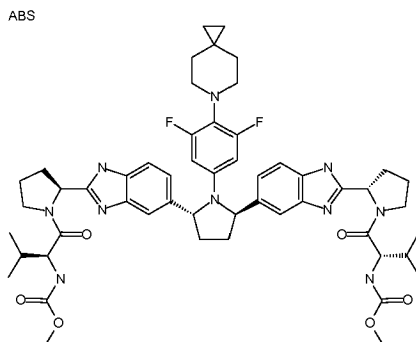
#### Пример 5.10

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

Пентагидрохлорид (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил) пирролидин-2,5-диил) бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол) (250 мг, 0,295 ммоль) и (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (109 мг, 0,620 ммоль) объединяли в безводном ДМФ (3 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидрат НОВТ (104 мг, 0,679 ммоль) и EDAC (133 мг, 0,679 ммоль) и затем раствор янтарного цвета охлаждали до температуры 0°C. Добавляли 4-метилморфолин (0,325 мл, 2,95 ммоль), охлаждающую баню отставляли и реакционную смесь перемешивали при температуре 20°C. Спустя 2 часа, реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой

(3×25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на ротормном испарителе до твердого вещества рыжевато-коричневого цвета. Очистка флэш-хроматографией на SiO<sub>2</sub> (3,8 см × 15 см), элюируя с помощью ступенчатого градиента смесью от 3% до 4% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, давала указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (115 мг). Аликвоту (50 мг) растворяли в 1,5 мл ацетонитрила и 1,5 мл 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O и очищали путем RP-C18 ВЭЖХ (Waters Prep LC, модуль 40 мм с картриджем Nova-Pak HR C18 6 мкм 40×100 мм Prep Pak), элюируя 30 минут градиентом смеси от 95:5 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил, затем 10 минут 100% ацетонитрилом при 20 мл/минута (10-миллилитровые фракции). Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (2 мл/пробирка), каждую пробирку встряхивали, чтобы полностью нейтрализовать ТФУ, и растворы объединяли в 250-миллилитровой круглодонной колбе. Ацетонитрил удаляли концентрированием в вакууме. Оставшуюся водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на ротормном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (33 мг). Оставшиеся 65 мг продукта с примесями (с колонки с силикагелем) очищали путем RP-C18 препаративной ВЭЖХ, как описано выше, с получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (33 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,75-0,91 (м, 12H), 0,87 (с, 6H), 1,21-1,35 (м, 4H), 1,63-1,77 (м, 2H), 1,81-2,09 (м, 6H), 2,11-2,29 (м, 4H), 2,49-2,59 (м, 2H), 2,76 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (ушир.с, 4H), 4,06 (т, J=8,46 Гц, 2H), 5,09-5,22 (м, 2H), 5,30-5,44 (м, 2H), 5,89 (д, J=12,79 Гц, 2H), 7,03-7,11 (м, 2H), 7,17-7,32 (м, 4H), 7,41 (д, J=8,13 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,02 Гц, 1H), 12,07 (два с, 2H); (ESI+) *m/z* 979 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 977 (M-H)<sup>-</sup>.



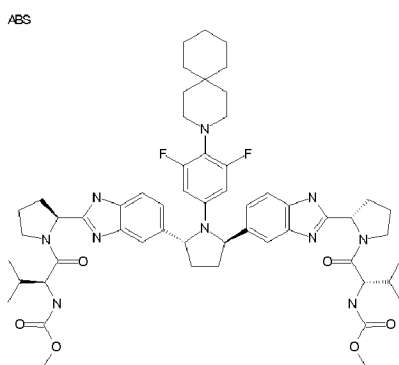
### Пример 5.11

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[4-(6-азаспиро [2, 5]окт-6-ил)-3, 5-дифторфенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

Тетрагидрохлорид (S)-6, 6'-((2*R*, 5*R*)-1-(3, 5-дифтор-4-(6-азаспиро [2, 5]октан-6-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол) (250 мг, 0,309 ммоль) и (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (119 мг, 0,680 ммоль) объединяли в безводном ДМФ (3 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидрат НОВТ (118 мг, 0,773 ммоль) и EDAC (151 мг, 0,773 ммоль) и затем раствор янтарного цвета охлаждали до температуры 0°C. Добавляли 4-метилморфолин (0,340 мл, 3,09 ммоль), охлаждающую баню отставляли и реакционную смесь перемешивали при температуре 20°C. Спустя 16,5 часов реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе до твердого вещества желтого цвета. Предварительная очистка флэш-хроматографией на SiO<sub>2</sub> (колонка Alltech Extract-Clean™, слой 10 г), элюируя с помощью 3% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, давала твердое вещество бежевого цвета (172 мг). Аликвоту (50 мг) растворяли в 1,5 мл ацетонитрила и 1,5 мл 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O и очищали путем RP-C18 ВЭЖХ (Waters Prep LC, модуль 40 мм с картриджем Nova-Pak HR C18 6 мкм 40×100 мм Prep Pak), элюируя 30 минут градиентом от 95:5 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил, затем 10

минут 100% ацетонитрилом при 20 мл/минута (10-миллилитровые фракции). Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл/пробирка), каждую пробирку встряхивали, чтобы полностью нейтрализовать ТФУ и растворы объединяли в 250-миллилитровой круглодонной колбе. Две дополнительные 50-мг части очищали препаративной ВЭЖХ, как описано выше, и фракции, содержащие чистый продукт, обрабатывали, используя насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$ , как указано выше, и объединяли в той же самой 250-миллилитровой круглодонной колбе. Ацетонитрил удаляли концентрированием в вакууме и оставшуюся водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (42 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,22 (с, 4H), 0,72-0,93 (м, 12H), 1,21-1,36 (м, 5H), 1,61-1,78 (м, 2H), 1,83-2,08 (м, 7H), 2,13-2,27 (м, 4H), 2,81 (ушир.с, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (ушир.с, 4H), 4,06 (т,  $J=8,40$  Гц, 2H), 5,10-5,19 (м, 2H), 5,29-5,45 (м, 2H), 5,90 (д,  $J=12,79$  Гц, 2H), 7,02-7,32 (м, 6H), 7,41 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 12,07 (два с, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  977 (M+H)<sup>+</sup>.

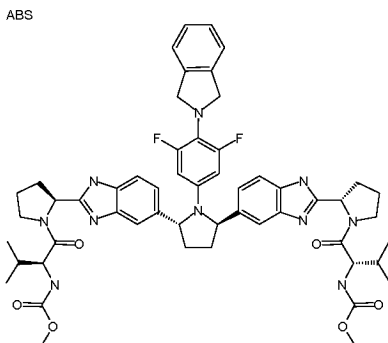


#### Пример 5.12

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[4-(3-азаспиро [5,5]ундец-3-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

Тетрагидрохлорид (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-(3-азаспиро[5,5]ундекан-3-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол) (250 мг, 0,294 ммоль) и (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (113 мг, 0,646 ммоль) объединяли в безводном ДМФ (3 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидрат НОВТ (113 мг, 0,735 ммоль) и EDAC (144 мг, 0,735 ммоль) и затем смесь охлаждали до температуры 0°C. Добавляли 4-метилморфолин (0,323 мл, 2,94 ммоль), охлаждающую баню отставляли и реакционную смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе до пены бежевого цвета. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на SiO<sub>2</sub> (3,8 см × 15 см) элюируя с помощью 4% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (82 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,72-0,93 (м, 12H), 1,22-1,41 (м, 15H), 1,63-1,74 (м, 2H), 1,89-2,07 (м, 7H), 2,12-2,27 (м, 4H), 2,75 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т, J=8,40 Гц, 2H), 5,14 (д, J=1,19 Гц, 2H), 5,27-5,42 (м, 2H), 5,88 (д, J=12,69 Гц, 2H), 7,03-7,11 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,29 (д, J=5,96 Гц, 3H), 7,40 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,24 Гц, 1H), 12,07 (м, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1019 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 1017 (M-H)<sup>-</sup>.



### Пример 5.13

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[4-(1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-

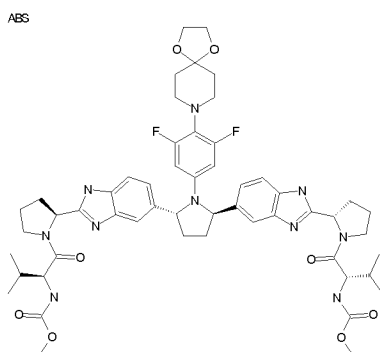


[ (метоксикарбонил) амино ]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

Тетрагидрохлорид (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-(изоиндолин-2-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол) (250 мг, 0,306 ммоль) и (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (118 мг, 0,673 ммоль) объединяли в безводном ДМФ (3 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидрат НОВТ (117 мг, 0,765 ммоль) и EDAC (150 мг, 0,765 ммоль), затем раствор янтарного цвета охлаждали до температуры 0°C. Добавляли 4-метилморфолин (0,337 мл, 3,06 ммоль), охлаждающую баню отставляли и реакционную смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и эту смесь промывали водой (3×25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе до твердого вещества зеленовато-желтого цвета. Твердое вещество очищали флэш-хроматографией на SiO<sub>2</sub> (3,8 см × 15 см), элюируя с помощью 4% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, получая твердое вещество не совсем белого цвета (104 мг). Аликвоту (52 мг) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O (2 мл) и очищали путем RP-C18 ВЭЖХ (Waters Prep LC, модуль 40 мм с картриджем Nova-Pak HR C18 6 мкм 40×100 мм Prep Pak), элюируя 30 минут градиентом от 95:5 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил, затем 10 минут 100% ацетонитрилом при 20 мл/минута (10-миллилитровые фракции). Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (2 мл/пробирка), каждую пробирку встряхивали, чтобы полностью нейтрализовать ТФУ, и растворы объединяли в 500-миллилитровой круглодонной колбе. Оставшиеся 52 мг продукта очищали путем препаративной ВЭЖХ, как описано выше, и фракции, содержащие чистый продукт, обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub>, как описано выше. Продукт, содержащий фракции, объединяли в той же самой 500-миллилитровой круглодонной колбе. Ацетонитрил удаляли упариванием на роторном испарителе.

Оставшуюся водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (88 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,75-0,92 (м, 12H), 1,61-2,08 (м, 8H), 2,11-2,26 (м, 3H), 2,57 (с, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,83 (с, 4H), 4,07 (т, J=8,29 Гц, 2H), 4,26-4,43 (м, 4H), 5,10-5,23 (м, 2H), 5,33-5,50 (м, 2H), 5,99 (д, J=12,79 Гц, 2H), 7,09 (т, J=6,83 Гц, 2H), 7,20 (с, 4H), 7,22-7,37 (м, 4H), 7,42 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,13 Гц, 1H), 12,09 (м, 2H); MS (ESI+) *m/z* 985 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 983 (M-H)<sup>-</sup>.



#### Пример 5.14

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

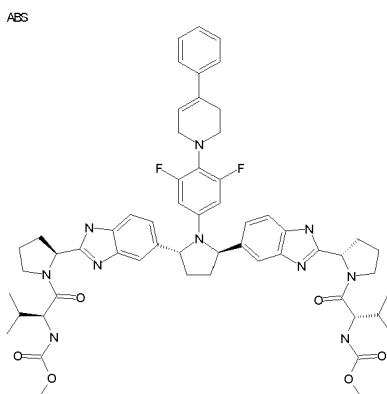
#### Часть А

Соединение 8-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-бис(4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан может быть преобразовано, следуя методам общего способа 8.1 и общего способа 9D (PtO<sub>2</sub>) с получением диметил (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-дифтор-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил) фенил) пирролидин-2,5-диил) бис(2-амино-4,1-фенилен)) бис(азандиил) бис(оксометилен) бис(пирролидин-2,1-диил)) бис(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил) дикарбамата.

## Часть В

В высушенной в печи 10-миллилитровой круглодонной колбе растворяли диметил (2*S*, 2'*S*)-1, 1'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'- (4, 4'- ((2*R*, 5*R*)-1-(3, 5-дифтор-4-(1, 4-диокса-8-азаспиро[4, 5]декан-8-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-амино-4, 1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) бис (пирролидин-2, 1-диил) ) бис (3-метил-1-оксобутан-2, 1-диил) дикарбамат (200 мг, 0,191 ммоль) в безводном толуоле (2 мл) в атмосфере азота. Добавляли ледяную уксусную кислоту (0,110 мл, 1,914 ммоль) и раствор перемешивали на масляной бане при температуре 60°C. Спустя 1,5 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества рыжевато-коричневого цвета (185 мг). Аликвоту (93 мг) загрязненного продукта растворяли в ацетонитриле (2 мл) и 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O (2 мл) и очищали путем RP-C18 ВЭЖХ (Waters Prep LC, модуль 40 мм с картриджем Nova Pak HR C18 6 мкм 40×100 мм Prep Pak), элюируя 30 минут градиентом от 95:5 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил, затем 10 минут 100% ацетонитрилом при 20 мл/минута. Чистые фракции сразу обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (2 мл/пробирка), каждую пробирку встряхивали, чтобы полностью нейтрализовать ТФУ, и растворы объединяли в 500-миллилитровой круглодонной колбе. Оставшиеся 92 мг очищали путем препаративной ВЭЖХ, как описано выше, и фракции, содержащие чистый продукт, обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub>, как описано выше. Дополнительные фракции объединяли в той же самой 500-миллилитровой круглодонной колбе. Ацетонитрил удаляли упариванием на роторном испарителе, и оставшуюся водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (103 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,73-0,94 (м, 12H), 1,51-1,61 (м, 4H), 1,63-1,75 (м, 2H), 1,83-2,10 (м, 8H), 2,13-2,29 (м, 4H), 2,86 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,83 (с, 8H), 4,06 (т,  $J=8,51$  Гц, 2H), 5,09-5,21 (м, 2H), 5,30-5,42 (м, 2H), 5,90 (д,  $J=12,69$  Гц, 2H), 7,01-7,12 (м, 2H), 7,17-7,32 (м, 4H), 7,40 (с, 1H), 7,49 (д,  $J=8,24$  Гц, 1H), 11,71-12,53 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1009 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  1007 (M-H) $^-$ .



#### Пример 5.15

метил { (2*S*)-1- [ (2*S*)-2- { 5- [ (2*R*, 5*R*)-1- [ 3, 5-дифтор-4- (4-фенил-3, 6-дигидропиридин-1 (2*H*)-ил) фенил]-5- { 2- [ (2*S*)-1- { (2*S*)-2- [ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

#### Часть А

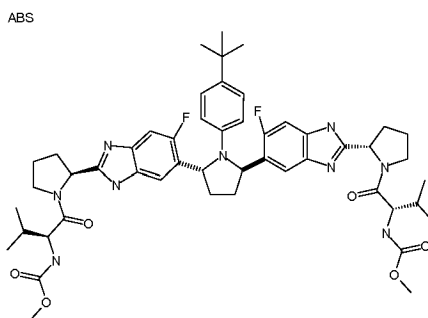
Соединение 1- (4- ( (2*R*, 5*R*)-2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил)-2, 6-дифторфенил)-4-фенил-1, 2, 3, 6-тетрагидропиридин может быть преобразовано, следуя методам общего способа 8.1 и общего способа 9Е, с получением диметил (2*S*, 2'*S*)-1, 1'- ( (2*S*, 2'*S*)-2, 2'- (4, 4'- ( (2*R*, 5*R*)-1- (3, 5-дифтор-4- (4-фенил-5, 6-дигидропиридин-1 (2*H*)-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-амино-4, 1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) бис (пирролидин-2, 1-диил) ) бис (3-метил-1-оксобутан-2, 1-диил) дикарбамата.

#### Часть В

В высушенной в печи 5-миллилитровой круглодонной колбе, в безводном толуоле (1 мл) в атмосфере азота растворяли диметил (2*S*, 2'*S*)-1, 1'- ( (2*S*, 2'*S*)-2, 2'- (4, 4'- ( (2*R*, 5*R*)-1- (3, 5-дифтор-4- (4-

фенил-5, 6-дигидропиридин-1 (2H) -ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (2-амино-4, 1-фенилен) ) бис (азандиил) бис (оксометилен) бис (пирролидин-2, 1-диил) ) бис (3-метил-1-оксобутан-2, 1-диил) дикарбамат (75 мг, 0,071 ммоль). Добавляли ледяную уксусную кислоту (0,041 мл, 0,707 ммоль) и раствор перемешивали на масляной бане при температуре 60°C. Спустя 1,5 часа реакционную смесь желтого цвета охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе до твердого вещества желтого цвета (~80 мг). Остаток растворяли в 2 мл ацетонитрила и 2 мл 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O и очищали путем RP-C18 ВЭЖХ (Waters Prep LC, модуль 40 мм с картриджем Nova-Pak HR C18 6 мкм 40×100 мм Prep Pak), элюируя 30 минут градиентом от 95:5 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил, затем 10 минут 100% ацетонитрилом при 20 мл/минута (10-миллилитровые фракции). Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (2 мл/пробирка), каждую пробирку встряхивали, чтобы полностью нейтрализовать ТФУ, и растворы объединяли в 250-миллилитровой круглодонной колбе. Ацетонитрил удаляли упариванием на роторном испарителе и оставшуюся водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением продукта в виде твердого вещества не совсем белого цвета (34 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,76-0,94 (м, 12H), 1,70 (д, J=4,55 Гц, 2H), 1,83-2,10 (м, 6H), 2,11-2,26 (м, 3H), 2,44 (с, 1H), 2,56 (с, 4H), 3,09 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,07 (т, J=8,35 Гц, 2H), 5,09-5,22 (м, 2H), 5,30-5,46 (м, 2H), 5,95 (д, J=12,90 Гц, 2H), 6,09 (с, 1H), 7,04-7,17 (м, 2H), 7,19-7,25 (м, 2H), 7,26-7,34 (м, 5H), 7,36-7,45 (м, 3H), 7,50 (д, J=8,35 Гц, 1H), 11,71-12,63 (м, 2H); MS (ESI+) m/z 1025 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) m/z 1023 (M-H)<sup>-</sup>.

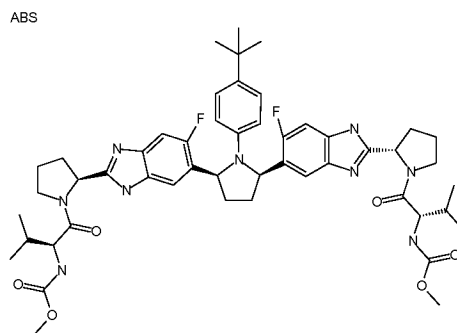


### Пример 6.1

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)-5-  
{5-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-  
метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил} пирролидин-  
2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-  
оксобутан-2-ил} карбамат

К 6, 6'-[ (2*R*, 5*R*)-1-(4-*трет*-бутилфенил) пирролидин-2, 5-  
диил] бис{5-фтор-2-[ (2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол}  
добавляли ДМФ (1,0 мл), затем *N*-метилморфолин (0,045 мл, 0,41  
ммоль), (2*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту  
(15 мг, 0,09 ммоль), EDC (20 мг, 0,1 ммоль) и НОВТ (16 мг, 0,1  
ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в  
течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали  
H<sub>2</sub>O и насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали  
и концентрировали. Продукт очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ  
хроматографии (5-100% CH<sub>3</sub>CN/0,1%ТФУ-H<sub>2</sub>O); желаемые фракции  
нейтрализовали с водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали EtOAc,  
сушили, фильтровали и растворитель упаривали с получением  
указанного в заголовке соединения (6,7 мг, 7,2 мкмоль, 18%):

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 10,48 (м, 1H), 10,25 (м,  
1H), 7,39 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,98 (м, 3H), 6,29 (м, 1H),  
5,54 (ушир.с, 1H), 5,34 (ушир.с, 4H), 4,31 (м, 1H), 3,82 (м,  
2H), 3,70 (с, 6H), 3,51-3,65 (м, 2H), 3,03 (ушир.с, 2H), 2,51  
(ушир.с, 2H), 2,23-2,40 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,95 (м, 4H),  
1,27 (м, 2H), 1,09-1,23 (м, 9H), 1,07 (м, 3H), 0,87 (м, 9H),  
0,67-0,79 (м, 2H); MS (ESI) *m/z* 924 (M+H)<sup>+</sup>.



### Пример 6.2

метил { (2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)-5-{5-фтор-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

После очистки с помощью ВЭЖХ примера 6.1 получали также цис-изомер (6,4 мг, 6,9 мкмоль, 17%):

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 11,62 (с, 1H), 11,37 (с, 1H), 7,45-7,55 (м, 3H), 7,36 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,92 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,41 (д, 2H), 5,36-5,40 (м, 2H), 5,33 (м, 1H), 5,07 (т, 1H), 3,98-4,07 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,74-3,86 (м, 2H), 3,72 (м, 1H), 3,59 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,50 (с, 6H), 2,32 (с, 4H), 1,86-2,27 (м, 7H), 1,78 (м, 1H), 1,17 (с, 9H), 0,86-1,01 (м, 9H); MS (ESI)  $m/z$  924 (M+H) $^+$ .

Следующие соединения по примерам 6.3-6.11 могут быть получены из соответствующих перечисленных промежуточных аминов, следуя общему способу примера 6.1:

#### Промежуточные амины:

6,6'-[(2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил] бис{7-фтор-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол} (ACD Name v12);

6,6'-[(2R,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил] бис{7-фтор-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол} (ACD Name v12);

6,6'-[(2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил] бис{7-хлор-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол} (ACD Name v12);

6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил]бис{7-хлор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12);

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил]бис{7-метил-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12);

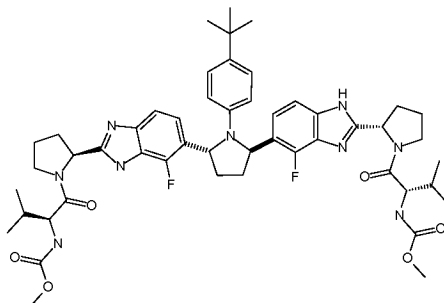
6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил]бис{7-метил-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12);

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3-фтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}бис{5-фтор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12);

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}бис{5-фтор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12) и

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}бис{5-фтор-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12).

ABS

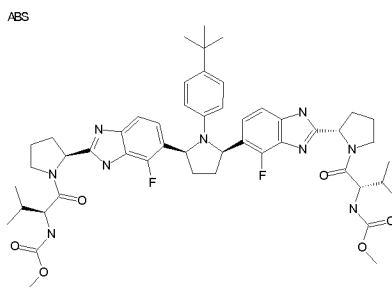


### Пример 6.3

метил { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)-5-{7-фтор-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-4-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 10,41-10,64 (м, 2H), 6,84-7,06 (м, 6H), 6,25-6,36 (м, 2H), 5,55-5,68 (м, 1H), 5,25-5,46 (м, 4H), 4,27-4,40 (м, 1H), 3,79-3,92 (м, 2H), 3,71 (с, 6H), 3,56-3,67 (м, 2H), 3,03-3,27 (м, 2H), 1,83-2,66 (м, 10H), 1,14 (с, 9H) 0,77-1,31 (м, 14H); MS (ESI) *m/z* 924 (M+H)<sup>+</sup>.

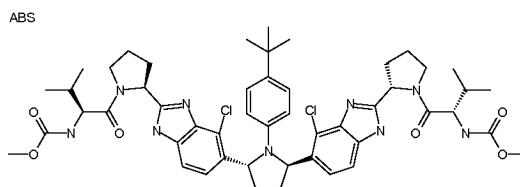




Пример 6.4

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*S*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)-5-{7-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-4-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

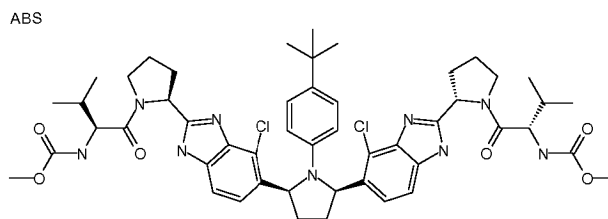
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 10,54-10,71 (м, 2H), 7,54-7,68 (м, 2H), 7,00-7,21 (м, 4H), 6,43-6,54 (м, 2H), 5,27-5,50 (м, 4H), 5,20 (ушир.с, 2H), 4,29-4,42 (м, 1H), 3,80-3,94 (м, 2H), 3,71 (с, 6H), 3,59-3,69 (м, 2H), 3,04-3,29 (м, 2H), 1,86-2,66 (м, 10H), 1,18 (с, 9H), 0,79-1,33 (м, 14H); MS (ESI) *m/z* 924 (M+H)<sup>+</sup>.



Пример 6.5

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)-5-{4-хлор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-4-хлор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

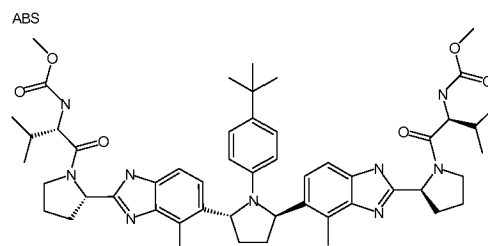
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,70 (с, 0H), 12,39 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,32 (дд, *J*=26,1, 8,1 Гц, 3H), 6,91 (д, *J*=37,0 Гц, 4H), 6,08 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,64 (с, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,10 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,52 (д, *J*=14,1 Гц, 6H), 3,17 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 2,30-2,10 (м, 2H), 2,00 (с, 4H), 1,77 (с, 1H), 1,23 (с, 1H), 1,18-1,01 (м, 9H), 1,01-0,72 (м, 11H); MS (APCI+) *m/z* 958,76 (M+H)<sup>+</sup>.



## Пример 6.6

метил { (2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5S)-1-(4-*tert*-бутилфенил)-5-  
{4-хлор-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-  
метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-  
2-ил]-4-хлор-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-  
оксобутан-2-ил}карбамат

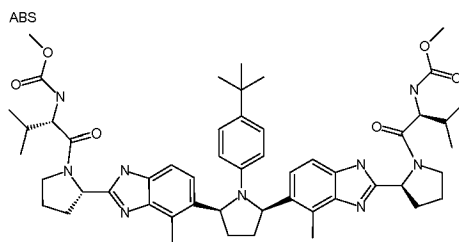
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,45 (с, 1H), 8,06 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,68 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,48 (т,  $J=12,5$  Гц, 2H), 7,31 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,00 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,20 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 5,16 (д,  $J=32,0$  Гц, 4H), 4,66 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,56 (д,  $J=8,1$  Гц, 6H), 2,30-2,09 (м, 5H), 2,02 (с, 7H), 1,80 (с, 2H), 1,23 (с, 2H), 1,00 (с, 9H), 1,09-0,78 (м, 12H); MS (APCI+)  $m/z$  958,64 (M+H) $^+$ .



## Пример 6.7

метил { (2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-*tert*-бутилфенил)-5-  
{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-  
метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-4-метил-1*H*-бензимидазол-5-  
ил}пирролидин-2-ил]-4-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-  
ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

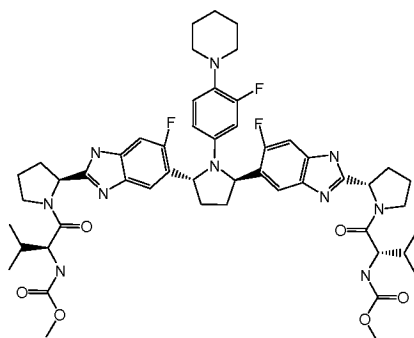
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,78-1,05 (м, 14H), 1,06 (с, 9H), 1,86-2,06 (м, 8H), 2,09-2,31 (м, 4H), 2,58-2,72 (м, 6H), 3,54 (с, 6H), 3,79-3,93 (м, 4H), 4,02-4,17 (м, 2H), 5,11-5,23 (м, 2H), 5,42-5,51 (м, 2H), 6,02-6,12 (м, 2H), 6,71-6,83 (м, 2H), 6,83-6,96 (м, 2H), 7,04-7,19 (м, 2H), 7,24-7,35 (м, 2H), 11,84-12,26 (м, 2H).



## Пример 6.8

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*S*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-4-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-4-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

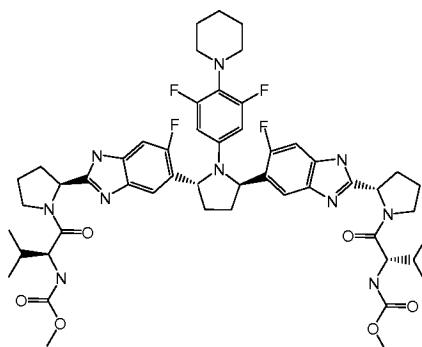
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,79-1,06 (м, 12H), 1,23 (с, 9H), 1,87-2,31 (м,  $J=30,69$  Гц, 12H), 2,58-2,65 (м,  $J=3,25$  Гц, 6H), 3,55 (с, 6H), 3,81-3,96 (м, 4H), 4,01-4,19 (м, 2H), 4,92 (с, 2H), 5,12-5,26 (м, 2H), 6,14-6,26 (м, 2H), 6,86-7,02 (м, 2H), 7,22-7,39 (м, 4H), 7,57-7,79 (м, 2H), 11,99-12,32 (м, 2H); MS (ESI)  $m/z = 916,4$  (M+H) $^+$ .



## Пример 6.9

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-(6-фтор-5-{ (2*R*, 5*R*)-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}-1-[3-фтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 10,21-10,67 (м, 2H), 6,55-7,99 (м, 6H), 5,95-6,14 (м, 1H), 5,19-5,56 (м, 6H), 4,25-4,39 (м, 1H), 3,77-3,92 (м, 2H), 3,70 (с, 6H), 3,42-3,76 (м, 3H), 2,95-3,17 (м, 2H), 2,64-2,95 (м, 2H), 2,43-2,64 (м, 1H), 1,78-2,42 (м, 11H), 0,62-1,78 (м, 18H); MS (ESI)  $m/z$  969 (M+H) $^+$ .

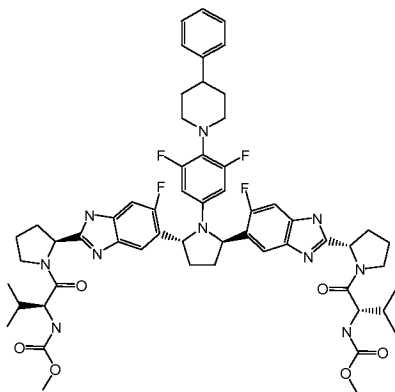


## Пример 6.10

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил]-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

К раствору 6, 6'-{ (2*R*, 5*R*)-1-[3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2, 5-диил} бис {5-фтор-2-[ (2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (64 мг, 0,095 ммоль) в ДМФ (2378 мкл) добавляли (*S*)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (35,0 мг, 0,200 ммоль), EDC (45,6 мг, 0,238 ммоль), НОВТ (36,4 мг, 0,238 ммоль) и *N*-метилморфолин (105 мкл, 0,951 ммоль) и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли EtOAc, промывали H<sub>2</sub>O и насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт растворяли в смеси 1:1 CH<sub>3</sub>CN:0,1% ТФУ/H<sub>2</sub>O и очищали путем ВЭЖХ (C18, 0-100% CH<sub>3</sub>CN/0,1%ТФУ/H<sub>2</sub>O). Продукт, содержащий фракции, объединяли, подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (43,3 мг, 0,044 ммоль, выход 46,1%). Указанное в заголовке соединение может быть также получено соответственно общему способу 12С, описанному выше.

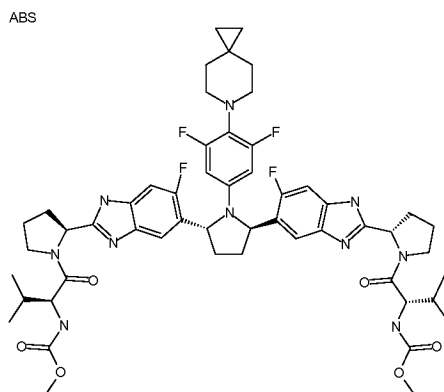
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 10,25-10,70 (м, 2H), 6,83-7,53 (м, 4H), 5,70-5,91 (м, 2H), 5,20-5,52 (м, 4H), 4,21-4,42 (м, 2H), 3,70 (с, 6H), 3,53-3,94 (м, 6H), 1,75-3,17 (м, 16H), 0,63-1,74 (м, 18H); MS (ESI) *m/z* 987 (M+H)<sup>+</sup>.



## Пример 6.11

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 10,54 (ушир.с, 2H), 7,09-7,33 (м, 9H), 5,77-5,92 (м, 2H), 5,23-5,52 (м, 4H), 4,24-4,39 (м, 2H), 3,79-3,91 (м, 2H), 3,70 (с, 6H), 3,55-3,67 (м, 2H), 2,92-3,21 (м, 5H), 1,73-2,65 (м, 10H), 0,97-1,74 (м, 8H), 0,76-0,96 (м, 12H); MS (ESI)  $m/z$  1063 (M+H) $^+$ .



## Пример 6.12

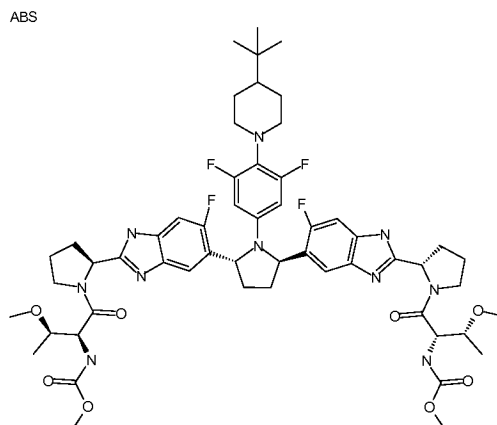
метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[4-(6-азаспиро[2,5]окт-6-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{6-фтор-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

В высушенной в печи 5-миллилитровой грушевидной колбе

растворяли (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (56,6 мг, 0,323 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) в атмосфере азота, добавляли EDAC (63,2 мг, 0,323 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 20 мин. Полученный раствор добавляли через газонепроницаемый шприц к раствору гидрохлорида (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол) (91 мг) и диизопропилэтиламина (0,188 мл, 1,077 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) в атмосфере азота, добавляли гидрат HOBt (49,5 мг, 0,323 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл), промывали водой (25 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе до пены темно-желтого цвета (~140 мг). Растворяли 70 мг загрязненного продукта в 2 мл ацетонитрила и 2 мл 0,1% ТФУ в  $\text{H}_2\text{O}$  и очищали путем RP-C<sub>18</sub> ВЭЖХ (Waters Prep LC, модуль 40 мм с картриджем Nova Pak HR C18 6 мкм 40×100 мм Prep Pak), элюируя 30 мин градиентом от 95:5 0,1% ТФУ в  $\text{H}_2\text{O}$ /ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в  $\text{H}_2\text{O}$ /ацетонитрил, затем 10 мин 100% ацетонитрилом при 20 мл/мин. Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл/пробирка), встряхивали каждую пробирку, чтобы полностью нейтрализовать ТФУ, и объединяли растворы в 500-миллилитровой круглодонной колбе. Очищали оставшиеся 70 мг путем препаративной ВЭЖХ, как указано выше, и фракции, содержащие чистый продукт, обрабатывали, используя насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$ , как указано выше, и объединяли в той же самой 500-миллилитровой круглодонной колбе. Удаляли ацетонитрил упариванием на роторном испарителе, экстрагировали оставшуюся водную фазу EtOAc (2×50 мл), сушили объединенные органические экстракты над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (49 мг, 0,048 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) δ м.д. 0,24 (с, 4H), 0,68-0,91 (м, 12H), 1,21-1,35 (м, 5H), 1,67-2,07 (м, 9H), 2,13-2,24 (м, 4H), 2,84 (с, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,73-3,87 (м, 4H), 3,99-4,11 (м, 2H), 5,02-5,23 (м, 2H), 5,45-5,65 (м, 2H), 5,81-5,99 (м,

2H), 7,04 (д, J=6,07 Гц, 1H), 7,14 (д, J=6,94 Гц, 1H), 7,26-7,36 (м, 3H), 7,41 (дд, J=11,06, 6,18 Гц, 1H), 11,73-12,63 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1013 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-)  $m/z$  1011 (M-H)<sup>-</sup>.



### Пример 6.13

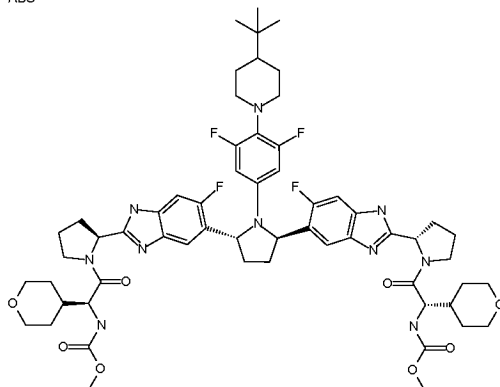
метил { (2*S*, 3*R*) -1- [ (2*S*) -2- {5- [ (2*R*, 5*R*) -1- [4- (4-*трет*-бутилпиперидин-1-ил) -3, 5-дифторфенил] -5- (6-фтор-2- { (2*S*) -1- [ *N*- (метоксикарбонил) -*O*-метил-*L*-треонил] пирролидин-2-ил} -1*H*-бензимидазол-5-ил) пирролидин-2-ил] -6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил] пирролидин-1-ил] -3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат

(2*S*, 3*R*) -3-Метокси-2- (метоксикарбониламино) бутановую кислоту (65,6 мг, 0,343 ммоль) растворяли в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) в атмосфере азота. Добавляли EDAC (67,1 мг, 0,343 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 20 минут. Полученный раствор добавляли к раствору гидрохлорида (S)-6,6'- ((2*R*, 5*R*) -1- (4- (4-*трет*-бутилпиперидин-1-ил) -3, 5-дифторфенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ((S)-пирролидин-2-ил) -1*H*-бензо[d]имидазол) (100 мг) и диизопропиламина (0,200 мл, 1,143 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидрат HOBT (52,5 мг, 0,343 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл), промывали водой (25 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе до пены темно-желтого цвета (140 мг). Сырой продукт (70 мг) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O (2 мл) и очищали путем RP-C<sub>18</sub> ВЭЖХ (Waters Prep LC, модуль 40 мм с картриджем Nova-Pak® HR C18 6 мкм 40×100 мм Prep Pak), элюируя 30 минут градиентом от 95:5 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил

до 25:75 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил, затем 10 минут 100% ацетонитрилом при 20 мл/минута. Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (2 мл/пробирка), каждую пробирку встряхивали, чтобы полностью нейтрализовать ТФУ, и фракции объединяли в 500-миллилитровой круглодонной колбе. Оставшиеся 70 мг продукта очищали путем препаративной ВЭЖХ, как описано выше, и фракции, содержащие чистый продукт, обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub>, как указано выше, и объединяли в той же самой 500-миллилитровой круглодонной колбе. Ацетонитрил удаляли упариванием на роторном испарителе, оставшуюся водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл), объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (62 мг, 0,057 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,80 (с, 9H), 0,92 (д, J=6,07 Гц, 2H), 0,98-1,09 (м, 4H), 1,12-1,22 (м, 2H), 1,44-1,63 (м, 3H), 1,65-1,89 (м, 3H), 1,91-2,10 (м, 4H), 2,11-2,28 (м, 4H), 2,73-2,92 (м, 4H), 3,04 (д, J=1,73 Гц, 2H), 3,13 (с, 3H), 3,25 (д, J=3,47 Гц, 1H), 3,41-3,50 (м, 3H), 3,53 (с, 6H), 3,72-3,92 (м, 4H), 4,25 (кв, J=7,99 Гц, 2H), 5,02-5,17 (м, 2H), 5,46-5,63 (м, 2H), 5,79-6,00 (м, 2H), 7,02 (д, J=6,72 Гц, 1H), 7,08-7,18 (м, 2H), 7,24 (д, J=8,02 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=10,36, 4,50 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=11,22, 6,23 Гц, 1H), 11,84-12,63 (м, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1075 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 1073 (M-H)<sup>-</sup>.

ABS



Пример 6.14

диметил ((2*R*, 5*R*)-1-[4-(4-*трет*-бутилпиперидин-1-ил)-3,5-

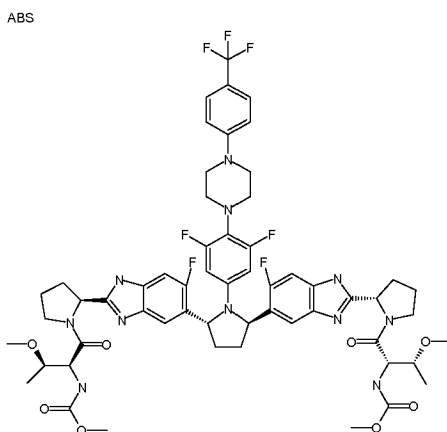


дифторфенил] пирролидин-2,5-диил} бис{ (6-фтор-1*H*-бензимидазол-5,2-диил) (2*S*) пирролидин-2,1-диил [ (1*S*)-2-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил) этан-2,1-диил ] } ) бискарбамат

(*S*)-2-(Метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)уксусной кислоты (74,5 мг, 0,343 ммоль) растворяли в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) в атмосфере азота. Добавляли EDAC (67,1 мг, 0,343 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 20 минут. Полученный раствор добавляли к раствору гидрохлорида (*S*)-6,6'-( (2*R*,5*R*)-1-(4-(4-*трет*-бутилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил) пирролидин-2,5-диил) бис (5-фтор-2-( (*S*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол) (100 мг) и диизопропилэтиламина (0,200 мл, 1,143 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидрат НОВt (52,5 мг, 0,343 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл), промывали водой (25 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на ротормном испарителе до твердого вещества темно-желтого цвета (210 мг). Загрязненное вещество (70 мг) растворяли в 2 мл ацетонитрила и 2 мл 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O и очищали путем RP-C<sub>18</sub> ВЭЖХ (Waters Prep LC, модуль 40 мм с картриджем Nova-Pak® HR C18 6 мкм 40×100 мм Prep Pak), элюируя 30 минут градиентом от 95:5 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил, затем 10 минут 100% ацетонитрилом при 20 мл/минута. Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (2 мл/пробирка), каждую пробирку встряхивали, чтобы полностью нейтрализовать ТФУ, и фракции объединяли в 500-миллилитровой круглодонной колбе. Оставшееся вещество очищали путем двух 70-мг проведений препаративной ВЭЖХ, как описано выше, и фракции, содержащие чистый продукт, обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub>, как указано выше, и объединяли в той же 500-миллилитровой круглодонной колбе. Ацетонитрил удаляли упариванием на ротормном испарителе, оставшуюся водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл), объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на ротормном испарителе с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (69 мг, 0,060

ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,80 (с, 9H), 0,89-1,01 (м, 1H), 1,07-1,38 (м, 7H), 1,39-1,63 (м, 6H), 1,67-1,91 (м, 5H), 1,92-2,05 (м, 4H), 2,10-2,26 (м, 4H), 2,71-2,95 (м, 5H), 2,96-3,25 (м, 3H), 3,52 (с, 6H), 3,62-3,92 (м, 8H), 4,06-4,23 (м, 2H), 5,10 (т,  $J=6,23$  Гц, 2H), 5,39-5,65 (м, 2H), 5,77-5,99 (м, 2H), 7,01 (д,  $J=6,72$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J=7,05$  Гц, 1H), 7,28-7,49 (м, 4H), 11,78-12,42 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1127 (M+H) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  1125 (M-H) $^-$ .



#### Пример 6.15

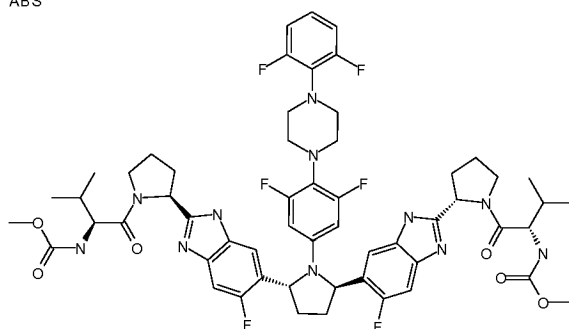
метил { (2*S*, 3*R*) -1- [ (2*S*) -2- { 5- [ (2*R*, 5*R*) -1- (3, 5-дифтор-4- { 4- [ 4- (трифторметил) фенил] пиперазин-1-ил} фенил) -5- (6-фтор-2- { (2*S*) -1- [ *N*- (метоксикарбонил) -*O*-метил-*L*-треонил] пирролидин-2-ил} -1*H*-бензимидазол-5-ил) пирролидин-2-ил] -6-фтор-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил] -3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат

Гидрохлорид (S) -6, 6' - ( (2*R*, 5*R*) -1- (3, 5-дифтор-4- (4- (4- (трифторметил) фенил) пиперазин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис (5-фтор-2- ( (S) -пирролидин-2-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол) (88 мг), (2*S*, 3*R*) -3-метокси-2- (метоксикарбониламино) бутановую кислоту (41 мг, 0,216 ммоль), гидрохлорид *N*- (3-диметиламинопропил) -*N'*-этилкарбодиимида (46 мг, 0,238 ммоль), гидрат 1-гидроксибензотриазола (36 мг, 0,238 ммоль) и 4-метилморфолин (0,095 мл, 0,864 ммоль) растворяли в ДМФ (3,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После этого добавляли смесь изопропилового спирта и хлороформа, затем экстрагировали 1*n* водной соляной кислотой. Органический экстракт сушили, фильтровали и концентрировали, и

затем остаток очищали хроматографией (силикагель, метанол в дихлорметане) с получением 71 мг указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  м.д. 7,56 (м, 2H), 7,48 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,18 (м, 2H), 7,04 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 5,97 (м, 2H), 5,62 (м, 2H), 5,17 (м, 2H), 4,28 (м, 2H), 3,82 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,25 (м, 8H), 3,17 (с, 6H), 2,99 (м, 4H), 2,05 (м, 12H), 1,25 (м, 6H); MS (ESI)  $m/z$  1164 (M+H) $^+$ .

ABS



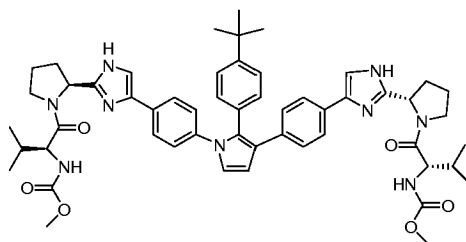
#### Пример 6.16

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-{4-[4-(2,6-дифторфенил) пиперазин-1-ил]-3,5-дифторфенил}-5-{5-фтор-2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-5-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

(S)-2-(Метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (0,072 г, 0,410 ммоль) и HOBT (0,063 г, 0,410 ммоль) объединяли в ДМФ (2 мл). К прозрачному раствору добавляли EDAC (0,079 г, 0,410 ммоль) с промывкой 0,2 мл ДМФ и полученный прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Гидрохлорид (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,6-дифторфенил) пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил) пирролидин-2,5-диил) бис(5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол) (0,160 г) растворяли в 2 мл ДМФ, обрабатывали, используя N-метилморфолин (1,863 ммоль, 0,205 мл), и затем обрабатывали, используя раствор активированной аминокислоты, и полученный прозрачный раствор коричневого цвета перемешивали при комнатной

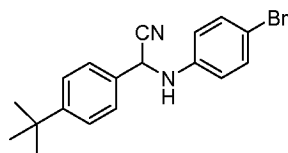
температуре в течение 1 часа. pH раствора определяли равным 8 с помощью pH индикаторной бумаги. Протекание реакции определяли с помощью LC-MS через 1 час, и анализ подтверждал полное протекание реакции. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до подвижного масла коричневого цвета. Масло разбавляли 50 мл EtOAc и промывали 30 мл 10% NaHCO<sub>3</sub>. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством 50 мл EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали 10% NaCl, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением коричневого маслянистого остатка. Остаток очищали на 12 г силикагелевой колонке, элюируя градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, от 99/1 до 95/5 в течение 13 минут, затем от 95/5 до 90/10 в течение 8 минут. Фракции, содержащие продукт, объединяли и вновь очищали на 12 г gold колонке, элюируя градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH от 98/2 до 90/10 в течение 15 минут. Фракции концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в качестве остатка твердого вещества коричневого цвета (50,3 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,82 (м, 12H), 1,99 (м, 9H), 2,18 (м, 2H), 2,95 (м, 4H), 3,05-3,17 (м, 5H), 3,53 (с, 6H), 3,79 (м, 4H), 3,95-4,11 (м, 4H), 5,11 (м, 2H), 5,55 (м, 2H), 5,91 (м, 2H), 7,01 (м, 5H), 7,29 (м, 4H), 12,14 (м, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1100,3, (ESI-) *m/z* 1098,3 (M-H)<sup>-</sup>.



#### Пример 7.1

метил { (2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[2-(4-*tert*-бутилфенил)-1-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-4-ил}фенил)-1H-пиррол-3-ил]фенил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

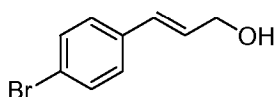


## Пример 7.1А

2-(4-бромфениламино)-2-(4-*трет*-бутилфенил)ацетонитрил

К раствору 4-броманилина (10,0 г, 58,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли 4-*трет*-бутилбензальдегид (9,72 мл, 58,1 ммоль), уксусную кислоту (13,3 мл, 233 ммоль), цианид калия (3,79 г, 58,1 ммоль) и воду (50 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученное твердое вещество, которое образуется, собирали вакуумной фильтрацией, промывали гексаном и затем сушили с получением 15,3 г (77%) указанного в заголовке соединения.

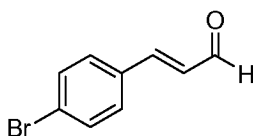
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 7,49 (м, 4Н), 7,37 (д,  $J=8,7$  Гц, 2Н), 6,66 (д,  $J=8,8$  Гц, 2Н), 5,34 (д,  $J=8,1$  Гц, 1Н), 4,02 (д,  $J=8,0$  Гц, 1Н), 1,34 (с, 9Н).



## Пример 7.1В

(*E*)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-ол

К раствору (*E*)-этил 3-(4-бромфенил)акрилата (10,0 г, 39,2 ммоль) в дихлорметане (151 мл), охлажденному до  $-78^\circ\text{C}$ , добавляли раствор диизобутилалюминийгидрида (1,0 М в дихлорметане, 82 мл, 82 ммоль) по каплям в течение 15 минут. Раствор затем перемешивали в течение еще 2 часов, затем добавляли 10%-й водный раствор гидроксида натрия (250 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили и концентрировали с получением 8,35 г (100%) указанного в заголовке соединения, используемого непосредственно в следующей реакции.

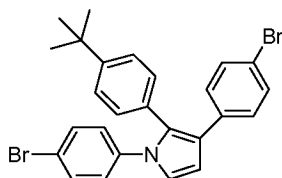


## Пример 7.1С

*(E)*-3-(4-бромфенил) акриальдегид

К продукту по примеру 7.1В (8,35 г, 39,2 ммоль), растворенному в дихлорметане (151 мл), добавляли дихромат пиридиния (22,11 г, 58,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Добавляли раствор гексана, и полученную смесь фильтровали через диатомовую землю, и затем концентрировали. К остатку добавляли воду и смесь экстрагировали с этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили и затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией (силикагель, гексаны в этилацетате), что давало 5,5 г (67%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 9,62 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,57 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,42 (м, 3H), 6,70 (дд,  $J=15,9, 7,6$  Гц, 1H).

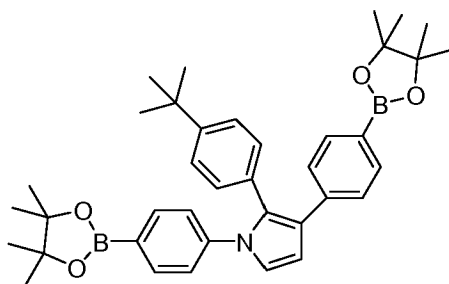


## Пример 7.1D

1,3-бис(4-бромфенил)-2-(4-*трет*-бутилфенил)-1*H*-пиррол

К продукту по примеру 7.1С (0,676 г, 3,2 ммоль) и продукту по примеру 7.1А (1,0 г, 2,91 ммоль) добавляли этанол (30 мл), затем гидроксид калия (0,163 г, 2,91 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После этого смесь концентрировали. Остаток распределяли между водой и этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили и затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией (силикагель, гексаны в этилацетате), что давало 150 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

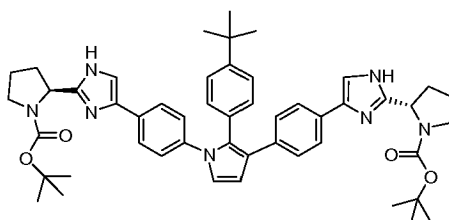
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 7,37 (м, 3H), 7,32 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,21 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,06 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,93 (м, 4H), 6,51 (дд,  $J=2,9$  Гц, 1H), 1,29 (с, 9H).



## Пример 7.1Е

2-(4-*tert*-бутилфенил)-1,3-бис(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1*H*-пиррол

Раствор продукта по примеру 7.1D (150 мг, 0,295 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (165 мг, 0,648 ммоль), ацетат калия (87 мг, 8,84 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (21,6 мг, 0,029 ммоль) в диоксане (5,5 мл) нагревали при температуре 100°C в течение 18 часов. Смесь затем фильтровали через диатомовую землю и концентрировали до масла, которое растворяли в EtOAc и экстрагировали насыщенным солевым раствором. Органический экстракт концентрировали с получением 230 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали напрямую на следующей стадии.

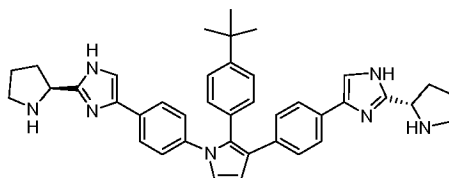


## Пример 7.1F

ди-*tert*-бутил (2*S*,2'*S*)-2,2'-{[2-(4-*tert*-бутилфенил)-1*H*-пиррол-1,3-диил]бис(бензол-4,1-диил-1*H*-имидазол-4,2-диил)}дипирролидин-1-карбоксилат (ACD Name v12)

Продукт по примеру 7.1Е (227 мг, 0,376 ммоль), (*S*)-*tert*-бутил 2-(5-бром-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат или (*S*)-*tert*-бутил 2-(4-бром-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (357 мг, 1,13 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (27,5 мг, 0,038 ммоль) и раствор карбоната натрия

(1,0 М в воде, 1,13 мл, 1,13 ммоль) нагревали в растворе этанола (3 мл) и толуола (3 мл) при 85°C в течение 18 часов. Затем в смесь добавляли воду (10 мл), далее экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органический экстракт сушили, фильтровали и концентрировали, и затем остаток очищали хроматографией (силикагель, метанол в дихлорметане) с получением 29 мг (9%) указанного в заголовке соединения; MS (ESI)  $m/z$  823 (M+H)<sup>+</sup>.



Пример 7.1G

4,4'-{ [2-(4-трет-бутилфенил)-1H-пиррол-1,3-диил]добензол-4,1-диил}бис{2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-имидазол} (ACD Name v12)

Продукт по примеру 7.1F (29 мг, 0,035 ммоль) растворяли в диоксане (0,5 мл) и добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4,0н, 0,14 мл, 0,54 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После этого смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли. MS (ESI)  $m/z$  622 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 7.1H

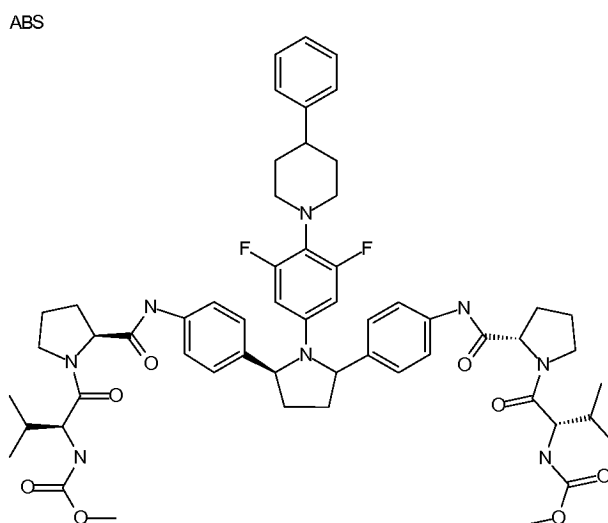
метил { (2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[2-(4-трет-бутилфенил)-1-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-4-ил}фенил)-1H-пиррол-3-ил}фенил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

Продукт по примеру 7.1G (22 мг, 0,036 ммоль), (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (12,7 мг, 0,072 ммоль), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (15,2 мг, 0,079 ммоль), гидрат 1-гидроксибензотриазола (12,2 мг, 0,079 ммоль) и 4-метилморфолин (0,021 мл, 0,29 ммоль) растворяли в ДМФ (0,7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После этого добавляли 1н водную соляную кислоту (5 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл). Органический экстракт



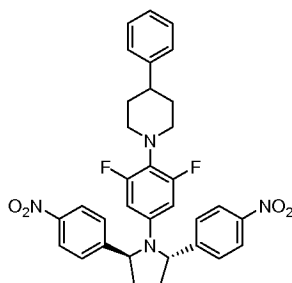
сушили, фильтровали и концентрировали. Затем остаток очищали хроматографией (силикагель, метанол в дихлорметане), что давало 3,3 мг, (10 %) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10,57 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 7,62 (м, 4H), 7,20 (м, 8H), 6,99 (м, 4H), 5,37 (м, 2H), 5,24 (м, 2H), 4,30 (м, 2H), 3,80 (м, 2H), 3,08 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,23 (м, 9H), 0,85 (м, 12H); MS (ESI)  $m/z$  936 (M+H) $^+$ .



#### Пример 8

диметил ( (2S) -1- [3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2,5-диил } бис { 4,1-фениленкарбамоил (2S) пирролидин-2,1-диил [ (2S) -3-метил-1-оксобутан-1,2-диил ] } ) бискарбамат

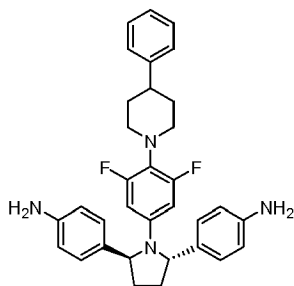


#### Пример 8А

1-(4-( (2S,5S) -2,5-бис (4-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2,6-дифторфенил) -4-фенилпиперидин

Смесь промежуточного соединения 6 (2,68 г, 5,49 ммоль), 3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) анилина (1,90 г, 6,58

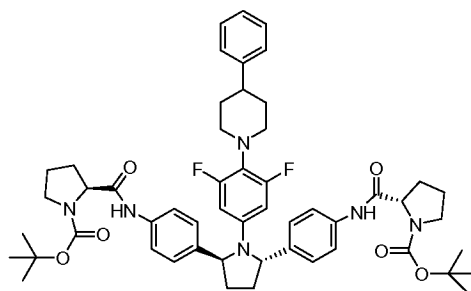
ммоль) и диизопропилэтиламина (9,58 мл, 54,9 ммоль) в ДМФ (18,3 мл) нагревали при температуре 60°C в течение 18 часов. После этого к раствору добавляли этилацетат, затем экстрагировали водой. Органический экстракт сушили, фильтровали и концентрировали, затем остаток очищали хроматографией (силикагель, этилацетат в гексане), что давало 197 мг (6%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI)  $m/z$  585 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 8В

4,4'-((2S,5S)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)дианилин

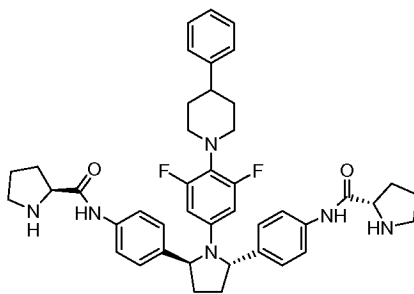
Продукт по примеру 8А (197 мг, 0,337 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (3 мл), этанола (3 мл) и воды (0,5 мл), и затем добавляли железо (95 мг, 1,69 ммоль) и хлорид аммония (27 мг, 0,506 ммоль) и смесь нагревали при температуре 80°C в течение 3 часов. После этого к раствору добавляли этилацетат, затем экстрагировали бикарбонатом натрия. Органический экстракт сушили, фильтровали и концентрировали, что давало 177 мг (100%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI)  $m/z$  525 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 8С

(2S,2'S)-*трет*-бутил 2,2'-((4,4'-((2S,5S)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(4,1-фенилен))бис(азандиил)бис(оксометилен)дипирролидин-1-карбоксилат

Продукт по примеру 8В (177 мг, 0,337 ммоль), (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (160 мг, 0,742 ммоль), гидроклорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (162 мг, 0,843 ммоль), гидрат 1-гидроксibenзотриазола (129 мг, 0,843 ммоль) и 4-метилморфолин (0,370 мл, 3,37 ммоль) растворяли в дихлорметане (3,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. После этого добавляли водный бикарбонат натрия, затем экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт сушили, фильтровали и концентрировали, и затем остаток очищали хроматографией (силикагель, метанол в дихлорметане), что давало 130 мг (42%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI)  $m/z$  920 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 8D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(4,1-фенилен))дипирролидин-2-карбоксамид

Продукт по примеру 8С (130 мг, 0,141 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,7 мл) и трифторуксусной кислоте (0,27 мл, 3,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После этого смесь концентрировали, остаток растворяли в смеси изопропилового спирта и хлороформа и затем экстрагировали водным бикарбонатом натрия. Органическую фазу затем сушили и концентрировали с получением 100 мг (99%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI)  $m/z$  719 (M+H)<sup>+</sup>.

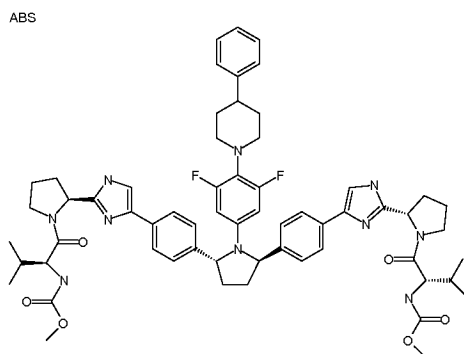
#### Пример 8Е

диметил ((2S)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил)бис{4,1-фениленкарбамоил(2S)пирролидин-2,1-диил[(2S)-3-метил-1-

оксобутан-1,2-диил] } ) бискарбамат

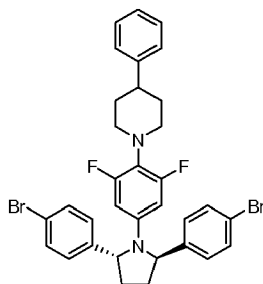
Продукт по примеру 8D (100 мг, 0,142 ммоль), (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (60 мг, 0,341 ммоль), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (68 мг, 0,355 ммоль), гидрат 1-гидроксибензотриазола (54 мг, 0,355 ммоль) и 4-метилморфолин (0,156 мл, 1,42 ммоль) растворяли в ДМФ (1,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. После этого добавляли смесь изопропилового спирта и хлороформа и затем экстрагировали водным бикарбонатом натрия. Органический экстракт сушили, фильтровали и концентрировали, и затем остаток очищали хроматографией (силикагель, метанол в дихлорметане), что давало 20 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 10,03 (с, 2H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 4H), 7,30 (м, 9H), 5,83 (д, J=12,6 Гц, 2H), 5,18 (м, 2H), 5,08 (м, 2H), 4,43 (м, 2H), 4,02 (м, 4H), 3,61 (м, 2H), 3,54 (с, 6H), 2,98 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 1,93 (м, 6H), 1,70 (м, 6H), 0,81 (м, 12H); MS (ESI)  $m/z$  1033 (M+H) $^+$ .



#### Пример 9

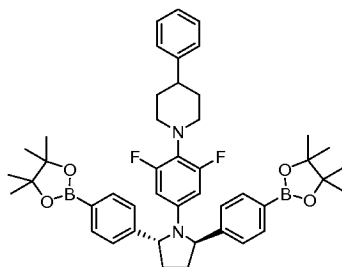
метил { (2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил]-5-(4-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[(метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-4-ил} фенил) пирролидин-2-ил] фенил}-1H-имидазол-2-ил) пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат



## Пример 9А

1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-фенилпиперидин

Смесь промежуточного соединения 7 (2,35 г, 4,22 ммоль), 3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)анилина (2,44 г, 8,45 ммоль) и диизопропилэтиламина (2,21 мл, 12,67 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) нагревали при температуре 80°C в течение 9 часов. После этого полученное твердое вещество удаляли фильтрацией и очищали хроматографией (силикагель, гексаны в этилацетате, затем дихлорметан в гексанах), что давало 130 мг, (4,7%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI+)  $m/z$  653 (M+N)<sup>+</sup>.

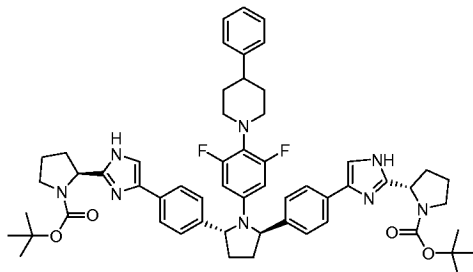


## Пример 9В

1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-фенилпиперидин

Раствор продукта по примеру 9А (130 мг, 0,199 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (121 мг, 0,478 ммоль), ацетат калия (59 мг, 0,598 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (29 мг, 0,04 ммоль) в диоксане (4,5 мл) нагревали при температуре 100°C в течение 3 часов. Смесь затем фильтровали через диатомовую землю и концентрировали до масла, которое растворяли в EtOAc и экстрагировали 1н водной соляной кислотой. Органический

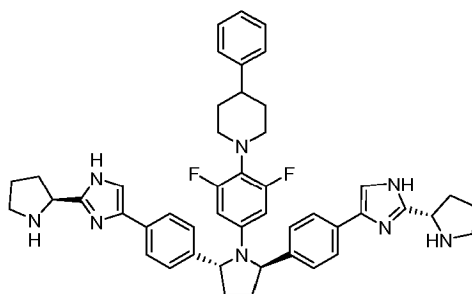
экстракт сушили, фильтровали и концентрировали, и затем остаток очищали хроматографией (силикагель, этилацетат в гексанах) что давало 50 мг (34%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI)  $m/z$  747 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 9C

(2S,2'S)-трет-бутил 2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил) пирролидин-2,5-диил) бис(4,1-фенилен)) бис(1H-имидазол-4,2-диил) дипирролидин-1-карбоксилат

Продукт по примеру 9B (50 мг, 0,067 ммоль), промежуточное соединение 1 (64 мг, 0,201 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II) (6,1 мг, 0,0084 ммоль) и карбонат натрия (1,0 М в воде, 0,27 мл, 0,27 ммоль) нагревали в этаноле (1,5 мл) и толуоле (1,5 мл) при температуре 85°C в течение 17 часов. В смесь добавляли воду (10 мл), затем экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт сушили, фильтровали и концентрировали, и затем остаток очищали хроматографией (силикагель, метанол в дихлорметане) с получением 51 мг (79%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI)  $m/z$  966 (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 9D

1-(4-((2R,5R)-2,5-бис(4-(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил) фенил) пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-

## фенилпиперидин

Продукт по примеру 9C (50 мг, 0,052 ммоль) растворяли в диоксане (1,5 мл) и хлористоводородной кислоте в диоксане (4,0 мл, 0,65 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После этого смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли. MS (ESI)  $m/z$  765 (M+H)<sup>+</sup>.

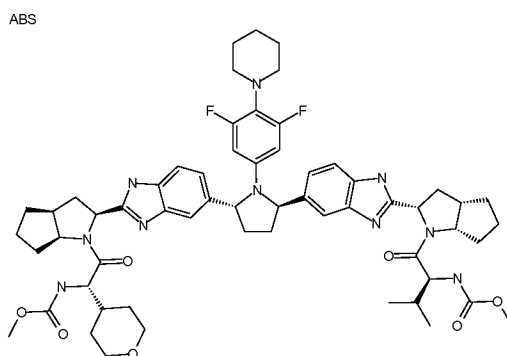
## Пример 9E

метил { (2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-(4-{2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-4-ил}фенил)пирролидин-2-ил]фенил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

Продукт по примеру 9D (40 мг, 0,052 ммоль), (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (18,3 мг, 0,105 ммоль), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (22,1 мг, 0,115 ммоль), гидрат 1-гидроксибензотриазола (17,6 мг, 0,115 ммоль) и 4-метилморфолин (0,046 мл, 0,418 ммоль) растворяли в ДМФ (1,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. После этого добавляли 1N водную соляную кислоту, затем экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт сушили, фильтровали и концентрировали, и затем остаток очищали хроматографией (силикагель, метанол в дихлорметане) с получением 25 мг (44%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 7,64 (м, 5H), 7,23 (м, 11H), 5,89 (д, J=12,8 Гц, 2H), 5,23 (м, 2H), 5,08 (м, 2H), 4,06 (м, 2H), 3,80 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 2,96 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 1,99 (м, 6H), 1,70 (м, 6H), 0,83 (м, 12H); MS (ESI)  $m/z$  1080 (M+H)<sup>+</sup>.

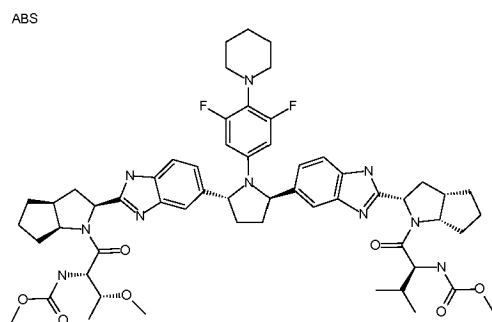
Исходя из продукта общего способа 11C, соединения по примерам 10.1 и 10.2 могут быть получены проведением стадий: (1) конденсация с (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой; (2) удаление одной Вос-защитной группы; и (3) конденсация со второй выбранной карбаматзащищенной аминокислотой.



## Пример 10.1

метил [(1*S*)-2-[(2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил]-5-{2-[(2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} октагидроциклопента [*b*] пиррол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} гексагидроциклопента [*b*] пиррол-1 (2*H*)-ил]-2-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил) этил] карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,70-0,91 (м, 6H), 1,10-1,27 (м, 2H), 1,34-1,49 (м, 8H), 1,50-1,64 (м, 4H), 1,65-1,81 (м, 4H), 1,84-2,03 (м, 6H), 2,05-2,18 (м, 4H), 2,36-2,46 (м, 4H), 2,72-2,86 (м, 6H), 3,02-3,21 (м, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,70-3,89 (м, 2H), 3,97-4,17 (м, 2H), 4,72-4,86 (м, 2H), 5,07-5,20 (м, 2H), 5,32-5,43 (м, 2H), 5,84-5,94 (м, 2H), 7,07 (т,  $J=10,08$  Гц, 2H), 7,17-7,27 (м, 2H), 7,30-7,56 (м, 4H), 11,92-11,99 (м, 1H), 12,03-12,13 (м, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1073,4 (M+H) $^+$ .



## Пример 10.2

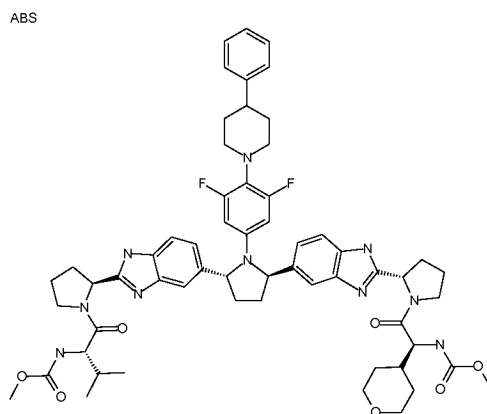
метил {(2*S*, 3*R*)-1-[(2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-2-{5-[ (2*R*, 5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил]-5-{2-[(2*S*, 3*aS*, 6*aS*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил) амино]-3-метилбутаноил} октагидроциклопента [*b*] пиррол-2-ил]-1*H*-



бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}гексагидроциклопента[*b*]пиррол-1(2*H*)-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил}карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,70-0,89 (м, 6H), 0,99 (ддд,  $J=34,43, 6,29, 3,31$  Гц, 3H), 1,35-1,48 (м, 6H), 1,50-1,63 (м, 4H), 1,66-1,80 (м, 6H), 1,83-2,00 (м, 6H), 2,05-2,16 (м, 4H), 2,72-2,83 (м, 4H), 3,17 (с, 3H), 3,21-3,28 (м, 4H), 3,54 (с, 6H), 4,02 (т,  $J=7,48$  Гц, 1H), 4,20-4,30 (м, 1H), 4,80 (т,  $J=7,97$  Гц, 2H), 5,08-5,17 (м, 2H), 5,32-5,43 (м, 2H), 5,83-5,94 (м, 2H), 7,05 (дд,  $J=8,24, 1,30$  Гц, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,30 (д,  $J=3,14$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J=7,92$  Гц, 1H), 7,45-7,56 (м, 3H), 11,99 (дд,  $J=9,87, 1,63$  Гц, 1H), 12,04-12,13 (м, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  1047,5 (M+H) $^+$ .

Из продукта по общему способу 8B, пример 1B (монозамещение), соединения по примерам 11.1 и 11.2 могут быть получены путем осуществления стадий (1) реакция Бухвальда с соответствующим вторичным амидом (см. общий способ 8); (2) нитровосстановление (см. общий способ 9) и (3) циклизация (см. общий способ 10).

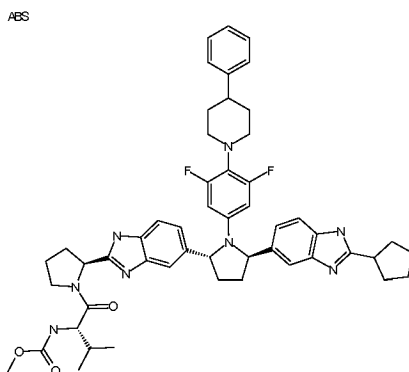


#### Пример 11.1

метил [(1*S*)-2-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этил]карбамат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,74-0,91 (м, 6H), 1,44-

1,56 (м, 2H), 1,62-1,75 (м, 6H), 1,82-1,95 (м, 2H), 1,97-2,07 (м, 4H), 2,16-2,26 (м, 4H), 2,87-3,16 (м, 7H), 3,43-3,50 (м, 2H), 3,53 (с, 6H), 3,58-3,66 (м, 2H), 3,70-3,78 (м, 2H), 3,80-3,89 (м, 4H), 4,06 (т,  $J=8,51$  Гц, 2H), 5,11-5,19 (м, 2H), 5,33-5,43 (м, 2H), 5,86-5,95 (м, 2H), 7,06-7,11 (м, 2H), 7,12-7,37 (м, 9H), 7,42 (дд,  $J=7,92$ , 1,73 Гц, 1H), 7,46-7,53 (м, 1H), 12,04-12,20 (м, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  1069,4 (M+H)<sup>+</sup>.

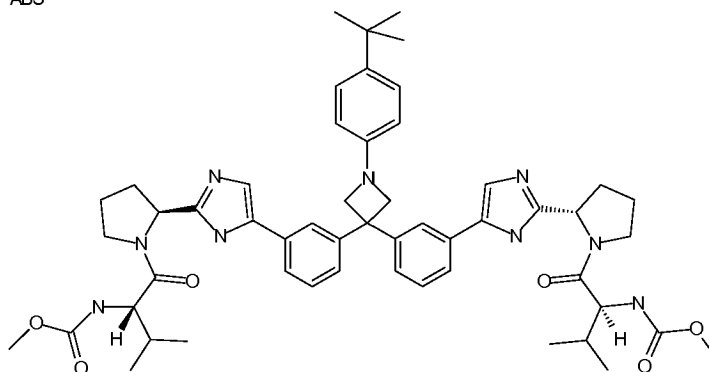


### Пример 11.2

метил { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-(5-{ (2*R*, 5*R*)-5-(2-циклопентил-1*H*-бензимидазол-5-ил) -1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил) фенил] пирролидин-2-ил} -1*H*-бензимидазол-2-ил) пирролидин-1-ил] -3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 0,76-0,91 (м, 6H), 1,59-1,73 (м, 10H), 1,73-1,80 (м, 2H), 1,83-1,94 (м, 4H), 1,97-2,08 (м, 4H), 2,16-2,24 (м, 1H), 2,86-3,04 (м, 6H), 3,19-3,29 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,70-3,87 (м, 2H), 5,11-5,19 (м, 1H), 5,34-5,42 (м, 2H), 5,88-5,95 (м, 2H), 7,03-7,11 (м, 2H), 7,13-7,19 (м, 2H), 7,20-7,27 (м, 4H), 7,28-7,34 (м, 2H), 7,40 (дд,  $J=13,88$ , 8,24 Гц, 1H), 7,50 (д,  $J=8,02$  Гц, 1H), 12,05 (д,  $J=10,63$  Гц, 1H), 12,12 (д,  $J=3,90$  Гц, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  869,4 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS



## Пример 12.1

метил { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{3-[1-(4-трет-бутилфенил)-3-(3-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1*H*-имидазол-5-ил}фенил)азетидин-3-ил]фенил}-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

## Пример 12.1А

бис(3-бромфенил)метанол

К раствору 1,3-дибромбензола (10 г, 42,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли  $n\text{-BuLi}$  (26,5 мл, 42,4 ммоль, 1,6М в гексане). После перемешивания в течение 2 час при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в реакционную смесь добавляли 3-бромбензальдегид (7,84 г, 42,4 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться вплоть до комнатной температуры и перемешивали при температуре  $30^{\circ}\text{C}$  в течение 12 час. Реакцию гасили водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (80 мл  $\times$  5). Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке (на силикагеле, элюент петролейный эфир ~петролейный эфир:EtOAc = 20:1) с получением 8,4 г указанного в заголовке соединения (24,5 ммоль, 58%). LC/MS:  $[\text{M}-18+1] = 325$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ), 400 МГц:  $\delta$  5,74 (д, 1H,  $J=4,0$  Гц), 6,19 (д, 1H,  $J=4,4$  Гц), 7,26-7,31 (м, 2H), 7,37-7,43 (м, 4H), 7,59 (с, 2H).

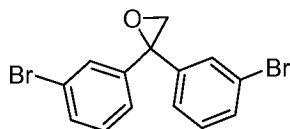
## Пример 12.1В

бис(3-бромфенил)метанон

К раствору бис(3-бромфенил)метанола (8,4 г, 24,5 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли  $\text{MnO}_2$  (21,61 г, 249 ммоль). Смесь

перемешивали при температуре 25°C в течение 12 час и затем фильтровали. Лепешку на фильтре промывали дихлорметаном (60 мл × 5). Фильтрат концентрировали с получением 7,6 г указанного в заголовке соединения (22,3 ммоль, 90%). LC/MS: [M+1] = 341.

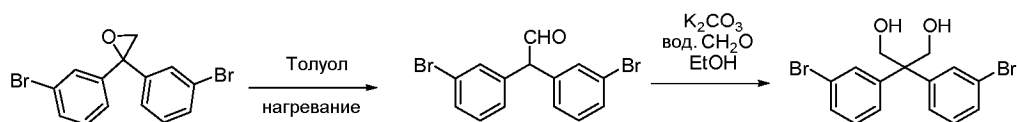
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), 400 МГц: δ 7,52–7,56 (м, 2H), 7,71 (д, 2H, J=7,2 Гц), 7,88–7,92 (м, 4H).



#### Пример 12.1C

##### 2,2-бис(3-бромфенил)оксиран

К перемешиваемой суспензии бис(3-бромфенил)метанона (7,5 г, 22,06 ммоль) и триметилсульфонийиодида (4,50 г, 22,06 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли KOt-Bu (2,72 г, 24,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 8 час. Смесь разбавляли этилацетатом (500 мл), промывали водой (500 мл × 3) и насыщенным соевым раствором (500 мл). Органический слой отделяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали напрямую без дополнительной очистки.



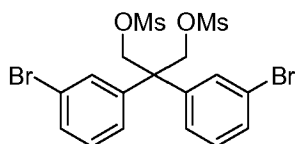
#### Пример 12.1D

##### 2,2-бис(3-бромфенил)пропан-1,3-диол

Смесь сырого 2,2-бис(3-бромфенил)оксирана (7,4 г, 20,90 ммоль) и моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты (360 мг, 2,1 ммоль) в толуоле (25 мл) перемешивали при температуре 95°C в течение 1 часа. Раствор промывали водным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и водой (20 мл). Органический слой сушили и концентрировали. Остаток растворяли в EtOH (20 мл). К раствору добавляли формальдегид (15,56 мл, 209 ммоль, 37%-й водный раствор) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,44 г, 10,45 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 85°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном

(60 мл × 4). Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке (на силикагеле, элюент петролейный эфир~петролейный эфир:EtOAc = 2:1) с получением 4,6 г 2,2-бис(3-бромфенил)пропан-1,3-диола (11,9 ммоль, 57% после двух стадий). LC/MS: [M-18+1] = 368.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), 400 МГц: δ 2,53 (ушир.с, 2H), 2,41 (с, 4H), 7,09-7,20 (м, 4H), 7,36-7,40 (м, 4H).

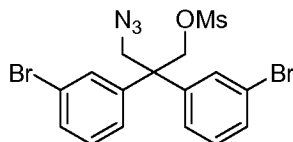


#### Пример 12.1E

##### 2,2-бис(3-бромфенил)пропан-1,3-диил диметансульфонат

К перемешиваемому раствору 2,2-бис(3-бромфенил)пропан-1,3-диола (6,0 г, 15,54 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (27,1 г, 155 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (17,3 мл, 124 ммоль) с образованием раствора оранжевого цвета. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 час, затем при 40°C в течение 8 час. Реакционную смесь промывали водным NH<sub>4</sub>Cl (80 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (на колонке с силикагелем, петролейный эфир:EtOAc = 2:1) с получением 3,2 г указанного в заголовке соединения (5,9 ммоль, 38%). LC/MS: [M+18] = 560.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), 400 МГц: δ 2,93 (с, 6H), 4,49 (с, 4H), 7,15-7,48 (м, 8H).



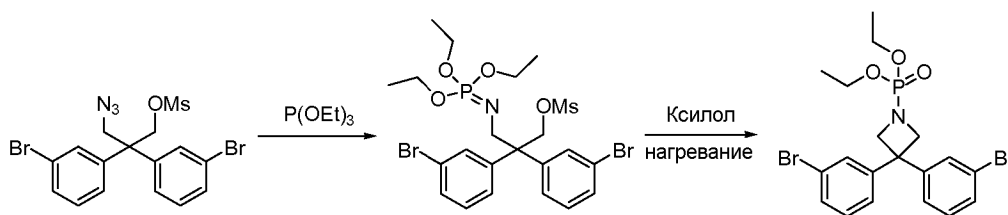
#### Пример 12.1F

##### 3-азидо-2,2-бис(3-бромфенил)пропил метансульфонат

К раствору 2,2-бис(3-бромфенил)пропан-1,3-диил диметансульфоната (3,6 г, 6,64 ммоль) в DMPU (25 мл, 207 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли NaN<sub>3</sub> (0,52 г, 7,97 ммоль) при перемешивании. Смесь нагревали при температуре 110°C в течение 5 час. После охлаждения до комнатной температуры реакционную

смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (30 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке (на силикагеле, элюент петролейный эфир:EtOAc = 3:1) с получением 1,3 г указанного в заголовке соединения (2,66 ммоль, 40%). LC/MS: [M+18] = 507.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 МГц:  $\delta$  2,83 (с, 3H), 4,07 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 7,07–7,09 (м, 2H), 7,21–7,31 (м, 4H), 7,44–7,46 (м, 2H).

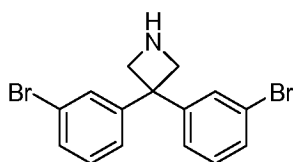


#### Пример 12.1G

диэтил 3,3-бис(3-бромфенил)азетидин-1-илфосфонат

К раствору 3-азидо-2,2-бис(3-бромфенил)пропил метансульфоната (1,3 г, 2,66 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) и безводном ТГФ (5 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли триэтилфосфит (0,49 мл, 2,79 ммоль) при  $25^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 18 час. Реакционную смесь концентрировали упариванием на роторном испарителе в сушильном аппарате. Остаток сушили в вакууме и использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Сырой триэтил фосфоримидат растворяли в безводном м-ксилоле (5 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  и нагревали на масляной бане при температуре  $150^\circ\text{C}$  в течение 12 час. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли упариванием на роторном испарителе (с помощью вакуумного насоса) с получением вязкого светло-оранжевого масла, которое очищали путем препаративной ТСХ (элюент EtOAc:дихлорметан = 1:5) с получением 960 мг диэтил 3,3-бис(3-бромфенил)азетидин-1-илфосфоната (1,9 ммоль, 71% после двух стадий). LC/MS: [M+1] = 504.

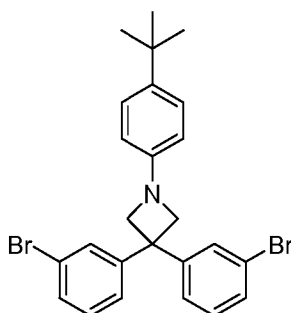
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 МГц:  $\delta$  1,25–1,36 (м, 6H), 4,05–4,39 (м, 4H), 4,40 (д, 2H,  $J=5,2$  Гц), 7,09–7,11 (м, 2H), 7,20–7,27 (м, 2H), 7,40–7,42 (м, 4H).



## Пример 12.1Н

## 3,3-бис(3-бромфенил) азетидин

К раствору диэтил 3,3-бис(3-бромфенил) азетидин-1-илфосфоната (960 мг, 1,9 ммоль) в безводном дихлорметане (5 мл) в атмосфере  $N_2$  добавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали при температуре  $20^\circ C$  в течение 3 час, затем концентрировали упариванием на роторном испарителе. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и промывали водным  $NaHCO_3$  (30 мл). Органический слой сушили и концентрировали с получением 595 мг указанного в заголовке соединения (1,6 ммоль, 85%) в виде масла желтого цвета, которое использовали напрямую на следующей стадии без очистки. LC/MS:  $[M+1] = 368$ .

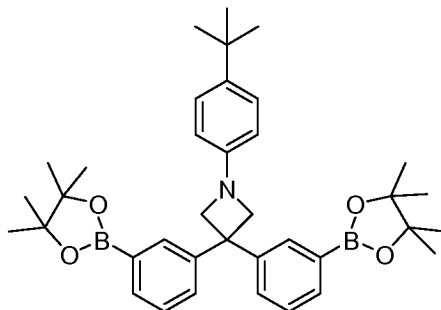


## Пример 12.1I

## 3,3-бис(3-бромфенил)-1-(4-трет-бутилфенил) азетидин

Смесь 3,3-бис(3-бромфенил) азетидина (60 мг, 0,163 ммоль), 1-трет-бутил-4-йодбензола (85 мг, 0,327 ммоль), xantphos (9,46 мг, 0,016 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (3,74 мг, 4,09 мкмоль) и трет-бутоксиды (18,85 мг, 0,196 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при температуре  $110^\circ C$  в течение 12 час. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли воду (15 мл) и дихлорметан (15 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (15 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ (прибор Waters 2767 PHW004 колонка YMC-Triart C18 150 $\times$ 20 мм S-5 мкм, 12 нм, подвижная фаза А: вода (0,05%  $NH_4HCO_3$ ), В:

АСН градиент 95-95% В, на 8 мин стоп, на 14 мин скорость потока (мл/мин) 20,00, определяемая длина волны (нм) 214\254, время удерживания (мин) 7,4 с получением 26 мг указанного в заголовке соединения (0,052 ммоль, 31,8%-й выход). LC/MS: [M+1] = 500.



#### Пример 12.1J

1-(4-трет-бутилфенил)-3,3-бис(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)азетидин

Смесь 3,3-бис(3-бромфенил)-1-(4-трет-бутилфенил)азетидина (50 мг, 0,100 ммоль), бис(пинаколато)дифторборана (65,9 мг, 0,260 ммоль), KOAc (58,8 мг, 0,599 ммоль) и аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20,39 мг, 0,025 ммоль) перемешивали при температуре 100°C в течение 2 час в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (15 мл) и дихлорметан (15 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (15 мл × 3). Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали путем препаративной ТСХ (элюент дихлорметан: гексан=1:1) с получением 50 мг указанного в заголовке соединения (0,078 ммоль, 78%-й выход). LC/MS: [M-C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>+1] = 430; [M-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>+1] = 512.

#### Пример 12.1K

метил {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{3-[1-(4-трет-бутилфенил)-3-(3-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил}фенил)азетидин-3-ил}фенил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

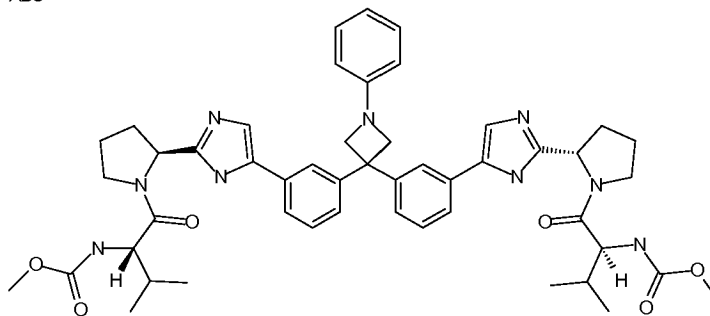
Смесь 1-(4-трет-бутилфенил)-3,3-бис(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)азетидина (50 мг, 0,084 ммоль), промежуточного соединения 4 (66,0 мг, 0,177 ммоль), аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13,76 мг, 0,017 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69,9 мг,



0,506 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при температуре 100°C в течение 2 час. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали водным NH<sub>4</sub>Cl (15 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (15 мл × 3) и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили и концентрировали. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ: прибор Waters 2767 PNH003, колонка Boston C18 10 мкл 21×250 мм, подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); В: ACN градиент 60–82% В, на 8 мин, стоп, на 14 мин скорость потока (мл/мин) 30,00, определяемая длина волны (нм) 214\254, время удерживания (мин) 8,32. После первой очистки путем препаративной ВЭЖХ чистота была 83%. Соединение далее очищали путем препаративной ТСХ (элюент MeOH:дихлорметан = 1:15) с получением 22 мг указанного в заголовке соединения (0,024 ммоль, 28,2%-й выход). LC/MS: [M+1] = 926.

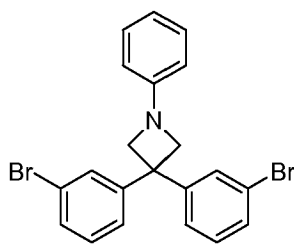
<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD-*d*<sub>4</sub>), 400 МГц: δ 0,77–0,85 (м, 12H), 1,18 (с, 9H), 1,88–2,23 (м, 10H), 3,07 (д, 2H, J=6,4 Гц), 3,56 (с, 6H), 3,75–3,89 (м, 4H), 4,12–4,14 (м, 2H), 4,36–4,42 (м, 4H), 5,03–5,07 (м, 2H), 6,46–6,48 (м, 2H), 6,73–6,77 (м, 1H), 7,10–7,23 (м, 9H), 7,39–7,41 (м, 2H), 7,68–7,72 (м, 2H).

ABS



### Пример 12.2

метил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{3-[3-(3-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1*H*-имидазол-5-ил}фенил)-1-фенилазетидин-3-ил]фенил}-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат

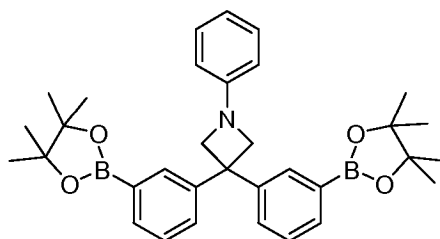


## Пример 12.2А

## 3,3-бис(3-бромфенил)-1-фенилазетидин

Смесь 3,3-бис(3-бромфенил)азетидина (200 мг, 0,545 ммоль), йодбензола (222 мг, 1,090 ммоль), хантphos (31,5 мг, 0,054 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (12,47 мг, 0,014 ммоль) и трет-бутоксид натрия (62,8 мг, 0,654 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали в течение 12 час при  $100^\circ\text{C}$ . После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (15 мл) и дихлорметан (15 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (15 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали путем препаративной ТСХ (элюент дихлорметан:EtOAc = 5:1) с получением 140 мг указанного в заголовке соединения (0,31 ммоль, 58%). LC/MS:  $[\text{M}+1] = 444$ , время удерживания: 2,69 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 МГц: 4,42 (с, 4H), 6,54 (д, 2H,  $J=7,6$  Гц), 7,09-7,11 (м, 2H), 6,79 (т, 1H,  $J=7,2$  Гц), 7,17-7,26 (м, 6H), 7,37-7,45 (м, 4H).



## Пример 12.2В

## 1-фенил-3,3-бис(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)азетидин

Смесь 3,3-бис(3-бромфенил)-1-фенилазетидина (140 мг, 0,284 ммоль), KOAc (167 мг, 1,705 ммоль), аддукта  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (58,0 мг, 0,071 ммоль) и бис(пинаколато)диборона (188 мг, 0,739 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при температуре  $110^\circ\text{C}$  в течение 2 час. После охлаждения до комнатной температуры

реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (15 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25 мл). Органические слои сушили и концентрировали. Сырой продукт очищали путем препаративной ТСХ (элюент дихлорметан:гексан = 1:2) с получением 142 мг указанного в заголовке соединения (0,209 ммоль, 73,6%-й выход). LC/MS:  $[\text{M}+1] = 538$ .

Пример 12.2С

метил  $\{(2S)-1-[(2S)-2-(5-\{3-[3-(3-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{метоксикарбонил})\text{амино}]-3\text{-метилбутаноил})\text{пирролидин}-2\text{-ил}]-1H\text{-имидазол}-5\text{-ил}\}\text{фенил})-1\text{-фенилазетидин}-3\text{-ил}\}\text{фенил})-1H\text{-имидазол}-2\text{-ил})\text{пирролидин}-1\text{-ил}]-3\text{-метил}-1\text{-оксобутан}-2\text{-ил}\}\text{карбамат}$

Смесь 1-фенил-3,3-бис(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)азетидина (60 мг, 0,112 ммоль), промежуточного соединения 4 (88 мг, 0,235 ммоль), аддукта  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18,24 мг, 0,022 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (93 мг, 0,670 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при температуре  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 час в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (15 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25 мл). Органические слои сушили и концентрировали. Сырой продукт очищали путем препаративной ВЭЖХ (прибор Waters 2767 РНW003, колонка Boston C18 10 мкм 21 $\times$ 250 мм, подвижная фаза А: вода (0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); В: АСN, градиент 45-70% В на 8 мин, стоп, на 14 мин скорость потока (мл/мин) 30,00, определяемая длина волны (нм) 214\254, время удерживания (мин) 8,47. Затем соединение далее очищали путем препаративной ТСХ (элюент MeOH:дихлорметан = 1:15) с получением 20 мг указанного в заголовке соединения (0,022 ммоль, выход 19,53%). LC/MS:  $[\text{M}+1] = 870$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{MeOD}-d_4$ ), 400 МГц:  $\delta$  0,86-0,97 (м, 12H), 1,97-2,33 (м, 10H), 3,07 (д, 2H,  $J=6,4$  Гц), 3,66 (с, 6H), 3,83-3,99 (м, 5H), 4,21-4,23 (м, 2H), 4,49-4,55 (м, 5H), 5,13-5,16 (м, 2H), 6,61-6,63 (м, 2H), 6,73-6,77 (м, 1H), 7,19-7,58 (м, 12H), 7,78-

7,80 (м, 2Н).

Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтически приемлемые соли каждого указанного соединения, описанного в вышеприведенных примерах. Все примеры, описанные в публикации патентной заявки США № 2010/0317568 и в патентных заявках США № 12/903822 и 12/964027, также включены в настоящее описание посредством ссылки.

При испытании с использованием анализов репликона ВГС 1b-Con1 в присутствии 5% FBS каждое указанное в заголовке соединение в примерах 1.1, 1.3, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 2.1, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 3.1, 3.2, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25, 3.26, 3.27, 3.28, 3.29, 3.30, 3.31, 3.32, 3.33, 3.34, 3.35, 3.36, 3.37, 3.38, 3.39, 3.40, 3.41, 3.42, 3.43, 3.44, 3.45, 3.46, 3.47, 3.48, 3.49, 3.50, 3.51, 3.52, 3.53, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15, 4.16, 4.17, 4.18, 4.19, 4.20, 4.21, 4.22, 4.23, 4.24, 4.26, 4.27, 4.28, 4.29, 4.30, 4.31, 4.32, 4.33, 4.34, 4.35, 4.36, 4.37, 4.38, 4.39, 4.40, 4.41, 4.42, 4.43, 4.44, 4.45, 4.46, 4.47, 4.49, 4.50, 4.51, 4.52, 4.53, 4.54, 4.55, 4.56, 4.57, 4.58, 4.59, 4.60, 4.61, 4.62, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10, 5.11, 5.12, 5.13, 5.14, 5.15, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 6.10, 6.11, 6.12, 6.13, 6.14, 6.15, 6.16, 7.1, 8, 9, 10.1, 10.2, 11.1 и 11.2 показывало значение  $EC_{50}$  менее чем около 0,1 нМ. При испытании с использованием анализов репликона ВГС 1b-Con1 в присутствии 5% FBS каждое указанное в заголовке соединение в примерах 1.4, 2.8, 3.3, 3.9, 3.10, 3.16 и 4.25 показывало значение  $EC_{50}$  от около 0,1 до около 1 нМ. При испытании с использованием анализов репликона ВГС 1b-Con1 в присутствии 5% FBS каждое указанное в заголовке соединение в примерах 2.3, 2.7, 12.1 и 12.2 показывало значение  $EC_{50}$  от около 1 до около 10 нМ. Указанные в заголовке соединения по примерам 1.2 и 3.14 показывали значение  $EC_{50}$  при 10 мкМ при испытании с использованием анализов репликона ВГС 1b-Con1 в присутствии 5%

FBS.

При испытании с использованием анализов репликона ВГС 2a, 2b, 3a и 4a в отсутствие человеческой плазмы (НР) значение  $EC_{50}$  для примера 5.1 приблизительно по меньшей мере в 50 раз меньше, чем для примера 4.25 (около 200–500 пМ); и значение  $EC_{50}$  для примера 3.20 приблизительно по меньшей мере в 15 раз меньше, чем для примера 4.25. Значение AUC (как определено выше) для примера 5.1 приблизительно в 30 раз больше, чем по примеру 2.9. При испытании с использованием анализов репликона ВГС 1a в присутствии 40% НР, значение  $EC_{50}$  для примера 6.1 в отношении мутанта L31M, Y93N или Y93N было по меньшей мере в 5 раз меньше, чем по примеру 109 (около 10–100 нМ) публикации патентной заявки США № 2010/0317568 (патентная заявка США серии № 12/813301, здесь и далее заявка '301); и значение AUC для примера 6.1 приблизительно в 9 раз больше, чем по примеру 109 заявки '301. При испытании с использованием анализов репликона ВГС 2a, 2b, 3a и 4a в отсутствие НР значение  $EC_{50}$  для примера 4.15, а также примера 302 по заявке '301, приблизительно в 2–4 раза меньше, чем для примера 163 (около 10–50 пМ) по заявке '301. При испытании с использованием анализов репликона ВГС 2b и 4a в отсутствие НР значение  $EC_{50}$  для примера 251 по заявке '301 анализов репликона приблизительно в 2 раза меньше, чем для примера 163 по заявке '301 анализов репликона. При испытании с использованием анализов репликона ВГС 2a, 2b, 3a и 4a в отсутствие НР значение  $EC_{50}$  для примера 120 по заявке '301 приблизительно по меньшей мере в 2 раза меньше, чем для примера 164 (около 300–1200 пМ) по заявке '301, и значение  $EC_{50}$  для примеров 245, 256 и 271 по заявке '301 было по меньшей мере приблизительно в 10 раз меньше, чем для примера 164 по заявке '301; значение AUC для примера 245, 256 и 271 было по меньшей мере приблизительно в 10 раз больше, чем по примеру 164.

Противо-ВГС активность каждого из соединений может быть определена путем измерения активности репортерного гена люциферазы в репликоне в присутствии 5% FBS. Репортерный ген люциферазы помещали под контролем трансляционного полиовируса IRES вместо ВГС IRES, и NuH-7 клетки использовались для

поддерживания репликации репликона.

Ингибирующая активность соединений по настоящему изобретению может быть оценена с использованием различных анализов, известных в данной области. Например, две стабильные клеточные линии субгеномных репликонов могут быть использованы для определения характеристик соединений в культуре клеток: одна производная генотипа 1a-H77 и другая производная генотипа 1b-Con1, полученных от University of Texas Medical Branch, Galveston, TX или Apath, LLC, St. Louis, MO, соответственно. Конструкция репликона может представлять собой бицистрон субгеномные репликоны. Конструкция генотипа 1a репликон содержит NS3-NS5B кодирующий участок, производный штамма H77 ВГС (1a-H77). Репликон также имеет репортер люциферазы светляков и выбранный маркер фосфотрансферазы неомицина (Neo). Указанные две кодирующие области, разделенные путем FMDV 2a протеазы, включают первый цистрон конструкции репликона бицистрона, и второй цистрон, содержащий NS3-NS5B участок кодирования при добавлении адаптивных мутаций E1202G, K1691R, K2040R и S2204I. Конструкция репликона 1b-Con1 идентична репликону 1a-H77, за исключением того, что ВГС 5' UTR, 3' UTR и NS3-NS5B кодирующий участок является производным штамма 1b-Con1, и адаптивными мутациями являются K1609E, K1846T и Y3005C. Кроме того, 1b-Con1 конструкция репликона содержит полиовирус IRES между ВГС IRES и ген люциферазы. Репликон клеточных линий может быть выдержан в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM), содержащей 10% (об./об.) фетальной телячьей сыворотки (FBS), 100 МЕ/мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина (Invitrogen) и 200 мг/мл G418 (Invitrogen).

Ингибирующее действие соединений по изобретению в отношении репликации ВГС может быть определено путем измерения активности репортерного гена люциферазы. Например, репликонсодержащие клетки могут быть посеяны на 96-луночный планшет при плотности 5000 клеток на лунку в 100 мкл DMEM, содержащей 5% FBS. На следующий день соединения могут быть разбавлены диметилсульфоксидом (ДМСО) для создания 200× биомассы в серии из восьми половинных разведений. Серии

разведений затем могут быть 100-кратно разбавлены в среде, содержащей 5% FBS. Среду с ингибитором добавляли к культуральному планшету с выдержанной в течение ночи культурой клеток, уже содержащий 100 мкл DMEM 5% FBS. В анализе измерения ингибирующей активности в присутствии человеческой плазмы, среда на планшетах, выдержанная в течение ночи культуры клеток может быть заменена на DMEM, содержащую 40% человеческой плазмы и 5% FBS. Клетки могут быть инкубированы в течение трех дней в культуре ткани инкубатора, после чего может быть добавлено 30 мкл буфера Passive Lysis (Promega) в каждую лунку и затем планшеты инкубировали в течение 15 минут на качалке для лизиса клеток. В каждую лунку может быть добавлен раствор люциферина (100 мкл, Promega), и активность люциферазы может быть измерена люминометром Victor II (Perkin-Elmer). Процент ингибирования репликации РНК ВГС может быть рассчитан для каждой концентрации соединения, и значение  $EC_{50}$  может быть рассчитано с использованием кривой нелинейной регрессии, соответствующей 4-параметровому логистическому уравнению и программному обеспечению GraphPad Prism 4. С использованием описанного выше анализа или подобного основанного на клетках репликационного анализа представительные соединения по настоящему изобретению показали значительно ингибирующую активность в отношении репликации ВГС.

В настоящем изобретении описываются также фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать одно или несколько соединений по изобретению, каждое из которых имеет формулу I (или  $I_A$ ,  $I_B$ ,  $I_C$ ,  $I_D$ ,  $I_E$ ,  $I_F$  или  $I_G$ ).

Кроме того, в настоящем изобретении описываются фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства соединений по изобретению. Без ограничений, фармацевтически приемлемые соли могут быть цвиттерионами или производными фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот или оснований. Предпочтительно фармацевтически приемлемая соль сохраняет биологическую эффективность свободной кислоты или основания соединения без чрезмерной токсичности, раздражения

или аллергической реакции имеет разумное соотношение польза/риск, является эффективной для использования по назначению и не является биологически и другим образом нежелательной.

В настоящем изобретении далее описываются фармацевтические композиции, содержащие соединение по изобретению (или его соль, сольват или пролекарство) и другой терапевтический агент. В целях иллюстрации, но не ограничения, эти другие терапевтические агенты могут быть выбраны из противовирусных агентов (например, противо-ВИЧ агенты, противо-ВГВ агенты или другие противо-ВГС агенты, такие как ингибитор ВГС протеазы, ингибиторы ВГС полимеразы, ингибитор ВГС геликазы, ингибиторы IRES или NS5A ингибиторы), антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, иммуномодуляторы, противораковые или химиотерапевтические агенты, противовоспалительные агенты, антисмысловая RNA, siRNA, антитела или агенты для лечения цирроза или воспаления печени. Конкретные примеры этих других терапевтических агентов включают, но этим не ограничиваются, рибавирин,  $\alpha$ -интерферон,  $\beta$ -интерферон, пегилированный интерферон- $\alpha$ , пегилированный интерферон-лямбда, рибавирин, вирамидин, R-5158, нитазоксанид, адамантин, Debio-025, NIM-811, R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7977 (Pharmasset) (ингибитор нуклеозид полимеразы), PSI-7851 (Pharmasset) (ингибитор нуклеозид полимеразы), PSI-938 (Pharmasset) (ингибитор нуклеозид полимеразы), PF-00868554, ANA-598, IDX184 (ингибитор нуклеозид полимеразы), IDX102, IDX375 (ингибитор ненуклеозид полимеразы), GS-9190 (ингибитор ненуклеозид полимеразы), VCH-759, VCH-916, МК-3281, BCX-4678, МК-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667, BMS-790052 (NS5A ингибитор), BMS-791325 (ингибитор протеазы), BMS-650032, BMS-824393, GS-9132, ACH-1095 (ингибитор протеазы), AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (NS5A ингибитор), A-689 (Arrow Therapeutics) (NS5A ингибитор), INX08189 (Inhibitex) (полимеразы ингибитор), AZD2836, теллапревир (ингибитор протеазы), воцепревир (ингибитор протеазы), ITMN-191 (Intermune/Roche), BI-201335 (ингибитор



протеазы), VBY-376, VX-500 (Vertex) (ингибитор протеазы), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex) (ингибитор протеазы), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec) (ингибитор протеазы), ITMN-191 (Intermune, Roche) (ингибитор протеазы), МК-7009 (Merck) (ингибитор протеазы), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche) (ингибитор нуклеозид полимеразы), МК-3281 (Merck), МК-0608 (Merck) (ингибитор нуклеозид полимеразы), PF-868554 (Pfizer) (ингибитор ненуклеозид полимеразы), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), PPI-461 (Presidio) (NS5A ингибитор), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), Albuferon (Novartis), ABT-333 (Abbott) (ингибитор ненуклеозид полимеразы), ABT-072 (Abbott) (ингибитор ненуклеозид полимеразы), ритонавир, другой цитохром P450 монооксигеназы ингибитор или любое из сочетание.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает одно или несколько соединений по настоящему изобретению (или их соли, сольваты или пролекарства) и один или несколько других противовирусных агентов.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает одно или несколько соединений по настоящему изобретению (или их соли, сольваты или пролекарства) и один или несколько других противовГС агентов. Например, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать соединение(я) по настоящему изобретению, имеющее(ие) формулу I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub> (или его соль, сольват или пролекарство), и агент выбран из ингибиторов ВГС полимеразы (включая тип ингибиторов нуклеозидный или ненуклеозидный полимеразы), ингибитор ВГС протеазы, ингибитор ВГС геликазы, CD81 ингибиторы, ингибиторы циклофилина, IRES ингибиторы или NS5A ингибиторы.

В еще другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает одно или несколько соединений по настоящему изобретению (или их соли, сольваты или пролекарства), и один или несколько других

противовирусных агентов, таких как противo-BГВ, противo-BИЧ агенты, или антигепатит А, антигепатит D, антигепатит Е или антигепатит G агенты. Неограничивающие примеры противo-BГВ агентов включают адефовир, ламивудин и тенофовир. Неограничивающие примеры противo-BИЧ лекарственных средств включают ритонавир, лопинавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, ампренавир, атазанавир, типранавир, ТМС-114, фозампренавир, зидовудин, ламивудин, диданозин, ставудин, тенофовир, залцитабин, абацавир, эфавиренц, невирапин, делапирдин, ТМС-125, L-870812, S-1360, энфувиртид, трет-1249 или другие ингибиторы ВИЧ протеазы, обратной транскриптазы, интегразы или ингибиторы проникновения. Другие желаемые противовирусные агенты также могут быть включены в фармацевтические композиции по настоящему изобретению, как понятно специалистам в данной области.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению включает соединение по изобретению (например, соединение формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub> или предпочтительно соединение, описанное выше, или его соль, сольват или пролекарство), и ингибитор ВГС протеазы. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению включает соединение по изобретению (например, соединение формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub> или предпочтительно соединение, описанное выше, или его соль, сольват или пролекарство), и ингибитор ВГС полимеразы (например, ингибитор нуклеозид полимеразы или предпочтительно ингибитор нуклеозид полимеразы). В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает (1) соединение по изобретению (например, соединение формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub> или предпочтительно соединение, описанное выше, или его соль, сольват или пролекарство), (2) ингибитор ВГС протеазы и (3) ингибитор ВГС полимеразы (например, ингибитор нуклеозид полимеразы, или предпочтительно ингибитор нуклеозид полимеразы). Неограничивающие примеры ингибиторов протеазы и полимеразы описаны выше.

В еще другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению включает (1) соединение формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub>, или предпочтительно соединение выбрано из указанных в заголовке соединений вышеуказанных примеров или таблицы 5, или его соль, сольват или пролекарство и (2) один или несколько ингибиторов/модуляторов ВГС выбраны из АВТ-072 (Abbott), АВТ-333 (Abbott), АСН-1095 (Achillion), АСН-1625 (Achillion), АСН-2684 (Achillion), АСН-2928 (Achillion), алиспоровира, АНА-598 (Anadys), АНА-773 (Anadys), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), AZD2836 (Astra-Zeneca), AZD7295 (Astra-Zeneca), BCX-4678 (BioCryst), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), BMS-790052 (BMS), BMS-791325 (BMS), BMS-824393 (BMS), боцепревира, СТС-1027 (Conatus), данопревира, EDP-239 (Enanta), филибувира, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-5885 (Gilead), GS-6620 (Gilead), GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), GS-9620 (Gilead), GS-9669 (Gilead), GSK625433 (GlaxoSmithKline), IDX-102 (Idenix), IDX-136 (Idenix), IDX-184 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), IDX-375 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), ITX-4520 (iTherx), ITX-5061 (iTherx), МК-0608 (Merck), МК-3281 (Merck), МК-5172 (Merck), нарлапревира, НМ-811 (Novartis), PF-4878691 (Pfizer), PHX-1766 (Fenomix), PPI-1301 (Presidio), PPI-461 (Presidio), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), R05303253 (Roche), SCY-635 (Scynexis), тегобувира, телапревира, ТМС-435 (Tibotec), ТМС-647055 (Tibotec), ТМС64912 (Medivir), ванипревира, VBY708 (Virobay), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-500 (Vertex), VX-759 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex) или их сочетания.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по изобретению включает (1) соединение формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub>, или предпочтительно соединение выбрано из указанных в заголовке соединений вышеуказанных примеров или таблицы 5, или его соль, сольват или пролекарство, и (2) один или несколько ингибиторов ВГС протеазы, выбранных из

ACH-1095 (Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), боцепревира, данопревира, GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), IDX-136 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), МК-5172 (Merck), нарлапревира, PHX-1766 (Fenomix), теллапревира, TMC-435 (Tibotec), ванипревира, VBY708 (Virobay), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex) или их сочетания.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению включает (1) соединение формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub>, или предпочтительно соединение выбрано из указанных в заголовке соединений вышеуказанных примеров или таблицы 5, или его соль, сольват или пролекарство, и (2) один или несколько ингибиторов ВГС полимеразы, выбранных из АВТ-072 (Abbott), АВТ-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), филибувира, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), МК-3281 (Merck), тегабувира, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), МК-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), GSK625433 (GlaxoSmithKline), BCX-4678 (BioCryst) или их сочетания. Ингибитор(ы) полимеразы могут включать (i) один или несколько ингибиторов нуклеотид полимеразы, выбранных из GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), МК-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir) или их сочетания; или (ii) один или несколько ингибиторов ненуклеозид полимеразы, выбранных из АВТ-072 (Abbott), АВТ-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), филибувир, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), МК-3281 (Merck), тегабувира, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759

(Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex) или их сочетания; или (iii) как ингибитор(ы) нуклеотид полимеразы, так и ингибитор(ы) нуклеозид полимеразы.

В последующем варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению включает (1) соединение формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub>, или предпочтительно соединение выбрано из указанных в заголовке соединений вышеуказанных примеров или таблицы 5, или его соль, сольват или пролекарство, (2) один или несколько ингибиторов ВГС протеазы, выбранных из ACH-1095 (Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), боцепревира, данопревира, GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), IDX-136 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), МК-5172 (Merck), нарлапревира, PHX-1766 (Fenomix), телапревира, TMC-435 (Tibotec), ванипревира, VBY708 (Virobay), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex) или их сочетания, и (3) один или несколько ингибиторов ВГС полимеразы, выбранных из ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), филибувира, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), МК-3281 (Merck), тегобувира, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), МК-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), GSK625433 (GlaxoSmithKline), BCX-4678 (BioCryst) или их сочетания. Ингибитор(ы) полимеразы могут включать (i) один или несколько ингибиторов нуклеотид полимеразы, выбранных из GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), МК-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir) или их сочетания; или (ii) один или несколько ингибиторов нуклеозид полимеразы, выбранных из ABT-

072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), филибувира, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), тегобувира, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex) или их сочетания; или (iii) как ингибитор(ы) нуклеотид полимеразы, так и ингибитор(ы) ненуклеозид полимеразы.

В еще другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению включает (1) соединение формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub>, или предпочтительно соединение выбрано из указанных в заголовке соединений вышеуказанных примеров или таблицы 5, или его соль, сольват или пролекарство, и (2) ингибитор циклофилина (например, алиспоровир, нМ-811 (Novartis), SCY-635 (Scynexis)), ингибитор проникновения (например, ITX-4520 (iTherx) или ITX-5061 (iTherx)), другой NS5A ингибитор (например, ) или агонист TLR-7 (например, GS-9620 (Gilead) или PF-4878691 (Pfizer)), и (3) необязательно один или несколько ингибиторов ВГС протеазы или полимераз, описанные выше.

Фармацевтическая композиция, содержащая несколько активных ингредиентов, может быть либо совместно составленным продуктом, совместно упакованным продуктом, либо их сочетанием.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обычно включает фармацевтически приемлемый носитель или инертный наполнитель. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей/инертных наполнителей включают сахара (например, лактозу, глюкозу или сахарозу), крахмалы (например, кукурузный крахмал или картофельный крахмал), целлюлозу или их производные (например, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза или ацетат целлюлозы), масла (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло или соевое масло), гликоли (например, пропиленгликоль), буферизирующие агенты (например, гидроксид магния или гидроксид алюминия), агар, альгиновую кислоту,

порошок трагаканта, солод, желатин, тальк, масло какао, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этанол или фосфатные буферные растворы. В фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть включены также смазывающие агенты, красители, агенты высвобождения, агенты покрытия, подсластители, вкусовые или ароматизирующие агенты, консерванты или антиоксиданты.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены с учетом путей их введения с использованием способов, хорошо известных в данной области. Например, стерильный инъекционный препарат может быть получен в виде стерильной инъекционной водной или маслянистой суспензии с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов. Суппозитории для ректального введения могут быть получены смешиванием лекарственных средств с подходящим нераздражающим инертным наполнителем, таким как масло какао или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычной температуре, но жидкими при ректальной температуре, и, следовательно, плавятся в прямой кишке и высвобождают лекарственные средства. Твердые лекарственные формы для перорального введения могут представлять собой капсулы, таблетки, пилюли, порошки или гранулы. В таких твердых лекарственных формах активные соединения могут быть смешаны по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Твердые лекарственные формы также могут включать другие вещества, помимо инертных разбавителей, такие как смазочные агенты. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут включать буферирующие агенты. Таблетки и пилюли дополнительно могут быть получены с кишечными покрытиями. Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут включать фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы или эликсиры, содержащие инертные разбавители, общеизвестно используемые в данной области. Жидкие лекарственные формы также могут включать смачивающие, эмульгирующие, суспендирующие, подслащивающие, вкусовые или ароматизирующие агенты. Фармацевтические композиции по

настоящему изобретению также могут быть введены в виде липосом, как описано в патенте США № 6703403. Составы препаратов, которые применяются в настоящем изобретении, главным образом, обсуждаются, например, в Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975), и Lachman, L., eds., Pharmaceutical Dosage Forms (Marcel Decker, New York, N.Y., 1980).

Соединение, описанное здесь, или его фармацевтически приемлемая соль, могут быть использованы при получении фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение по изобретению (например, соединение формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub>, или предпочтительно соединение, описанное выше, или его соль, сольват или пролекарство) входит в состав твердой дисперсии, где соединение по изобретению может быть молекулярно диспергировано в аморфной матрице, которая включает фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер. Матрица также может содержать фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество. Подходящие технологии получения твердой дисперсии для введения в состав соединения по изобретению включают, но этим не ограничиваются, экструзию из расплава, спрей-высушивание, соосаждение, высушивание замораживанием или другие методы испарения растворителя, при этом экструзия из расплава и спрей-высушивание являются предпочтительными. В одном примере соединение по изобретению входит в состав твердой дисперсии, содержащей коповидон и витамин E TPGS. В другом примере соединение по изобретению входит в состав твердой дисперсии, содержащей коповидон и Span 20.

Твердая дисперсия, описанная здесь, может содержать по меньшей мере 30% масс. фармацевтически приемлемого гидрофильного полимера или сочетания таких гидрофильных полимеров. Предпочтительно твердая дисперсия содержит по меньшей мере 40% масс. фармацевтически приемлемого гидрофильного полимера или сочетания таких гидрофильных полимеров. Более предпочтительно твердая дисперсия содержит по



меньшей мере 50% масс. (включая, например, по меньшей мере 60%, 70%, 80% или 90%) фармацевтически приемлемого гидрофильного полимера или сочетания таких гидрофильных полимеров. Твердая дисперсия, описанная здесь, также может содержать по меньшей мере 1% масс. фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества или сочетания таких поверхностно-активных веществ. Предпочтительно твердая дисперсия содержит по меньшей мере 2% масс. фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества или сочетание таких поверхностно-активных веществ. Более предпочтительно твердая дисперсия содержит от 4% до 20% масс. поверхностно-активного вещества (веществ), такого как от 5% до 10% масс. поверхностно-активного вещества (веществ). Кроме того, твердая дисперсия, описанная здесь, может содержать по меньшей мере 1% масс. соединения по изобретению, предпочтительно по меньшей мере 5%, включая, например, по меньшей мере 10%. В одном примере твердая дисперсия включает 5% соединения по изобретению (например, соединение формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub>, или предпочтительно соединение, описанное выше, или его соль, сольват или пролекарство), которое молекулярно диспергировано в аморфной матрице, содержащей 7% витамина E-TPGS и 88% коповидона; твердая дисперсия также может быть смешана с другими инертными наполнителями, такими как маннит/аэросил (99:1), и массовое отношение твердой дисперсии к другим инертным наполнителям может находиться в области от 5:1 до 1:5, при предпочтительном соотношении 1:1. В другом примере твердая дисперсия включает 5% соединения по изобретению (например, соединение формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub>, или предпочтительно соединение, описанное выше, или его соль, сольват или пролекарство), которое молекулярно диспергировано в аморфной матрице, содержащей 5% Span 20 и 90% коповидона; твердая дисперсия также может быть смешана с другими инертными наполнителями, такими как маннит/аэросил (99:1), и массовое отношение твердой дисперсии к другим инертным наполнителям может быть в области от 5:1 до 1:5, при предпочтительном соотношении 1:1.

Также могут быть включены или смешаны с твердой дисперсией различные дополнительные компоненты. Например, по меньшей мере один дополнительный компонент, выбранный из регуляторов расхода, связующих, смазывающих агентов, наполняющих веществ, разрыхлителей, пластификаторов, окрашивающих агентов или стабилизаторов, может быть использован при прессовании твердой дисперсии в таблетки. Указанные дополнительные компоненты могут быть смешаны с основой или измельченной твердой дисперсией перед прессованием. Разрыхлители способствуют быстрому распаду прессованного продукта в желудке и удерживают освобожденные гранулы отдельно друг от друга. Неограничивающими примерами подходящих разрыхлителей являются поперечно-связанные полимеры, такие как поперечно-связанный поливинилпирролидон, поперечно-связанная натрий-карбоксиметилцеллюлоза или натрий-кроскармеллоза. Неограничивающими примерами подходящих наполняющих веществ (также указываемых как наполнители) являются моногидрат лактозы, гидрофосфат кальция, микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicell), силикаты, в частности, диоксид кремния, оксид магния, тальк, картофельный или кукурузный крахмал, изомальт или поливиниловый спирт. Неограничивающие примеры подходящих регуляторов расхода включают высокодиспергированный силикагель (например, коллоидный диоксид кремния, такой как Aerosil), и животные или растительные жиры или воски. Неограничивающие примеры подходящих смазывающих агентов включают полиэтиленгликоль (например, имеющий молекулярную массу от 1000 до 6000), стеараты магния и кальция, стеарил fumarата натрия и тому подобное. Неограничивающие примеры стабилизаторов включают антиоксиданты, светостабилизаторы, акцепторы радикалов или стабилизаторы против микробной атаки.

В настоящем изобретении далее описаны способы применения соединений по настоящему изобретению (или их солей, сольватов или пролекарств) для ингибирования репликации ВГС. Способы включают контактирование клеток с вирусом ВГС с эффективным количеством соединений по настоящему изобретению (или их солей, сольватов или пролекарств), ингибируя таким образом репликацию

вируса ВГС в клетках. Как здесь используется, "ингибирование" означает значительное уменьшение или отмену активности, которую необходимо ингибировать (например, репликацию вируса). Во многих случаях представительные соединения по настоящему изобретению могут уменьшать репликацию вируса ВГС (например, ВГС репликон анализ, как описано выше) по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или более.

Соединения по настоящему изобретению могут ингибировать один или несколько подтипов ВГС. Примеры подтипов ВГС, на которые можно воздействовать в соответствии с настоящим изобретением, включают, но этим не ограничиваясь, ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 и 6, включая ВГС генотипов 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a или 4a. В одном варианте осуществления соединение или соединения по настоящему изобретению (или их соли, сольваты или пролекарства) могут быть использованы для ингибирования репликации ВГС генотипа 1a. В другом варианте осуществления соединение или соединения по настоящему изобретению (или их соли, сольваты или пролекарства) могут быть использованы для ингибирования репликации ВГС генотипа 1b. В еще другом варианте осуществления изобретения соединение или соединения по настоящему изобретению (или их соли, сольваты или пролекарства) могут быть использованы для ингибирования репликации обоих ВГС генотипов 1a и 1b.

В настоящем изобретении также описываются способы применения соединения по настоящему изобретению (или их солей, сольватов или пролекарств) для лечения ВИЧ инфекции. Способы обычно включают введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению (или его соли, сольвата или пролекарства) или фармацевтической композиции, содержащей соединение, ВГС пациенту, снижая таким образом уровень ВГС вируса в крови или печени пациента. Как здесь используется, термин "лечение" относится к обращению, ослаблению, замедлению развития или предупреждению заболевания или состояния или одного или нескольких симптомов такого заболевания или состояния, для которых этот термин используется. Термин "лечить" относится к действию по лечению. В одном варианте

осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества двух или нескольких соединений по настоящему изобретению (или их солей, сольватов или пролекарств) или фармацевтической композиции, содержащей соединение, пациенту с ВГС, снижая таким образом уровень вируса ВГС в крови или печени пациента.

Соединение по настоящему изобретению (или его соль, сольват или пролекарство) может быть введено в виде самостоятельного активного фармацевтического агента, или в сочетании с другим желаемым лекарственным средством, таким как другие против-ВГС агенты, против-ВИЧ агенты, против-ВГВ агенты, антигепатит А агенты, антигепатит D агенты, антигепатит E агенты, антигепатит G агенты, или другие противовирусные лекарственные средства. Любое соединение, описанное здесь, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы по способам настоящего изобретения. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описываются способы обработки инфекции вируса гепатита С, где указанные способы включают введение соединения по изобретению (например, соединения формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub> или предпочтительно соединения, описанного выше, или его соли, сольвата или пролекарства), интерферона и рибавирина пациенту с ВГС. Интерферон предпочтительно представляет собой  $\alpha$ -интерферон и более предпочтительно пегилированный интерферон- $\alpha$ , такой как PEGASYS (пегинтерферон альфа-2a).

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описываются способы лечения инфекции вируса гепатита С, где указанные способы включают введение соединения по изобретению (например, соединения формулы I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> или I<sub>G</sub> или предпочтительно соединение, выбранное из указанных в заголовке соединений вышеуказанных примеров или таблицы 5, или его соли, сольвата или пролекарства), и одного или нескольких ингибиторов/модуляторов ВГС, описанных выше, вместе с интерфероном или без него.

Соединение по настоящему изобретению (или его соль,

растворитель или пролекарство) может быть введено пациенту в виде отдельной дозы или разделенными дозами. Типичная дневная доза может изменяться, без ограничений, от 0,1 до 200 мг/кг массы тела, такая как от 0,25 до 100 мг/кг массы тела. Единичная доза композиции может содержать указанное количество или его дольные единицы для восполнения дневной дозы. Предпочтительно каждая дозировка содержит достаточное количество соединения по настоящему изобретению, которое является эффективным для снижения ВГС вирусной нагрузки в крови или печени пациента. Количество активного ингредиента или активных ингредиентов, которые объединяют с получением индивидуальной дозированной формы, может изменяться в зависимости от хозяина, подвергаемого лечению, и конкретного пути введения. Следует учесть, что уровень конкретных доз для какого-либо конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, питания, времени введения, пути введения, скорости экскреции, сочетания лекарственных средств и степени конкретного заболевания, подвергаемого лечению.

В настоящем изобретении далее описаны способы применения фармацевтической композиции по настоящему изобретению для лечения ВИЧ инфекции. Способы обычно включают введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению пациенту с ВГС, снижая таким образом уровень ВГС в крови или печени пациента. Любая фармацевтическая композиция, описанная здесь, может быть использована в способах по настоящему изобретению.

Кроме того, в настоящем изобретении описано применение соединений или солей по настоящему изобретению при получении лекарственных средств для лечения инфекции вируса гепатита С. Соединение, описанное здесь, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы при получении лекарственных средств по настоящему изобретению.

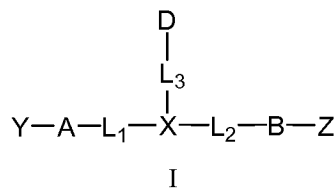
Соединения по настоящему изобретению также могут быть изотопно замещены. Предпочтительное изотопное замещение включает замещение соответствующими или нерадиоактивными

изотопами, такими как дейтерий,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  или  $^{18}\text{O}$ . Введение тяжелого атома, такого как замещение дейтерия на водород, может вызвать изотопное действие, которое может изменить фармакокинетику лекарственного средства. В одном примере по меньшей мере 5% моль (например, по меньшей мере 10% моль) водорода в соединении по настоящему изобретению замещено на дейтерий. В другом примере по меньшей мере 25% моль водорода в соединении по настоящему изобретению замещено на дейтерий. В следующем примере по меньшей мере 50, 60, 70, 80 или 90% моль водорода в соединении по настоящему изобретению замещено на дейтерий. Природное количество дейтерия составляет около 0,015%. Замещение или обогащение дейтерием может быть достигнуто, без ограничений, либо обменом протонов на дейтерий, либо синтезом молекулы с обогащенными или замещенными исходными веществами. Также могут быть использованы другие способы, известные в данной области для замещения изотопами.

Вышеизложенное описание по настоящему изобретению подтверждено иллюстрациями и описанием, но оно не является исчерпывающим или ограничивающим изобретение только его раскрытием. В свете вышеуказанных исследований возможны или могут потребовать изменения и вариации при осуществлении изобретения. Таким образом, следует учесть, что область изобретения определена в формуле изобретения и ее эквивалентах.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение, имеющее формулу I, или его фармацевтически приемлемая соль,



где

X представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл, и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub> или R<sub>F</sub>;

L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub>, каждый независимо, выбраны из связи; или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилена, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенилена или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинилена, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими R<sub>L</sub>;

L<sub>3</sub> представляет собой связь или -L<sub>S</sub>-K-L<sub>S</sub>'-, где K выбран из связи, -O-, -S-, -N(R<sub>B</sub>)-, -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -OS(O)-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>O-, -S(O)O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)S(O)-, -N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)N(R<sub>B</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>B</sub>)-, -C(O)N(R<sub>B</sub>)C(O)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)N(R<sub>B</sub>')-, -N(R<sub>B</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>B</sub>')- или -N(R<sub>B</sub>)S(O)N(R<sub>B</sub>')-;

A и B, каждый независимо, представляют собой C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл, и каждый независимо необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>;

D представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>; или D представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл, которые замещены J и необязательно замещены одним или несколькими R<sub>A</sub>, где J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, или J представляет собой -SF<sub>5</sub>; или D представляет собой водород или R<sub>A</sub>;

Y выбран из -T'-C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>D</sub>, -T'-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)C(R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-T-R<sub>D</sub>, -L<sub>K</sub>-T-R<sub>D</sub> или -L<sub>K</sub>-E;

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, каждый независимо, представляют собой R<sub>C</sub>, и R<sub>5</sub> представляют собой R<sub>B</sub>; или R<sub>1</sub> представляет собой R<sub>C</sub>, и R<sub>2</sub> и R<sub>5</sub>,

взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  и  $R_7$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ ; или  $R_3$  и  $R_6$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_4$  и  $R_7$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный карбоцикл или гетероцикл, которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ ;

$Z$  выбран из  $-T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-T'-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-L_K-T-R_D$  или  $-L_K-E$ ;

$R_8$  и  $R_9$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_{12}$  представляет собой  $R_B$ ; или  $R_8$  представляет собой  $R_C$ , и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{13}$  и  $R_{14}$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ ; или  $R_{10}$  и  $R_{13}$ , каждый независимо, представляют собой  $R_C$ , и  $R_{11}$  и  $R_{14}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный карбоцикл или гетероцикл, которые необязательно замещены одним или несколькими  $R_A$ ;

$T$  и  $T'$ , каждый независимо, в каждом случае выбран из связи,  $-L_S-$ ,  $-L_S-M-L_S'-$  или  $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ , где  $M$  и  $M'$ , каждый независимо, в каждом случае выбраны из связи,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R_B)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-OS(O)-$ ,  $-OS(O)_2-$ ,  $-S(O)_2O-$ ,  $-S(O)O-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)O-$ ,  $-OC(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)S(O)-$ ,  $-N(R_B)S(O)_2-$ ,  $-S(O)N(R_B)-$ ,  $-S(O)_2N(R_B)-$ ,  $-C(O)N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$ ,  $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$ ,  $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$ ,  $C_3-C_{12}$ карбоцикла или 3-12-членного гетероцикла, и где указанные  $C_3-C_{12}$ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл, каждый независимо, необязательно замещены в каждом случае одним или несколькими  $R_A$ ;

$L_K$  в каждом случае независимо выбран из связи,  $-L_S-N(R_B)C(O)-L_S'-$  или  $-L_S-C(O)N(R_B)-L_S'-$ ; или  $C_1-C_6$ алкилена,  $C_2-C_6$ алкенилена или  $C_2-C_6$ алкинилена, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими  $R_L$ ; или  $C_3-C_{12}$ карбоцикла или 3-12-членного гетероцикла, каждый из



которых независимо обязательно замещен в каждом случае одним или несколькими  $R_A$ ;

$E$  в каждом случае независимо выбран из  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикла или 3-12-членного гетероцикла, и в каждом случае независимо обязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_D$ , каждый, в каждом случае независимо выбран из водорода или  $R_A$ ;

$R_A$  в каждом случае независимо выбран из галогена, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано или  $-L_S-R_E$ , где два соседних  $R_A$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, и любые атомы между атомами, к которым они присоединены, обязательно могут образовывать карбоцикл или гетероцикл;

$R_B$  и  $R_B'$ , каждый независимо, в каждом случае выбраны из водорода; или  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых обязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил, циано или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; где каждый 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в  $R_B$  или  $R_B'$  в каждом случае обязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила;

$R_C$  в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил или циано; или  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых независимо обязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил, циано или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; где каждый 3-6-членный

карбоцикл или гетероцикл в  $R_C$  в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формилгруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила;

$R_E$  в каждом случае независимо выбран из  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-OS(O)-R_S$ ,  $-OS(O)_2-R_S$ ,  $-S(O)_2OR_S$ ,  $-S(O)OR_S$ ,  $-OC(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-S(O)N(R_S R_S')$ ,  $-P(O)(OR_S)_2$  или  $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ; или  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формилгруппы или цианогруппы; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формилгруппы, цианогруппы,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ ;

$R_F$  в каждом случае независимо выбран из  $C_1$ - $C_{10}$ алкила,  $C_2$ - $C_{10}$ алкенила или  $C_2$ - $C_{10}$ алкинила, каждый из которых содержит 0, 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, выбранных из O, S или N, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ ; или  $-(R_X-R_Y)_Q-$  ( $R_X-R_Y'$ ), где Q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый  $R_X$  независимо представляет собой O, S или  $N(R_B)$ , где каждый  $R_Y$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен,  $C_2$ - $C_6$ алкенилен или  $C_2$ - $C_6$ алкинилен, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, меркаптогруппы, аминогруппы, карбоксигруппы, нитрогруппы, оксогруппы, фосфоноксигруппы, фосфоногруппы, тиоксогруппы, формилгруппы или цианогруппы, и где каждый  $R_Y'$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или

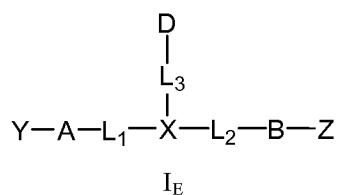
$C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил или циано;

$R_L$  в каждом случае независимо выбран из галогена, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, циано,  $-OR_S$ ,  $-SR_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$  или  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенил или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинил; где два соседних  $R_L$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, и любые атомы, между атомами, к которым они присоединены, необязательно могут образовывать карбоцикл или гетероцикл;

$L_S$ ,  $L_S'$  и  $L_S''$ , каждый независимо, в каждом случае выбран из связи; или  $C_1$ - $C_6$ алкилен,  $C_2$ - $C_6$ алкенилен или  $C_2$ - $C_6$ алкинилен, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими  $R_L$ ; и

$R_S$ ,  $R_S'$  и  $R_S''$ , каждый независимо, в каждом случае, выбраны из водорода;  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $-OC_1-C_6$ алкил,  $-OC_1-C_6$ алкилен- $OC_1-C_6$ алкил или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; где каждый 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в  $R_S$ ,  $R_S'$  или  $R_S''$  в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенил или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинил.

2. Соединения, имеющие формулу I<sub>E</sub>, или их фармацевтически приемлемые соли,



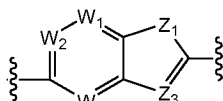
где

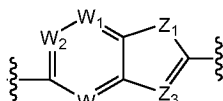
X представляет собой 4-8-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>;

L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub>, каждый независимо, выбраны из связи или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилена, который необязательно независимо замещен в каждом случае одним или несколькими галогеном, гидроксигруппой, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкилом;

L<sub>3</sub> представляет собой связь или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен;

A и B, каждый независимо, представляют собой фенил,



пиридинил, тиазолил или , где Z<sub>1</sub> в каждом случае независимо выбран из O, S, NH или CH<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> в каждом случае независимо выбран из N или CH, и W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> и W<sub>3</sub>, каждый независимо, в каждом случае выбраны из CH или N; A и B, каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими R<sub>A</sub>;

D представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>карбоцикл или 5-12-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R<sub>M</sub>;

Y представляет собой -T'-C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>D</sub>;

Z представляет собой -T'-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-T-R<sub>D</sub>;

R<sub>1</sub> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, или 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл, где каждый указанный 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

R<sub>2</sub> и R<sub>5</sub>, каждый независимо, представляют собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил или 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл, где каждый указанный 3-6-членный карбоцикл или

гетероцикл в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-O-C_1-C_6$ алкила или  $-O-C_1-C_6$ галогеналкила; или  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_8$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил, или 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл, где каждый указанный 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-O-C_1-C_6$ алкила или  $-O-C_1-C_6$ галогеналкила;

$R_9$  и  $R_{12}$ , каждый независимо, представляют собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл, где каждый указанный 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-O-C_1-C_6$ алкила или  $-O-C_1-C_6$ галогеналкила; или  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$T$  в каждом случае независимо выбран из связи или  $-C(O)-L_S'$  -;

$T'$  в каждом случае независимо выбран из связи,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$  или 3-12-членного гетероцикла, где указанный 3-12-членный гетероцикл в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_D$ , каждый, в каждом случае независимо выбран из водорода или  $R_A$ ;

$R_A$  в каждом случае независимо выбран из галогена, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано или  $-L_S-R_E$ ;

$R_B$  и  $R_B'$ , каждый независимо, в каждом случае выбраны из водорода; или  $C_1$ - $C_6$ алкила, который необязательно независимо замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; где

каждый 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в  $R_B$  или  $R_B'$  в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ алкила или  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ галогеналкила;

$R_E$  в каждом случае независимо выбран из  $-O$ - $R_S$ ,  $-S$ - $R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-OS(O)-R_S$ ,  $-OS(O)_2-R_S$ ,  $-S(O)_2OR_S$ ,  $-S(O)OR_S$ ,  $-OC(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-S(O)N(R_S R_S')$ ,  $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$  или  $=C(R_S R_S')$ ; или  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил или циано; или  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикла или 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила;

$R_L$  в каждом случае независимо выбран из галогена, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, циано,  $-O$ - $R_S$ ,  $-S$ - $R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$  или  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ; или  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикла или 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила;

$L_S$  в каждом случае независимо выбран из связи; или  $C_1$ - $C_6$ алкилена,  $C_2$ - $C_6$ алкенилена или  $C_2$ - $C_6$ алкинилена, каждый необязательно независимо замещен галогеном;

$L_s'$  в каждом случае независимо выбран из связи; или  $C_1$ - $C_6$ алкилена,  $C_2$ - $C_6$ алкенилена или  $C_2$ - $C_6$ алкинилена, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими  $R_L$ ;

$R_s$ ,  $R_s'$  и  $R_s''$ , каждый независимо, в каждом случае выбраны из водорода;  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $-O-C_1-C_6$ алкила,  $-O-C_1-C_6$ галогеналкила или 3-12-членного карбоцикла или гетероцикла; или 3-12-членного карбоцикла или гетероцикла; где каждый 3-12-членный карбоцикл или гетероцикл в  $R_s$ ,  $R_s'$  или  $R_s''$  в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила;

$R_M$  в каждом случае независимо выбран из

галогена, гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано,  $SF_5$ ,  $-N(R_sR_s')$ ,  $-O-R_s$ ,  $-OC(O)R_s$ ,  $-OC(O)OR_s$ ,  $-OC(O)N(R_sR_s')$ ,  $-C(O)R_s$ ,  $-C(O)OR_s$ ,  $-C(O)N(R_sR_s')$ ,  $-N(R_s)C(O)R_s'$ ,  $-N(R_s)C(O)OR_s'$ ,  $-N(R_s)SO_2R_s'$ ,  $-S(O)R_s$ ,  $-SO_2R_s$ ,  $-S(O)N(R_sR_s')$ ,  $-SR_s$ ,  $-Si(R_s)_3$  или  $-P(O)(OR_s)_2$ ;

$C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $-N(R_sR_s')$ ,  $-O-R_s$ ,  $-OC(O)R_s$ ,  $-OC(O)OR_s$ ,  $-OC(O)N(R_sR_s')$ ,  $-C(O)R_s$ ,  $-C(O)OR_s$ ,  $-C(O)N(R_sR_s')$ ,  $-N(R_s)C(O)R_s'$ ,  $-N(R_s)C(O)OR_s'$ ,  $-N(R_s)SO_2R_s'$ ,  $-S(O)R_s$ ,  $-SO_2R_s$ ,  $-S(O)N(R_sR_s')$ ,  $-SR_s$ , или  $-P(O)(OR_s)_2$ ; или

$G_2$ , где  $G_2$  представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими  $R_{G_2}$ , и каждый  $R_{G_2}$  независимо выбран из галогена, гидрокси, меркапто, amino,

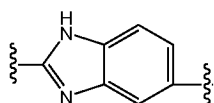
карбоксо, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $-OR_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-N(R_S R_S')$  или  $-L_4-G_3$ ;

$L_4$  представляет собой связь,  $C_1$ - $C_6$ алкилен,  $C_2$ - $C_6$ алкенилен,  $C_2$ - $C_6$ алкинилен,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R_B)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)O-$ ,  $-OC(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)S(O)-$ ,  $-N(R_B)S(O)_2-$ ,  $-S(O)N(R_B)-$ ,  $-S(O)_2N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)N(R_B')$ ,  $-N(R_B)SO_2N(R_B')$  или  $-N(R_B)S(O)N(R_B')$ ;

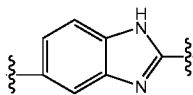
$G_3$  представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_{G3}$ ; и

$R_{G3}$  представляет собой, каждый независимо, в каждом случае галоген,  $-C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C(O)C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-O-C_1$ - $C_6$ алкил,  $-O-C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_3$ - $C_6$ карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл.

3. Соединение или соль по п.2, где А представляет собой

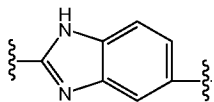


и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и

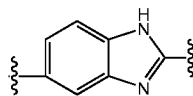


В представляет собой и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и D представляет собой  $C_6$ - $C_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил и замещен одним или несколькими  $R_M$ .

4. Соединение или соль по п.2, где А представляет собой



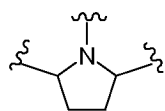
и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и



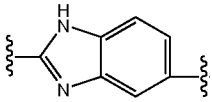
В представляет собой и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и D представляет собой фенил или пиридил и замещен одним или несколькими  $R_M$ , где по меньшей мере один  $R_M$  представляет собой  $G_2$ , который замещен  $L_4-G_3$  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_{G2}$ .

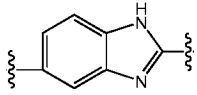
5. Соединение или соль по п.2, где X представляет собой

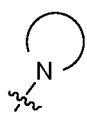




и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , А

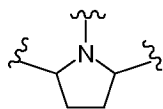
представляет собой  и необязательно замещен одним

или несколькими  $R_A$ , и В представляет собой  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и D представляет собой фенил или пиридил и замещен одним или несколькими  $R_M$ , и где по меньшей мере один  $R_M$  представляет собой

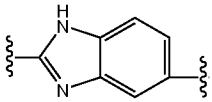


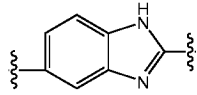
, который представляет собой моноциклический 4-8-членный азотсодержащий гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{G2}$ .

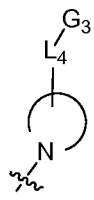
6. Соединение или соль по п.2, где X представляет собой




и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , А

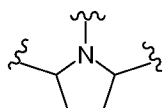
представляет собой  и необязательно замещен одним

или несколькими  $R_A$ , и В представляет собой  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и D представляет собой фенил или пиридил и замещен одним или несколькими  $R_M$ , и по меньшей мере один  $R_M$  представляет собой

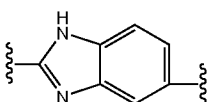


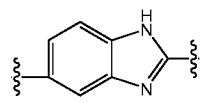
, где  представляет собой моноциклический 4-8-членный азотсодержащий гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{G2}$ .

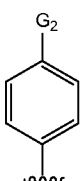
7. Соединение или соль по п.2, где X представляет собой



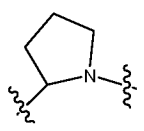
и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , А

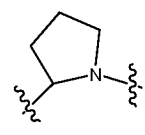
представляет собой  и необязательно замещен одним

или несколькими  $R_A$ , и В представляет собой  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и D

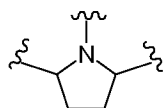
представляет собой  и необязательно замещен одним или несколькими дополнительными  $R_M$ .

8. Соединение или соль по п.7, где  $R_1$  представляет собой водород, и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они

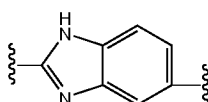
присоединены, образуют , который замещен 0, 1, 2, 3 или 4  $R_A$ , где  $R_8$  представляет собой водород, и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые

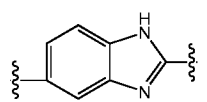
вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют , который замещен 0, 1, 2, 3 или 4  $R_A$ , и где каждый T' представляет собой связь.

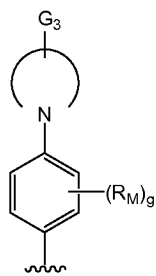
9. Соединение или соль по п.2, где X представляет собой





и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , А

представляет собой  и необязательно замещен одним

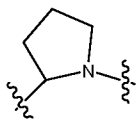
или несколькими  $R_A$ , и В представляет собой  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , и D

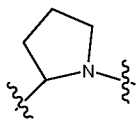


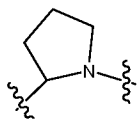
представляет собой , где  $G_3$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя  $R_{G3}$ ;  $g$  равен 0, 1 или 2;  $R_M$  представляет собой, каждый независимо, фтор, хлор, метил,

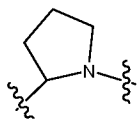
метокси, трифторметил или трифторметокси; и  представляет собой моноциклический 4-8-членный азотсодержащий гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{G2}$ .

10. Соединение или соль по п.9, где  $R_1$  представляет собой водород, и  $R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они

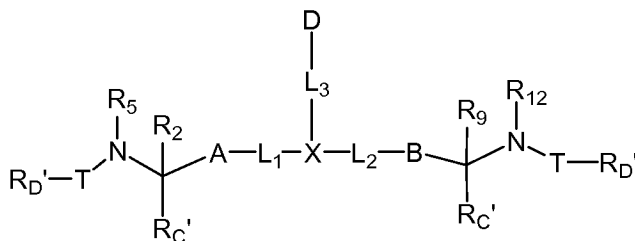


присоединены, образуют , который замещен 0, 1, 2, 3 или 4  $R_A$ , где  $R_8$  представляет собой водород, и  $R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют



, который замещен 0, 1, 2, 3 или 4  $R_A$ , и где каждый  $T'$  представляет собой связь.

11. Соединения, имеющие формулу  $I_B$ , или их фармацевтически приемлемая соль,



$I_B$

где

$R_{C'}$ , каждый независимо, выбран из  $R_C$ ;

$R_{D'}$ , каждый независимо, выбран из  $R_D$ ;

$R_2$  и  $R_5$ , взятые вместе с атомами, к которым они

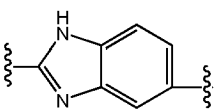
присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

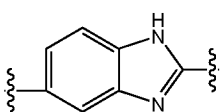
$R_9$  и  $R_{12}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

X представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$  или  $R_F$ ;

$L_1$  и  $L_2$ , каждый независимо, выбраны из связи; или  $C_1$ - $C_6$ алкилена,  $C_2$ - $C_6$ алкенилена или  $C_2$ - $C_6$ алкинилена, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими  $R_L$ ;

$L_3$  представляет собой связь или  $-L_S-K-L_S'$ -, где K выбран из связи,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R_B)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-OS(O)-$ ,  $-OS(O)_2-$ ,  $-S(O)_2O-$ ,  $-S(O)O-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)O-$ ,  $-OC(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)S(O)-$ ,  $-N(R_B)S(O)_2-$ ,  $-S(O)N(R_B)-$ ,  $-S(O)_2N(R_B)-$ ,  $-C(O)N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)N(R_B')$ -,  $-N(R_B)SO_2N(R_B')$ - или  $-N(R_B)S(O)N(R_B')$ -;

A представляет собой  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

B представляет собой  и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

D представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл, который замещен J и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ , где J представляет собой  $C_3$ - $C_{12}$ карбоцикл или 3-12-членный гетероцикл и необязательно замещен одним или несколькими  $R_A$ ;

T, каждый независимо, выбран в каждом случае из связи,  $-L_S-$ ,  $-L_S-M-L_S'$  или  $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ , где M и M', каждый независимо, в каждом случае выбран из связи,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R_B)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-OS(O)-$ ,  $-OS(O)_2-$ ,  $-S(O)_2O-$ ,  $-S(O)O-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $-$

$N(R_B)C(O)O-$ ,  $-OC(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)S(O)-$ ,  $-N(R_B)S(O)_2-$ ,  $-S(O)N(R_B)-$ ,  
 $-S(O)_2N(R_B)-$ ,  $-C(O)N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)N(R_B')$ ,  
 $N(R_B)SO_2N(R_B')$ ,  $-N(R_B)S(O)N(R_B')$ ,  $C_3-C_{12}$ карбоцикла или 3-12-  
членного гетероцикла, и где указанные  $C_3-C_{12}$ карбоцикл и 3-12-  
членный гетероцикл, каждый независимо, необязательно замещены в  
каждом случае одним или несколькими  $R_A$ ;

$R_D$ , каждый, в каждом случае независимо выбран из водорода  
или  $R_A$ ;

$R_A$  в каждом случае независимо выбран из галогена, нитро,  
оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано или  $-L_S-R_E$ , где два  
соседних  $R_A$ , взятые вместе с атомами, к которым они  
присоединены, и любые атомы, между атомами, к которым они  
присоединены, необязательно могут образовывать карбоцикл или  
гетероцикл;

$R_B$  и  $R_B'$ , каждый независимо, в каждом случае выбраны из  
водорода; или  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила или  $C_2-C_6$ алкинила,  
каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним  
или несколькими заместителями, выбранными из галогена,  
гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси,  
фосфоно, тиоксо, формила, циано или 3-6-членного карбоцикла или  
гетероцикла; или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; где  
каждый 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в  $R_B$  или  $R_B'$  в  
каждом случае необязательно независимо замещен одним или  
несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси,  
меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно,  
тиоксо, формила, циано,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_2-C_6$ алкенила,  $C_2-$   
 $C_6$ алкинила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_2-C_6$ галогеналкенила или  $C_2-$   
 $C_6$ галогеналкинила;

$R_C$  в каждом случае независимо выбран из водорода,  
галогена, гидрокси, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо,  
фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формила или циано; или  $C_1-C_6$ алкила,  
 $C_2-C_6$ алкенила или  $C_2-C_6$ алкинила, каждый из которых независимо  
необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими  
заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, меркапто,  
amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо,  
формила, циано или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; или

3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; где каждый 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в  $R_C$  в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила;

$R_E$  в каждом случае независимо выбран из  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-OS(O)-R_S$ ,  $-OS(O)_2-R_S$ ,  $-S(O)_2OR_S$ ,  $-S(O)OR_S$ ,  $-OC(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-S(O)N(R_S R_S')$ ,  $-P(O)(OR_S)_2$  или  $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ; или  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил или циано; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила,  $C(O)OR_S$  или  $-N(R_S R_S')$ ;

$R_F$  в каждом случае независимо выбран из  $C_1$ - $C_{10}$ алкила,  $C_2$ - $C_{10}$ алкенила или  $C_2$ - $C_{10}$ алкинила, каждый из которых содержит 0, 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, выбранных из O, S или N, и необязательно замещен одним или несколькими  $R_L$ ; или  $-(R_X-R_Y)_Q-$  ( $R_X-R_Y'$ ), где Q равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый  $R_X$  независимо представляет собой O, S или  $N(R_B)$ , где каждый  $R_Y$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен,  $C_2$ - $C_6$ алкенилен или  $C_2$ - $C_6$ алкинилен, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил или циано, и где каждый  $R_Y'$  независимо

представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил или циано;

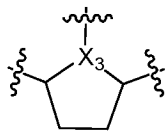
$R_L$  в каждом случае независимо выбран из галогена, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, циано,  $-OR_S$ ,  $-SR_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$  или  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ; или  $C_3$ - $C_6$ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ - $C_6$ галогеналкинила; где два соседних  $R_L$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, и любые атомы, между атомами, к которым они присоединены, необязательно могут образовывать карбоцикл или гетероцикл;

$L_S$ ,  $L_S'$  и  $L_S''$ , каждый независимо, в каждом случае выбран из связи; или  $C_1$ - $C_6$ алкилена,  $C_2$ - $C_6$ алкенилена или  $C_2$ - $C_6$ алкинилена, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими  $R_L$ ; и

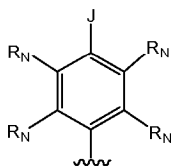
$R_S$ ,  $R_S'$  и  $R_S''$ , каждый независимо, в каждом случае выбраны из водорода;  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила или  $C_2$ - $C_6$ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $-O-C_1-C_6$ алкила,  $-O-C_1-C_6$ алкилен- $O-C_1-C_6$ алкила или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; или 3-6-членного карбоцикла или гетероцикла; где каждый 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл в  $R_S$ ,  $R_S'$  или  $R_S''$  в каждом случае необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, amino, карбокси, нитро, оксо, фосфонокси, фосфоно, тиоксо, формил, циано,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_2$ - $C_6$ алкенила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_2$ - $C_6$ галогеналкенила или  $C_2$ -

C<sub>6</sub>галогеналкинила.

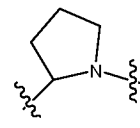
12. Соединение или соль по п.11, где X представляет собой



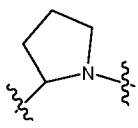
и необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub> или R<sub>F</sub>, и X<sub>3</sub> представляет собой N и непосредственно связан с -L<sub>3</sub>-D, где L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> и L<sub>3</sub> представляют собой связь, где D представляет



собой , и каждый R<sub>N</sub> независимо представляет собой R<sub>D</sub>, где J представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл и замещен C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом, которые необязательно независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, меркапто, амино, карбокси, нитро, оксо, фосфоноксид, фосфоно, тиоксо, формил, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкинила, C(O)OR<sub>S</sub> или -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), и J необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, где R<sub>2</sub> и R<sub>5</sub>, взятые вместе с



атомами, к которым они присоединены, образуют , который необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, где R<sub>9</sub> и R<sub>12</sub>, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют



, который необязательно замещен одним или несколькими R<sub>A</sub>, где -T-R<sub>D</sub>' представляет собой -C(O)-L<sub>Y</sub>'-R<sub>D</sub>', -C(O)O-L<sub>Y</sub>'-R<sub>D</sub>', -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>''-R<sub>D</sub>', -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>''-R<sub>D</sub>', -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>''-R<sub>D</sub>', -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>''-R<sub>D</sub>' или -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)-L<sub>S</sub>''-R<sub>D</sub>', и где L<sub>Y</sub>', каждый независимо, представляет собой L<sub>S</sub>'.

13. Способ получения соединения по изобретению, включающий стадию, описанную в одной из схем, общих способах или примерах, описанных здесь.



14. Промежуточное соединение, описанное в одной из схем, общих способах или примерах, описанных здесь.

15. Метил  $\{(2S, 3R) - 1 - [(2S) - 2 - \{5 - [(2R, 5R) - 1 - \{3, 5\text{-дифтор-}4 - [4 - (4\text{-фторфенил) пиперидин-}1\text{-ил}] \text{фенил}\} - 5 - (6\text{-фтор-}2 - \{(2S) - 1 - [N\text{- (метоксикарбонил) -}O\text{-метил-L-треонил}] \text{пирролидин-}2\text{-ил}\} - 1H\text{-бензимидазол-}5\text{-ил}) \text{пирролидин-}2\text{-ил}] - 6\text{-фтор-}1H\text{-бензимидазол-}2\text{-ил}\} \text{пирролидин-}1\text{-ил}] - 3\text{-метокси-}1\text{-оксобутан-}2\text{-ил}\} \text{карбамат или его фармацевтически приемлемая соль}.$

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.15 или указанную соль.

17. Метил  $\{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - \{5 - [(2R, 5R) - 1 - [3, 5\text{-дифтор-}4 - (4\text{-фенилпиперидин-}1\text{-ил}) \text{фенил}] - 5 - \{2 - [(2S) - 1 - \{(2S) - 2 - [(метоксикарбонил) \text{амино}] - 3\text{-метилбутаноил}\} \text{пирролидин-}2\text{-ил}] - 1H\text{-бензимидазол-}5\text{-ил}\} \text{пирролидин-}2\text{-ил}] - 1H\text{-бензимидазол-}2\text{-ил}\} \text{пирролидин-}1\text{-ил}] - 3\text{-метил-}1\text{-оксобутан-}2\text{-ил}\} \text{карбамат или его фармацевтически приемлемая соль}.$

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.17 или указанную соль.

19. Метил  $\{(2S, 3R) - 1 - [(2S) - 2 - \{5 - [(2R, 5R) - 1 - \{4 - [4 - (2, 6\text{-дифторфенил) пиперазин-}1\text{-ил}] - 3, 5\text{-дифторфенил}\} - 5 - (6\text{-фтор-}2 - \{(2S) - 1 - [N\text{- (метоксикарбонил) -}O\text{-метил-L-треонил}] \text{пирролидин-}2\text{-ил}\} - 1H\text{-бензимидазол-}5\text{-ил}) \text{пирролидин-}2\text{-ил}] - 6\text{-фтор-}1H\text{-бензимидазол-}2\text{-ил}\} \text{пирролидин-}1\text{-ил}] - 3\text{-метокси-}1\text{-оксобутан-}2\text{-ил}\} \text{карбамат или его фармацевтически приемлемая соль}.$

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.19 или указанную соль.

21. Метил  $\{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - \{5 - [(2R, 5R) - 1 - (4\text{-трет-бутилфенил}) - 5 - \{5\text{-фтор-}2 - [(2S) - 1 - \{(2S) - 2 - [(метоксикарбонил) \text{амино}] - 3\text{-метилбутаноил}\} \text{пирролидин-}2\text{-ил}] - 1H\text{-бензимидазол-}6\text{-ил}\} \text{пирролидин-}2\text{-ил}] - 6\text{-фтор-}1H\text{-бензимидазол-}2\text{-ил}\} \text{пирролидин-}1\text{-ил}] - 3\text{-метил-}1\text{-оксобутан-}2\text{-ил}\} \text{карбамат или его фармацевтически приемлемая соль}.$

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.21 или указанную соль.

*По доверенности*