

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

024100

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2016.08.31**

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

(21) Номер заявки: **201390538**

(22) Дата подачи: **2011.10.12**

(54) МЕТИЛ {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-ДИФТОР-4-[4-(4-ФТОРФЕНИЛ)ПИ-
ПЕРИДИН-1-ИЛ]ФЕНИЛ}-5-(6-ФТОР-2-{(2S)-1-[N-(МЕТОКСИКАРБОНИЛ)-О-МЕТИЛ-L-
ТРЕОНИЛ]ПИРРОЛИДИН-2-ИЛ}-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛ-5-ИЛ]ПИРРОЛИДИН-2-ИЛ]-6-
ФТОР-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛ}ПИРРОЛИДИН-2-ИЛ]-3-МЕТОКСИ-1-ОКСОБУТАН-
2-ИЛ}КАРБАМАТ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ЕГО, И
СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ГЕПАТИТА С

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

(56) WO-A1-2008144380
WO-A2-2010144646

(32) 2010.10.13; 2010.12.09; 2011.02.25; 2011.05.04

(33) US

(43) 2014.02.28

(86) PCT/US2011/056045

(87) WO 2012/051361 2012.04.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
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) В изобретении описано соединение, а именно метил {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-
дифтор-4-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]фенил}-5-(6-фтор-2-{(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-
метил-L-треонил]пирролидин-2-ил}-1Н-бензимидазол-5-ил]пирролидин-2-ил]-6-фтор-1Н-бен-
зимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил}карбамат или его фармацев-
тически приемлемая соль, эффективное при ингибировании репликации вируса гепатита С
("ВГС"). Изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей такое
соединение, а также к способу лечения инфекции гепатита С.

024100**B1****B1****024100**

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

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединению, эффективному для ингибирования репликации вируса гепатита С ("ВГС"). Настоящее изобретение относится также к композициям, содержащим указанное соединение и способы применения этих соединений для лечения инфекции гепатита С.

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 и домен III. Домен I (остатки 1-213) содержит цинксвязывающий 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 описан метил $\{(2S,3R)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-\{3,5\text{-дифтор-4-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]фенил}\}-5-(6\text{-фтор-2-}\{(2S)-1-[N\text{-}(метоксикарбонил)\text{-}O\text{-метил-L-треонил}]пирролидин-2-ил}\}-1H\text{-бензимидазол-5-ил})пирролидин-2-ил]\}-6\text{-фтор-1H-бензимидазол-2-ил}\}пирролидин-1-ил\}$ -3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат и его фармацевтически приемлемые соли. Указанное соединение и соли могут ингибировать репликацию ВГС и поэтому могут быть использованы для лечения инфекции ВГС. В настоящем изобретении описаны также композиции, содержащие соединение 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).

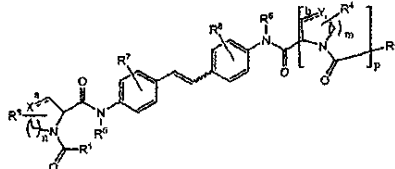
Соединения настоящего изобретения пригодны для ингибирования репликации ВГС посредством контактирования клеток с вирусом ВГС и соединения или соли по настоящему изобретению, ингибируя таким образом репликацию вируса ВГС в клетках.

Кроме того, в настоящем изобретении описаны способы применения соединения или соли по настоящему изобретению или содержащих их композиций для лечения ВГС 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. Соединение или его соли по настоящему изобретению могут быть полезны при получении лекарственных средств для лечения инфекции ВГС.

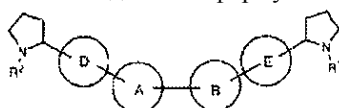
Должно быть понятно, однако, что подробное описание с указанием предпочтительных вариантов осуществления изобретения приведено только в качестве иллюстрации, а не для его ограничения. Различные изменения и модификации в пределах объема изобретения будут очевидны специалистам в данной области из подробного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

Подробное описание

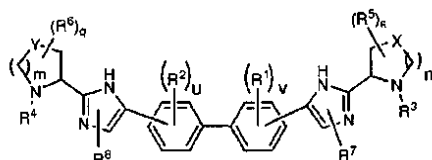
Tellinghuisen et al., NATURE 435:374-379 (2005) описали кристаллическую структуру белка NS5A, в котором два мономера NS5A упакованы в димер посредством связей рядом с N-концами молекул. В WO20060938 67 установлена возможность использования кристаллической структуры белка NS5A в связи с компьютерным моделированием для проектирования или выбора ингибиторов NS5A. Для улучшения взаимодействия белка NS5A было разработано много ингибиторов NS5A, имеющих димерную или подобную димерной структуре. Например, в WO2006133326 (BMS) описаны соединения формулы



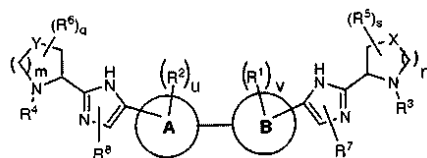
в WO2008144380 (BMS) изображены соединения формулы



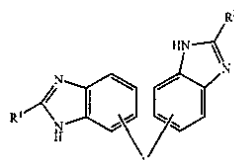
в WO2008021927 (BMS) показаны соединения формулы












в WO2008021927 (BMS) описаны соединения формулы

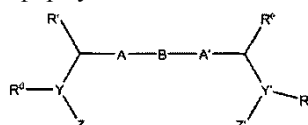


и в US20100068176 (BMS) показаны соединения формулы

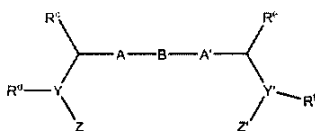


где L выбран из арилов (например, ) , гетероариллов (например,  или ) , алифатических групп (например, , ,  или ) , или их сочетания (например,  или ) .

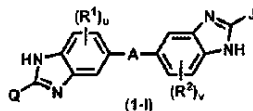
Были также предложены некоторые модификации вышеуказанных формул. Например, в WO2010065681 (Presidio) представлена формула



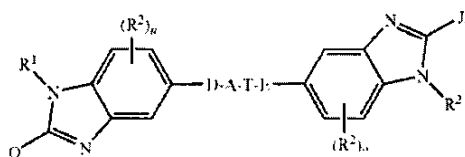
где В представляет собой Q или Q-Q, и каждый Q независимо выбран из циклоалкила, циклоалкенила, гетероцикла, арила или гетероарила, при условии, что только один Q представляет собой шестичленное ароматическое кольцо, когда В представляет собой Q-Q, и при условии, что, если В представляет собой Q-Q, любой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



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)_k, -N(R^N)- и -CR'₂-; в WO2010091413 (Enanta) и US20100266543 (Enanta) показана формула



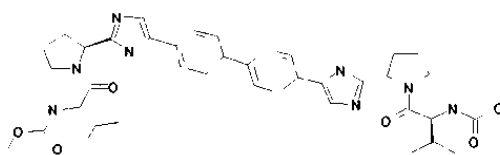
где А представляет собой замещенный арил, гетероарил, гетероцикл, C₃-C₈циклоалкил или C₃-C₈циклоалкенил и необязательно замещен выбранными заместителями; и в US20100221215 (Enanta) представлена формула



где А выбран из арила, гетероарила, гетероцикла, C₃-C₈циклоалкила или C₃-C₈циклоалкенила, 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.



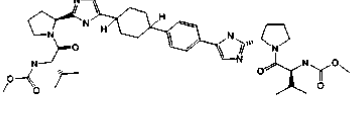
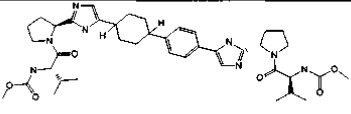
В табл. 1-4 сравнивается противовирусная активность различных соединений NS5A. Как показано в этих таблицах, некоторые соединения, которые в целом представлены в WO2010065681 (Presidio) WO2010096777 (Presidio), WO2010096462 (Enanta), US20100266543 (Enanta), WO2010096462 (Enanta) и US20100266543 (Enanta), 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), 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 EC₅₀ 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). В частности, Nettles et al., отмечали, что значения EC₅₀ 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 табл. 1 используются различные линкеры между имидазольными группами. В табл. 1 представлены значения EC₅₀ 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.

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

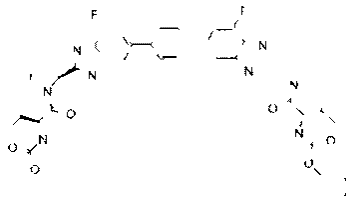
В табл. 2 сравниваются соединения, содержащие незамещенный бензимидазол, с соединениями, содержащими галогензамещенный бензимидазол. Противовирусную активность оценивали, используя репликоны дикого типа (например, 1b WT или 1a WT), а также репликоны, содержащие специфические мутации NS5A (например, 1b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

Таблица 2

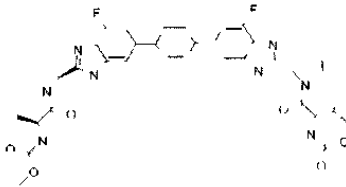
Незамещенный бензимидазол в сравнении с галогензамещенным бензимидазолом

	EC ₅₀ (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	

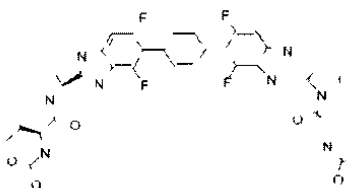
Было неожиданно обнаружено, что соединения с галогензамещенным бензимидазолом (например,



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

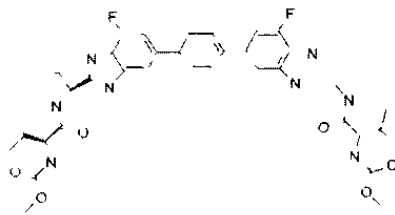


и

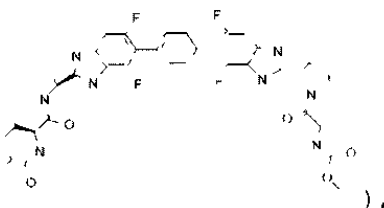


в сравнении со ссылочным соединением в табл. 2 проявляли значительно улучшенную активность в отношении варианта ВГС 1a, содержащего NS5A мутацию M28T. Эти улучшения не были описаны или


предположены в каких-либо из указанных заявок BMS, Presidio или Enanta. Соответственно в настоящем описании 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 бензи-

мидазольными 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

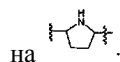


Схема XXIV и различные примеры по настоящей заявке (например, примеры 2.16, 3.35-3.41, 3.46-3.53, 4.26-4.31, 4.37-4.40, 4.42-4.46 и 4.51-4.57) представляют возможное описание того, как можно осуществить такие замещения в соединениях с замещенными пирролидинильными линкерами.

В табл. 3 дано сравнение соединений с различными линкерами между бензимидазольными группами. Противовирусную активность определяли, используя анализ репликонов 1a и 1b. "НР" относится к плазме человека. Соединение, содержащее пирролидинильный линкер, показывало значительно худшую противо-ВГС активность, чем соединения, содержащие пиридиновый линкер. В сравнении с фениль-

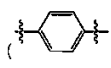
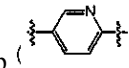
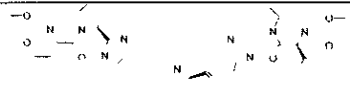
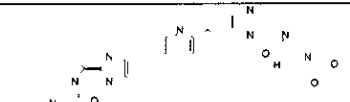
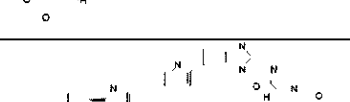
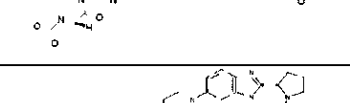
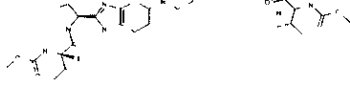
ным линкером () , используемым в US20100068176 (BMS), пиридиновый линкер () или подобные 6-членные ароматические линкеры, как полагают, обеспечивают подобную или сравнимую противо-ВГС активность.

Таблица 3

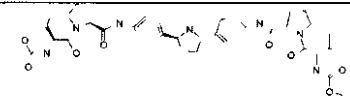
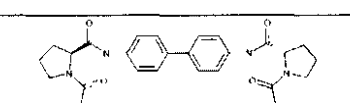
Неароматический гетероциклический линкер в сравнении с ароматическим гетероциклическим линкером

	EC ₅₀ (нМ, в присутствии 5% FBS)		EC ₅₀ (нМ, в присутствии 5% FBS и 40% HP)	
	1a	1b	1a	1b
	>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 табл. 4 показано, что, когда фенильный линкер заменен на пирролидинильный линкер, активность соединений в отношении ВГС может быть значительно уменьшена. Соединение в табл. 4 содержит пирролидинильный линкер и имеет значение EC₅₀ выше 200 нМ. Для сравнения, BMS-790052, который содержит бифенильный линкер, имеет значение EC₅₀ не более чем 0,2 нМ, см. Nettles et al., выше. Таким образом, табл. 3 и 4 ясно демонстрируют, что применение незамещенного пирролидинильного линкера в димерном или подобном димерному ингибиторе NS5A может приводить к слабой противо-ВГС активности.

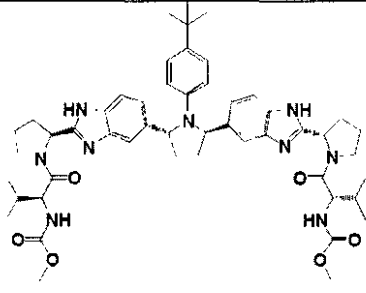
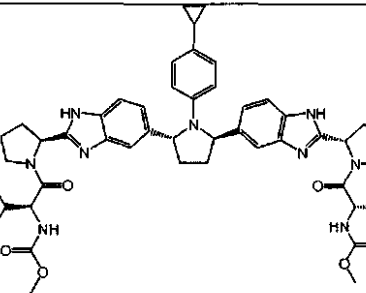
Таблица 4

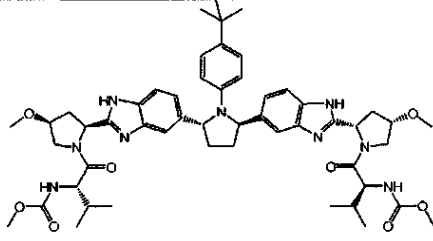
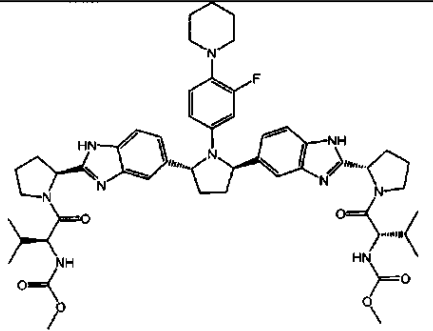
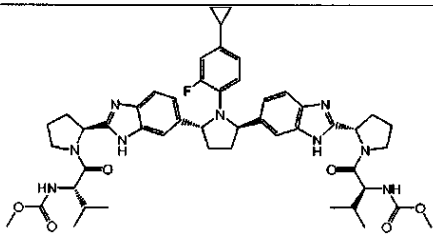
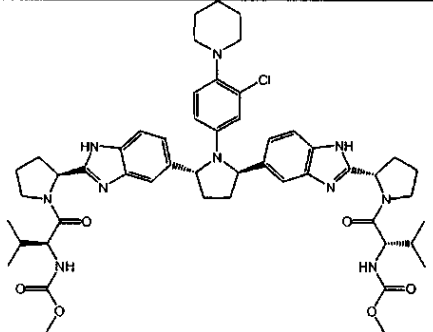
Неароматический гетероциклический линкер в сравнении с ароматическим гетероциклическим линкером

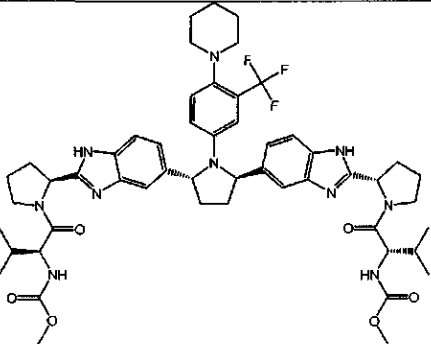
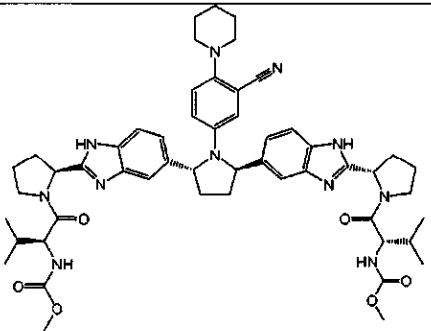
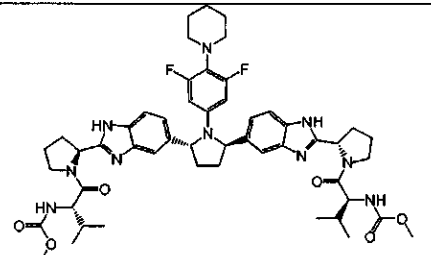
	EC ₅₀ (нМ, в присутствии 5% FBS)		EC ₅₀ (нМ, в присутствии 5% FBS и 40% HP)	
	1a	1b	1a	1b
	290	320	1200	2400
	>1000	10	>10000	60

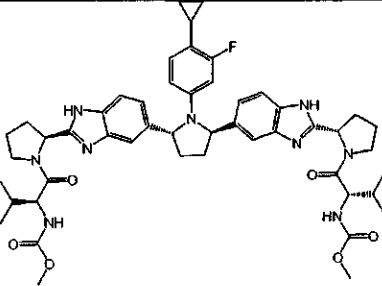
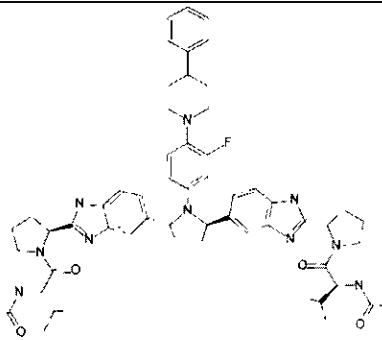
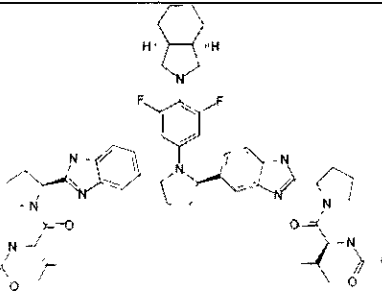
Было неожиданно обнаружено, что, когда атом азота в пирролидинильном линкере замещен карбоциклом или гетероциклом, противовирусная активность соединения может быть значительно улучшена. В табл. 5 показана противо-ВГС активность соединения, в котором пирролидинильный линкер замещен замещенным карбоциклом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

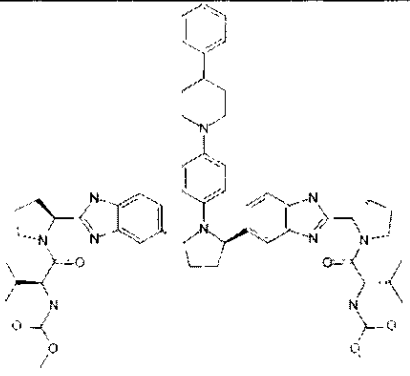
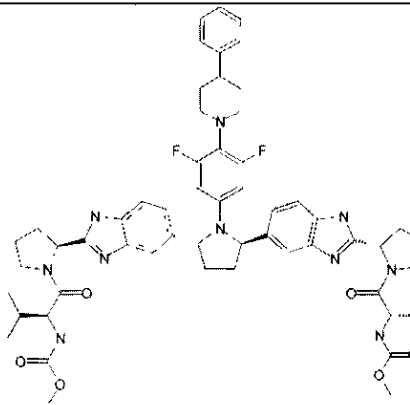
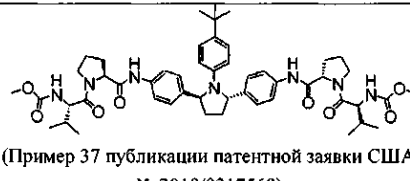
Замещенный пирролидинильный линкер

	EC ₅₀ (нМ, в присутствии 40% НР)		EC ₅₀ (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 163 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,1	0,3	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05

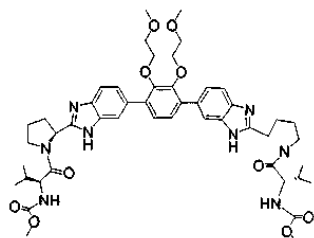
 <p>(Пример 236 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,3	0,8				
 <p>(Пример 245 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,2	0,4	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
 <p>(Пример 251 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,1	0,2	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
 <p>(Пример 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	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 <p>(Пример 258 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,4	0,5	0,07	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 <p>(Пример 271 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,1	0,2	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05

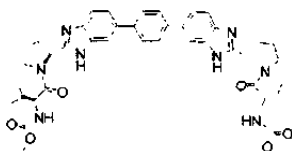
 <p>(Пример 302 публикации патентной заявки США № 2010/0317568)</p>	0,1	0,1	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 <p>(Пример 3.20, описанный выше)</p>	0,5	0,6	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 <p>(Пример 4.3, описанный выше)</p>	0,1	0,2				

 <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 против-ВГС активность



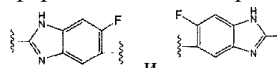
была показана как не лучше, чем активность



В табл. 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).

Настоящее изобретение относится к метил {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[[2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]фенил}-5-(6-фтор-2-((2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил)-1H-бензимидазол-5-ил)пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамату или его фармацевтически приемлемой соли, который содер-

жит галогензамещенный бензимидазол (например,



и

.

Данное соединение неочи-

данно показало 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, Y93H или Y93N). Соответственно настоящее изобретение предусматривает способы применения таких соединений для лечения вариантов инфекции ВГС генотипа 1a (например, вариант инфекции L31M, Y93H или Y93N 1a). Указанные способы включают введение такого соединения пациенту, имеющему вариант ВГС генотипа 1a (например, вариант L31M, Y93H или Y93N 1a). Настоящее соединение может быть пригодно при получении лекарственного средства для лечения варианта инфекции генотипа 1a (например, вариант инфекции L31M, Y93H или Y93N 1a).

Настоящее изобретение предусматривает способы применения указанного соединения 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. 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_{50} для настоящего соединения (пример 3.52) был 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_{50} 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.

Соответственно в настоящем изобретении описаны способы лечения инфекции ВГС различного генотипа или варианта. Способы включают введение соединения настоящего изобретения, а именно, метил $\{ \{2S,3R\}-1-[\{2S\}-2-[\{2R,5R\}-1-\{3,5\text{-дифтор-4-[4-(4\text{-фторфенил})\text{пиперидин-1-ил}]фенил}\}-5-(6\text{-фтор-2-}\{ \{2S\}-1-[N\text{-}(метоксикарбонил)\text{-O-метил-L-треонил}]пирролидин-2-ил}\}-1H\text{-бензимидазол-5-ил}]пирролидин-2-ил}\}-6\text{-фтор-1H-бензимидазол-2-ил}\}\text{пирролидин-1-ил}\}-3\text{-метокси-1-оксобутан-2-ил}\}$ карбамата, 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. 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.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в виде солей. Соль настоящего соединения является 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, хлористо-водородную, бромисто-водородную, йодисто-водородную, 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 органиче-

ских кислот включают ацетат, трифторацетат, формиат, пропионат, сукцинат, гликолят, глюконат, диглюконат, лактат, малат, виннокаменную кислоту, цитрат, аскорбат, глюкуронат, малеат, фумарат, пируват, аспарат, глутамат, бензоат, антралиловую кислоту, мезилат, стеарат, салицилат, п-гидроксibenзоат, фенилацетат, манделат, эмбонат (памоат), метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пантотенат, толуолсульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, сульфанилат, циклогексиламиносulьфонат, альгиновую кислоту, β-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 щелочно-земельных 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 триметамин, диэтиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин, 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).

Соединение по изобретению может включать асимметрически замещенные атомы углерода, известные как хиральные центры. Соединение может существовать, без ограничений, в виде отдельных стереоизомеров (например, отдельные энантиомеры или отдельный диастереомер), смеси стереоизомеров (например, смесь энантиомеров или диастереомеров) или рацемические смеси. Соединение, если оно находится в форме стереоизомера, считается, по существу, свободно 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 соединение, подвергаемое разделению, содержит карбоксильную, amino 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 карбок-

сильной 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 and Sons, New York, NY).

Соединение по изобретению может 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. Соединение по изобретению может также существовать в виде цвиттерионов.

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.

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.

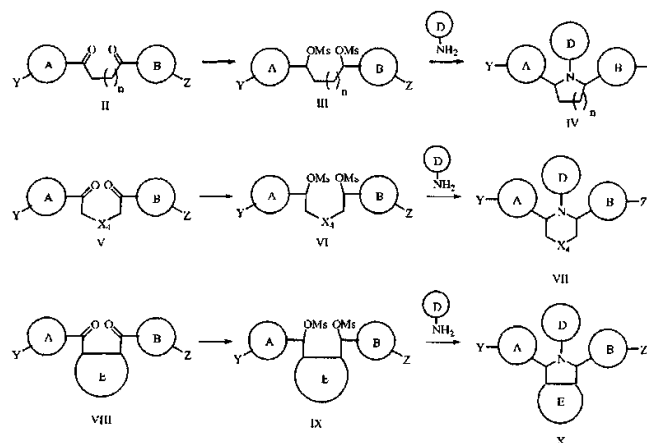
Термин "терапевтически эффективное количество" относится к общему количеству каждого активного вещества, которое достаточно для проявления значимой пользы для пациента, например, уменьшение вирусной нагрузки.

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-п-бензохинон; DEPBT - 3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он; DIBAL - диизобутилалюминийгидрид; DMA - N,N-диметилацетамид; DME - 1,2-диметоксизтан; ДМФ - N,N-диметилформамид; ДМСО - диметилсульфоксид; DMPU - 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-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; Et₃N - триэтиламин; EtOAc - этилацетат; EtOH - этанол; Et₂O - диэтиловый эфир; экв. или эквив. - эквиваленты; Fmoc - 9-флуоренилметоксикарбонил; HATU - гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния; HOBt - 1-гидроксibenзотриазол; ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография; HOBt - 1-гидроксibenзотриазол; LCMS - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия; mCPBA - м-хлорпероксибензойная кислота; Me метил; MeOH - метанол; OAc - ацетат; Ms - метансульфонил; OTf - трифлат или трифторметансульфонат; PDC - пиридиний дихромат; i-Pr - изопропил; Ph - фенил; PPh₃ - трифенилфосфин; psi или psig - фунты на квадратный дюйм (газ); PTFE - политетрафторэтилен; PXPd [(трет-Bu)₂PCl]₂PdCl₂, PyBOP - (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат; SEM - 2-(триметилсилил)этоксиметил; ТЗР - ангидрид пропанфосфоновой кислоты; Tf - трифторсульфонил; TFU - трифторуксусная кислота; ТГФ - тетрагидрофуран; ТСХ - тонкослойная хроматография; Tloc - 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил; об./об. - объем/объем; мас.% - массовый процент; мас./об. - масса/объем; мас./мас. - масса/масса; XantPhos - 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено с использованием различных способов. В качестве неограничивающего примера, соединение по настоящему изобретению может быть получено в соответствии с одной из общих схем, приведенных ниже, которые являются иллюстративными, в частности, схемой I, исходя из соединений формулы II (например, n=0-8), формулы V (X₄ может представлять собой, например, O или NR_A, где R_A имеет значения, описанные выше, и представляет собой предпочтительно H или R_E, как указано выше, такой как C₁-C₆алкил, 3-12-членный карбоцикл или гетероцикл, -C(O)R_S, -C(O)OR_S, -C(O)N(R_SR_S'), -SO₂N(R_SR_S'), -S(O)₂OR_S, -S(O)OR_S, -S(O)N(R_SR_S') 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_A), где A, B, D, Y, Z и R_A 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-диолы могут быть преобразованы в димезилаты III, VI или IX, или, альтернативно, в дитрифлаты, дитозилаты или дигалогениды способами, описанными выше. Диме-

зилаты 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, гетероарилламины, алкиламины, циклоалкиламины, замещенные бензиламины или аллиламины, в условиях, описанных выше, с получением соединения по изобретению, а также его аналогов, которые не являются предметом настоящего изобретения. L₁ и L₂ 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-NH₂ может быть использован D-L₃-NH₂, как понятно специалистам в данной области.

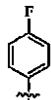
Схема I



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 α -бромкетонов, таких как формулы II, с метилкетонами, такими как формулы III, в присутствии подходящей кислоты Льюиса, такой как ZnCl₂ или Ti(OiPr)₄. Например, взаимодействие II (1 экв.) с III (1,5 экв.) в присутствии ZnCl₂ (2 экв.), диэтиламина (1,5 экв.) и трет-бутанола (1,5 экв.) 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 NaBH₄, LiAlH₄ 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 [RuCl₂{(R)-BINAP} {(R,R)-DPEN}] (BINAP=2,2'-бис-(диарилфосфино)-1,1'-бинафтил; DPEN=1,2-дифенилэтилендиамин). Дикетоны IV (1 экв.) могут быть восстановлены с помощью NaBH₄ (3 экв.) в растворителях, таких как тетрагидрофуран, с нагреванием при температуре около 50°C. Дикетоны IV (1 экв.) могут быть энантиоселективно восстановлены при добавлении к смеси, полученной из N,N-диэтиланилин борана (около 2 экв.), триметилбората (около 0,2 экв.) и либо (S), либо (R) α,α -дифенил-2-пирролидинметанола (около 0,17 экв.) в растворителе, таком как ТГФ, при температуре от около 10°C до около 30°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 экв.) могут быть подвергнуты взаимодействию с ангидридом метансульфоновой кислоты (около 2,5 экв.) в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин (около 4 экв.), в растворителе, таком как тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран, при температуре начиная от около -15 до -25°C, и повышая до около комнатной температуры. Альтернативно, соединение формулы V может быть преобразовано в дитрифлат или дитозилат путем воздействия хлорангирида *p*-толуолсульфоновой кислоты или ангидрида трифторметансульфоновой кислоты, или дигалогенида, такого как дибромид или дихлорид, путем воздействия PPh₃ в присутствии CCl₄ или CBr₄, или путем воздействия SOCl₂, POCl₃ или PBr₃. 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°C, с получением пирролидинов, таких как формулы VII. Димезилат VI (1 экв.) (или, альтернативно, дитрифлат, дитозилат или дигалогенид) могут быть подвергнуты взаимодействию с 1-20 экв. амина D-NH₂, 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°C, с получением пирролидинов, таких

как формулы VII. Когда используют меньшее количество эквивалентов амина D-NH₂ (то есть 1-2 экв.), 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 экв.) с избытком анилина (около 6,5 экв.) может быть осуществлено путем нагревания при 65°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-трифторметилпиперидин-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-дифторэтокси)анилин, 4-хлоранилин, 4-(2-метоксиэтокси)анилин, 4-(оксазол-2-ил)анилин, 4-(2-фторпиридин-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 NH₄Cl, HCl или уксусной кислоты, или путем обработки гидридным восстанавливающим агентом, таким как боргидрид натрия (с добавлением или без добавления соли переходного металла, такой как BiCl₃, SbCl₃, NiCl₂, Cu₂Cl₂ или CoCl₂) в растворителе, таком как этанол или ТГФ. Например, соединения VII (1 экв.) могут быть восстановлены до VIII путем взаимодействия с порошком железа (около 6 экв.) 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 фунт/кв.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, РувОР, НАТУ, ТЗР или DEРВТ, в растворителе, таком как ТГФ, ДМФ, дихлорметан, этилацетат или ДМСО, с добавлением или без добавления основания амина, такого как W-метилморфолин, основание Ханига, пиридин, 2,6-лутидин или триэтиламин, с получением соединения формулы IX. Например, взаимодействие VIII (1 экв.) с 1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислотой (2,5 экв.) и НАТУ (2,5 экв.) в присутствии диизопропилэтиламина (3 экв.) 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 экв.) с ТФУ:CH₂Cl₂ (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, X₁ (1 экв.) может быть подвергнут взаимодействию с кислотой (2 экв.), 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-2H-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, РувОР, НАТУ, ТЗР или DEРВТ, 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 экв.) может быть подвергнут взаимодействию напрямую с 1-(2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновой кислотой (около 2 экв.) и ТЗР (около 2,8 экв.) в присутствии

диизопропилэтиламина (около 5,5 экв.) 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 R₂ и R₅, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, и R₉ и R₁₂, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, каждые, образуют 5-членный гетероцикл). Понятно, что аналогичные способы синтеза могут быть использованы для получения соединений по изобретению, где Y, Z, R₂, R₅, R₉ и R₁₂ являются другими, чем показаны и описаны схемой II.

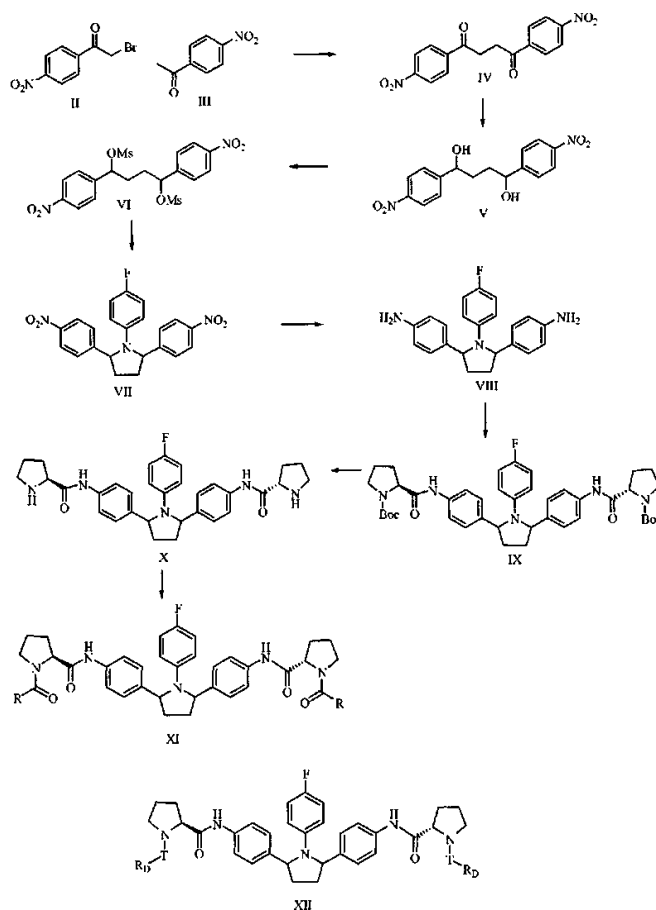


в каждой формуле по схеме II может быть заменен на



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

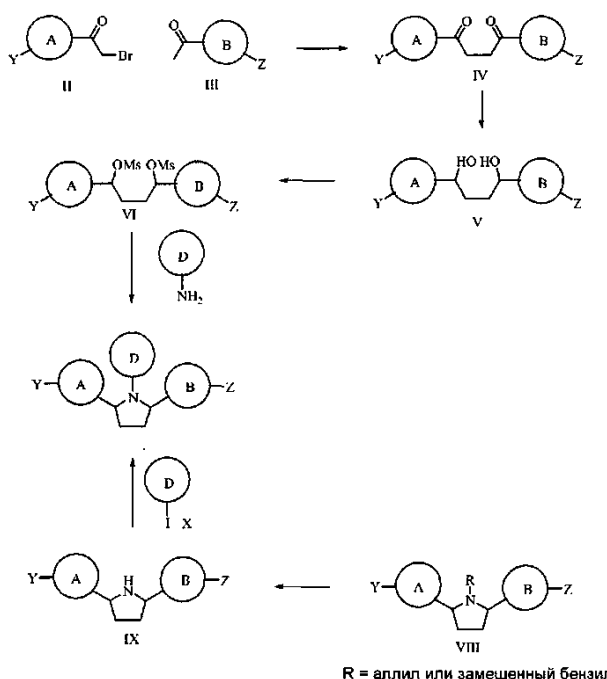


В качестве другого неограничивающего примера соединения по настоящему изобретению могут быть получены, исходя из соединений формулы II и формулы III, как показано на схеме III, где A, B, D, Y и Z имеют значения, указанные выше, используя условия, подобные тем, которые описаны для получения IV на схеме II. Подобным образом, полученный 1,4-дикетон IV может быть восстановлен до 1,4-диола V с использованием описанных выше способов схемы II. Полученные рацемические, энантиомерно обогащенные или мезо 1,4-диола 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, гетероарилламины, 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 $\text{R} =$ аллил, обработка кислотой, такой как TФУ или HCl для $\text{R} =$ 4-метоксибензил или 2,4-диметоксибензил, гидрирование с помощью Pd катализатора для $\text{R} =$ 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 K_3PO_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, TГФ или дихлорметан. Альтернативно, восстановительное аминирование может быть осуществлено путем гидрирования в присутствии подходящего катализатора, такого как палладиевый или платиновый катализатор или никель Ренея.

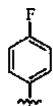
Альтернативно, амин IX может быть подвергнут взаимодействию с электрофильными реагентами, такими как алкилгалогениды, или с арилэлектрофилами (арил- и гетероарилгалогениды и -трифлаты с соответствующим недостатком электронов) с помощью реакций ароматического замещения с получением соединений по настоящему 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 NaBH_4 , 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-диоли 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- 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 NH_4Cl , HCl или уксусной кислоты, или гидридного восстанавливающего агента, такого как боргидрид натрия (с добавлением или без добавления соли пере-

ходного металла, такой как BiCl_3 , SbCl_3 , NiCl_2 , Cu_2Cl_2 или 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 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, Trt или Fmoc) в присутствии реагента пептидной конденсации, такого как EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T3P или DEPBT, 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, с получением X в виде смеси амидных продуктов. Хотя формула X изображает взаимодействие, происходящее с конкретной группой NH_2 , реакция может протекать на любом NH_2 . 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 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ или MnO_2 (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.

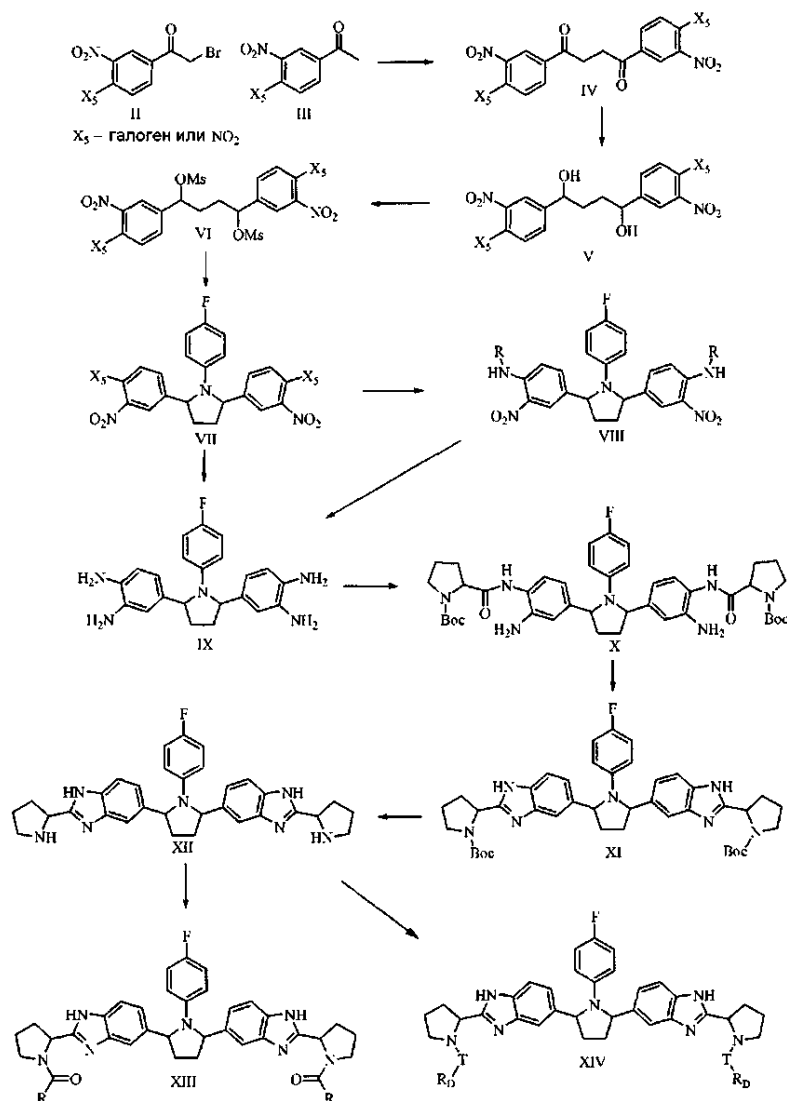


в каждой формуле по схеме IV может быть заменен на

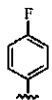


где D определен выше, и такие соединения могут быть легко получены в соответствии со способом, описываемым схемой IV. Соединения формулы XIV могут быть получены подобным образом, исходя из соединений формулы XII. Когда осуществляют способы синтеза по схеме IV, энантимерно обогащенные диолы V могут давать 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 NO_2BF_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 эпизанных выше способов схемы IV с получением IX.

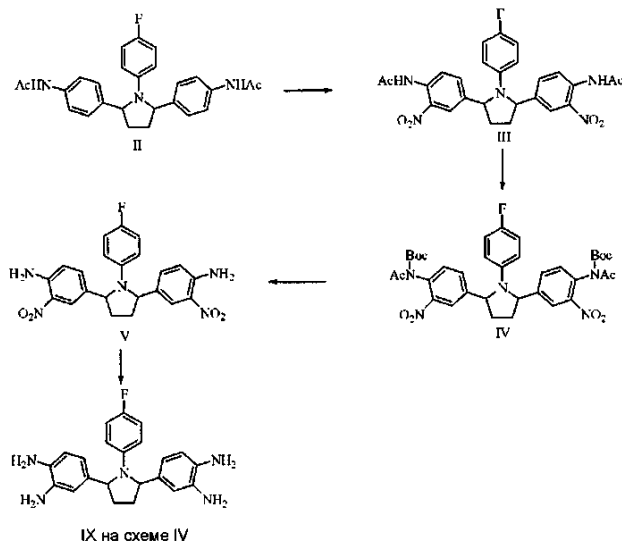


в каждой формуле по схеме V может быть заменен на



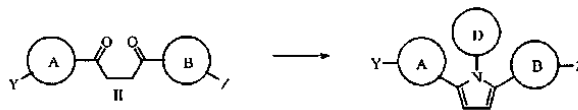
где D определен выше, и такие соединения могут быть легко получены в соответствии со способом, описываемым схемой V.

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

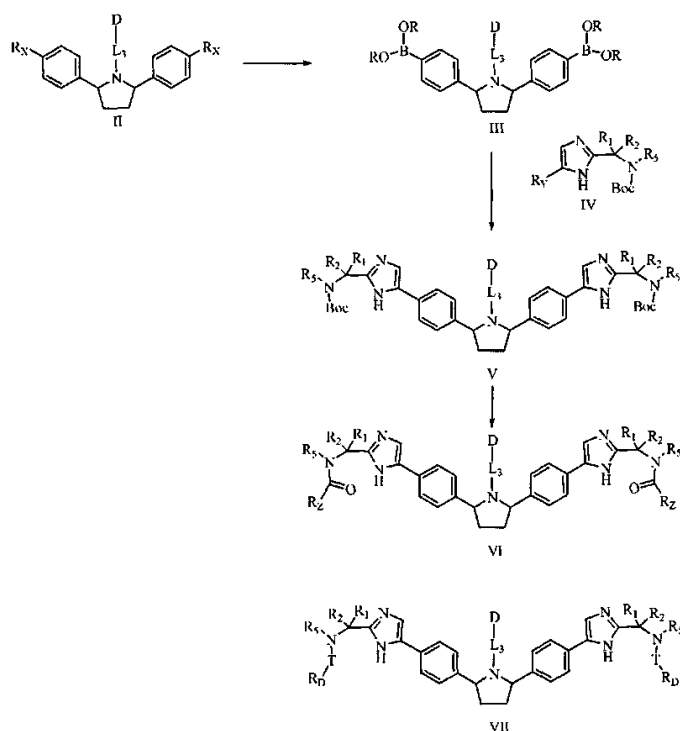


В качестве следующего неограничивающего примера соединения по настоящему изобретению могут быть получены, исходя из соединения формулы II, как показано на схеме VII. Соединение формулы II, где R_x представляет собой галоген, такой как бром, хлор или йод, или трифлат или наофлат, могут быть преобразованы 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_x представляет собой галоген, такой как бром, хлор или йод, или трифлат или наофлат, 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)дихлорбораном 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_y 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), тетраakis(трифенилфосфин)палладий или аддукт дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном; основания, такого как, на-

пример, 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 Вос защитных групп у V может быть осуществлено путем обработки кислотой, такой как ТФУ, 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, Рубор, НАТУ или DEPBТ, в растворителе, таком как ТГФ, ДМФ, дихлорметан или ДМСО, с добавлением или без добавления аминного основания, такого как N-метилморфолин, основание Ханига, 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, L₃, R₁, R₂, R₅, 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 Вос 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 A и Y такие, как описаны ранее, или соединение VII) и анилин III (где W представляет собой R_M или J, и R_M 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_S-галогеном. Альтернативно, соединение формулы VIII может быть депротонировано с помощью сильного основания (например, гидрида натрия) и алкилировано с помощью также R_S-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)дибороном в присутствии X-phos и палладиевого катализатора, такого как Pd₂(dba)₃, 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 PdCl₂(dppf), в присутствии основания, такого как карбонат натрия, в смеси толуола и этанола. R_S определен выше.

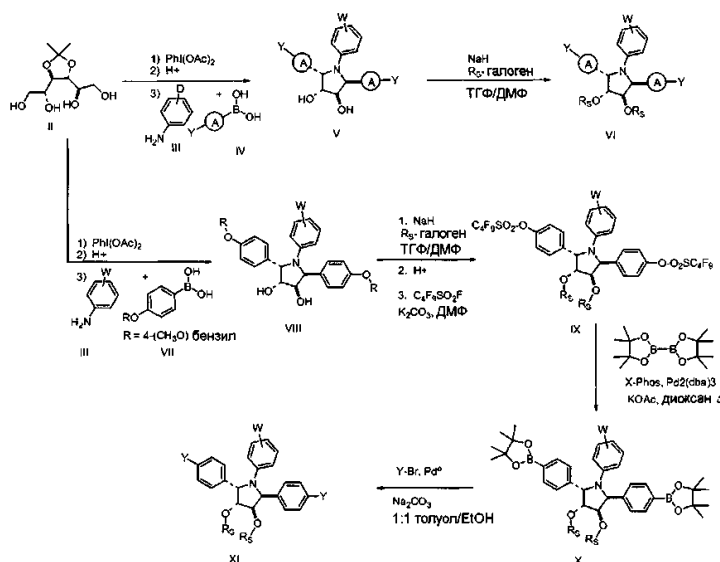


в каждой формуле по схеме VIII может быть заменен на



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 изобутилхлорформиат, DCC, EDAC или HATU, 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°C, 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)дифороном в присутствии палладиевого катализатора, такого как PdCl₂(dppf), X-Phos, и основания, такого как ацетат калия, в органическом растворителе, таком как диоксан. Нагревание давало 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_M или J, и R_M 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 R₅-галогеном, затем кислотным гидролизом пирролидина и бензимидазольных защитных групп, предпочтительно путем обработки минеральной кислотой, такой как хлористо-водородная кислота, в спиртовом растворителе, таком как метанол. Карбоновую кислоту R₂-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.

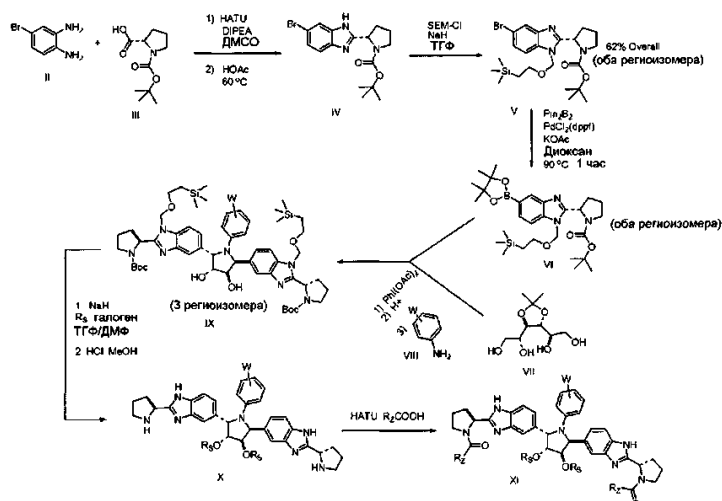


в каждой формуле по схеме IX может быть заменен на



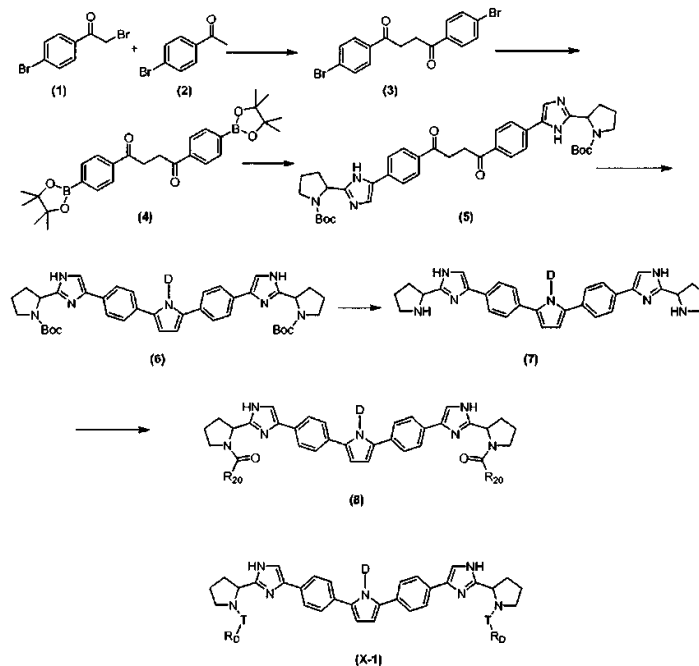
где D определен выше, и такие соединения могут быть легко получены в соответствии со способом, описываемым схемой IX.

Схема IX



Некоторые соединения по изобретению общей формулы (8), где R_{20} представляет собой $-L_s'-M'-L_s''-R_D$ 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)дидбораном в присутствии основания, такого как ацетат калия, катализатора, такого как $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$, 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-NH₂ в аналогичных условиях, описываемых схемой VI. Например, взаимодействие (5) с D-NH₂ в присутствии кислоты, такой как, но этим не ограничиваясь, TФУ, 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).

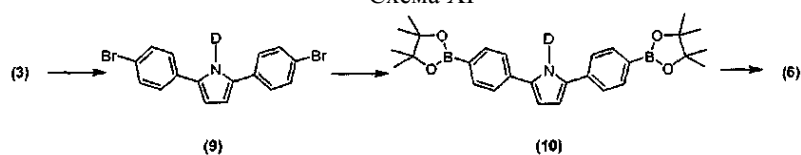
Схема X



Промежуточные соединения (6) также может быть получены с использованием пути, описанным на схеме XI. Промежуточное соединение (3) может быть подвергнуто взаимодействию с амином D-NH₂, 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

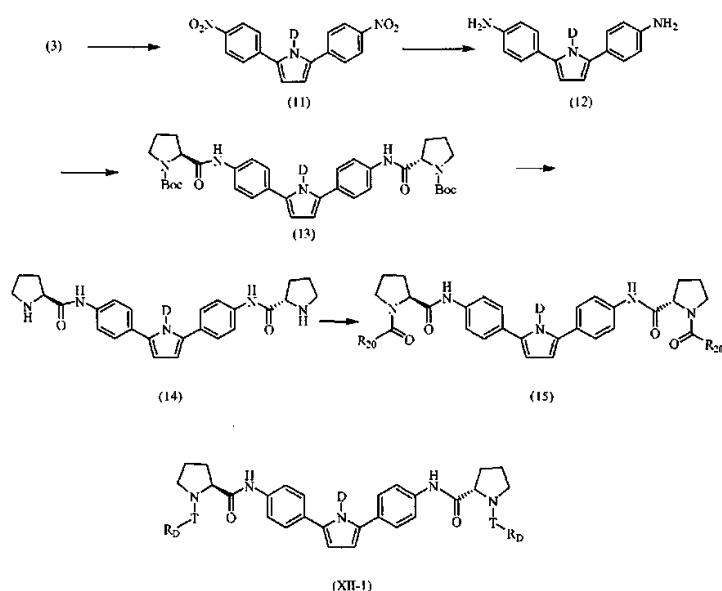
условий реакции Сузуки, описываемых схемой VII.

Схема XI



В качестве еще другого неограничивающего примера, соединения по изобретению общей формулы (15), где R_{20} представляет собой $-L_s'-M'-L_s''-R_D$ 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 экв.) может быть подвергнут взаимодействию с анилином (1,2 экв.) и ТФУ (2 экв.) 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 экв.) 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 экв.) с порошком железа (около 6 экв.) в присутствии хлорида аммония (около 3 экв.) в смешанном растворителе этанол:ТФУ: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 49 II для преобразования VII в VIII, например, путем каталитического гидрирования. Соединения (12) (1 экв.) могут быть преобразованы в соединения (13) с использованием условий пептидной конденсации, описанных для преобразования VIII в IX на схеме II, например, используя EDAC/HOBt (2 экв.) и соответствующей кислоты в растворителях, таких как ДМФ, при комнатной температуре. Соединения (13) могут быть преобразованы в соединения (14) с использованием ТФУ/ CH_2Cl_2 , как описано выше, для преобразования IX в X на схеме II. Соединения (14) могут быть преобразованы в соединения (15) с использованием способов, аналогичных тем, которые приведены на схеме II для преобразования X в XI, таких как метод конденсации для преобразования (12) в (13). Альтернативно, функциональная группа T-RD может быть подобным образом введена в соединения формулы (14) с получением соединений формулы (XII-1).

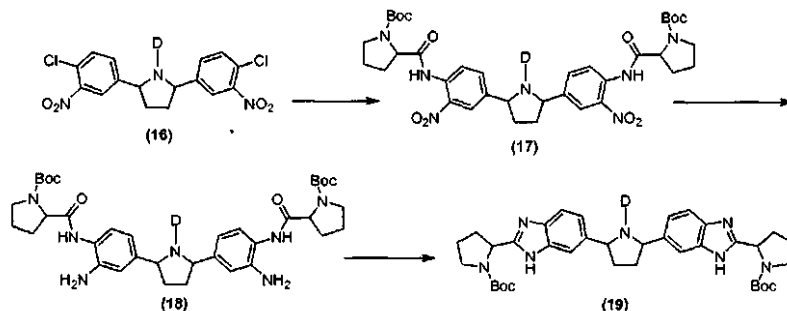
Схема XII



Соединения общей формулы (19), где D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы 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 использова-

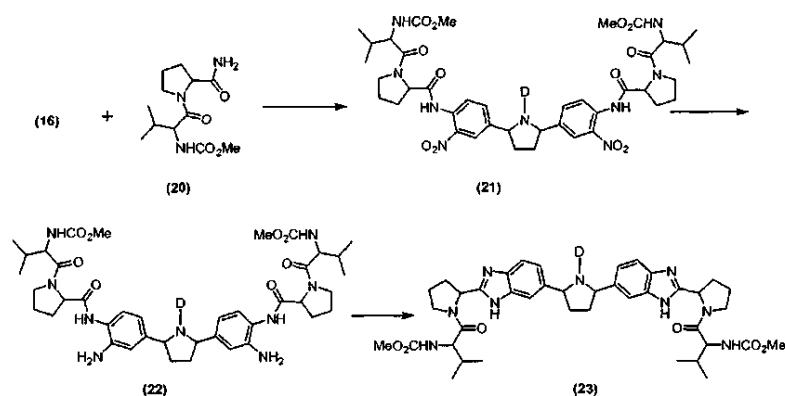
нием, аналогичным образом, условий, описанных, в основном, на схеме IV. Соединения (19) затем могут быть подвергнуты взаимодействию, как проиллюстрировано на схеме IV, с получением соединения по изобретению. Каждое фенильное кольцо в вышеуказанных структурах может быть замещено X_{13} , где X_{13} представляет 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.

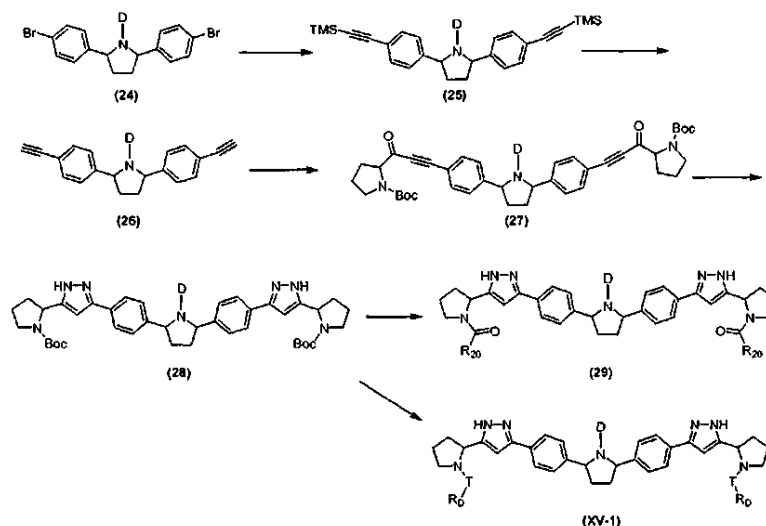
Схема XIV



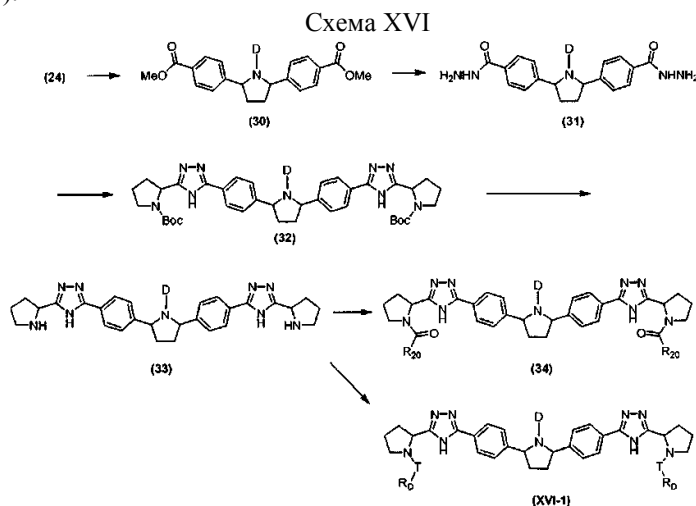
Некоторые соединения по изобретению общей формулы (29), где R_{20} представляет собой $-L_s'-M'-L_s''-R_D$ и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XV. Соединения формулы (24) могут быть преобразованы в соединения формулы (25) (реакция Соногашира (Sonogashira)) путем взаимодействия с триметилсилилацетиленом, палладиевым катализатором (например, бис-(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид), медным катализатором (например, йодид меди(I)), и основания (например, триэтиламин), где аминное 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 н-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).

Схема XV

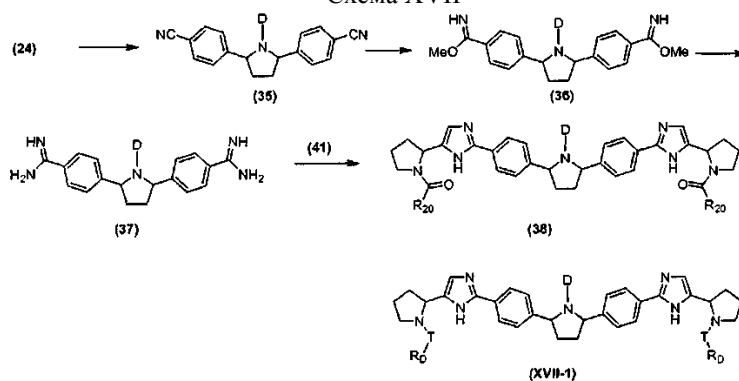


Некоторые соединения по изобретению общей формулы (34), где R₂₀ представляет собой -L_s'-M'-L_s"-R_D и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XVI. Соединения (24) могут быть преобразованы в соединения (30) путем взаимодействия (24) с CO(газ) под давлением (приблизительно 60 фунт/кв.дюйм) в присутствии палладиевого катализатора (например, PdCl₂(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-Бос-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).



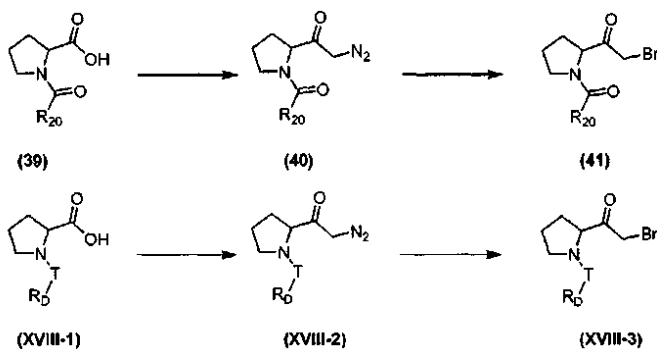
Некоторые соединения по изобретению общей формулы (38), где R₂₀ представляет собой -L_s'-M'-L_s"-R_D и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XVII. Соединения формулы (24) могут быть преобразованы в соединения (35) путем взаимодействия с CuCN в растворителе, 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 NH₃ (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



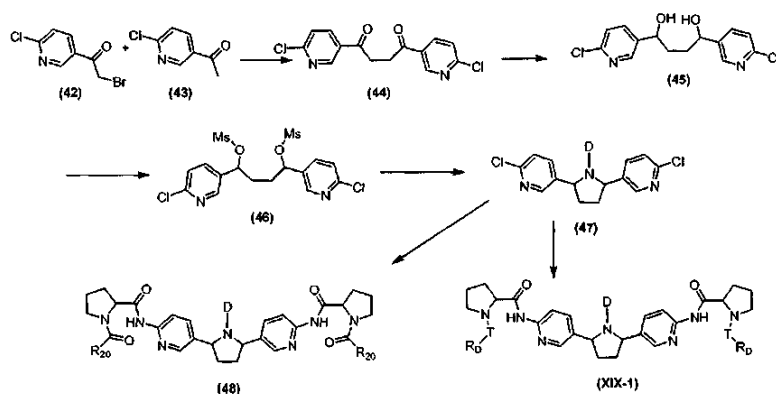
Соединения формулы (41), где R₂₀ представляет собой -L_s'-M'-L_s''-R_D, могут быть получены с использованием способов по схеме XVIII. Соединения (39) могут быть преобразованы в соединения (40) последовательным взаимодействием (39) с изобутилхлорформиатом в ТГФ при температуре 0°C и затем с диазометаном. Соединения (40) могут быть преобразованы в соединения (41) путем взаимодействия с НВг 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 R₂₀ 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).

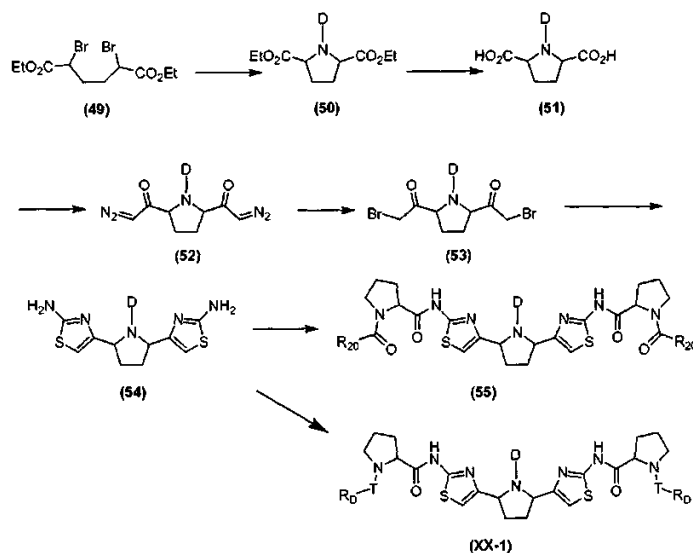
Схема XIX



Некоторые соединения по изобретению общей формулы (55), где R₂₀ 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-NH₂ в растворителе, таком как ТГФ, диоксан или диметоксиэтан, при нагревании при 50-100°C с получением со-

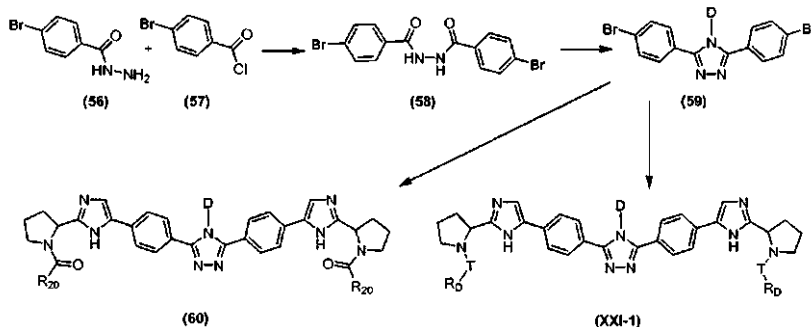
единения (50). Соединения (50) могут быть преобразованы в (51) путем щелочного гидролиза с основанием (например, NaOH, KOH) в спирте (например, метаноле, этаноле) и водной смеси в качестве растворителя. Соединения (51) могут быть преобразованы в (52) путем взаимодействия сначала с оксалилхлоридом и обработкой 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_D такие, как указаны выше, может быть введена в соединения формулы (54) с получением соединений формулы (XX-1).

Схема XX



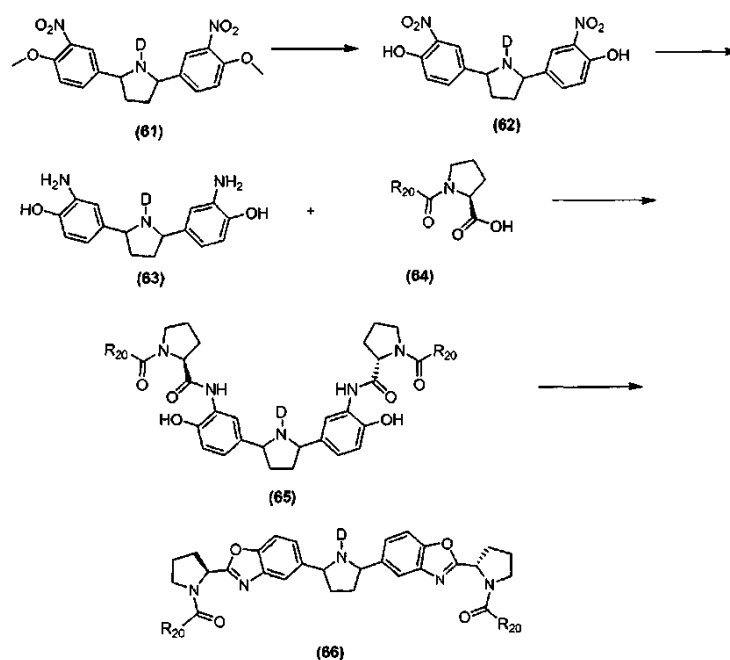
Некоторые соединения по изобретению общей формулы (60), где R₂₀ представляет собой -L_s'-M'-L_s''-R_D и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XXI. Соединение (56) может быть подвергнуто взаимодействию с соединением (57) в пиридине с нагреванием при температуре около 135°C с образованием соединения (58). Соединение (58) может быть преобразовано в соединения (59) путем взаимодействия амина D-NH₂ с POCl₃ 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_D такие, как указаны выше, может быть введена в соединения формулы (59) с получением соединений формулы (XXI-1).

Схема XXI



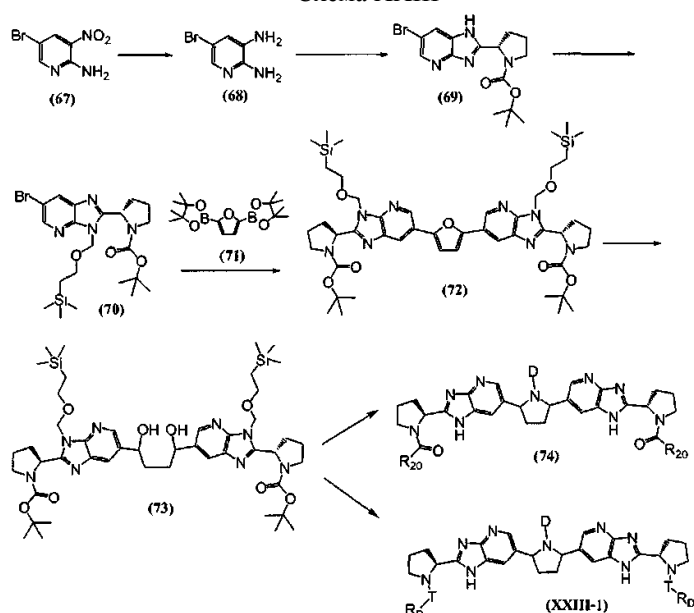
Некоторые соединения по изобретению общей формулы (66), где R₂₀ представляет собой -L_s'-M'-L_s''-R_D и D имеют значения, указанные выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XXII. Соединения общей формулы (61) могут быть подвергнуты взаимодействию с боронтрибромидом в дихлорметане при 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



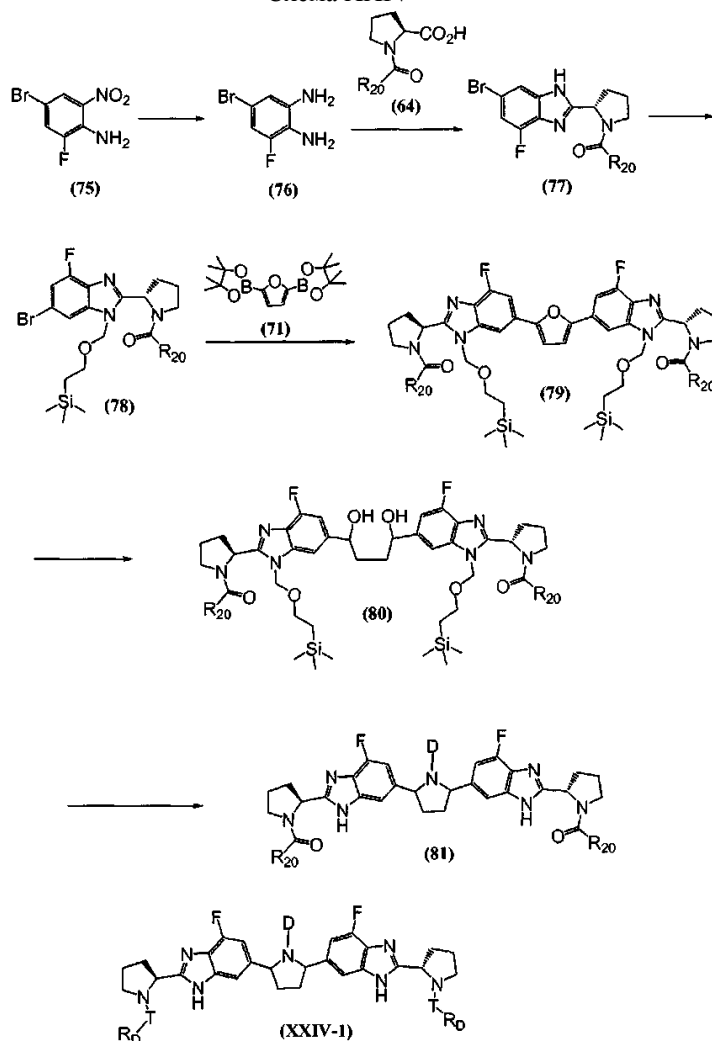
Некоторые соединения по изобретению общей формулы (74), где R₂₀ представляет собой -L_s'-M'-L_s"-R_D и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XXIII. Соединение (67) может быть преобразовано в (68) путем восстановления нитрогруппы с использованием хлорида олова(II) 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 PXPd, 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 триэтиламиноном в дихлорметане при температуре -10°C с последующим добавлением амина (H₂N-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 R₂₀CO₂H с использованием способов пептидной конденсации, описанных выше. Подобным образом функциональная группа T-RD, где T и 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 R_{20} представляет собой $-L_s'-M'-L_s''-RD$ и D такой, как описано выше, могут быть получены в соответствии со способами схемы XXIV. Соединение (75) может быть преобразовано в (76) с использованием $SnCl_2$ 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 $100^\circ C$ 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 (5) или (R) α, α -дифенил-2-пирролидинметанолом, диэтиланилинбораном и триметилбораном. Соединение (80) может быть преобразовано в соединения (81) путем мезилирования с метансульфонилхлоридом и триэтиламином при температуре ниже $0^\circ C$, затем путем взаимодействия с первичным амином H_2N-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-NH₂, в вышеуказанных схемах представлены формулой (84) и могут быть получены в соответствии с общим способом, показанным на схеме XXV, где R_N определен выше (например, галоген, алкил, галогеналкил) и R_M представляет собой -N(R_SR_{S'}) (например, -NEt₂), гетероциклил

(например, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил,  и т.д., где G₃ определен выше,  представляет

собой содержащий азот гетероцикл, замещенный G₃, и  представляет собой содержащий азот мостиковый, бициклический гетероцикл, или -OR_z (например, -О-трет-бутил, -О-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_SR_{S'}-) (например, -NEt₂) или


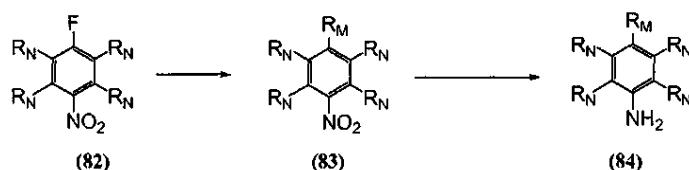
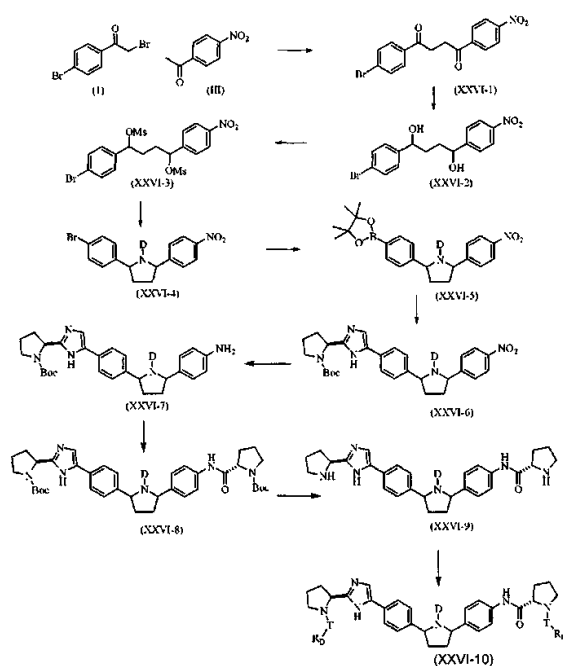
гетероциклил (например, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил,  и т.д.). Фторнитробензолы (82) также могут быть подвергнуты взаимодействию с алкоксидами щелочных металлов (например, трет-бутоксид калия) с получением промежуточных соединений (83), где R_M представляет собой -OR_z (например, -О-трет-бутил, -О-изопропил 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



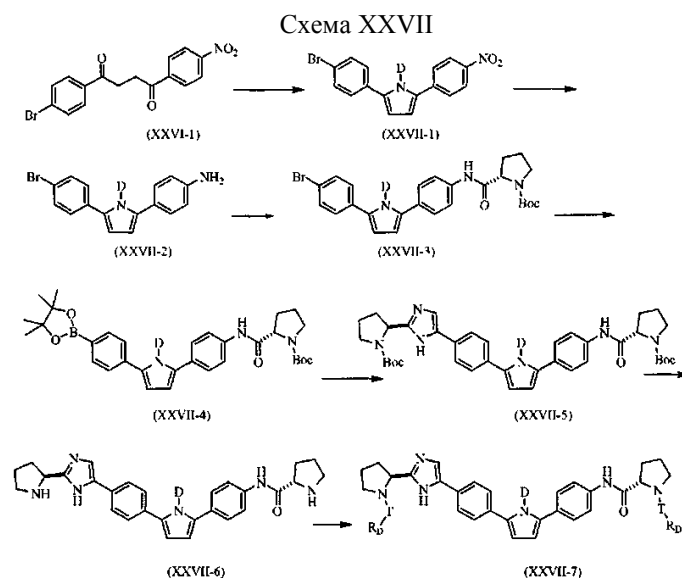
Некоторые соединения по настоящему изобретению (XXVI-10) могут быть получены, как показано в основном на схеме XXVI, где D, T, и R_D имеют значения, указанные выше. Взаимодействие соединений (1) с соединениями (III) с использованием условий, описанных в основном на схеме II для получения соединений (IV), 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 экв.) могут быть восстановлены газообразным водородом (1 атм.) в присутствии PtO₂ (около 0,2 экв.) 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 экв.) с 1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислотой (1,5-3 экв.) и НАТУ (около 1,6 экв.) в присутствии диизопропилэтиламина (3 экв.) 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 экв.) 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 экв.) с 2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислотой (около 2-3 экв.), НАТУ (около 2,5-3,5 экв.) и диизопропилэтиламина (около 10 экв.) в растворителе, таком как ДМСО, может давать продукты (XXVI-10).

Схема XXVI



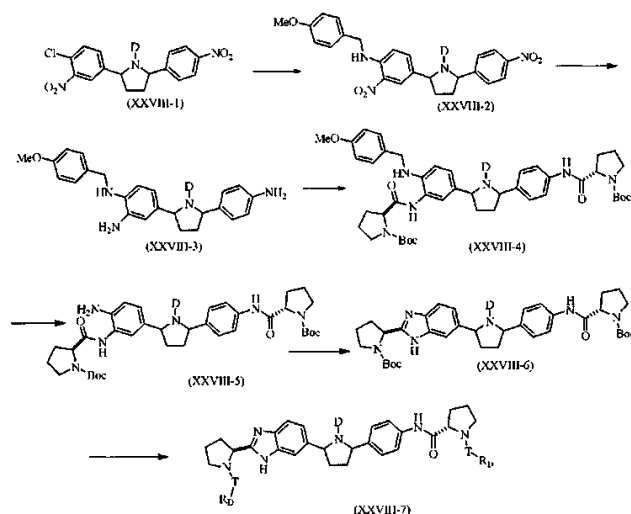
Некоторые соединения по настоящему изобретению (XXVII-7) могут быть получены, как показано в основном на схеме XXVII, где D, T и R_D имеют значения, указанные выше. Соединения (XXVI-1) могут быть преобразованы в соединения (XXVII-1) с использованием, главным образом, условий по схеме XII для преобразования (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 экв.) может быть восстановлен порошком железа (около 6 экв.) и хлоридом аммония (около 3 экв.) 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.



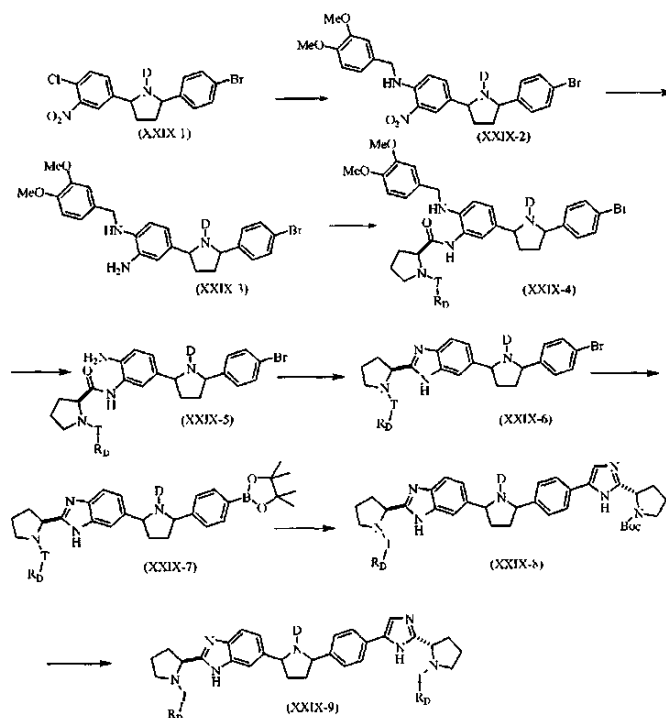
Некоторые соединения по изобретению общей формулы (XXVIII-7), где D, T и R_D имеют значения, указанные выше, могут быть получены в соответствии с последовательностью на схеме XXVIII. Соединения (XXVIII-1) могут быть получены, исходя из 2-бром-1-(4-нитрофенил)этанона, 1-(4-хлор-3-нитрофенил)этанона и амина D-NH₂ 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 экв.) могут быть преобразованы в соединения (XXVIII-2) путем взаимодействия с неразбавленным 4-метоксибензиламином (около 4-6 экв.) 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 экв.) с PtO₂ (около 0,4-0,5 экв.) 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 экв.) с 1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислотой (около 2-3 экв.), НАТУ (около 2-3 экв.) и диизопропилэтиламино (около 3 экв.) в растворителе, таком как ДМСО, при комнатной температуре может давать соединения (XXVIII-4). Соединения (XXVIII-4) (1 экв.) могут быть преобразованы в соединения (XXVIII-5) путем взаимодействия с DDQ (около 1,2 экв.) в смеси растворителей CH₂Cl₂: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



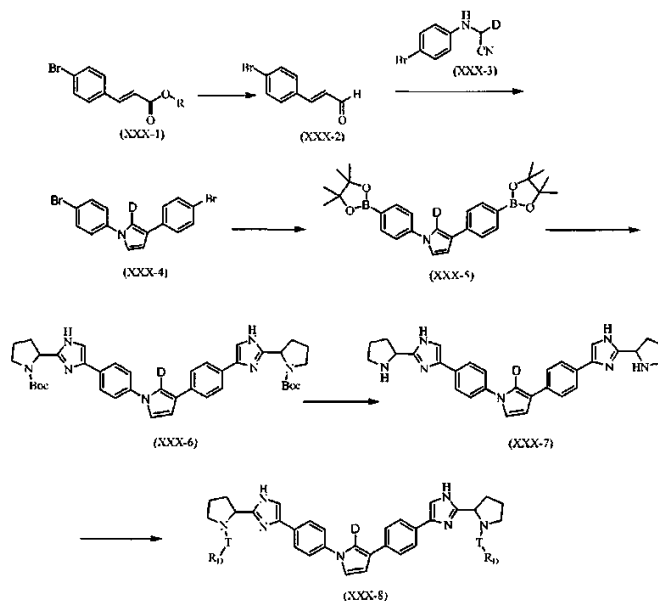
Некоторые соединения по изобретению (XXIX-9), где D, T и R_D имеют значения, указанные выше, могут быть получены в соответствии с последовательностью на схеме XXIX. Соединения (XXIX-1) могут быть получены, исходя из 2-бром-1-(4-бромфенил)этанола, 1-(4-хлор-3-нитрофенил)этанола и амина D-NH₂ в соответствии 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 экв.) могут быть преобразованы в соединения (XXIX-2) путем взаимодействия с неразбавленным 3,4-диметоксибензиламином (около 10 экв.) 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 экв.) с PtO₂ (около 0,1 экв.) 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 экв.) с замещенным пролином, таким как (S)-1-((S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновая кислота (около 1,2-1,5 экв.), HOBt (около 1,2-1,5 экв.), EDAC (около 1,2-1,5 экв.) и N-метилморфолина (около 5-6 экв.), 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 экв.) с PdCl₂(dppf) (около 0,1 экв.), ацетатом калия (около 3-5 экв.) и бис-(пинаколато)дибороном (около 3 экв.) 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 экв.) с промежуточным соединением 1D (около 2 экв.), 1 M карбонатом натрия (около 3 экв.) и PdCl₂(dppf) (около 0,1 экв.) 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



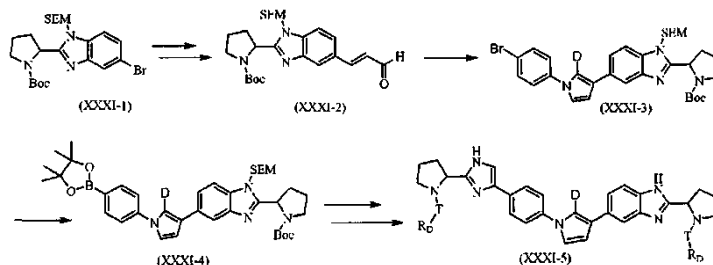
Некоторые соединения по настоящему изобретению (XXX-8) могут быть получены, как показано на схеме XXX. Сложный эфир (XXX-1) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим восстанавливающим агентом, таким как DIBAL-H, в растворителе, таком как ТГФ, дихлорметан или диэтиловый эфир, до соответствующего 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, p. 1427-1430). Атомы брома в пиррольных соединениях (XXX-4) могут быть преобразованы в бис-борановое 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 Pd(dppf)Cl₂ и карбонатом калия в смеси толуола и воды и с нагреванием при температуре около 100°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_D 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



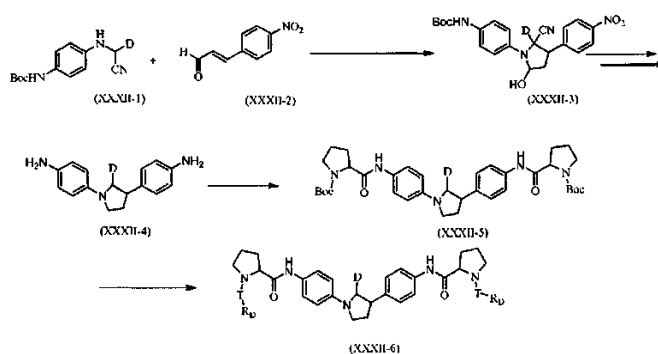
Настоящее изобретение также предусматривает схемы XXXI-XXXIII получения соединения по изобретению. Например, соединения по изобретению (XXXI-5) могут быть получены с использованием последовательности стадий, приведенных в основном на схеме XXXI. Указанная последовательность параллельна указанной на схеме 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



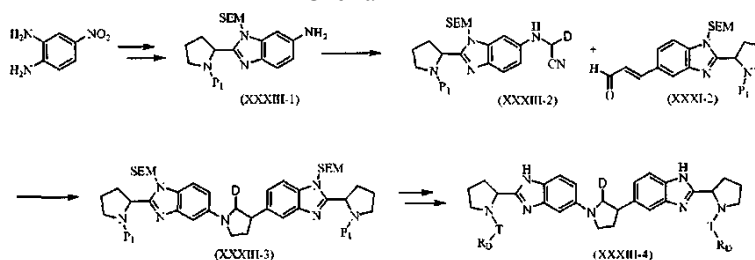
Как описано в Meyer et al. *Synthesis*, 2005, p. 945-956, и Meyer et al. *Synlett*, 2003, p. 1427-1430, замещенные α -аминонитрилы могут быть подвергнуты взаимодействию с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями с получением замещенных гидроксидицианопирролидинов. Аналогичным образом, соединение (XXXII-1) может быть подвергнуто взаимодействию с α,β -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 NaBH_3CN или NaBH_3CN с FeSO_4 , как описано в *Synthesis*, 2005, p. 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 восстановления описаны в данном документе. Вос группа соединений, таких как (XXXII-3), может быть удалена с использованием стандартных условий, таких как $\text{TfOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ или HCl в диоксане. Соединения, такие как (XXXII-4), могут быть подвергнуты взаимодействию с соответствующей N-защитненной 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 T, 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-фенилендиаминa 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, p. 945-956 и Meyer et al. Synlett, 2003, p. 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 аминсоединение подвергнуто взаимодействию с соответствующей кислотой в общеизвестных условиях образования амидной связи с получением соединений (XXXIII-4), где T, R_D и D имеют описанные здесь значения.

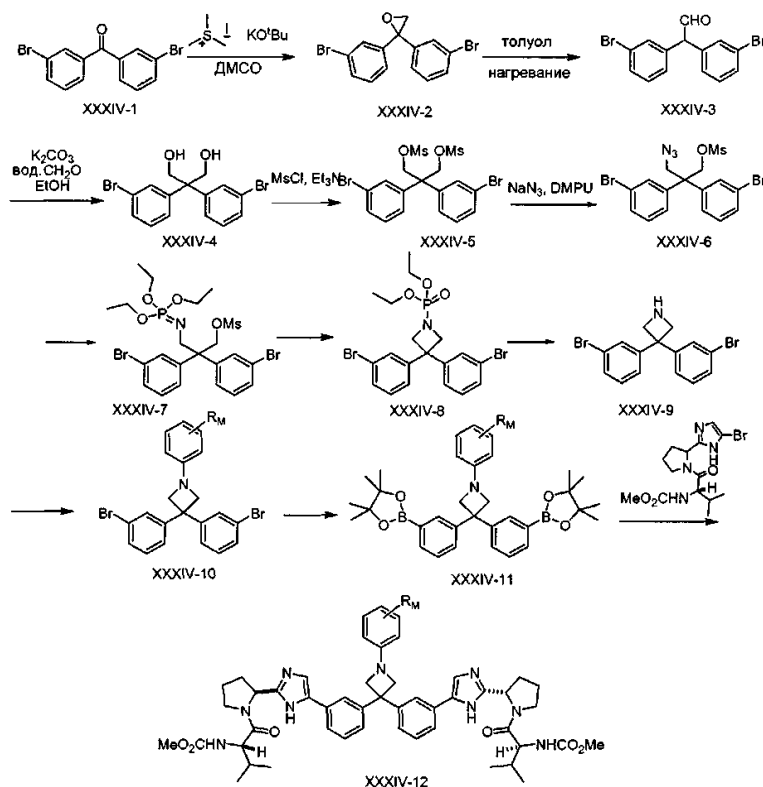
Схема XXXIII



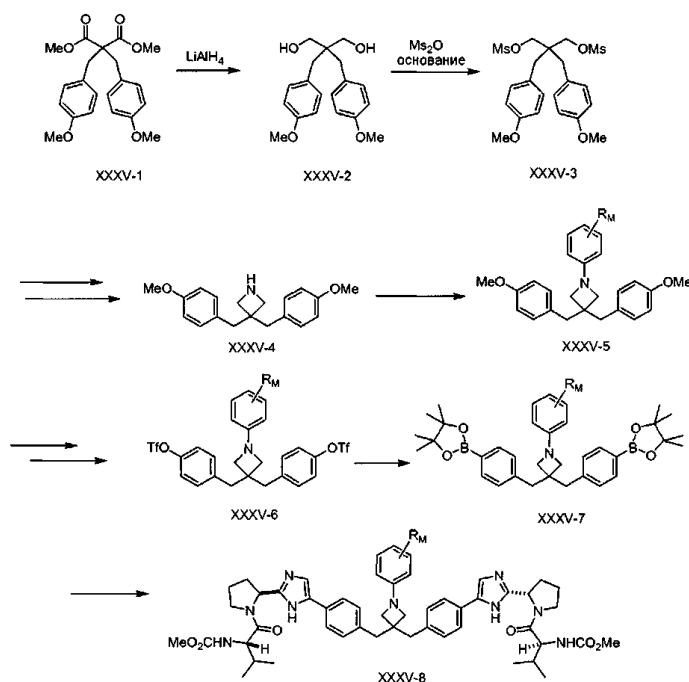
Некоторые соединения по изобретению также могут быть получены с использованием способов, в основном показанных на схеме XXXIV. Кетон XXXIV-1 (ссылка: US20090076076; p19, [0146]) может быть гомологирован в две стадии до альдегида XXXIV-3. На первой стадии кетон может быть подвергнут взаимодействию с диметилсульфонийметиридом в диметилсульфоксиде с получением эпоксида XXXIV-2. Эпоксид может быть подвергнут перегруппировке в альдегид путем обработки кислотой, такой как *p*-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 экв.) в DMPU и нагреванием в области 110°C. Азид может быть преобразован в фосфоримидат XXXIV-7 путем взаимодействия со свежееотогнанным триэтилфосфитом (около 1 экв.) в смеси безводный толуол/тетрагидрофуран при комнатной температуре. Фосфоримидат может быть преобразован в азетидин-фосфонат XXXIV-8 путем нагревания в *o*-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 экв.), Pd₂(dba)₃ (около 0,025 экв.), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (Xantphos; около 0,1 экв.) и трет-бутоксидом натрия (около 1,2 экв.) 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 PdCl₂(dppf) в растворителе, таком как DME, диоксан или ДМСО, при нагревании в области 85°C. Бисборонат может быть преобразован в соединения по изобре-

нию XXXIV-12 путем взаимодействия с соответствующим галогенидом (то есть реакция Сузуки), таким как метил (S)-1-((S)-2-(5-бром-1Н-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 литий-алюминийгидридом. 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 VBr_3) и образования трифлата с Tf_2O . 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.

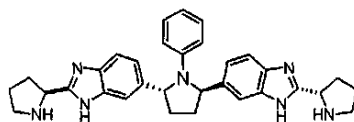


На вышеуказанных схемах (схемы I-XXXV) показаны соединения, в которых ароматическое кольцо (например, фенил) замещено группами с конкретной стереохимией положения (например, пара). Исходное вещество или промежуточное соединение с пара-замещением обеспечивают конечный продукт с пара-замещением по вышеуказанным 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, $-NH_2$ или $-OH$), 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



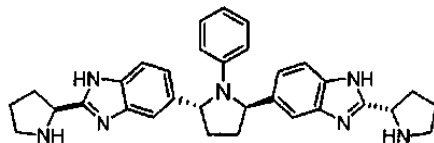
даны следующие названия:

(S)-6,6'-(2R,5R)-1-фенилпирролидин-2,5-диил)-бис-(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол)

(Chemdraw v9);

6,6'-[(2R,5R)-1-фенилпирролидин-2,5-диил]-бис-{2-[(2S)пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол} (ACD Name v12).

Таутомерной структуре

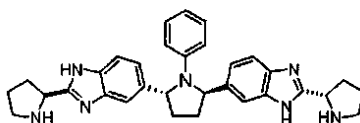


даны следующие названия:

(S)-5,5'-{(2R,5R)-1-фенилпирролидин-2,5-диил}-бис-(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол) (Chemdraw v9);

5,5'-[(2R,5R)-1-фенилпирролидин-2,5-диил]-бис-{2-[(2S)пирролидин-2-ил]-1H-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%-ный 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.

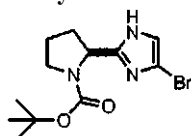
Некоторые соединения по примерам далее могут быть очищены с использованием нормальной фазовой хроматографии на силикагеле, включая традиционную флэш-хроматографию или автоматическую систему очистки (например, Isco Combi-Flash, Analogix Intelliflash), с использованием предварительно набитых силикагелем 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_4OH , ацетон в гексане и метиленхлорид в гексанах.

Ниже приведен синтез промежуточных соединений, а также иллюстративные примеры синтеза аналогов метил {{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]фенил}-5-(6-фтор-2-{(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил}-1H-бензимидазол-5-ил)пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбаматам.

Получение соединения по изобретению, а именно метил {{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]фенил}-5-(6-фтор-2-{(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил}-1H-бензимидазол-5-ил)пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамата, приведено в примере 3.52.

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°C . До-

бавляли 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 реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин. 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 мин. Реакцию гасили 10%-ный (мас./об.) водной лимонной кислотой (30 мл). Смесь распределяли в делительной воронке между Et₂O (550 мл) и 10%-ный (мас./об.) водной лимонной кислотой. Слои разделяли, и органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением масла желтого цвета (9,4 г), которое непосредственно использовали в следующей реакции.

Промежуточное соединение 1В. (S)-трет-Бутил 2-(1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

Продукт промежуточного соединения 1А (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 мин. 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 (Na₂SO₄) 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.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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 1С. (S)-трет-Бутил 2-(4,5-дибром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

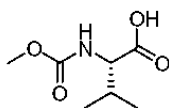
N-Бромсукцинимид (108 ммоль) добавляли в холодный (0°C) раствор продукта промежуточного соединения 1В (12,05 г, 50,8 ммоль) в дихлорметане (200 мл). Смесь перемешивали на ледяной бане в течение 2 ч и затем концентрировали, растворяли в этилацетате (250 мл), промывали водой (3×150 мл) и насыщенным соевым раствором (1×100 мл), сушили (MgSO₄) 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%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 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 1С (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 ч. 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 Na₂SO₄, 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).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 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)⁺.

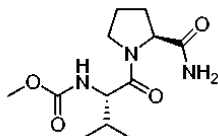


Промежуточное соединение 2. (S)-2-(Метоксикарбониламино)-3-метилбутановая кислота.

К (S)-2-амино-3-метилбутановой кислоте (57 г, 487 ммоль), растворенной в диоксане (277 мл), добавляли 2н. водный раствор гидроксида натрия (803 мл, 1606 ммоль) и далее добавляли по каплям метилхлорформиат (75 мл, 973 ммоль) в течение 1 ч, что вызывало разогрев раствора. После добавления, смесь нагревали при температуре 60°C в течение 22 ч, затем охлаждали и экстрагировали дихлорметаном (400 мл). Полученный водный слой охлаждали на ледяной бане, и затем по каплям добавляли 12н. соля-

ную кислоту до установления pH равным 2. Полученную смесь перемешивали при температуре 0°С в течение 2 ч, 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.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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.

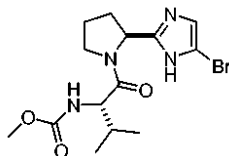
Промежуточное соединение 3А. Гидрохлоридная соль (S)-пирролидин-2-карбоксамид.

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 ч. 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 1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (27,6 г, 180 ммоль), гидрохлорид N¹-((этилимино) метил-лен)-N³,N³-диметилпропан-1,3-диамина (34,6 г, 180 ммоль) и 4-метилморфолин (63,5 мл, 57,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (960 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученный раствор затем концентрировали с получением остатка, затем добавляли воду и раствор экстрагировали 25%-ным изопропанолом в растворе хлороформа (2×2000 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, и затем органический экстракт сушили над MgSO₄, 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.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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.

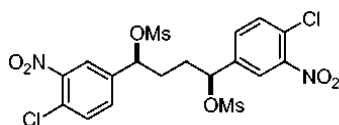
Промежуточное соединение 4А. Гидрохлорид (S)-5-бром-2-(пирролидин-2-ил)-1H-имидазола.

Смесь промежуточного соединения 1D (5,0 г, 15,8 ммоль) в смеси 4 М 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 4В. Метил (S)-1-((S)-2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат.

Смесь промежуточного соединения 4А (3,99 г, 15,8 ммоль), промежуточного соединения 2 (2,77 г, 15,8 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимида (3,63 г, 19,0 ммоль), гидрата 1-гидроксibenзотриазола (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 H₂O и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Органический слой промывали H₂O и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией (силикагелем, 75% EtOAc в гексанах) дала 5,2 г (88%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁺.



Промежуточное соединение 5. (1S,4S)-1,4-бис-(4-Хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диол диметансульфонат.

Промежуточное соединение 5А. 2-Бром-1-(4-хлор-3-нитрофенил)этанол.

Способ А.

В колбу, снабженную магнитной мешалкой, и в атмосфере N_2 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 минного 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_2O и 10% водный $NaHCO_3$ и смесь промывали EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические слои затем промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), 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)этанол (9,81 г, 70%) в виде твердого продукта не совсем белого цвета.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) 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)этанол (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 мин с получением раствора темно-красного цвета. Смесь перемешивали в течение 1 ч 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)этанол в виде желтых игл.

Промежуточное соединение 5В. 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 ч. После этого промежуточное соединение 5А (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 ч. Реакционную смесь затем гасили 5%-ный 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 мин. Твердое вещество затем собирали и сушили в течение ночи в вакуумной печи с получением 16,6 г (78%) указанного в заголовке соединения.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 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 5С. (1S,4S)-1,4-бис-(4-Хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диол.

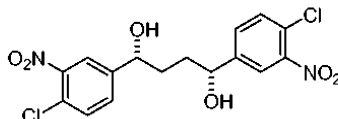
В 70 мл ТГФ растворяли (R)-(+)- α, α -дифенил-2-пирролидинметанол (1,08 г, 4,28 ммоль) при температуре окружающей среды в сухой колбе в атмосфере азота и добавляли по каплям триметилборат (650 мкл, 5,54 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. Раствор охлаждали на охлаждающей бане до температуры $\sim 10^\circ C$ и добавляли по каплям N, N-диэтиланилин боран (9,18 мл, 51,6 ммоль) с небольшим выделением пузырьков. Спустя 15 мин указанный раствор переносили в капельную воронку и добавляли по каплям к 1,4-бис-(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диону (промежуточное соединение 5В) (10,0 г, 25,2 ммоль), суспендированному в 200 мл ТГФ, и охлаждали до температуры $\sim 10^\circ C$. Наблюдалось образование пузырьков. После добавления смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. 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 мин. Смесь фильтровали, чтобы избавиться от следов нерастворимого непрореагировавшего исходного вещества. Фильтрат концентрировали, выливали в 1 M 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).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 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. (1S,4S)-1,4-бис-(4-Хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диил диметансульфонат.

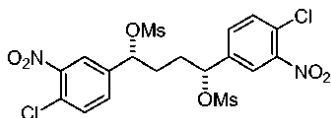
В 1-литровую круглодонную колбу, содержащую промежуточное соединение 5C (20,0 г, 49,9 ммоль), добавляли 310 мл дихлорметана при перемешивании и охлаждении на ледяной бане. Во взвесь добавляли триэтиламин (20,84 мл, 150 ммоль) и после 10 мин перемешивания на ледяной бане в реакционную смесь добавляли 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 ч. В реакционную смесь добавляли воду (400 мл) при энергичном перемешивании в течение 20 мин. 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%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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).



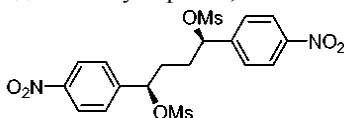
Промежуточное соединение 5.1. (1R,4R)-1,4-бис-(4-Хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диол.

(1R,4R)-1,4-бис-(4-Хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диол может быть получен с использованием (S)-(-)-α,α-дифенил-2-пирролидинметанола и способом промежуточного соединения 5C.



Промежуточное соединение 5.2. (1R,4R)-1,4-бис-(4-Хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диил диметансульфонат.

(1R,4R)-1,4-бис-(4-Хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диол может быть преобразован в (1R,4R)-1,4-бис-(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диил диметансульфонат, как описано в промежуточном соединении 5D.



Промежуточное соединение 6 (1R,4R)-1,4-бис-(4-нитрофенил)бутан-1,4-диил диметансульфонат.

Промежуточное соединение 6A. 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 мин 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 Na₂SO₄, 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%-ный выход).

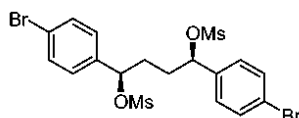
Промежуточное соединение 6B. (1R,4R)-1,4-бис-(4-Нитрофенил)бутан-1,4-диол.

К (S)-(-)-α,α-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 ч. Раствор охлаждали до температуры 16-19°C, и с помощью шприца в течение 3-5 мин добавляли по каплям N, N-диэтиланилин боран (21,45 г, 132 ммоль) (осторожно: сильное выделение H₂), поддерживая внутреннюю температуру равной 16-19°C. Через 15 мин выделение H₂ прекращалось. В отдельный сосуд помещали продукт примера 6A (22,04 г, 95 мас.% 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 мин. 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 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры 5°C и добавляли по каплям метанол (16,7 г, 521 ммоль) в течение 5-10 мин, поддерживая внутреннюю температуру <20°C (внимание: сильное выделение H₂). После прекращения разогревания (приблизительно 10 мин), температуру устанавливали равной 23°C, и реакционную смесь перемешивали до полного растворения твердых продуктов. Добавляли этилацетат (300 мл) и 1 М HCl (120 мл), и фазы разделяли. Органическую фазу затем промывали последовательно 1 М HCl (2×120 мл), H₂O (65 мл) и 10% водным NaCl (65 мл). Органическую

фракцию сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. В процессе концентрирования происходила кристаллизация продукта. Взвесь нагревали до температуры $50^\circ C$, и в течение 15 мин добавляли гептан (250 мл). Взвесь затем оставляли перемешиваться при температуре $23^\circ C$ в течение 30 мин и фильтровали. Влажный слой на фильтре промывали смесью 3:1 гептан:этилацетат (75 мл), и кристаллические твердые вещества оранжевого цвета сушили при температуре $45^\circ C$ в течение 24 ч с получением указанного в заголовке соединения (15,35 г, 99,3% эи, 61%-ный выход), которое было загрязнено 11% мезо-изомера (в сравнении с dl изомером).

Промежуточное соединение 6С. (1R,4R)-1,4-бис-(4-Нитрофенил)бутан-1,4-диил диметансульфонат.

Продукт промежуточного соединения 6В (5,01 г, 13,39 ммоль) объединяли с 2-метилтетрагидрофураном (70 мл) и охлаждали до температуры $-5^\circ C$, и в течение 30 с 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 мин, поддерживая внутреннюю температуру между $-15^\circ C$ и $-25^\circ C$. После перемешивания в течение 5 мин при температуре $-15^\circ C$ охлаждающую баню отставляли и реакционной смеси давали медленно нагреться до температуры $23^\circ C$ и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции мутную взвесь использовали без очистки или выделения.



Промежуточное соединение 7. ((1R,4R)-1,4-бис-(4-Бромфенил)бутан-1,4-диил диметансульфонат.

Промежуточное соединение 7А. 1,4-бис-(4-Бромфенил)бутан-1,4-дион.

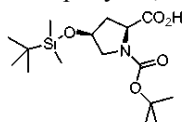
К раствору хлорида цинка(II) (19,62 г, 144 ммоль) в бензоле (108 мл) добавляли диэтиламин (11,16 мл, 108 ммоль) и 2-метилпропан-2-ол (10,32 мл, 108 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Одной порцией добавляли 2-бром-1-(4-бромфенил)этанол (20,0 г, 72 ммоль) и 1-(4-бромфенил)этанол (21,48 г, 108 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи (18 ч). Реакционную смесь гасили 5%-ный H_2SO_4 (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%-ный выход).

Промежуточное соединение 7В. (1R,4R)-1,4-бис-(4-Бромфенил)бутан-1,4-диол.

К (S)-(-)- α,α -дифенил-2-пирролидинметанолу (3,81 г, 15,04 ммоль) добавляли ТГФ (140 мл) при температуре $23^\circ C$. Тонкую взвесь обрабатывали триметилборатом (2,189 мл, 19,63 ммоль) с образованием прозрачного раствора. После перемешивания в течение 1,5 ч раствор охлаждали до температуры $10-15^\circ C$, и в течение 5-10 мин с помощью шприца добавляли N,N-диэтиланилинборан (33,1 мл, 186 ммоль). Наблюдались небольшое разогревание и выделение H_2 . В отдельный сосуд помещали промежуточное соединение 7А (35,045 г, 88 ммоль), затем ТГФ (140 мл) с образованием взвеси. Взвесь охлаждали до температуры $10^\circ C$. Охлажденный борановый раствор переносили с помощью канюли во взвесь диона приблизительно в течение 5 мин, поддерживая внутреннюю температуру $<25^\circ C$. После того как перенесение было полностью проведено, взвесь выдерживали при температуре $15^\circ C$ в течение 5 мин, и затем температуру поддерживали при $23^\circ C$ в течение 3 ч. После завершения реакции раствор охлаждали до температуры $5^\circ C$, и медленно добавляли метанол (31,6 мл, 780 ммоль), поддерживая температуру $<20^\circ C$ (внимание: энергичное выделение водорода). Мутный раствор перемешивали еще 1 час с целью обеспечения полноты гашения. Мутный раствор разбавляли EtOAc (500 мл) и 1 M HCl (220 мл). Фазы разделяли и органическую фазу промывали последовательно 1 M HCl (2×220 мл), H_2O (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%-ный выход выделенного).

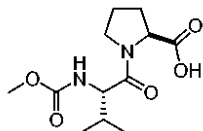
Промежуточное соединение 7С. (1R,4R)-1,4-бис-(4-Бромфенил)бутан-1,4-диил диметансульфонат.

К промежуточному соединению 7В (0,60 г, 1,500 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (15 мл) при температуре $0^\circ C$ добавляли Et_3N (0,627 мл, 4,50 ммоль), и полученную смесь перемешивали при температуре $0^\circ C$ в течение 10 мин до получения гомогенного раствора. К охлажденному раствору добавляли по каплям метансульфонил хлорид (0,292 мл, 3,75 ммоль), и полученную смесь перемешивали при температуре $0^\circ C$ в течение 1,5 ч 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. (2S,4S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пирролидин-2-карбоновая кислота.

(2S,4S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-гидрокси-пирролидин-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 ч, 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 НОВт (138 г, 899 ммоль) и ДМФ (1500 мл) помещали в колбу. Смесь перемешивали в течение 15 мин с получением прозрачного раствора. Добавляли гидрохлорид EDC (172 г, 899 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Смесь охлаждали до температуры 13°C и добавляли гидрохлорид бензилового эфира (L)-пролина (207 г, 856 ммоль). Затем добавляли триэтиламин (109 г, 1079 ммоль) в течение 30 мин. Полученную суспензию смешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры 15°C и добавляли 1500 мл 6,7% NaHCO₃ в течение 1,5 ч, с последующим добавлением 1200 мл воды в течение 60 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем фильтровали и промывали смесью вода/ДМФ (1:2, 250 мл) и затем водой (1500 мл). Влажный слой на фильтре сушили при температуре 55°C в течение 24 ч 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 фунт/кв.дюйм) с последующей продувкой водородом (6×30 фунт/кв.дюйм). В реакторе создавали давление водорода в 30 фунт/кв.дюйм и встряхивали при комнатной температуре в течение приблизительно 15 ч. 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 ч, добавляли по каплям еще гептан (240 мл), взвесь перемешивали в течение приблизительно 1 ч, 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 мин. Смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Смесь гасили путем добавления воды, и органический слой экстрагировали водой (2×). Сушка (Na₂SO₄) 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.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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 10В. 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 1.2А) (1,16 г, 6,07 ммоль) в этаноле (30 мл) обрабатывали 10%-ным палладием-на-углероде (300 мг) с последующим гидрированием при давлении в одну атмосферу в течение 18 ч. Смесь фильтровали через диатомовую землю и концентрировали до около одной четверти объема и обрабатывали, используя раствор хлористого водорода в диоксане (4н., 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 ч, эти способы давали указанное в заголовке соединение (1,13 г, 81%) в виде твердого вещества светло-серого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 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+NH₄).

Промежуточное соединение 11А. 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 мин (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% NaHCO₃, насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 10,5 ммоль, 100%).

Промежуточное соединение 11В. 4-Бром-5-фтор-2-нитроанилин.

К N-(4-бром-5-фтор-2-нитрофенил)-2,2,2-трифторацетамиду (3,5 г, 10,5 ммоль) добавляли CH₃OH (30 мл), затем 1,0 М K₂CO₃ (10,5 мл, 10,5 ммоль), и раствор перемешивали в течение 30 мин (Charifson, P.S.; et al. J. Med. Chem. 2008, 51, 5243-5263). Раствор разбавляли H₂O и перемешивали в течение 1 ч. 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 H₂O (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 ч. 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 H₂O, насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), 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 ч. 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%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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 ч. 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 соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке на силикагеле, используя градиентный растворитель 0-50% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке соединения (3,32 г, 79%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 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 13А. N-(3-бром-2-метил-6-нитрофенил)-2,2,2-трифторацетамид.

К раствору 3-бром-2-метиланилина (1,0 г, 5,37 ммоль) в CH₂Cl₂ (4,0 мл) при температуре 0°C добавляли трифторуксусный ангидрид (2,0 мл, 14,2 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин 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 CH₂Cl₂ (2×). Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывали, и сырой продукт очищали путем кристаллизации из водного EtOH с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 74%).

Промежуточное соединение 13В. 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 CH₃OH (30 мл) обрабатывали карбонатом калия (1,099 г, 7,95 ммоль), и смесь перемешивали при температуре 50°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду, добавляли 1н. водн. HCl для установления pH 6, и смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄ и осушитель 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 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду, и добавляли 1 н водный NaOH для установления pH>7. Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (2×), и объединенные экстракты сушили

над Na_2SO_4 . 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_2O (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 ч. 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_2O и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , 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 7H NH_3 в CH_3OH (10 мл, 70 ммоль). Пробирку запаивали, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Раствор разбавляли H_2O , экстрагировали CH_2Cl_2 и объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , 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 мин и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Раствор разбавляли EtOAc, промывали H_2O и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, 97%).

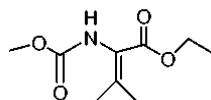
Промежуточное соединение 15С. 4-Бром-3-фторбензол-1,2-диамин.

К раствору 4-бром-3-фтор-2-нитроанилина (3,0 г, 12,8 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли EtOH (30 мл) и H_2O (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 ч. 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-фтор-1-нитробензол.

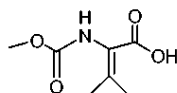
4-Циклопропил-2-фтор-1-нитробензол (полученный, как описано в общем способе 1.2С) (2,2 г, 12,14 ммоль) растворяли в 7 мл смеси этанол:ТГФ:вода 3:3:1 (об./об.). К смеси добавляли хлорид аммония (1,02 г, 19,07 ммоль), затем порошок железа (3,50 г, 62,7 ммоль). Полученную смесь нагревали на масляной бане при 90°C в атмосфере азота при быстром перемешивании в течение 1 ч. 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



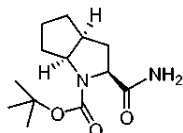
Промежуточное соединение 17А. Этил 2-(метоксикарбониламино)-3-метилбут-2-еноат.

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 ч 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%).

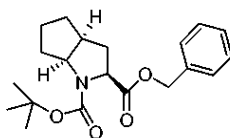


Промежуточное соединение 17В. 2-(Метоксикарбониламино)-3-метилбут-2-еновая кислота.

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 1н. 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 (MgSO₄) 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.

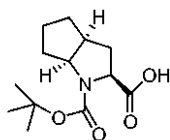


Промежуточное соединение 18. (2S,3aS,6aS)-трет-Бутил 2-карбамоилгексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат



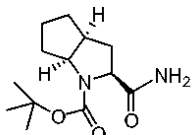
Промежуточное соединение 18А. (2S,3aS,6aS)-2-Бензил 1-трет-бутил гексагидроциклопента[b]пиррол-1,2(2H)-дикарбоксилат.

В суспензию гидрохлорида (2S,3aS,6aS)-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 (MgSO₄) 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. (2S,3aS,6aS)-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. (2S,3aS,6aS)-трет-Бутил 2-карбамоилгексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-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°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 20 мин. Затем вводили газообразный аммиак путем барботирования в смесь в течение 2 мин с дополнительным охлаждением. После окончания добавления реакционной смеси давали нагреться до температуры ледяной бани в течение 1,5 ч и затем нагревали до комнатной температуры. Через 15 мин выдерживания при комнатной температуре смесь выливали в насыщенный солевой раствор (450 мл) и экстрагировали дихлорметаном (6×50 мл). Объединенные экстракты сушили (MgSO₄) 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)-1H-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)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

В раствор (S)-трет-бутил 2-(5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-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 мин для удаления кислорода и затем смесь нагревали при температуре 60°C в течение 2 ч. 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)⁺.

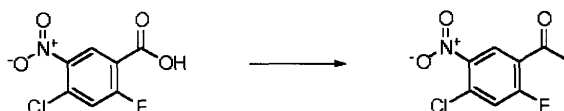
Промежуточное соединение 19B. (S,E)-трет-Бутил 2-(5-(3-гидроксипроп-1-енил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

Промежуточное соединение 19A (2,56 г, 4,97 ммоль) растворяли в ТГФ (17 мл) и смесь охлаждали до температуры -7 8°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 1н. 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)⁺.

Промежуточное соединение 19C. (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 19B (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.

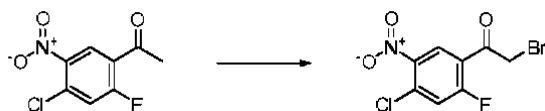
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,82 (д, J=15,8 Гц, 1H), 7,70 (м, 2H), 6,87 (дд, J=15,8, 7,8 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,14 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,42 (м, 1H), 2,40 (м, 5H), 1,30 (с, 4H), 0,95 (с, 5H), 0,80 (м, 2H), -0,10 (с, 9H); MS (ESI) m/z 472 (M+H)⁺.



Промежуточное соединение 20A. 1-(4-Хлор-2-фтор-5-нитрофенил)этанон.

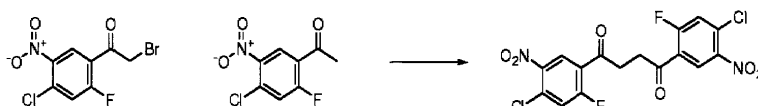
К раствору 4-хлор-2-фтор-5-нитробензойной кислоты (16,0 г, 72,9 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (400 мл) добавляли оксалил хлорид (9,57 мл, 109 ммоль) и ДМФ (2 капли), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до прекращения выделения газа. Смесь концентрировали и сушили в вакууме. В отдельной высушенной при нагревании реакционной колбе к смеси ZnBr₂ (24,6 г, 109 ммоль) в безводном ТГФ (300 мл) при температуре -78°C добавляли по каплям раствор CH₃MgBr (29,1 мл, 3,0 М в Et₂O, 87 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 15 мин, и затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Смесь охлаждали до температуры -78°C и добавляли по каплям раствор хлорангидрида кислоты в безводном ТГФ (100 мл), затем Pd(PPh₃)₄ (1,68 г, 1,46 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться при температуре -78°C в течение 10 мин, и затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение еще 16 ч. Смесь гасили добавлением водн. 1 М HCl, разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×300 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (силикагелем, 5% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (11,79 г, 74%).

Промежуточное соединение 20A также может быть получено путем взаимодействия промежуточного соединения хлорангидрида кислоты с диметилмалонатом, MgCl₂ и триэтиламином в метилхлориде, с последующим кислотным гидролизом и декарбоксилированием.



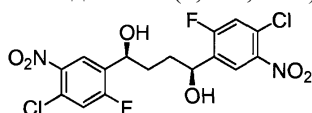
Промежуточное соединение 20В. 2-Бром-1-(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)этанон.

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 ч 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%).



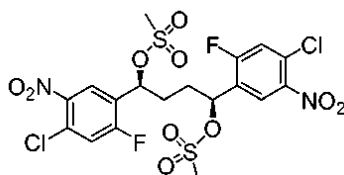
Промежуточное соединение 20С. 1,4-бис-(4-Хлор-2-фтор-5-нитрофенил)бутан-1,4-дион.

Промежуточное соединение 20А (4,92 г, 22,62 ммоль) и промежуточное соединение 20В (4,47 г, 15,08 ммоль) подвергали обработке с использованием способа, описанного в промежуточном соединении 5В, с получением указанного в заголовке соединения (4,74 г, 73%).



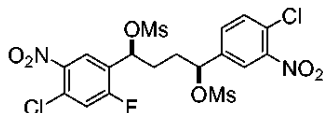
Промежуточное соединение 20D. (1S,4S)-1,4-бис-(4-Хлор-2-фтор-5-нитрофенил)бутан-1,4-диол.

Продукт промежуточного соединения 20С (1,0 г, 2,309 ммоль) подвергали обработке с использованием способа, описанного в промежуточном соединении 5С, 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 5С.



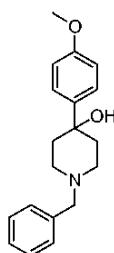
Промежуточное соединение 20Е. (1S,4S)-1,4-бис-(4-Хлор-2-фтор-5-нитрофенил)бутан-1,4-диил диметансульфонат.

К раствору промежуточного соединения 20D (0,95 г, 2,17 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (20 мл) при температуре 0°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 мин, и затем концентрировали в вакууме. Добавляли гексаны, и полученные твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали H_2O и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,29 г, 100%).



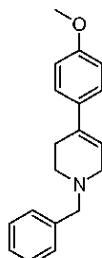
Промежуточное соединение 21. (1S,4S)-1-(4-Хлор-2-фтор-5-нитрофенил)-4-(4-хлор-3-нитрофенил)бутан-1,4-диил диметансульфонат.

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 способом получения промежуточного соединения 20Е.



Промежуточное соединение 22А. 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 мин) с помощью канюли добавляли бромид (4-метоксифенил)магния (0,5 М в ТГФ, 90 мл, 45,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным NH₄Cl, затем разбавляли эфиром. Органическую фракцию промывали насыщенным водным NH₄Cl (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)⁺.



Промежуточное соединение 22В. 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 6 М HCl (100 мл, водный) и реакционную смесь нагревали при сильном кипении с обратным холодильником (110°C). Спустя 2 ч, реакция не была завершена. Нагревание повторяли и реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 2 дней. Реакция продолжалась, но не завершалась, поэтому нагревали при температуре 110°C. Спустя 1 ч, 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.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 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)⁺.

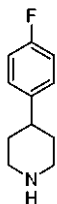


Промежуточное соединение 22С. 4-(4-Метоксифенил)пиперидин.

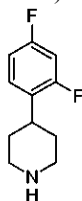
Продукт промежуточного соединения 22В (6,2 г) в трифторэтанол (60 мл) добавляли к 20% Pd(OH)2-C, влажному, (1,240 г, 8,83 ммоль) в 2 50-миллилитровом сосуде для работы под давлением из нержавеющей ткани. Смесь встряхивали при давлении водорода 30 фунт/кв.дюйм при температуре 50°C в течение 23 ч. Смесь фильтровали через мембрану PTFE, концентрировали и сушили в вакууме с получением 4,33 г желаемого продукта в виде HCl соли. (HCl соль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 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)⁺.

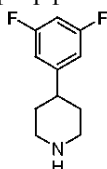
Промежуточные соединения 23-25 могут быть получены с использованием метода, используемого при получении промежуточного соединения 22С



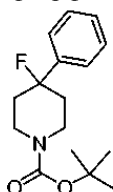
Промежуточное соединение 23. 4-(4-Фторфенил)пиперидин



Промежуточное соединение 24. 4-(2,4-Дифторфенил)пиперидин



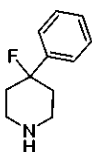
Промежуточное соединение 25. 4-(3,5-Дифторфенил)пиперидин



Промежуточное соединение 26А. трет-Бутил 4-фтор-4-фенилпиперидин-1-карбоксилат.

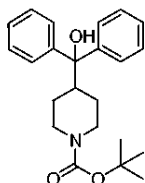
Раствор трифторида диэтиламиносеры (4 мл, 32,7 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли к холодному (-78°C; баня сухой лед/ацетон) раствору трет-бутил 4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбоксилата (8,05 г, 29,0 ммоль) в дихлорметане (100 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение ~1 ч. Реакционную смесь оставляли с бани и нагревали до температуры окружающей среды, затем перемешивали еще 30 мин. Реакцию гасили с помощью насыщенного водного NaHCO₃ (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 мин. Эту стадию гасили насыщенным водным NaHCO₃ (100 мл) и насыщенным соевым раствором (1×100 мл), сушили (MgSO₄), 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.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 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 (M+H⁺, 60%), 297 (M+NH₄⁺, 100%).



Промежуточное соединение 26В. 4-Фтор-4-фенилпиперидин.

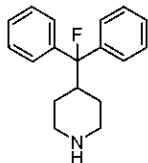
Хлористо-водородную кислоту (4 М в диоксане, 20 мл, 80 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 4-фтор-4-фенилпиперидин-1-карбоксилата (8,27 г, 29,6 ммоль) в диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали до масла. Добавляли 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 ч с получением 5,56 г (87%) указанного в заголовке продукта. MS (DCI) m/z 180 (M+H)⁺.



Промежуточное соединение 27А. трет-Бутил 4-(гидроксиdifенилметил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор ди-трет-бутилдикarbonата (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 три-

этиламин (5,1 мл, 36,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и затем промывали насыщенным водным NaHCO_3 (2×), водой (1×) и насыщенным соевым раствором (1×), сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением 11,63 г (105%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z 367 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 366 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

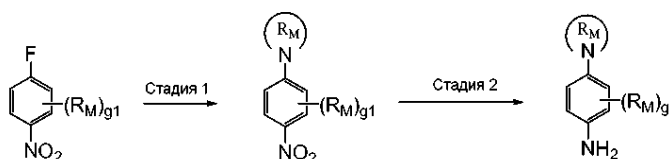


Промежуточное соединение 27В. 4-(Фтордифенилметил)пиперидин.

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из трет-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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 $\begin{matrix} \text{R}_M \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$, где $\begin{matrix} \text{R}_M \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$ представляет собой аминогруппы, которые могут быть представлены в R_M 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 $\begin{matrix} \text{R}_M \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$ 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 мин 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 ч и распределяли между EtOAc и водой. EtOAc слой промывали 2× по 50 мл, каждый раз, водой и насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (4,53 г, 95%-ный 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 ч при энергичном перемешивании, охлаждали, фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта желтого цвета (3,93 г, 96%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Иллюстрация общего способа 1.

Общий способ 1В.

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 ч. Охлажденный раствор концентрировали в вакууме и остаток распределяли между CH₂Cl₂ и 1 М NaOH. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (9,52 г, 78%). MS (ESI) m/z 194 (M+H)⁺.

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 ч при давлении газообразного H₂, равном 30 фунт/кв.дюйм. Раствор фильтровали через нейлоновую мембрану, промывали CH₃OH и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (7,78 г, 97%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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)⁺.

Иллюстрация общего способа 1, стадия 2.

Общий способ 1С. 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 ч при давлении 30 фунт/кв.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 ч. 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)⁺.

Иллюстрация общего способа 1, стадия 1.

Общий способ 1Е. 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 мин. Анализ ТСХ (SiO₂, 5% EtOAc/гексаны) показывал завершение реакции. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), перемешивали в течение 5 мин и фильтровали в вакууме в воронке Бюхнера. Собранные твердые вещества желтого цвета промывали водой (2×10 мл) и Et₂O (5 мл) и твердое вещество светло-желтого цвета сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,712 г, 6,06 ммоль, 86%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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)⁺.

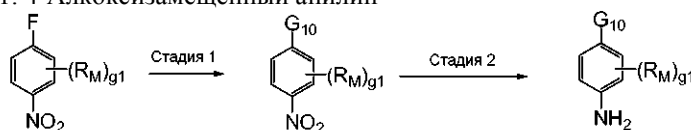
Следующие амины могут быть получены с использованием методов, показанных в вышеприведенном общем способе 1:

- 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-((3*aR*,7*aS*)-1*H*-изоиндол-

- 2 (3*H*, 3*aH*, 4*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7*aH*) -ил) анилин;
*N*¹-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- ((2*R*, 6*S*) -2, 6-диметилпиперидин-1-ил) -3, 5-дифторанилин;
 2, 3, 5-трифтор-4- (пиперидин-1-ил) анилин;
 4- ((1*R*, 5*S*) -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-дигидропиридин-1 (2*H*) -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- ((2*S*, 6*R*) -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 $70^\circ C$ в течение 2 ч. 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%-ный 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 $90^\circ C$ в течение 1 ч, 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_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,12 г, 98%-ный выход) без дополнительной очистки.

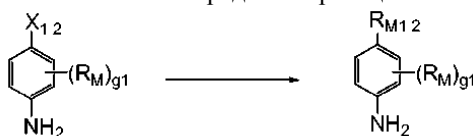
Следующие амины могут быть получены с использованием методов, показанных в вышеуказанном в способе 1:

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 бромиды, йодида или трифлата (то есть $X_{1,2} = Br, I$, или OTf) путем реакции Сузуки, Стилла или другой подобной реакции по образованию углерод-углеродной связи, опосредованной переходным металлом, с получением продуктов, где $R_{M1,2}$ 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 диметоксигтан-вода (33 мл) дегазировали барботированием азота в течение 40 мин, 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 мин. Пробирку для работы под давлением запаивали и нагревали при температуре 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом, затем экстрагировали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Раствор сушили (Na₂SO₄) и перемешивали с 3-(меркаптопропил)силикагелем в течение 1 ч. 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 соединения (1,16 г, 63%) в виде масла светло-коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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.

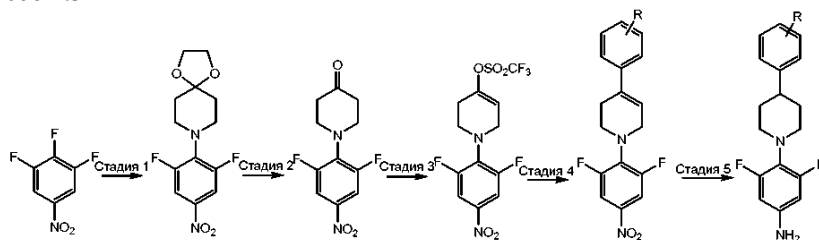
В пробирку для работы под давлением добавляли 4-бром-3,5-дифторанилин (1,0 г, 4,8 ммоль), карбонат цезия (4,7 г, 14,4 ммоль), толуол (10 мл) и воду (1 мл). Раствор дегазировали газообразным N₂ в течение 30 мин, затем добавляли циклопропилтрифторборат, калиевую соль (0,8 г, 5,3 ммоль), гидройодид ди(1-адамантил)-н-бутилфосфина (0,07 г, 0,14 ммоль) и ацетат палладия(II) (0,02 г, 0,096 ммоль). Дегазирование продолжали в течение 5 мин, пробирку запаивали и нагревали при температуре 100°C в течение 18 ч. Охлажденный раствор разбавляли EtOAc, промывали H₂O и насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Фильтрат обрабатывали 3-меркаптопропил силикагелем в течение 1 ч. 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 4 ч. Реакционную смесь обрабатывали этилацетатом и органическую фазу промывали водой, затем сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали водой, сушили (Na₂SO₄) 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.

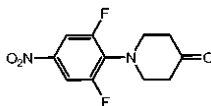
Общий способ 1.3А.

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 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь распределяли между водой и EtOAc и органический слой сушили над Na₂SO₄, 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.

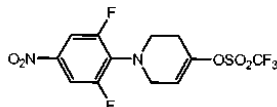
Стадия 2



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 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали в вакууме до приблизительно 20 мл, затем осторожно добавляли в концентрированный водный NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт растирали в Et₂O и гексанах с получением твердого продукта ярко-коричневого цвета, который собирали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (7,13 г, 81%).

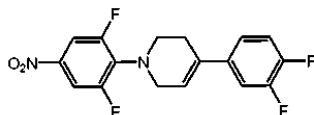
Стадия 3



1-(2,6-Дифтор-4-нитрофенил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-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 N₂ добавляли 1 М раствор бис-(триэтилсилил)амида лития (29,3 мл, 29,3 ммоль) в ТГФ по каплям в течение 10 мин. Полученный раствор темно-красного цвета перемешивали при температуре -78°C в течение 5 мин 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 ч и затем смеси давали нагреться до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали 1н. водным NaOH (50 мл) и водой (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. 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%).

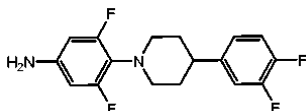
Стадия 4 (реакция Сузуки)



1-(2,6-Дифтор-4-нитрофенил)-4-(3,4-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин.

Смесь 1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-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 N₂ в течение 20 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,176 г, 0,152 ммоль) и полученную смесь дегазировали в течение еще 5 мин. Реакционную колбу снабжали холодильником и помещали на масляную баню с температурой 100°C. Темную смесь перемешивали при температуре 100°C в атмосфере сухого N₂ в течение 16 ч и затем охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, 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 Et₂O 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.

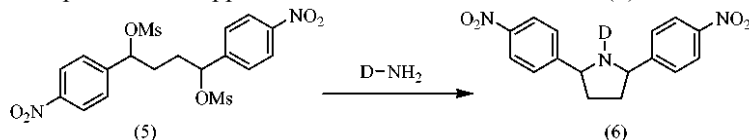
К раствору 1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-(3,4-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидина (0,67 г,

1,90 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли 10%-ный Pd-на-углероде (50 мг). Реакционную колбу продували газообразным N₂ и полученную смесь энергично перемешивали при давлении газообразного H₂ в 1 атм. в течение 24 ч. 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 экв.) в виде индивидуального стереоизомера или смеси изомеров может быть подвергнут взаимодействию с 1-20 экв. амина, D-NH₂, 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°C с получением пирролидинов, таких как в формуле (6). Когда используют меньше эквивалентов амина, D-NH₂, (то есть 1-2 экв.), для ускорения реакции может быть добавлено основание, такое как диизопропилэтиламин. Например, взаимодействие димезилата (1 экв.) с избытком анилина, D-NH₂ (около 5-10 экв.) может быть осуществлено нагреванием при температуре от 50 до 65°C в 2-метилтетрагидрофуране или ДМФ до завершения реакции. Либо димезилат (1 экв.) может быть подвергнут взаимодействию без растворителя с избытком анилина, D-NH₂ (около 15-20 экв.) при комнатной температуре или с нагреванием при температуре около 65°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, MgSO₄, Na₂SO₄), 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.

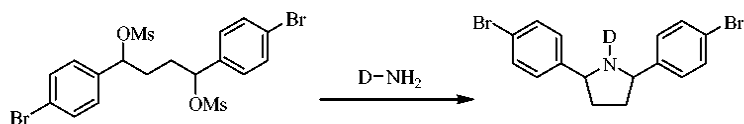
Иллюстрация общего способа 2.

Общий способ 2А.

(2R,5R)-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 мин. Реакционную смесь нагревали при температуре 65°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до температуры 23°C и разбавляли 2-метилтетрагидрофураном (100 мл) и 1 М HCl (150 мл). После разделения фаз органическую фазу обрабатывали 1 М HCl (140 мл), 2-метилтетрагидрофураном (50 мл) и 25 мас.% водного NaCl (100 мл) и фазы распределяли. Органическую фазу промывали 25 мас.% водного NaCl (50 мл), сушили над MgSO₄, 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 CH₃OH (46 мл) в течение 3 ч, фильтровали и влажный твердый продукт промывали дополнительным количеством CH₃OH (18 мл). Твердый продукт сушили при температуре 45°C в вакуумной печи в течение 16 ч 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.

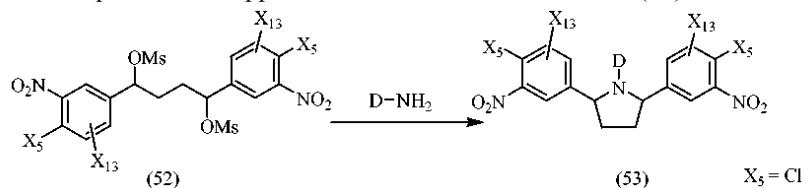
Иллюстрация общего способа 3.

Общий способ 3А. (2R,5R)-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 ч и затем распределяли между 1н. водн. HCl (30 мл) и EtOAc (30 мл). Органический слой промывали H₂O и сушили над Na₂SO₄. Осушитель 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%). ¹H 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 экв.) в виде индивидуального стереоизомера или смеси изомеров может быть подвергнут взаимодействию с 1-20 экв. амина D-NH₂, либо без растворителя, либо в растворителях или в смеси растворителей, включая этанол, ацетонитрил, метилхлорид, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, ДМФ или DMA, при температуре от около комнатной до около 100°C с получением пирролидинов, таких как формулы (53). Альтернативно, димезилат (52) (1 экв.) может быть подвергнут взаимодействию с амином D-NH₂ (1-4 экв.) в присутствии основания, подобного диизопропилэтиламину (3-10 экв.) в растворителях или в смеси растворителей, включая метилхлорид, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, ДМФ или DMA при температуре от около комнатной температуры до около 70°C. Когда используют меньшее количество эквивалентов амина D-NH₂ (то есть 1-2 экв.), может быть добавлено большее количество основания (около 8-10 экв.), 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, MgSO₄, Na₂SO₄), 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 метилхлорида в гексанах. Система метилхлорид/гексан может быть использована для удаления остаточного амина, в случае, когда реакционную 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 растированием или перекристаллизацией. Иллюстрация общего способа 4.

Общий способ 4А. (2R,5R)-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°C в течение 2 ч.

Реакционную смесь затем выливали в 1 М HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем CombiFlash® 80 г, элюируя с помощью 0-20% этилацетата в гексанах с получением 1,38 г (51%) указанного в заголовке соединения.

Иллюстрация общего способа 4.

Общий способ 4В. 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 N₂ в течение 18 ч. Раствор янтарного цвета охлаждали, разбавляли 300 мл этилацетата, промывали 2×100 мл водой, 2×100 мл 1н. HCl, насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт подвергали флэш-хроматографии на 330 г картридже на основе силикагеля, элюируя с помощью 50-80% дихлорметана в гексанах 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 гексанах 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)⁺.

Иллюстрация общего способа 4.

Общий способ 4С. 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 ч. 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. (2R,5R)-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-((2R,5R)-2,5-бис-(4-Хлор-2-фтор-5-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)пиперидин.

К раствору (1S,4S)-1,4-бис-(4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил)бутан-1,4-диил диметансульфоната (500 мг, 0,843 ммоль) в CH₃CN (4,5 мл) добавляли 3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)анилин (358 мг, 1,685 ммоль) и основание Ханнга (0,736 мл, 4,21 ммоль). Суспензию нагревали при температуре 75°C в течение 24 ч. Растворитель удаляли упариванием на ротормном испарителе, и остаток растворяли в EtOAc, промывали 1н. HCl, H₂O, насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на ISCO 24 г картридже на основе силикагеля, элюируя с помощью смеси 20-70% CH₂Cl₂/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-λ⁶-
 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) пириимидин;

5- ((2S, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2- (4-фенилпиперидин-1-ил) пириимидин;

5- ((2S, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2- (пиперидин-1-ил) пириимидин;

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

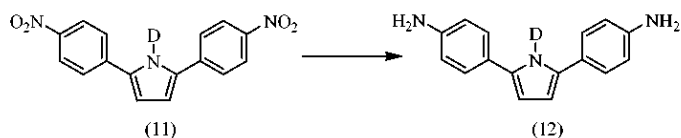
1- (4- ((2R, 5R) -2, 5-бис (4-хлор-2-фтор-5-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2, 6-дифторфенил) -4-фтор-4-фенилпиперидин.

Общий способ 5. Нитровосстановление



Соединения (6) (1 экв.) могут быть восстановлены до (7) путем взаимодействия с порошком железа (около 6 экв.) и хлоридом аммония (около 3 экв.) 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 экв.) может быть восстановлен до (7) путем гидрирования (30 фунт/кв.дюйм H₂) в присутствии PtO₂ (около 0,4 экв.) в растворителе этанол:ТГФ (около 1:1). Реакционная смесь может быть обработана путем фильтрации и упаривания растворителя. Альтернативно, восстановление (6) (1 экв.) до (7) может быть осуществлено путем воздействия газообразного водорода при давлении 30 фунт/кв.дюйм в присутствии никеля Ренея Grace 2800 (50 мас.% 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.

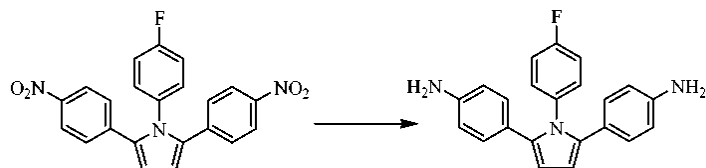
Общий способ 5.1. Нитровосстановление пирролов



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.

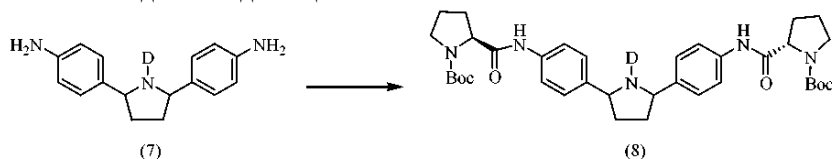
Общий способ 5.1 А



4,4'-(1-(4-Фторфенил)-1Н-пиррол-2,5-диил)дианилин.

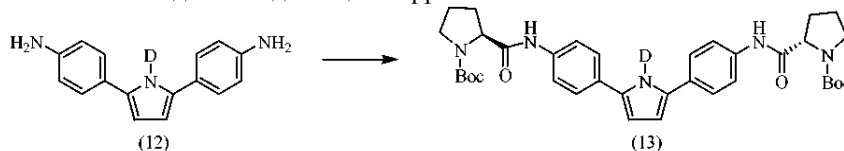
К раствору 1-(4-фторфенил)-2,5-бис-(4-нитрофенил)-1Н-пиррола (1,017 г, 2,496 ммоль) в этаноле (15 мл) и ТГФ (15 мл) добавляли порошок железа (0,836 г, 14,98 ммоль), затем хлорид аммония (0,401 г, 7,49 ммоль) и воду (3,75 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 45 мин. Реакционную 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 экв.) могут быть преобразованы в соединения (8) путем взаимодействия с 1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислотой (около 2,5 экв.) и НАТУ (около 2-3 экв.) в присутствии диизопропилэтиламина (3-4 экв.) в ДМСО при около комнатной температуре. Альтернативно использованию НАТУ, данная реакция может быть ускорена с использованием ТЗР или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида/1-гидроксibenзотриазола. 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 солевым раствором, высушиванием органического слоя осушителем (например, MgSO₄, Na₂SO₄), 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.

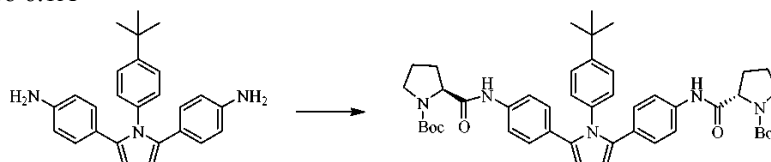
Общий способ 6.1. Амидная конденсация пирролов



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 6.1A

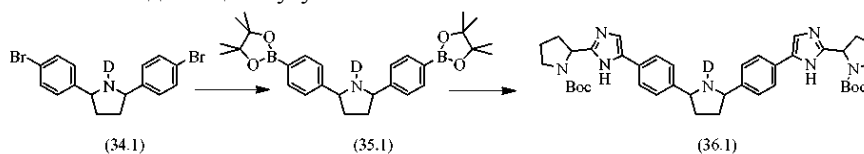


(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(4,4'-(1-(4-трет-бутилфенил)-1H-пиррол-2,5-диил)-бис-(4,1-фенилен)-бис-(азандиил)-бис-(оксометилен))дипирролидин-1-карбоксилат.

К раствору 4,4'-(1-(4-трет-бутилфенил)-1H-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-гидроксibenзотриазола (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 CH_2Cl_2 . Органический экстракт сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали растиранием в эфире с получением 325 мг (51%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 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).

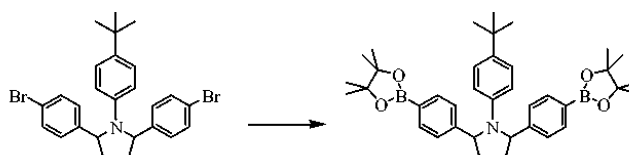
Общий способ 7. Конденсация Сузуки



Дибромсоединения (34.1) (1 экв.) могут быть преобразованы в диборонатные соединения (35.1) смешиванием с бис-(пинаколато)дибораном (около 2-4 экв.), ацетатом калия (около 4-8 экв.) и комплексом хлорида 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с дихлорметаном ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) (около 0,1-0,2 экв.) в растворителе, таком как DME, диоксан или ДМСО, дегазированием смеси и нагреванием до около 85°C . Реакционная смесь может быть обработана путем охлаждения до комнатной температуры, разбавлением метилхлоридом, необязательной промывкой органической фазы водой и/или насыщенным солевым раствором, высушиванием органической фазы осушителем (например, MgSO_4 , Na_2SO_4), фильтрацией и упариванием растворителя. Соединения (35.1) могут быть преобразованы в соединения (36.1) смешиванием с промежуточным соединением 1D (около 1-2 экв.), водным раствором карбоната натрия (около 1-3,5 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (около 0,03-0,2 экв.) в растворителе, подобном диметоксиэтану или смеси толуол:этанол (1:1), дегазированием и нагреванием реакционной смеси до $80-100^\circ\text{C}$. 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 солевым раствором, высушивания органической фазы осушителем (например, MgSO_4 , Na_2SO_4), фильтрации и упаривания растворителя. Альтернативно, реакционная смесь может быть обработана концентрированием в вакууме, распределением между 25% изопропил-спирт/хлороформ, высушиванием органической фазы (например, Na_2SO_4), 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.

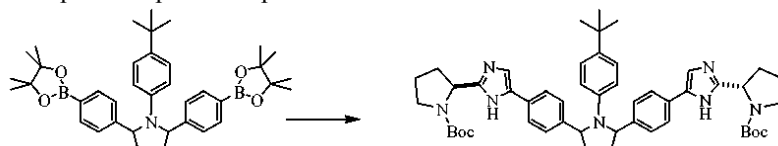
Иллюстрация общего способа 7.

Общий способ 7A



Рацемический транс-1-(4-трет-бутилфенил)-2,5-бис-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин.

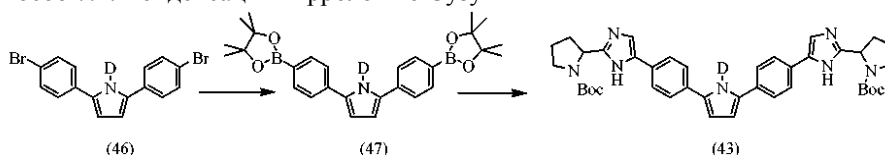
Рацемический транс-2,5-бис-(4-бромфенил)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин (3,88 г, 7,56 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (6,72 г, 26,5 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,617 г, 0,756 ммоль) и ацетат калия (3,34 г, 34,0 ммоль) объединяли в диметоксиэтаноле (70 мл) и в раствор в течение 10 мин барботировали газообразный азот. Реакционную смесь затем нагревали при температуре 85°C в течение 1 ч. 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.



(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(4,1-фенилен))-бис-(1H-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 2н. водного раствора бикарбоната натрия (2,64 мл, 5,28 ммоль). Газообразный азот барботировали в раствор в течение 10 мин и затем реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл). Затем реакционную 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.

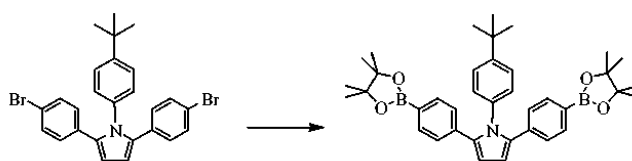
Общий способ 7.1. Конденсация пирролов по Сузуки



Дибромсоединения (46) могут быть преобразованы последовательно в соединения (47) и (43) с использованием условий, в основном описанных выше в общем способе 7.

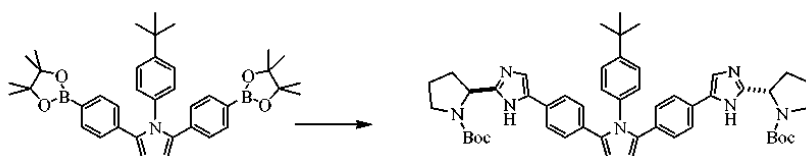
Иллюстрация общего способа 7.1.

Общий способ 7.1B



1-(4-трет-Бутилфенил)-2,5-бис-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-пиррол.

К раствору 2,5-бис-(4-бромфенил)-1-(4-трет-бутилфенил)-1H-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 PdCl₂(dppf) (744 мг, 0,91 ммоль). Смесь дегазировали и нагревали до 85°C. Спустя 4 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и промывали водой, затем насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) 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%-ный выход).

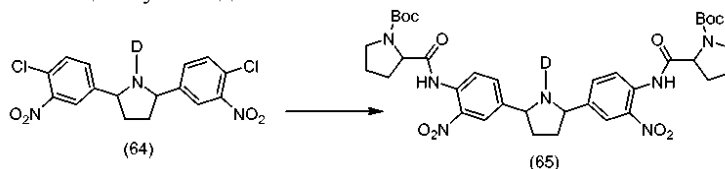


(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-трет-бутилфенил)-1H-пиррол-2,5-диил)-бис-(4,1-фенилен))-бис-(1H-имидазол-4,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилат.

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)-1Н-пиррола (1,48 г, 2,45 ммоль), 2 М карбоната натрия (1400 мкл, 2,80 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (51,2 мг, 0,070 ммоль) в DME (2800 мкл) подвергали воздействию микроволнового излучения при температуре 140°C в течение 20 мин. Смесь разбавляли этилацетатом, затем промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Продукт очищали на силикагеле, элюируя смесью от 30 до 70% этилацетат:гексаны с получением указанного в заголовке соединения (140 мг; 24%-ый выход).

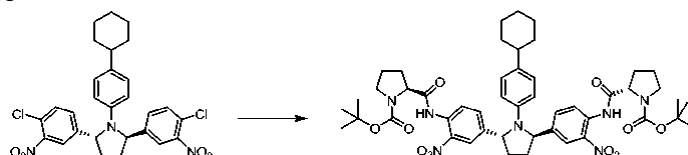
Общий способ 8. Реакция Бухвальда



Соединения (64) (1 экв.) могут быть преобразованы в соединения (65) смешиванием с трет-бутил 2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилатом (около 3 экв.), карбонатом цезия (около 3 экв.), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (от около 0,05 до 0,3 экв.) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (от около 0,05 до 0,2 экв.) в диоксане, дегазированием смеси и нагреванием до 100°C в течение интервала времени от около 1 до 8 ч. Альтернативно, реакция может быть осуществлена с использованием карбоната калия (около 3 экв.), Pd(OAc)₂ (около 0,02 экв.) и 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (около 0,04 экв.). 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

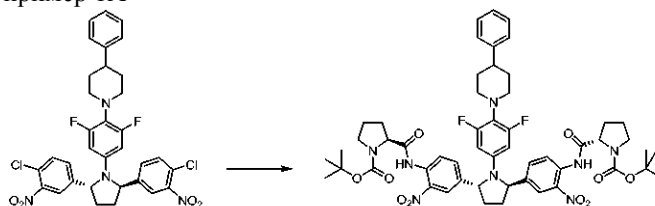


(2S,2'S)-трет-Бутил 2, 2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-циклогексилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(2-нитро-4,1-фенилен))-бис-(азандиил)-бис-(оксометилен)дипирролидин-1-карбоксилат.

(2R,5R)-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 растворе барботировали азот в течение 15 мин. Затем колбу закрывали обратным холодильником и раствор нагревали при температуре 100°C в течение 8 ч. 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



(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-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-((2R,5R)-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-9Н-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 N₂ в течение 20 мин, нагревали в атмосфере N₂ при температуре 100°C в течение 3 ч, охлаждали и выливали в EtOAc. EtOAc слой промывали 2×50 мл H₂O и затем насыщенным раствором NaCl. Одновременно EtOAc слой обрабатывали в течение 1 ч 3-меркаптопропил кремнием и Na₂SO₄, 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. Элюирование 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%-ный чистоты, согласно данным ВЭЖХ). MS (ESI+) m/z 1009 (M+H)⁺.

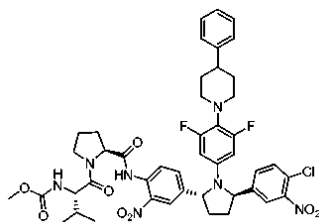


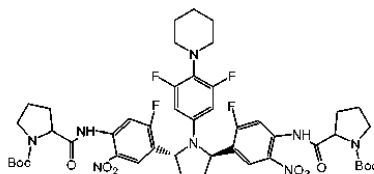
Иллюстрация общего способа 8.

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 мин, затем пробирку запаивали и нагревали при температуре 100°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали дихлорметаном, концентрировали и очищали с помощью хроматографии, элюируя с помощью 0-5% метанола в дихлорметане с получением 0,44 г (43%) твердого вещества темно-желтого цвета.

Иллюстрация общего способа 8.

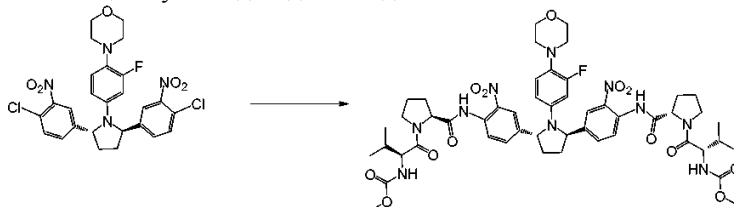
Общий способ 8В, пример 2



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 N₂ в течение 30 мин. Раствор энергично перемешивали для поддержания взвеси твердых продуктов, и поддерживая скорость подачи газообразного N₂ 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 ч в атмосфере газообразного N₂. Раствор охлаждали и разбавляли EtOAc, фильтровали через диатомовую землю, промывали H₂O и насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали, обрабатывали в течение 30 мин 3-меркаптопропил-функционализованным 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 мин с получением указанного в заголовке соединения (4,52 г, 4,66 ммоль, 69,8%).

Общий способ 8.1. Реакция Бухвальда с дипептидом



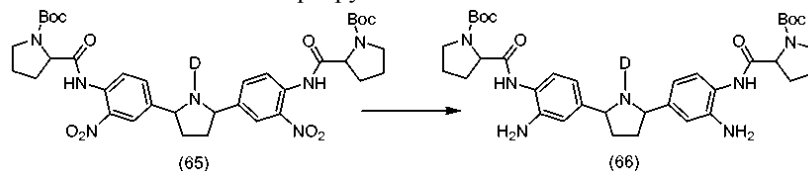
Диметил (2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3-фтор-4-морфолинофенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(2-нитро-4,1-фенилен))-бис-(азандиил)-бис-(оксометилен)-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат.

Суспензию 4-(4-((2R,5R)-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 мин. Смесь обрабатывали трис-(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (68 мг, 0,074 ммоль), затем дегазировали еще 5 мин. Микроволновую пробирку запаивали и смесь нагревали при температуре 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали и

разбавляли этилацетатом и экстрагировали водой (3×) и насыщенным раствором хлорида натрия. Раствор сушили (Na₂SO₄) 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.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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)⁺.

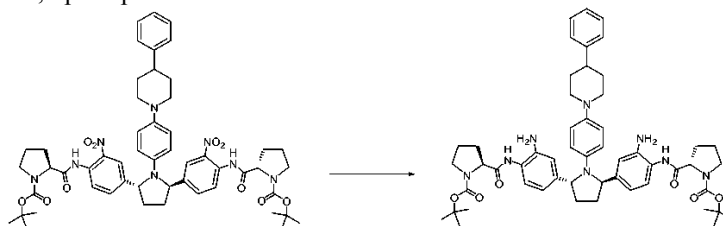
Общий способ 9. Восстановление нитрогруппы



Соединения (65) (1 экв.) могут быть преобразованы в соединения (66) путем гидрирования газообразным водородом (1-4 атм.) над катализатором, таким как PtO₂ (от около 0,2 до 0,3 экв.) или никель Ренея (например, 50%-ный водный; 1 экв. 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 экв.) также может быть осуществлено путем взаимодействия с порошком железа (около 6 экв.) и хлоридом аммония (около 3 экв.) 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



(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-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 (2S,2'S)-трет-бутил 2, 2'-(4,4'-((2R,5R)-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 PtO₂ (0,457 г, 2,014 ммоль) в 250-миллилитровом сосуде для работы под давлением из нержавеющей стали и перемешивали в течение 4 ч 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%).

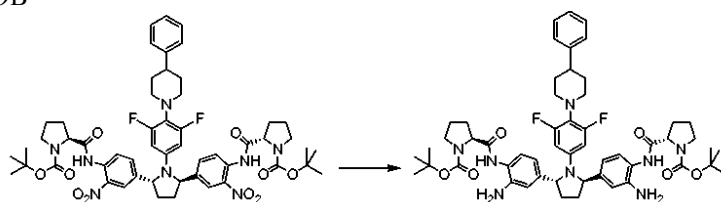
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,30-1,44 (м, 18H), 1,53-1,98 (м, 11H), 2,08-2,29 (м, 1H), 2,43-2,60 (м, 3H), 3,35-3,50 (м, 4H), 4,16-4,29 (м, 2H), 4,79 (д, J=35,46 Гц, 4H), 4,97 (с, 2H), 6,21 (д, J=8,89 Гц, 2H), 6,41 (дд, J=20,66, 7,86 Гц, 2H), 6,53-6,61 (м, 2H), 6,66 (д, J=8,89 Гц, 2H), 6,93-7,06 (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)⁺; MS (ESI-) m/z 911 (M-H)⁻.

Иллюстрация общего способа 9.

Общий способ 9А, 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 PtO₂ (0,900 г, 3,96 ммоль) в 250-миллилитровом сосуде для работы под давлением из нержавеющей стали и перемешивали в течение 22 ч в атмосфере водорода (30 фунт/кв.дюйм) при комнатной температуре. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану и концентрировали до пены желто-оранжевого цвета.

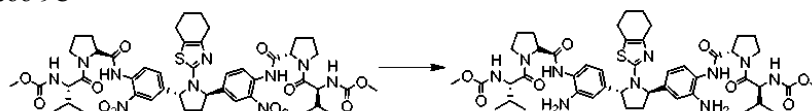
Иллюстрация общего способа 9.
Общий способ 9B



(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-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 (2S,2'S)-трет-бутил 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-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 8B) (2,6 г, 2,58 ммоль) и никель Ренея 2800 (45% мас./мас., в воде, 2,6 г, 44 ммоль) в ТГФ (40 мл). Сосуд герметически закрывали и перемешивали под давлением 30 фунт/кв.дюйм H₂ в течение 5 ч. 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)⁺.

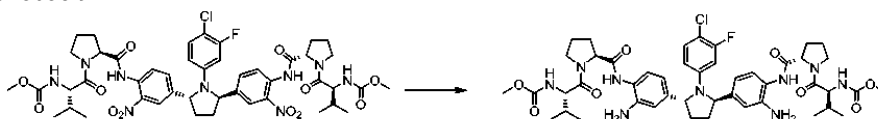
Иллюстрация общего способа 9.
Общий способ 9C



Диметил ((2R,5R)-1-(4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-ил)пирролидин-2,5-диил)-бис-((2-аминобензол-4,1-диил)карбамоил(2S)пирролидин-2,1-диил[(2S)-3-метил-1-оксобутан-1,2-диил]) бискарбамат (ACD Name v12)).

Диметил ((2R,5R)-1-(4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-ил)пирролидин-2,5-диил)-бис-((2-нитробензол-4,1-диил)карбамоил(2S)пирролидин-2,1-диил[(2S)-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 ч. Раствор фильтровали через слой из силикагеля и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения.

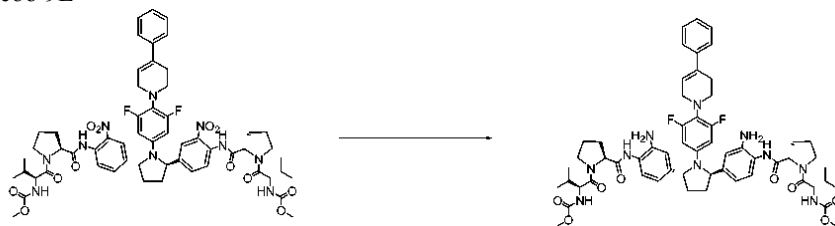
Иллюстрация общего способа 9.
Общий способ 9D



Диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-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 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-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 фунт/кв.дюйм в течение 1,5 ч. 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

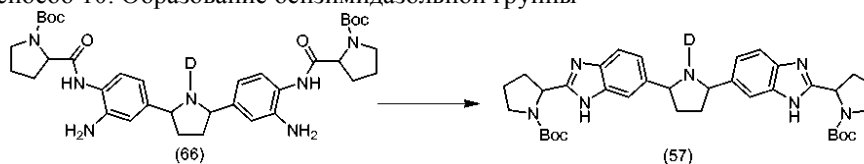


Диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(2-амино-4,1-фенилен))-бис-(азандиил)-бис-(оксометилен)-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат.

Диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-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 ч 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 MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией на SiO₂ (коллонка Alltech Extract-Clean, слой 10 г), элюируя с помощью ступенчатого градиента смеси от 3% до 4% метанола/CH₂Cl₂ с получением продукта в виде твердого продукта желтого цвета (77 мг, 0,073 ммоль, 54%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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)⁺; MS (ESI-) m/z 1059 (M-H)⁻.

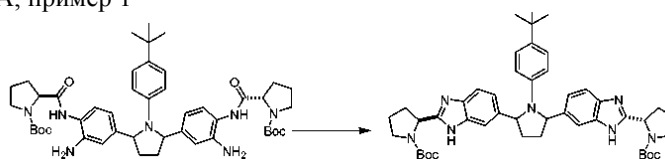
Общий способ 10. Образование бензимидазольной группы



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, MgSO₄, Na₂SO₄), фильтрацией и концентрированием в вакууме. Реакция также может быть проведена в толуоле в качестве растворителя с добавлением уксусной кислоты (приблизительно от 3 до 5 экв.), 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_D, где T и R_D имеют указанные здесь значения.

Иллюстрация общего способа 10.

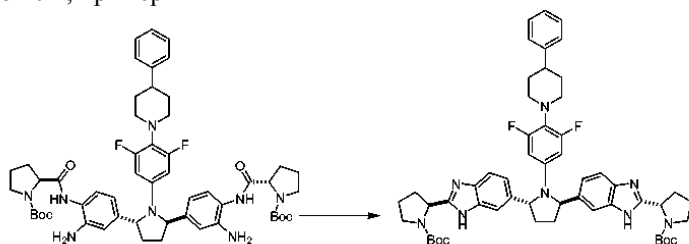
Общий способ 10A; пример 1



(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(1H-бензо[d]имидазол-5,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилат.

(2S,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 ч. 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



(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(1H-бензо[d]имидазол-6,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилат.

Раствор (2S,2'S)-трет-бутил 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-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 ч, 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+H)⁺.

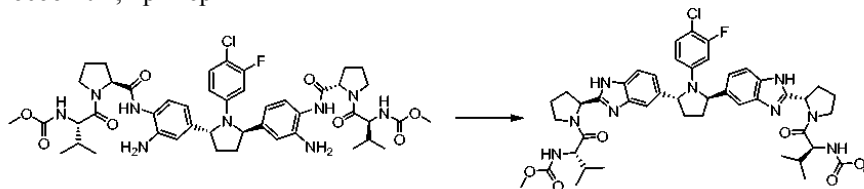
Иллюстрация общего способа 10.

Общий способ 10А; пример 3. (2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилат.

К сырому 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-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 ч. 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% CH₃OH/CH₂Cl₂ с получением указанного в заголовке соединения (2,85 г).

Иллюстрация общего способа 10.

Общий способ 10В, пример 1

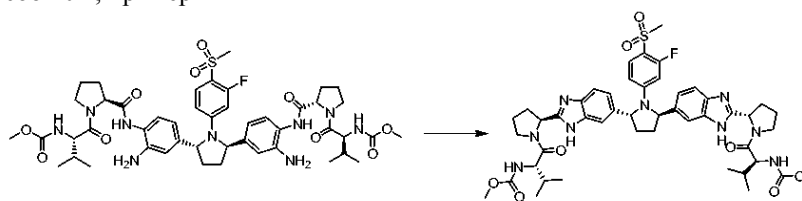


Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат (ACD Name v12).

Диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-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 ч. 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.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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), 7,09-7,11 (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)⁺.

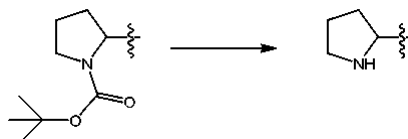
Иллюстрация общего способа 10.
Общий способ 10B; пример 2



Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-[3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил]-5-\{2-[(2S)-1-(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил\}пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-6-ил\}пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил\}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил\}карбамат$ (ACD Name v12).

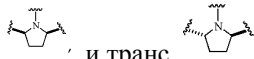
В суспензию диметил $(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(2-амино-4,1-фенилен))-бис-(азандиил)-бис-(оксометилен)-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамата$ (0,190 г, 0,197 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли 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 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 NaHCO_3 и концентрировали. Остаток экстрагировали CH_2Cl_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

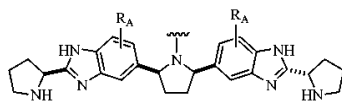


Удаление трет-бутоксикарбонильной (Boc) защитной группы в соответствии с изображением выше может быть осуществлено с использованием стандартных условий, таких как обработка кислотой, такой как ТФУ, HCl или муравьиная кислота. Например, взаимодействием с ТФУ/ CH_2Cl_2 или HCl в диоксане при комнатной температуре можно удалить Boc защитную группу. Соединения могут быть использованы или выделены в виде соли или свободного основания.

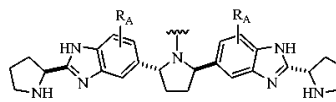
После удаления Boc-защитных групп и в случаях, когда соединения подвергались обработке в виде смеси цис,



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.



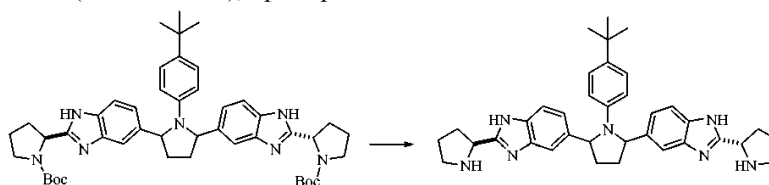
11-1



11-2

Иллюстрация общего способа 11.

Общий способ 11A (HCl -диоксан), пример 1



$(S)-5,5'-(1-(4\text{-трет-Бутилфенил})пирролидин-2,5\text{-диил})\text{-бис-}((S)\text{-пирролидин-2-ил})\text{-1Н-бензо[d]имидазол}$. $(2S,2'S)\text{-трет-Бутил } 2,2'-(5,5'-(1-(4\text{-трет-бутилфенил})пирролидин-2,5\text{-диил})\text{-бис-}(1\text{Н-бензо[d]имидазол-5,2-диил}))\text{дипирролидин-1-карбоксилат}$ (0,204 г, 0,264 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре и обрабатывали, используя 4 М 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'-((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).

Раствор (2S,2'S)-трет-бутил 2,2'-(6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(1H-бензо[d]имидазол-6,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилата (2,34 г, 2,57 ммоль) в диоксане (25 мл) обрабатывали 4М хлористым водородом в диоксане (16,06 мл, 64,3 ммоль) с получением желтовато-коричневой суспензии. Смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 10 мин для дробления твердых продуктов в тонкие суспензии, перемешивали в течение 2 ч 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)⁺.

Иллюстрация общего способа 11.

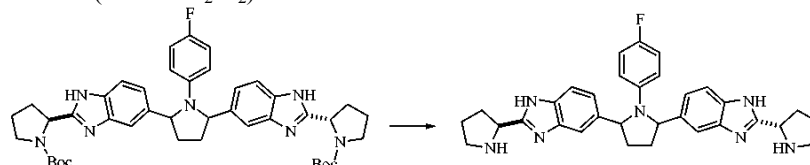
Общий способ 11А (HCl-диоксан), пример 3.

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).

К раствору (2S,2'S)-трет-бутил 2,2'-(6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилата (2,85 г, 3,26 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли смесь 4М HCl/диоксан (10,0 мл, 40,0 ммоль) и раствор энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали, растворяли в минимальном количестве H₂O и наносили на ISCO 130 г C18 картридж и элюировали смесью 0-100% CH₃CN/(0,1% ТФУ/H₂O). Желаемые фракции объединяли, подщелачивали 10%-ным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты сушили (MgSO₄), 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-CH₂Cl₂)



(S)-5,5'-(1-(4-Фторфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол).

(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(1H-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%-ный выход).

Следующие соединения в виде свободного основания или соли могут быть получены с использованием общего способа 8, общего способа 9А (PtO₂), 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-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-(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)-1H-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)-1H-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)-1H-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)-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'-((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)-1H-бензо[d]имидазол);

6-((2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)-5-(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пирролидин-2-ил)-5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-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)-1H-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)-1H-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)-1Н-бензо[d]имидазол);

(2S,6R)-4-(4-((2R,5R)-2,5-бис(5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-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)-1Н-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)-1Н-бензо[d]имидазол);

(S)-4-(4-((2R,5R)-2,5-бис(5-фтор-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-(4-фенилпиперазин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол);

(с, 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)-1Н-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)-1Н-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)-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(5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-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)-1Н-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)-1Н-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)-1Н-бензо[d]имидазол).

Следующие соединения в виде свободного основания или соль могут быть получены с использованием общего способа 8, общего способа 9В (никель Ренея), общего способа 10/10А и общего способа 11/11А:

(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-λ⁶-
 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)-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'-((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) 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)-1H-бензо[d]имидазол).

Следующие соединения в виде свободного основания или соли могут быть получены с использованием общего способа 8, общего способа 9Е (Fe/NH₄Cl), общего способа 10/10А и общего способа 11/11А:

(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-(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);

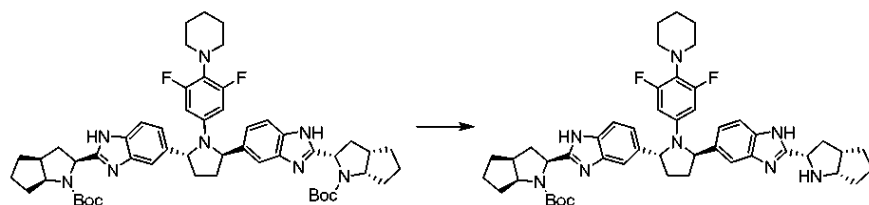
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-трет-бутилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

(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) и

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(бензилокси)фенил)пирролидин-2,5-диил)бис(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол).

Иллюстрация общего способа 11.

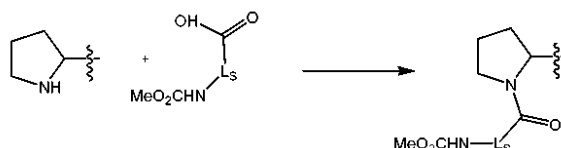
Общий способ 11С (удаление монозащитной группы)



(2S,3aS,6aS)-трет-Бутил 2-(5-((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)-5-(2-((2S,3aS,6aS)-октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат.

Исходный ди-Вос-защищенный амин (1,24 г, 1,36 ммоль) растворяли в дихлорметане (12 мл) при температуре окружающей среды и обрабатывали, используя аликвоты трифторуксусной кислоты (0,10 мл, 1,35 ммоль) каждые 30 мин в течение 1,5 ч. 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

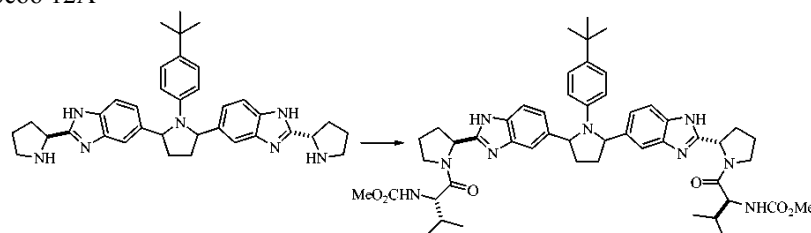


Реакция аминокислоты с образованием амида, как изображено выше, может быть осуществлена, как описано главным образом на схеме 1 и других вышеуказанных схемах. Реакция может быть ускорена с помощью реагента пептидной конденсации, такого как EDAC/НОВТ, PyBOP, HATU, ТЗР или DEPBТ, в растворителе, таком 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 экв.) может быть подвергнут взаимодействию с кислотой (2 экв.), 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-2Н-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 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(1H-бензо[d]имидазол-5,2-диил))-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат и диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(1H-бензо[d]имидазол-5,2-диил))-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат.

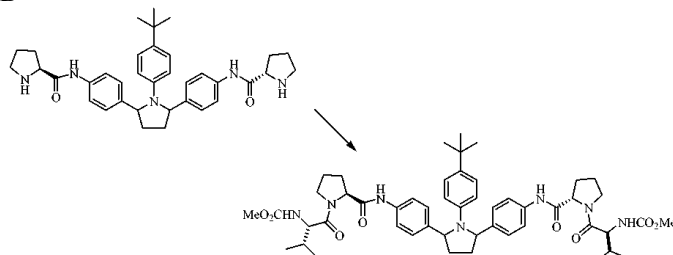
(S)-5,5'-(1-(4-трет-Бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол) (0,150 г, 0,261 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,365 мл, 2,09 ммоль) растворяли в ДМСО (3 мл) при комнатной температуре и обрабатывали, используя (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (0,105 г, 0,601 ммоль), затем HATU (0,204 г, 0,536 ммоль).

Раствор перемешивали в течение 1 ч 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.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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



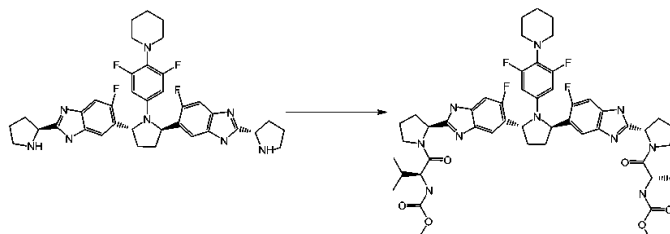
Диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(4,1-фенилен))-бис-(азандиил))-бис-(оксометилен)-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(3-метил-1-оксобутан-

2,1-диил)дикарбамат и диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-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 (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(4,1-фенилен))дипирролидин-2-карбоксамид и (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-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 ч. 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.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 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 12C



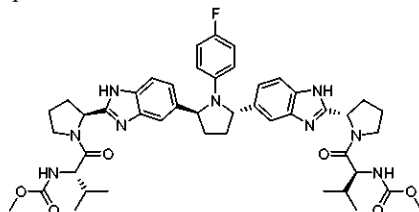
Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил]пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

К раствору (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (116 мг, 0,660 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) добавляли EDC (127 мг, 0,660 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Указанный раствор затем добавляли с помощью канюли к раствору 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) (148 мг, 0,220 ммоль) и основания Ханига (0,231 мл, 1,320 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,000 мл) с последующим добавлением НОВТ (101 мг, 0,660 ммоль) и раствор затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор разбавляли CH_2Cl_2 , промывали H_2O , сушили (Na_2SO_4), 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% $\text{CH}_3\text{CN}/(0,1\% \text{TФУ}/\text{H}_2\text{O})$ в течение 30 мин. Желаемые фракции подщелачивали с помощью 10%-ного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4), 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% $\text{CH}_3\text{CN}/(0,1\% \text{TФУ}/\text{H}_2\text{O})$ в течение 40 мин с получением вещества (195 мг), содержащего в основном указанное в заголовке соединения и остаточное количество диастереомерного продукта. Для удаления остаточного количества диастереомера хиральную хроматографию проводят на данном образце с использованием колонки Chiralpak® IA (5×15 см, 20 мл/мин) и элюируя с помощью смеси 55/30/15 гексан/ТГФ/[$\text{CH}_3\text{OH}/\text{EtOH}$ 8:2] с получением указанного в заголовке соединения (116 мг, 0,118 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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) $^+$.

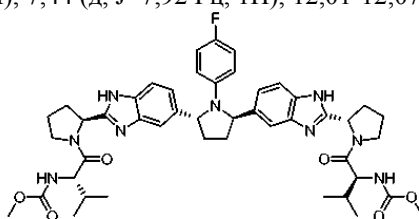
Общий способ 14. Хиральное разделение



Диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(1H-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/ЕtОН/СН₃ОН/1,2-дихлорэтан/диэтиламин (25/25/25/25/0,1) с получением двух отдельных изомеров.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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).



Диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(1H-бензо[d]имидазол-5,2-диил))-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат.

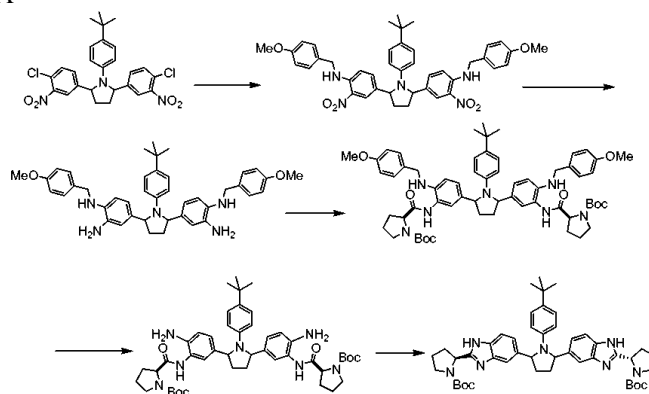
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) × м.д. 0,74-0,93 (м, 12H), 1,69 (т, J=9,65 Гц, 2H), 1,82-2,06 (м, 6H), 2,09-2,26 (м, 4H), 3,04-3,23 (м, 2H), 3,52 (с, 6H), 3,73-3,90 (м, 4H), 4,06 (т, J=8,46 Гц, 2H), 5,05-5,21 (м, 2H), 5,29-5,44 (м, 2H), 6,21-6,32 (м, 2H), 6,67-6,86 (м, 2H), 7,05 (т, J=8,78 Гц, 2H), 7,18 (с, 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 15А является представительным синтезом (57), где D представляет собой 4-трет-бутилфенил.

Иллюстрация общего способа 15.

Общий способ 15А



Пять стадий, проиллюстрированных 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 п-метоксибензиламином (8,93 мл, 68,6 ммоль) и нагревали при температуре 145°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат промывали 0,5 М НСl, раствором NaHCO₃ и затем насыщенным солевым 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-(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 ч, 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%).

(2S,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-(N1-(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-Вос-пролин (0,319 г, 1,48 ммоль), затем HATU (0,514 г, 1,35 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч 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.

(2S,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.

(2S,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 мин. 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.

(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(1H-бензо[d]имидазол-5,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилат.

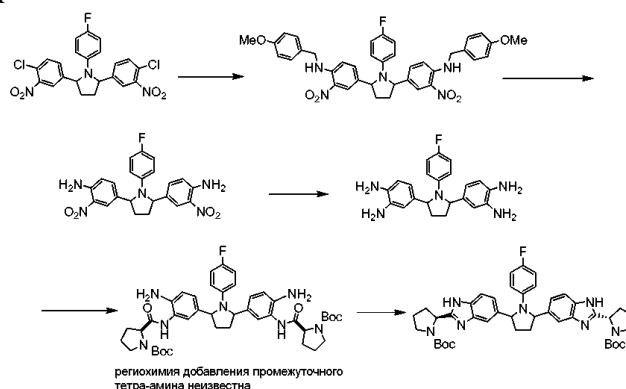
(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(2-амино-5,1-фенилен)-бис-(азандиил)-бис-(оксометилен))дипирролидин-1-карбоксилат растворяли в неразбавленной уксусной кислоте (3 мл) и нагревали при температуре 72°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали и затем выливали 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-метоксибензиламино (3,64 мл, 28,0 ммоль) и нагревали при температуре 145°C в течение 1 ч 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 ч. 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 ч. Раствор подвергали обработке на следующей стадии без очистки.

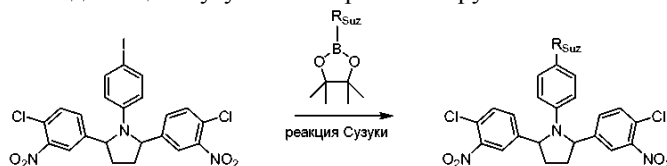
(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(2-амино-5,1-фенилен))-бис-(азандиил)-бис-(оксометилен)дипирролидин-1-карбоксилат.

Сырой раствор в ДМФ 4,4'-(1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)дибензол-1,2-диамина обрабатывали диизопропилэтиламиноом (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 ч 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.

(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(5,5'-(1-(4-фторфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(1Н-бензо[d]имидазол-5,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилат.

(2S,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 ч. 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.

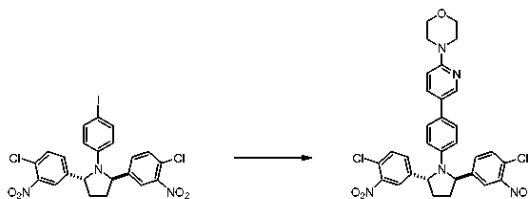
Общий способ 11. Конденсация Сузуки по N-арильной группе



Промежуточное соединение, такое как 2,5-бис-(4-хлор-3-нитрофенил)-1-(4-йодфенил)пирролидин (или соответствующий трифлат, нонафлат или бромид), может быть далее подвергнуто реакции Сузуки, как показано, с соответствующей бороновой кислотой или сложным эфиром, где R_{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.

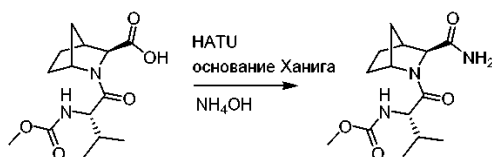
(2R,5R)-2,5-бис-(4-Хлор-3-нитрофенил)-1-(4-йодфенил)пирролидин (1,869 г, 3,2 ммоль), 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)морфолин (0,929 г, 3,20 ммоль), фосфат калия (1,359 г, 6,40 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,029 г, 0,032 ммоль) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамант (0,028 г, 0,096 ммоль) объединяли в ТГФ (18 мл)/вода (6 мл). Смесь продували азотом в течение 15 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. 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

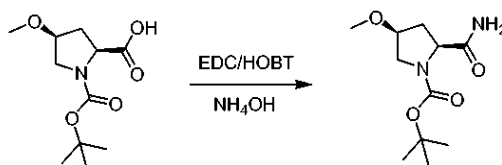


Метил (2S)-1-((3S)-3-карбамоил-2-азабицикло[2,2,1]гептан-2-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат.

(3S)-2-((S)-2-(Метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил)-2-азабицикло[2,2,1]гептан-3-карбоновую кислоту (1,78 г, 5,97 ммоль), гексафторфосфат 2-(3Н-[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%-ного раствора гидроксида аммония (2,49 г, 17,98 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил (2S)-1-((3S)-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



(2S,4S)-трет-Бутил 2-карбамоил-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат.

(2S,4S)-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 N¹-((этилимино) метил)-N³,N³-диметилпропан-1,3-диамина (2,72 г, 14,19 ммоль) и гидрат 1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ола (2,17 г, 14,19 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч, при этом она становилась прозрачной. Добавляли по каплям 28%-ный гидроксид аммония (4,93 мл, 35,5 ммоль), что приводило к образованию осадка. После перемешивания в течение 2 ч смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 100%-ного выхода (2S,4S)-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

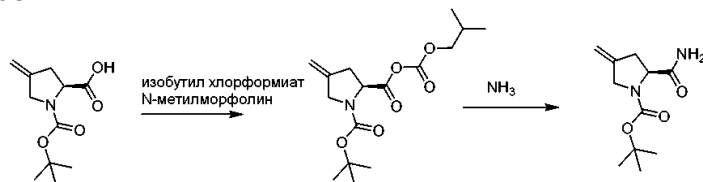
(2S,4R)-трет-бутил 2-карбамоил-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат;

(2S,4S)-трет-бутил 2-карбамоил-4-фторпирролидин-1-карбоксилат и

(S)-трет-бутил 5-карбамоил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат.

Иллюстрация общего способа 18.

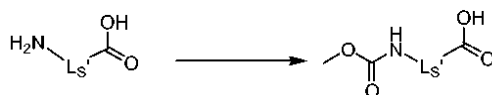
Общий способ 18С



(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°C на бане сухой лед/ацетон. Добавляли по каплям изобутил хлороформат (0,65 мл, 4,93 ммоль) и раствор перемешивали в течение 15 мин. Внутреннюю температуру понижали до температуры -25°C и в раствор барботировали аммоний (газ) в течение 2 мин, затем колбу переносили на ледяную баню и перемешивали еще 20 мин. 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

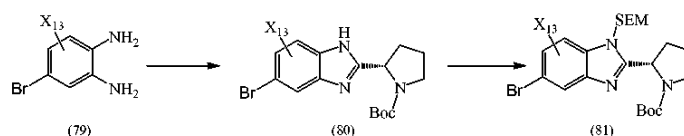


Промежуточные карбаматы аминокислот могут быть получены с использованием способа и основной иллюстрации, показанной выше, для получения промежуточного соединения 2.

Следующие соединения могут быть получены, следуя общему способу 19, исходя из соответствующей аминокислоты:

- (S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-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;
- (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;
- (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 20А. (S)-трет-Бутил 2-(6-бром-5-фтор-1H-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 НАТУ (3,5 г, 9,3 ммоль) и N,N-диизопропил-N-этиламин (3,7 мл, 21,1 ммоль) и раствор перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали H₂O и насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Добавляли уксусную кислоту (40 мл) и смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 4 ч. 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)этокси)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 мин. Добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,2 мл, 6,8 ммоль) и переме-

шивание продолжали в течение 30 мин. Для гашения реакции добавляли воду. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 1н. HCl, H₂O и насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), 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%).

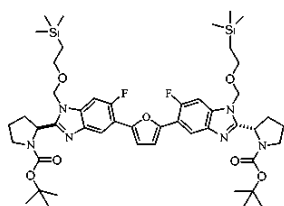
Следующие соединения общей формулы (81) могут быть получены, следуя общему способу 20, исходя из соответствующего диамина:

- (S)-трет-бутил 2-(5-бром-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) пирролидин-1-карбоксилат;
- (S)-трет-бутил 2-(5-бром-4-метил-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) пирролидин-1-карбоксилат;
- (S)-трет-бутил 2-(5-бром-4-хлор-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) пирролидин-1-карбоксилат;
- (S)-трет-бутил 2-(5-бром-4-фтор-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) пирролидин-1-карбоксилат;
- (S)-трет-бутил 2-(6-бром-3-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-3H-имидazo[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 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.

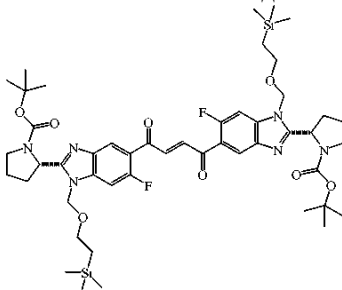
Как описано в основном выше на схеме XIII, соединения (81) могут быть преобразованы в соединения (82.2). Далее проиллюстрирован в общем способе 21А представительный синтез соединений (82.2), где X₁₃ представляет собой фтор в 6-положении бензимидазольной группы. Для удобства иллюстрации SEM защитные группы 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



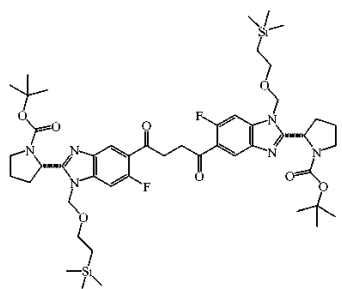
(2S,2'S)-трет-Бутил 2,2'-(5,5'-(фуран-2,5-диил)-бис-(6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилат.

В пробирке для работы под давлением объединяли (S)-трет-бутил 2-(5-бром-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-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 N₂ в течение 30 мин. К указанной смеси добавляли [(трет-Bu)₂PCl]₂PdCl₂ (PXPd) (15,7 мг, 0,03 ммоль), и пробирку запаивали и нагревали при температуре 100°C в течение 18 ч. Охлажденный раствор разбавляли EtOAc, фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат промывали H₂O и насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и обрабатывали, используя 3-меркаптопропил силикагель в течение 30 мин. 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 (2S,2'S)-2,2'-{[(2E)-1,4-диоксобут-2-ен-1,4-диил]-бис-(6-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-1H-бензимидазол-5,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилат (ACD Name v12).

К раствору (2S,2'S)-трет-бутил 2,2'-(5,5'-(фуран-2,5-диил)-бис-(6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-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 H₂O (1 мл). Раствор перемешивали в течение 1 ч, разбавляли EtOAc, промывали H₂O и насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.



Ди-трет-бутил (2S,2'S)-2,2'-[(1,4-диоксобутан-1,4-диил)-бис-(6-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-1H-бензимидазол-5,2-диил))дипирролидин-1-карбоксилат (ACD Name v12).

К раствору ди-трет-бутил (2S,2'S)-2,2'-{[(2E)-1,4-диоксобут-2-ен-1,4-диил]-бис-(6-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-1H-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 H₂ при давлении 1 атм. в течение 2 ч. 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%).

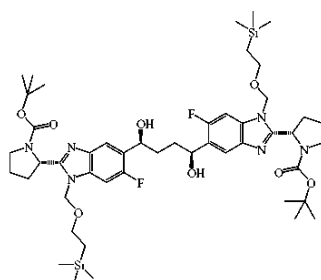
Общий способ 22.

Как описано в основном выше на схеме XIII, соединения (82.2) могут быть преобразованы в соединения (84). Далее проиллюстрирован в общем способе 22A представительный синтез соединений (84), где D представляет собой 4-трет-бутилфенил, стереохимия спиртов на бутан-1,4-диильной группе у обоих является (S), и X₁₃ представляет собой 6-фтор. Циклизация для образования пирролидина может да-

вать 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.

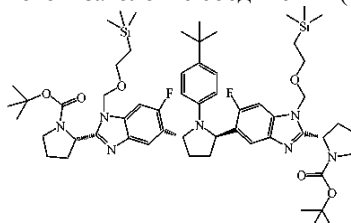
Иллюстрация общего способа 22.

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}-1H-бензимидазол-5,2-диил)}дипирролидин-1-карбоксилат (ACD Name v12).

К раствору (R)-(+)- α,α -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 мин. Раствор охлаждали до температуры 0°C и по частям добавляли N, N-диэтиланилинборан (0,4 мл, 2,2 ммоль) в течение 30 мин 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}-1H-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 ч. Раствор охлаждали до 0°C, и добавляли CH₃OH (0,09 мл, 2,2 ммоль), и раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли 1н. HCl и водный раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистку проводили флэш-хроматографией (0-3% CH₃OH/CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения (248 мг, 0,26 ммоль, 93%).



Ди-трет-бутил (2S,2'S)-2,2'-{[(2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил]-бис-(6-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-бензимидазол-5,2-диил)}дипирролидин-1-карбоксилат (ACD Name v12).

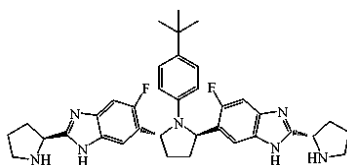
К раствору ди-трет-бутил (2S,2'S)-2,2'-{[(1S,4S)-1,4-дигидроксибутан-1,4-диил]-бис-(6-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-бензимидазол-5,2-диил)}дипирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 10 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при температуре -20°C добавляли триэтиламин (0,044 мл, 0,31 ммоль), затем метилхлорид (0,018 мл, 0,23 ммоль) и раствор перемешивали при температуре -20°C в течение 1 ч. 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 1н. HCl, H₂O и насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией (0-50% EtOAc/гексан) давала указанное в заголовке соединения (46 мг, 0,04 ммоль, 41%).

Общий способ 23. Способ удаления Boc/удаления SEM



Одновременное удаление Boc 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]-1H-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}-1H-бензимидазол-5,2-диил)} дипирролидин-1-карбоксилата (44 мг, 0,04 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли АМ НСl/диоксан (1 мл, 4,0 ммоль) и раствор перемешивали при температуре 50°C в течение 2 ч. Охлажденный раствор концентрировали и помещали в вакуум на 1 ч 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-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол} (ACD Name v12);

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'-[(2R,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил]бис{7-хлор-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол} (ACD Name v12);

6,6'-[(2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил]бис{7-метил-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол} (ACD Name v12);

6,6'-[(2R,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил]бис{7-метил-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол} (ACD Name v12);

6,6'-[(2R,5R)-1-[3-фтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил]бис{5-фтор-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол} (ACD Name v12);

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) и

6,6'-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил]бис{5-фтор-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1H-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;

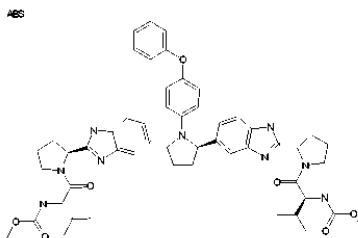
4- ((2*R*, 5*R*)-2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) пирролидин-1-ил) -2-фторпиридин;

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;

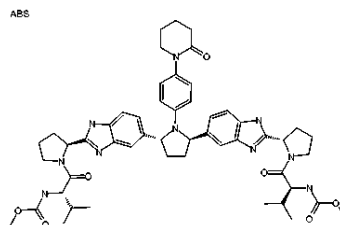
(2*R*, 5*R*)-2, 5-бис (4-хлор-3-нитрофенил) -1- (4- ((3-этилоксетан-3-ил) метокси) фенил) пирролидин и

(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.



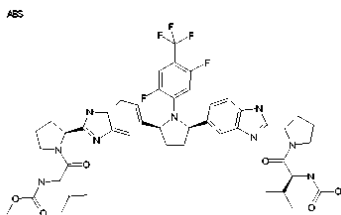
Пример 1.1. Метил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{{5-[(2*R*,5*R*)-5-{{2-[(2*S*)-1-{{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}-1-(4-феноксифенил)пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 0,78-0,91 (м, 12*H*), 1,70 (д, *J*=6,83 Гц, 2*H*), 1,86-1,96 (м, 2*H*), 1,99 (д, *J*=2,17 Гц, 4*H*), 2,15-2,25 (м, 4*H*), 2,55-2,61 (м, 2*H*), 3,54 (с, 6*H*), 3,82 (с, 4*H*), 4,06 (т, *J*=8,40 Гц, 2*H*), 5,13 (т, *J*=7,26 Гц, 2*H*), 5,35-5,43 (м, 2*H*), 6,35 (д, *J*=9,11 Гц, 2*H*), 6,62-6,69 (м, 2*H*), 6,71 (д, *J*=8,02 Гц, 2*H*), 6,93 (т, *J*=7,43 Гц, 1*H*), 7,08 (т, *J*=9,43 Гц, 2*H*), 7,18-7,25 (м, 3*H*), 7,27-7,34 (м, 3*H*), 7,39 (д, *J*=8,13 Гц, 1*H*), 7,47 (д, *J*=8,02 Гц, 1*H*), 12,05 (д, *J*=12,04 Гц, 2*H*); MS (ESI+) *m/z* 924,4 (M+H)⁺.



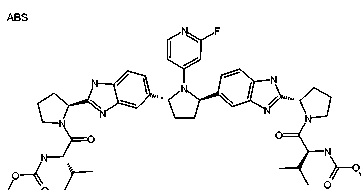
Пример 1.2. Метил {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{{5-[(2*R*,5*R*)-5-{{2-[(2*S*)-1-{{(2*S*)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}-1-[4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 0,76-0,92 (м, 12*H*), 1,66-1,76 (м, 6*H*), 1,91 (дд, *J*=13,61, 7,54 Гц, 2*H*), 1,95-2,04 (м, 4*H*), 2,20 (дд, *J*=16,26, 3,80 Гц, 6*H*), 2,58-2,64 (м, 2*H*), 3,39-3,45 (м, 2*H*), 3,54 (с, 6*H*), 3,82 (с, 4*H*), 4,02-4,09 (м, 2*H*), 5,09-5,19 (м, 2*H*), 5,35-5,43 (м, 2*H*), 6,29 (д, *J*=8,89 Гц, 2*H*), 6,79-6,78 (м, 2*H*), 7,07 (д, *J*=8,13 Гц, 2*H*), 7,22 (с, 1*H*), 7,29 (д, *J*=8,35 Гц, 2*H*), 7,33 (с, 1*H*), 7,38 (д, *J*=8,35 Гц, 1*H*), 7,47 (д, *J*=8,13 Гц, 1*H*), 12,04 (с, 2*H*); MS (ESI+) *m/z* 929,5 (M+H)⁺.



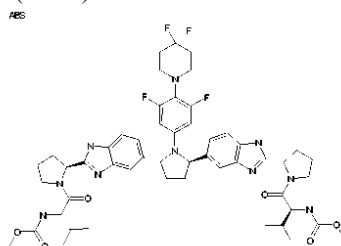
Пример 1.3. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5Я)-1-[2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,76-0,94 (м, 12Н), 1,83-2,07 (м, 8Н), 2,14-2,28 (м, 4Н), 2,35-2,45 (м, 2Н), 3,54 (с, 6Н), 3,75-3,94 (м, 4Н), 4,07 (дд, $J=8,19, 4,93$ Гц, 2Н), 5,19 (дд, $J=31,50, 3,74$ Гц, 4Н), 6,48-6,61 (м, 1Н), 7,29-7,35 (м, 5Н), 7,49-7,46 (м, 1Н), 7,49-7,56 (м, 2Н), 7,58-7,65 (м, 1Н), 12,12 (д, $J=4,66$ Гц, 2Н); MS (APCI+) m/z 936,24 (M+H) $^+$.



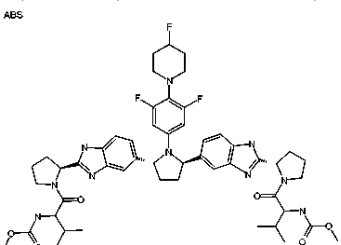
Пример 1.4. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(2-фторпиридин-4-ил)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,77-0,91 (м, 12Н), 1,32 (тд, $J=14,99, 7,43$ Гц, 1Н), 1,53 (дт, $J=21,23, 6,63$ Гц, 1Н), 1,74 (дд, $J=11,93, 6,07$ Гц, 2Н), 1,86-2,05 (м, 6Н), 2,14-2,23 (м, 4Н), 3,54 (с, 6Н), 3,77-3,86 (м, 4Н), 4,05-4,10 (м, 2Н), 5,11-5,18 (м, 2Н), 5,45-5,59 (м, 2Н), 5,79 (с, 1Н), 6,18-6,23 (м, 1Н), 7,03-7,13 (м, 2Н), 7,23 (с, 1Н), 7,29 (д, $J=8,35$ Гц, 2Н), 7,34 (д, $J=1,52$ Гц, 1Н), 7,42 (д, $J=8,35$ Гц, 1Н), 7,47-7,56 (м, 2Н), 12,11 (с, 2Н); MS (ESI+) m/z 851,3 (M+H) $^+$.



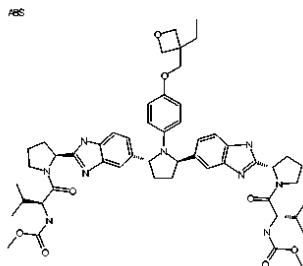
Пример 1.5. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,74-0,93 (м, 12Н), 1,63-1,74 (м, 2Н), 1,85-2,06 (м, 12Н), 2,19 (дд, $J=9,49, 5,37$ Гц, 4Н), 2,86-2,96 (м, 4Н), 3,54 (с, 6Н), 3,76-3,86 (м, 4Н), 4,07 (т, $J=8,24$ Гц, 2Н), 5,09-5,20 (м, 2Н), 5,33-5,42 (м, 2Н), 5,92 (д, $J=12,90$ Гц, 2Н), 7,07 (т, $J=7,37$ Гц, 2Н), 7,21 (с, 1Н), 7,26-7,33 (м, 3Н), 7,41 (д, $J=8,13$ Гц, 1Н), 7,49 (д, $J=8,13$ Гц, 1Н), 12,08 (д, $J=12,90$ Гц, 2Н); MS (ESI+) m/z 987,5 (M+H) $^+$.



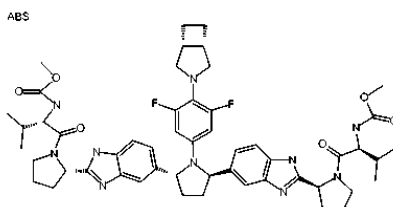
Пример 1.6. Метил {1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,74-0,91 (м, 12Н), 1,63-1,71 (м, 6Н), 1,76-1,97 (м, 4Н), 1,98-2,07 (м, 4Н), 2,14-2,23 (м, 4Н), 2,71-2,78 (м, 2Н), 2,90-3,00 (м, 2Н), 3,54 (с, 6Н), 3,82 (с, 4Н), 4,06 (т, $J=8,73$ Гц, 2Н), 4,58-4,78 (м, 1Н), 5,11-5,18 (м, 2Н), 5,33-5,43 (м, 2Н), 5,90 (д, $J=12,69$ Гц, 2Н), 7,07 (т, $J=7,37$ Гц, 2Н), 7,20 (с, 1Н), 7,26-7,32 (м, 3Н), 7,41 (д, $J=8,24$ Гц, 1Н), 7,49 (д, $J=8,24$ Гц, 1Н), 12,07 (д, $J=16,48$ Гц, 2Н); MS (ESI+) m/z 969,5 (M+H) $^+$.



Пример 1.7. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-\{4-[(3\text{-этилоксетан-3-ил)метокси]фенил}\}-5-\{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил\}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил\}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил\}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил\}карбамат.$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



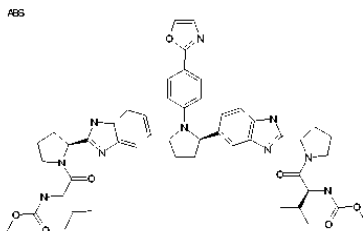
Пример 1.8. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-\{4-[(1R,5S)-3\text{-азабицикло[3,2,0]гепт-3-ил]-3,5-дифторфенил}\}-5-\{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил\}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил\}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил\}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил\}карбамат.$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$, (ESI-) m/z 961,4 (M-H) $^-$.

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 $_2$) и общего способа 10B.

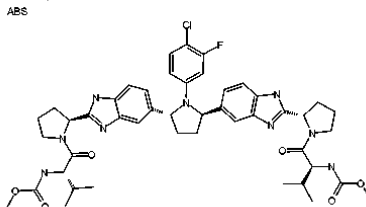
Пирролидины:

- 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 мСРВА 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.



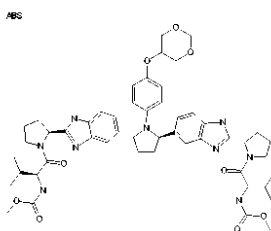
Пример 2.1. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-(5-\{(2R,5R)-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил\} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил\}-1-[4-(1,3-оксазол-2-ил)фенил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил\} карбамат.$

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



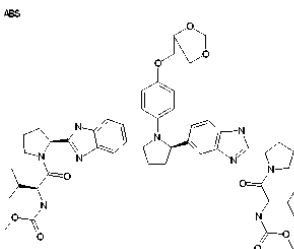
Пример 2.2. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-(5-\{(2R,5R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил\} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил\} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил\} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил\} карбамат.$

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



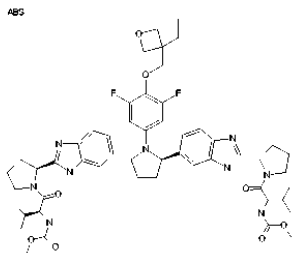
Пример 2.3. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-(5-\{(2R,5R)-1-[4-(1,3-диоксан-5-илокси)фенил]-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил\} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил\} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил\} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил\} карбамат.$

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



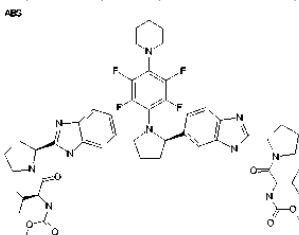
Пример 2.4. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-(5-\{(2R,5R)-1-[4-(1,3-диоксолан-4-илметокси)фенил]-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил\} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил\} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил\} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил\} карбамат.$

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



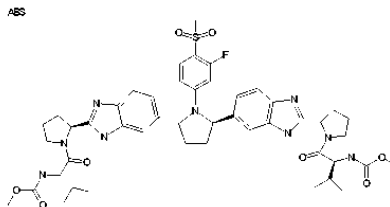
Пример 2.5. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-{\{6-[(2R,5R)-1-{\{4-[(3-этилоксетан-3-ил)метокси]-3,5-дифторфенил}-5-{\{2-[(2S)-1-{\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



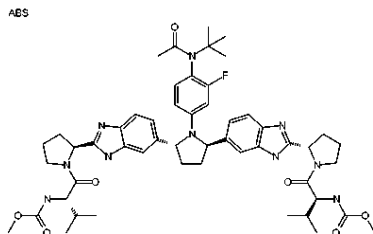
Пример 2.6. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-{\{6-[(2R,5R)-5-{\{2-[(2S)-1-{\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-6-ил}-1-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



Пример 2.7. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-{\{6-[(2R,5R)-1-[3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил]-5-{\{2-[(2S)-1-{\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.$

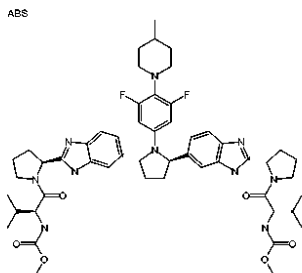
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,81-0,97 (м, 12H), 1,30 (с, 2H), 1,82 (д, $J=4,2$ Гц, 2H), 1,99-2,35 (м, 12H), 3,60 (с, 6H), 3,88 (с, 3H), 4,13 (т, $J=8,3$ Гц, 2H), 5,20 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 5,62 (с, 2H), 6,26-6,40 (м, $J=9,5$ Гц, 2H), 7,15 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,32-7,45 (м, 4H), 7,49 (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) $^+$, (ESI-) m/z 926,3 (M-H) $^-$.



Пример 2.8. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-{\{6-[(2R,5R)-1-{\{4-[ацетил (трет-бутил)амино]-3-фторфенил}-5-{\{2-[(2S)-1-{\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.$

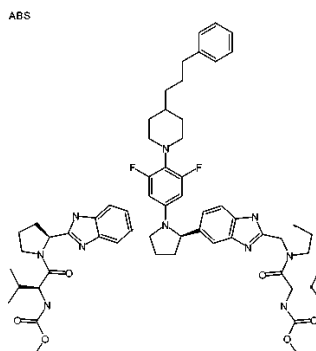
Исходя из 4-((2R,5R)-2,5-бис-(4-хлор-3-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-N-трет-бутил-2-фторанилина начальным продуктом последовательности, приведенной выше, был метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-{\{6-[(2R,5R)-1-{\{4-(трет-бутиламино)-3-фторфенил}-5-{\{2-[(2S)-1-{\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат (ACD Name v12). N-ацетильную группу вводили путем$

взаимодействия со смесью уксусный ангидрид/пиридин с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 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) $^+$.



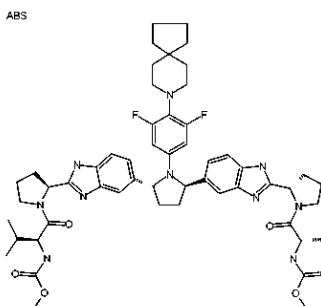
Пример 2.9. Метил{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 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 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(3-фенилпропил)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.

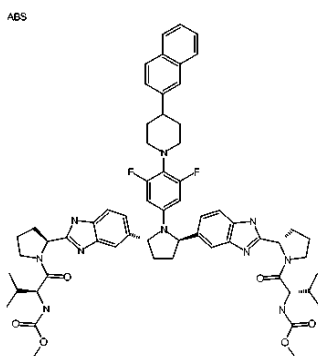
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,72-0,95 (м, 12H), 1,00-1,31 (м, 9H), 1,46-1,59 (м, 4H), 1,61-1,79 (м, 2H), 1,83-2,08 (м, 6H), 2,11-2,27 (м, 4H), 2,77 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т, $J=8,46$ Гц, 2H), 5,08-5,19 (м, 2H), 5,28-5,46 (м, 2H), 5,88 (д, $J=12,79$ Гц, 2H), 7,01-7,10 (м, 2H), 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) $^+$; MS (ESI-) m/z 1067 (M-H) $^-$.



Пример 2.11. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(8-азаспиро[4,5]дец-8-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.

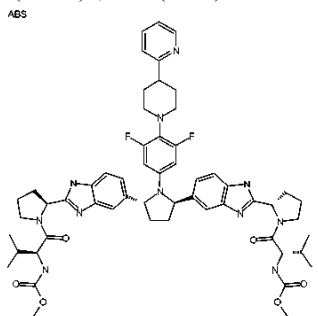
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,73-0,93 (м, 12H), 1,29-1,43 (м, 9H), 1,52 (т, $J=6,83$ Гц, 5H), 1,68 (с, 2H), 1,81-2,08 (м, 6H), 2,10-2,26 (м, 4H), 2,75 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т, $J=8,40$ Гц, 2H), 5,09-5,19 (м, 2H), 5,29-5,46 (м, 2H), 5,88 (д, $J=12,58$ Гц, 2H), 7,03-7,11 (м, 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)⁺; MS (ESI-) m/z 1003 (M-H)⁻.



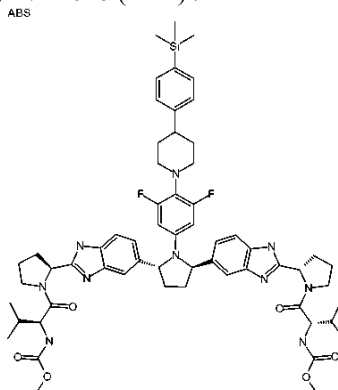
Пример 2.12. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(2-нафтил)пиперидин-1-ил]фенил}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁻.



Пример 2.13. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(пиридин-2-ил)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.

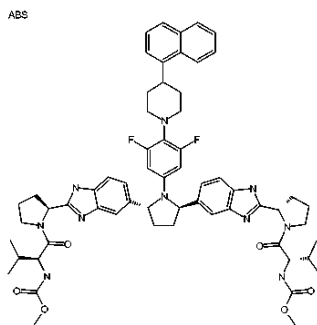
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,71-1,02 (м, 12H), 1,62-1,83 (м, 6H), 1,81-2,08 (м, 7H), 2,10-2,29 (м, 4H), 2,47-2,63 (м, 2H), 2,81-3,07 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т, J=8,89 Гц, 2H), 5,10-5,21 (м, 2H), 5,31-5,47 (м, 2H), 5,91 (д, J=12,69 Гц, 2H), 7,04-7,13 (м, 2H), 7,14-7,20 (м, 1H), 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)⁻.



Пример 2.14. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-[4-[4-(триметилсиль)фенил]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.

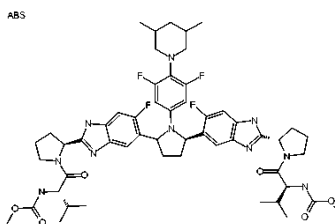
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,20 (с, 9H), 0,74-0,94 (м, 12H), 1,59-1,75 (м, 6H), 1,83-2,09 (м, 7H), 2,13-2,29 (м, 4H), 2,44-2,59 (м, 2H), 2,84-3,15 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т, J=8,46 Гц, 2H),

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)⁺; MS (ESI-) m/z 1097 (M-H)⁻.



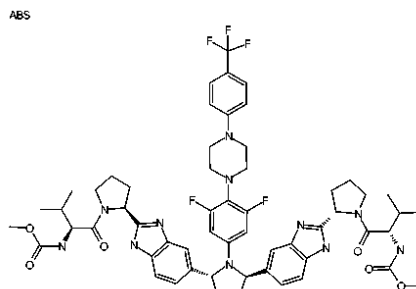
Пример 2.15. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(1-нафтил)пиперидин-1-ил]фенил}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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+) m/z 1077 (M+H)⁺; (ESI-) m/z 1075 (M-H)⁻.



Пример 2.16. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(5R)-1-[4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-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.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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)⁺.



Пример 2.17. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-{4-[4-(трифторметил)фенил]пиперазин-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.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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 12/12A.

Промежуточные амины:

- (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-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-метилпирролидин-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;

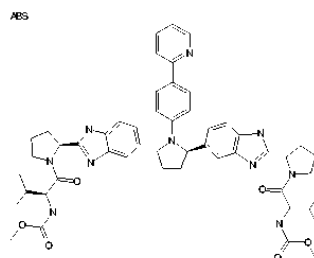
2-(трет-бутоксикарбониламино) уксусная кислота;

2-(метоксикарбониламино)-3-метилбут-2-еновая кислота;

(S)-тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота;

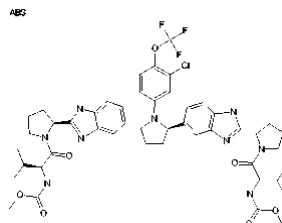
(S)-3-этил-2-(метоксикарбониламино) пентановая кислота и

(S)-2-(этоксикарбониламино)-3-метилбутановая кислота.



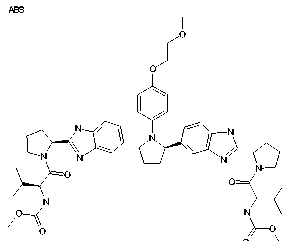
Пример 3.1. Метил ((2S)-1-[(2S)-2-(5-((2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил]-1-[4-(пиридин-2-ил)фенил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



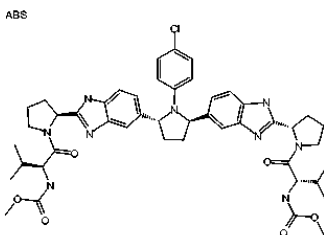
Пример 3.2. Метил ((2S)-1-[(2S)-2-(5-[(2R,5R)-1-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенил]-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



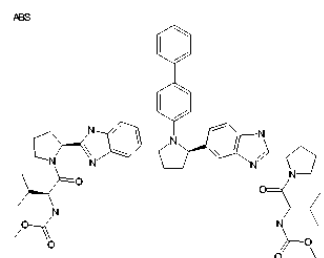
Пример 3.3. Метил ((2S)-1-[(2S)-2-(5-((2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил)пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил]-1-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



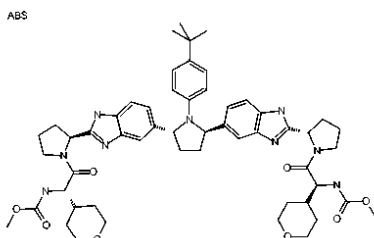
Пример 3.4. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-хлорфенил)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



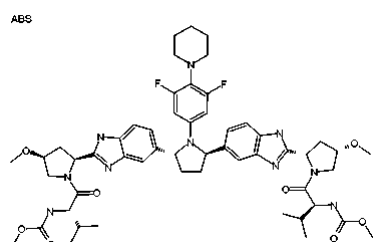
Пример 3.5. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(бифенил-4-ил)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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 (м, 2H), 4,05 (т, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,87-3,76 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 2,25-2,11 (м, 4H), 2,05-1,62 (м, 10H), 0,91-0,74 (м, 12H); MS (ESI+) m/z 908,5 (M+H) $^+$.



Пример 3.6. Диметил ([[(2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил]-бис-{1Н-бензимидазол-5,2-диил(2S)пирролидин-2,1-диил[(1S)-2-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этан-2,1-диил]}) бискарбамат.

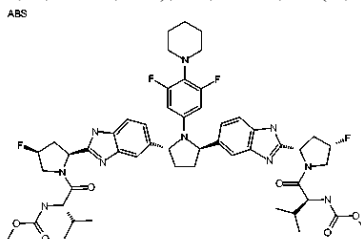
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1,07 (с, 9H), 1,22-1,32 (м, 2H), 1,42-1,57 (м, 4H), 1,64-1,72 (м, 2H), 1,82 (дд, $J=21,90, 10,63$ Гц, 4H), 1,92-2,02 (м, 4H), 2,10-2,25 (м, 4H), 2,90-2,99 (м, 1H), 3,04-3,19 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,56-3,63 (м, 1H), 3,66-3,79 (м, 4H), 3,83 (д, $J=3,04$ Гц, 4H), 4,14 (кв, $J=8,10$ Гц, 2H), 5,07-5,15 (м, 2H), 5,33-5,40 (м, 2H), 6,24 (д, $J=8,89$ Гц, 2H), 6,85-6,94 (м, 2H), 7,09 (дд, $J=14,10, 8,46$ Гц, 2H), 7,16-7,22 (м, 2H), 7,30-7,41 (м, 3H), 7,44 (д, $J=9,43$ Гц, 1H), 11,99-12,12 (м, 2H); MS (ESI+) m/z 972,5 (M+H) $^+$.



Пример 3.7. Метил {(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S,4S)-4-метокси-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил]-4-метокси-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

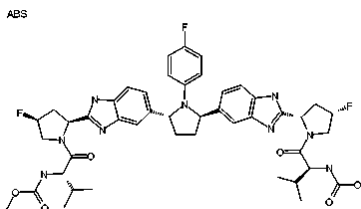
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,76-0,87 (м, 12H), 1,35-1,40 (м, 2H), 1,45 (с, 4H), 1,66-1,72 (м,

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)⁺.



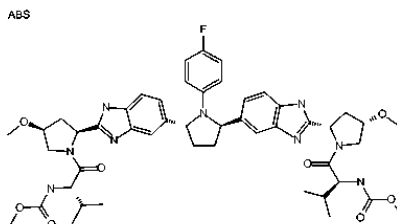
Пример 3.8. Метил {(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S,4S)-4-фтор-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-4-фторпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁺.



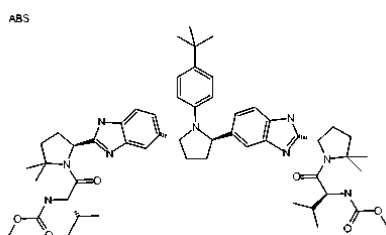
Пример 3.9. Метил {(2S)-1-[(2S,4S)-4-фтор-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S,4S)-4-фтор-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}-1-(4-фторфенил)пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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)⁺.



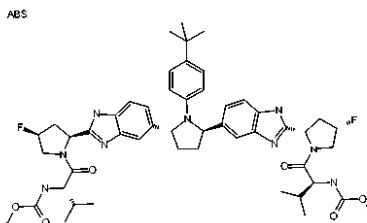
Пример 3.10. Метил {(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-фторфенил)-5-{2-[(2S,4S)-4-метокси-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-4-метоксипирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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)⁺.



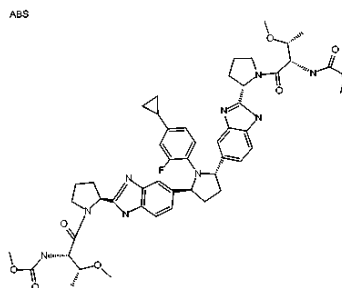
Пример 3.11. Метил $\{(2S)-1-[(5S)-5-\{5-[(2R,5R)-1-(4\text{-трет-бутилфенил})-5-\{2-[(2S)-1-(2S)-2-[(\text{метоксикарбонил})\text{амино}]-3\text{-метилбутаноил}]-5,5\text{-диметилпирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензимидазол-5-ил}\}$ пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



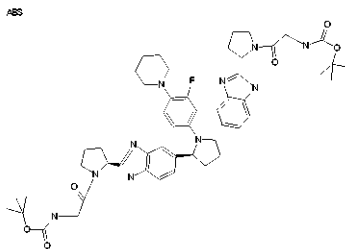
Пример 3.12. Метил $\{(2S)-1-[(2S,4S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-(4\text{-трет-бутилфенил})-5-\{2-[(2S,4S)-4\text{-фтор-1-}\{2S)-2-[(\text{метоксикарбонил})\text{амино}]-3\text{-метилбутаноил}\}$ пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил]-4-фторпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



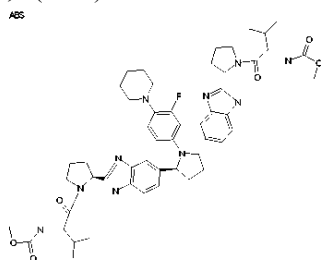
Пример 3.13. Метил $\{(2S,3R)-1-[(2S)-2-\{5-[(2S,5S)-1-(4\text{-циклопропил-2-фторфенил})-5-(2-[(2S)-1-[N-(\text{метоксикарбонил})-O\text{-метил-L-треонил}]\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензимидазол-5-ил})\}$ пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$, (ESI-) m/z 920,3 (M-H) $^-$.



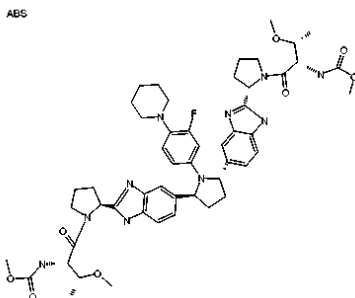
Пример 3.14. трет-Бутил {2-[(2S)-2-(5-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(трет-бутоксикарбонил)амино]ацетил}пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил}-1-[3-фтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,16-1,43 (м, 18H), 1,42-2,27 (м, 14H), 2,58-2,70 (м, 5H), 3,38-4,02 (м, 9H), 5,14 (с, 2H), 5,33 (с, 3H), 6,04 (с, 2H), 6,74 (с, 3H), 7,04-7,60 (м, 7H), 11,83-12,43 (м, 2H); MS (ESI+) m/z 933,4 (M+H) $^+$, (ESI-) m/z 931,4 (M-H) $^-$.



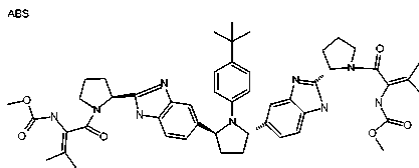
Пример 3.15. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-[3-фтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 0,73-0,93 (м, 12H), 1,32-1,57 (м, 6H), 1,58-2,06 (м, 14H), 2,18 (с, 4H), 2,67 (дд, $J=3,69$, 1,95 Гц, 4H), 3,75-3,87 (м, 6H), 4,07 (т, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,37 (дд, $J=6,02$, 2,11 Гц, 2H), 6,04 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 7,09 (с, 2H), 7,16-7,23 (м, 1H), 7,23-7,48 (м, 5H), 12,01 (с, 2H); MS (ESI+) m/z 933,5 (M+H) $^+$, (ESI-) m/z 931,4 (M-H) $^-$.



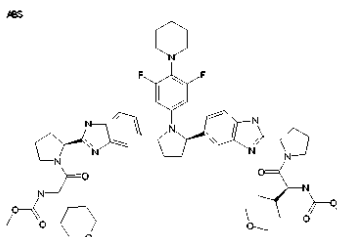
Пример 3.16. Метил {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-[3-фтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-(2-{(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,00-1,14 (м, 6H), 1,2 1,55 (м, 6H), 1,59-2,28 (м, 14H), 2,58-2,71 (м, 4H), 3,10-3, (м, 6H), 3,54 (д, $J=1,41$ Гц, 6H), 3,71-3,90 (м, 6H), 4,21-4, (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 (2H); MS (ESI+) m/z 965,5 (M+H) $^+$, (ESI-) m/z 963,3 (M-H) $^-$.



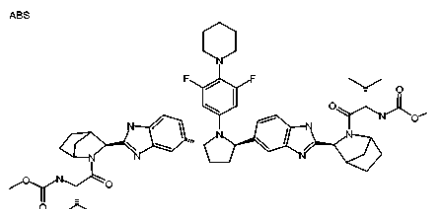
Пример 3.17. Диметил {[[(2S,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил]-бис[1Н-бензимидазол-5,2-диил(2S)пирролидин-2,1-диил(3-метил-1-оксобут-2-ен-1,2-диил)]}бискарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 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) $^+$, 918,4 (M+NH $_3$ +NH $_4$) $^+$.



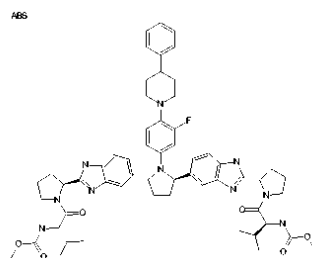
Пример 3.18. Диметил ((2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил)-бис-{1H-бензимидазол-5,2-диил(2S)пирролидин-2,1-диил[(1S)-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-2,1-диил]} бискарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



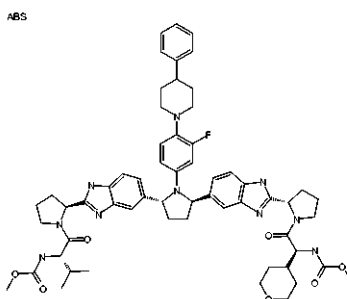
Пример 3.19. Метил {(2S)-1-[(3S)-3-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(3S)-2-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}-2-азабицикло[2,2,1]гепт-3-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-2-азабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



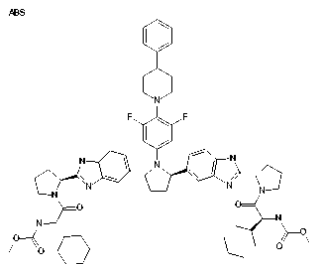
Пример 3.20. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-фтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил}карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



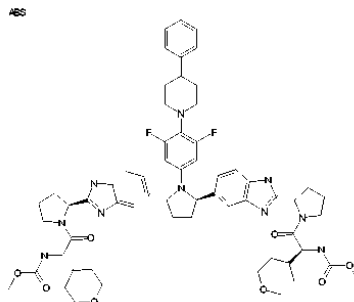
Пример 3.21. Метил [(1S)-2-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-фтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил}карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



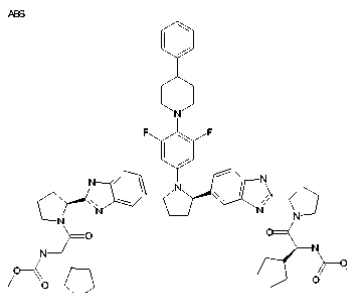
Пример 3.22. Диметил ((2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}-бис-{1H-бензимидазол-5,2-диил(2S)пирролидин-2,1-диил[(1S)-1-циклогексил-2-оксоэтан-2,1-диил]}бискарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



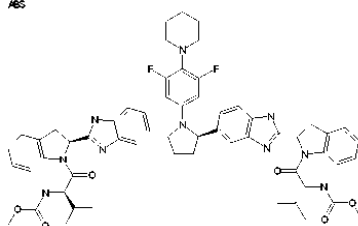
Пример 3.23. Диметил ((2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил)-бис-{1H-бензимидазол-5,2-диил(2S)пирролидин-2,1-диил[(1S)-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-2,1-диил]}бискарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



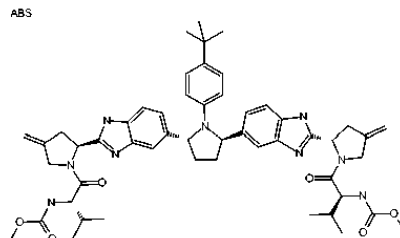
Пример 3.24. Диметил ((2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил)-бис-{1H-бензимидазол-5,2-диил(2S)пирролидин-2,1-диил[(1S)-1-циклопентил-2-оксоэтан-2,1-диил]}бискарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



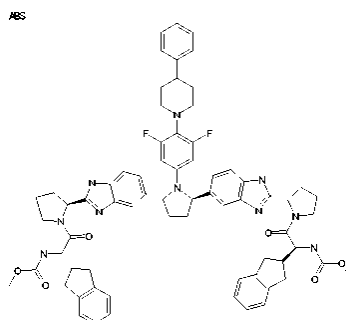
Пример 3.25. Метил $\{(2R)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5\text{-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил}]-5-\{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3\text{-метилбутаноил}]-2,3\text{-дигидро-1H-индол-2-ил}]-1H\text{-бензимидазол-5-ил}]\text{пирролидин-2-ил}]-1H\text{-бензимидазол-2-ил}]-2,3\text{-дигидро-1H-индол-1-ил}]-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\}\text{карбамат}$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



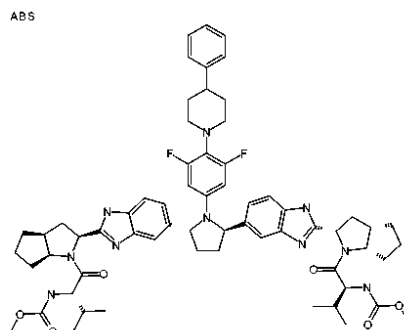
Пример 3.26. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-(4\text{-трет-бутилфенил}]-5-\{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3\text{-метилбутаноил}]-4\text{-метиленпирролидин-2-ил}]-1H\text{-бензимидазол-5-ил}]\text{пирролидин-2-ил}]-1H\text{-бензимидазол-2-ил}]-4\text{-метиленпирролидин-1-ил}]-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\}\text{карбамат}$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



Пример 3.27. Диметил $\{(2R,5R)-1-[3,5\text{-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил}]\text{пирролидин-2,5-диил}\}\text{-бис-}\{1H\text{-бензимидазол-5,2-диил}(2S)\text{пирролидин-2,1-диил}[(1S)-1-(2,3\text{-дигидро-1H-инден-2-ил})-2\text{-оксоэтан-2,1-диил}]\}\text{бискарбамат}$.

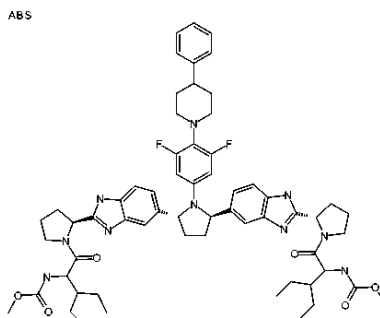
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1,51-1,76 (м, 6H), 1,94-2,06 (м, 4H), 2,12-2,28 (м, 8H), 2,69-2,89 (м, 12H), 2,92-3,05 (м, 1H), 3,55 (с, 6H), 3,77-3,86 (м, 4H), 4,36-4,43 (м, 2H), 5,16-5,24 (м, 2H), 5,35-5,48 (м, 2H), 5,97 (д, $J=12,90$ Гц, 2H), 7,01-7,30 (м, 17H), 7,34 (с, 1H), 7,46 (д, $J=8,35$ 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 $\{(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5\text{-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил}]-5-\{2-[(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3\text{-метилбутаноил}]\text{октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил}]-1H\text{-бензимидазол-5-ил}]\text{пирролидин-2-ил}]-1H\text{-бензимидазол-2-ил}]\text{гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2R)-ил}]-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\}\text{карбамат}$.

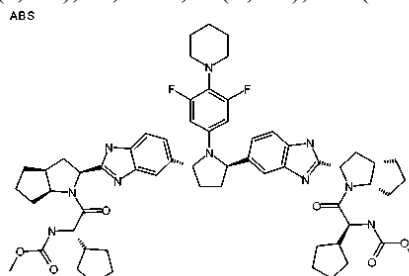
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,72-0,92 (м, 12H), 1,50-1,59 (м, 4H), 1,62-1,72 (м, 8H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,83-1,92 (м, 4H), 1,95-2,03 (м, 2H), 2,06-2,15 (м, 4H), 2,38-2,46 (м, 2H), 2,75-2,83 (м, 1H), 2,86-3,01 (м, 4H), 3,54 (с, 6H), 4,01 (тд, $J=13,28, 6,83$ Гц, 4H), 4,78 (дд, $J=7,70, 4,23$ 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)⁺.



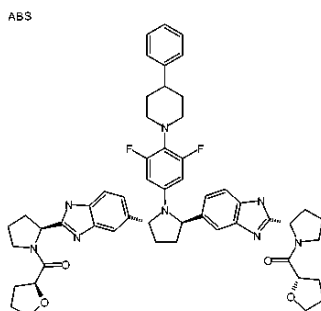
Пример 3.29. Метил {1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-{3-этил-2-[(метоксикарбонил)амино]пентаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-этил-1-оксопентан-2-ил}карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁺.



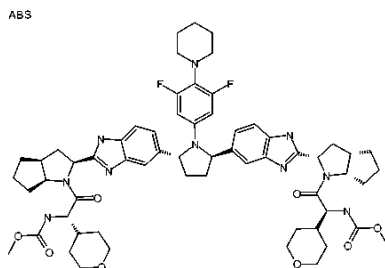
Пример 3.30. Диметил ((2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил)-бис-{1H-бензимидазол-5,2-диил(2S,3aS,6aS)гексагидроциклопента[b]пиррол-2,1(2H)-диил[(1S)-1-циклопентил-2-оксоэтан-2,1-диил]}бискарбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁺.



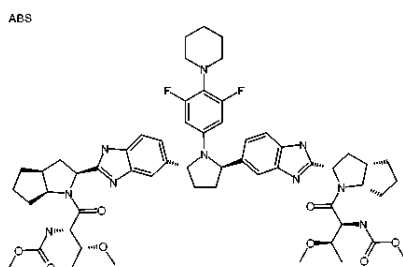
Пример 3.31. ((2R,5R)-1-[3,5-Дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}бис[1H-бензимидазол-5,2-диил(2S)пирролидин-2,1-диил]-бис[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметанон].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁺.



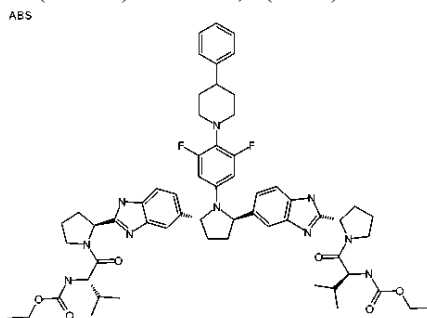
Пример 3.32. Диметил ((2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}-бис-{1H-бензимидазол-5,2-диил(2S,3aS,6aS)гексагидроциклопента[b]пиррол-2,1(2H)-диил[(1S)-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-2,1-диил]})бискарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



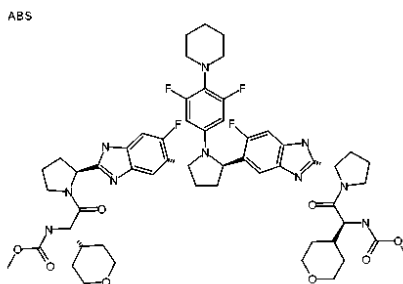
Пример 3.33. Метил ((2S,3R)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-(2-{(2S,3aS,6aS)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил]карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



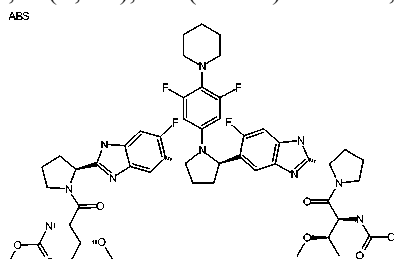
Пример 3.34. Этил ((2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(этоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



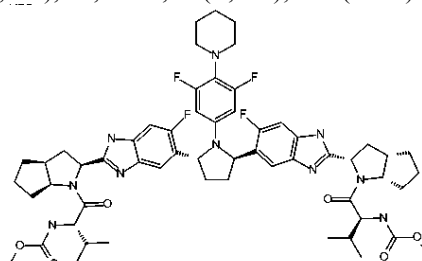
Пример 3.35. Диметил ((2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}-бис-{{(6-фтор-1H-бензимидазол-5,2-диил)(2S)пирролидин-2,1-диил}[(1S)-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-2,1-диил]})бискарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



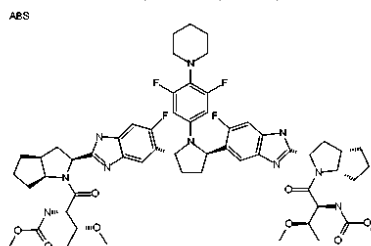
Пример 3.36. Метил {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-(6-фтор-2-{(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил}-1H-бензимидазол-5-ил)пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



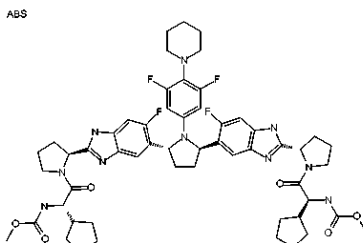
Пример 3.37. Метил {(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-(6-фтор-2-[(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил}гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



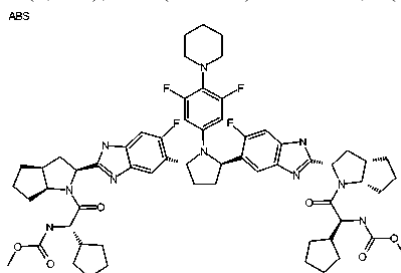
Пример 3.38. Метил $\{(2S,3R)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5\text{-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-(6-фтор-2-\{(2S,3aS,6aS)-1-[N\text{-}(метоксикарбонил)-O\text{-метил-L-треонил}]\text{октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил}\}-1H\text{-бензимидазол-5-ил})\text{пирролидин-2-ил}]-6\text{-фтор-1H-бензимидазол-2-ил}\}\text{гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-ил}]-3\text{-метокси-1-оксобутан-2-ил}\}\text{карбамат}$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



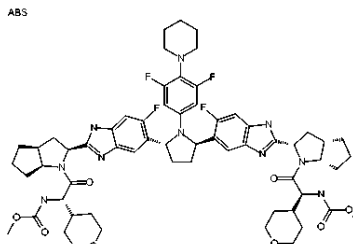
Пример 3.39. Диметил $\{(2R,5R)-1-[3,5\text{-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил}]\text{пирролидин-2,5-диил}\}\text{-бис-}\{(6\text{-фтор-1H-бензимидазол-5,2-диил})(2S)\text{пирролидин-2,1-диил}[(1S)-1\text{-циклопентил-2-оксоэтан-2,1-диил}]\}\text{бискарбамат}$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



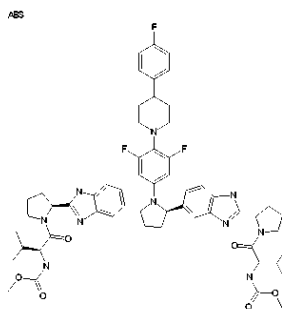
Пример 3.40. Диметил $\{(2R,5R)-1-[3,5\text{-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил}]\text{пирролидин-2,5-диил}\}\text{-бис-}\{(6\text{-фтор-1H-бензимидазол-5,2-диил})(2S,3aS,6aS)\text{гексагидроциклопента[b]пиррол-2,1(2H)-диил}[(1S)-1\text{-циклопентил-2-оксоэтан-2,1-диил}]\}\text{бискарбамат}$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



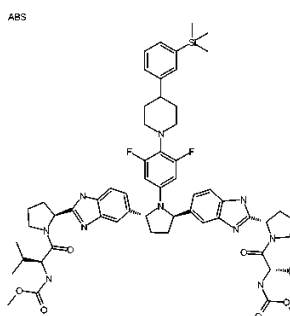
Пример 3.41. Диметил $\{(2R,5R)-1-[3,5\text{-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил}]\text{пирролидин-2,5-диил}\}\text{-бис-}\{(6\text{-фтор-1H-бензимидазол-5,2-диил})(2S,3aS,6aS)\text{гексагидроциклопента[b]пиррол-2,1(2H)-диил}[(1S)-2\text{-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-2,1-диил}]\}\text{бискарбамат}$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



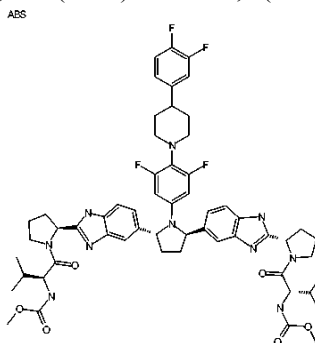
Пример 3.42. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]фенил}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



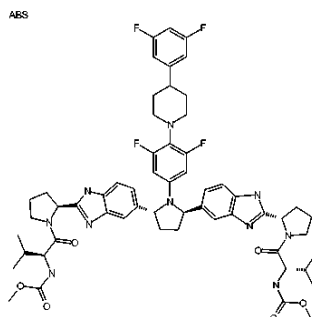
Пример 3.43. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-{4-[3-(триметилсилил)фенил]пиперидин-1-ил}фенил)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



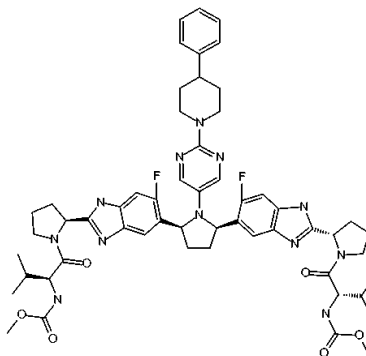
Пример 3.44. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-1-ил]-3,5-дифторфенил}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



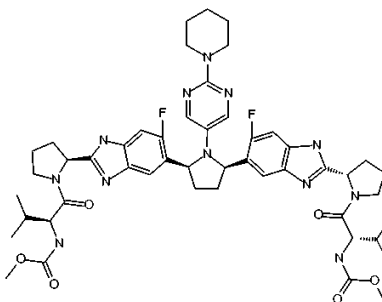
Пример 3.45. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-\{4-[4-(3,5-дифторфенил)пиперидин-1-ил]-3,5-дифторфенил\}-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил\}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил\}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил\}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил\}карбамат.$

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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 $\{(2S)-1-[(2S)-2-(6-фтор-5-\{(2R,5S)-5-\{6-фтор-2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил\}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил\}-1-[2-(4-фенилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил\}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил\}карбамат.$

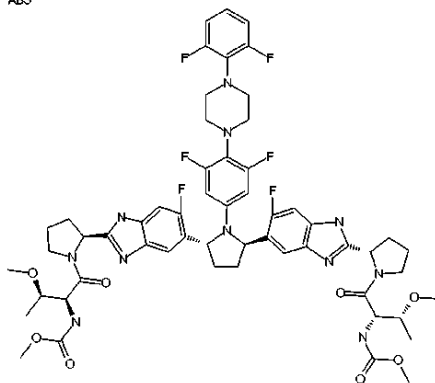
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,42-12,16 (м, 2H), 7,81-7,55 (м, 4H), 7,45-7,12 (м, 9H), 5,23-5,06 (м, 2H), 5,02-4,86 (м, 2H), 4,57-4,45 (м, 2H), 4,13-3,96 (м, 2H), 3,92-3,70 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 2,75 (т, $J=12,8$ Гц, 2H), 2,62-2,54 (м, $J=8,1$ Гц, 2H), 2,28-1,59 (м, 15H), 1,53-1,36 (м, 2H), 0,98-0,66 (м, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1029,4.



Пример 3.47. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-(6-фтор-5-\{(2R,5S)-5-\{6-фтор-2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил\}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил\}-1-[2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил\}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил\}карбамат.$

1H 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.

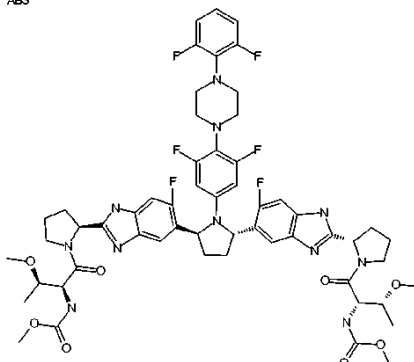
ABS



Пример 3.48. Метил {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[4-(2,6-дифторфенил)пиперазин-1-ил]-3,5-дифторфенил}-5-(6-фтор-2-((2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил)}-1H-бензимидазол-5-ил)пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил}]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 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.

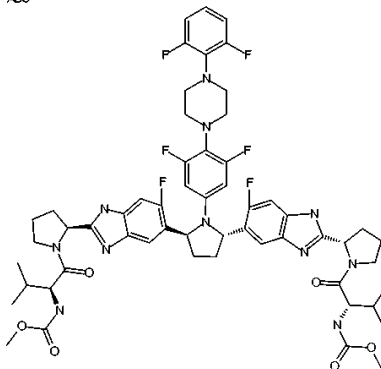
ABS



Пример 3.49. Метил {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-{4-[4-(2,6-дифторфенил)пиперазин-1-ил]-3,5-дифторфенил}-5-(6-фтор-2-((2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил)}-1H-бензимидазол-5-ил)пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил}]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

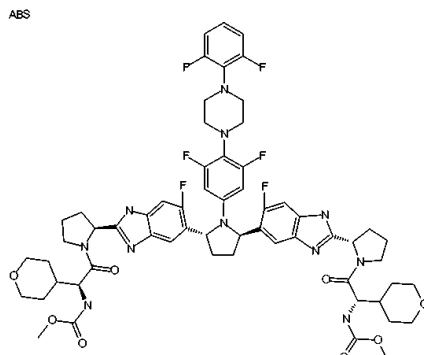
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,33-12,04 (м, 2H), 7,41 (дд, J=11,3, 4,7 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=10,5, 3,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,19-6,96 (м, 4H), 5,92 (кв, J=10,7 Гц, 2H), 5,69-5,49 (м, 2H), 5,12 (дд, J=7,6, 4,1 Гц, 2H), 4,27 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,82 (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



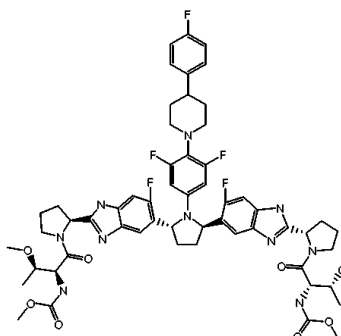
Пример 3.50. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2S,5S)-1-[4-[4-(2,6\text{-дифторфенил})\text{пиперазин-1-ил}]-3,5\text{-дифторфенил}]-5-(6\text{-фтор-}2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(\text{метоксикарбонил})\text{амино}]-3\text{-метилбутаноил}]\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензимидазол-5-ил}]\text{пирролидин-2-ил}]-6\text{-фтор-1H-бензимидазол-2-ил}]\text{пирролидин-1-ил}]-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}]\text{карбамат}$.

^1H 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) $m/z = 1100,4$.



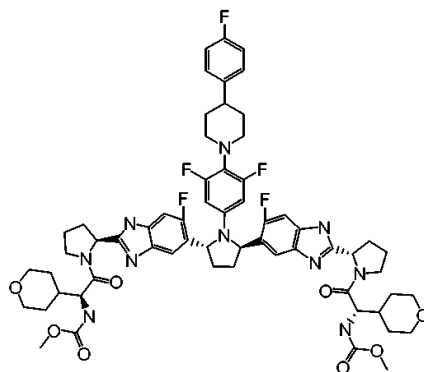
Пример 3.51. Диметил $\{[(2R,5R)-1-[4-[4-(2,6\text{-дифторфенил})\text{пиперазин-1-ил}]-3,5\text{-дифторфенил}]\text{пирролидин-2,5-диил}]-\text{бис}-\{(6\text{-фтор-1H-бензимидазол-5,2-диил})(2S)\text{пирролидин-2,1-диил}[(1S)-2\text{-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-2,1-диил}]\}\}$ бискарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 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 $\{(2S,3R)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-\{3,5\text{-дифтор-}4-[4-(4\text{-фторфенил})\text{пиперидин-1-ил}]\text{фенил}]-5-(6\text{-фтор-}2-[(2S)-1-[N-(\text{метоксикарбонил})\text{-O-метил-L-треонил}]\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензимидазол-5-ил}]\text{пирролидин-2-ил}]-6\text{-фтор-1H-бензимидазол-2-ил}]\text{пирролидин-1-ил}]-3\text{-метокси-1-оксобутан-2-ил}]\text{карбамат}$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 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 ((2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]фенил}пирролидин-2,5-диил)-бис-{(6-фтор-1H-бензимидазол-5,2-диил)(2S)пирролидин-2,1-диил[(1S)-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-2,1-диил]} бискарбамат.

¹H 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 12/12B.

Промежуточные амины:

(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-метил-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-((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-λ⁶-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)-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)-1H-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)-1H-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)-1H-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)-1H-бензо[d]имидазол);

(S)-6, 6'-((2R, 5R)-1-(4-(бензилокси) 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-(4-(трифторметил) фенил) пиперазин-1-ил) фенил) пирролидин-2, 5-диил) бис(5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол);

6-((2R, 5R)-1-(3, 5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил) фенил)-5-(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил) пирролидин-2-ил)-5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-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)-1H-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)-1H-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) -1Н-бензо [d]имидазол) ;

(2S, 6R)-4-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис (5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил) -1Н-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) -1Н-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) -1Н-бензо [d]имидазол) ;

(S)-4-(4-((2R, 5R)-2, 5-бис (5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил) -1Н-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) -1Н-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) -1Н-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) -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'-((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) -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 (5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил) -1Н-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) -1Н-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) -1Н-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;

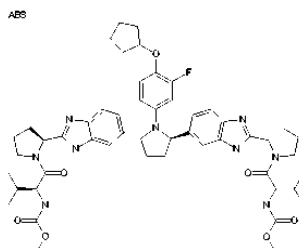
(2S,3R)-3-трет-бутокси-2-(метоксикарбониламино)бутановая кислота;

(S)-2-(метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусная кислота;

(S)-2-циклопентил-2-(метоксикарбониламино)уксусная кислота

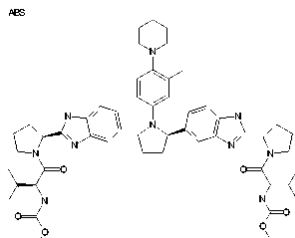
(2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановая

кислота.



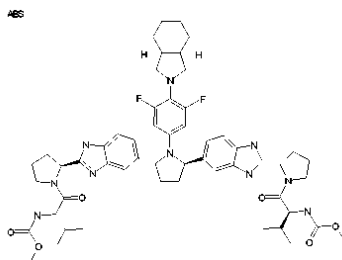
Пример 4.1. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(циклопентилокси)-3-фторфенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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)⁺.



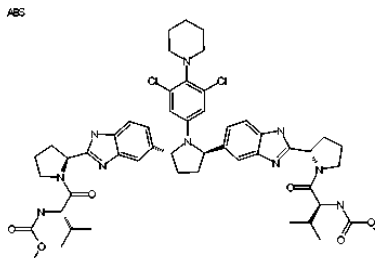
Пример 4.2. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}-1-[3-метил-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁺.



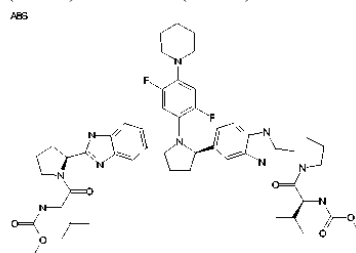
Пример 4.3. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[(3aR,7aS)-октагидро-2H-изоиндол-2-ил]фенил}-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁺.



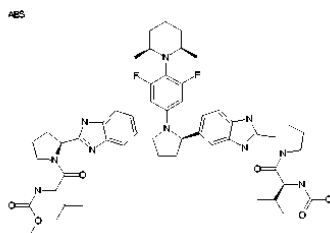
Пример 4.4. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дихлор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁺.



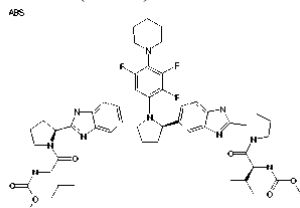
Пример 4.5. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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)⁺.



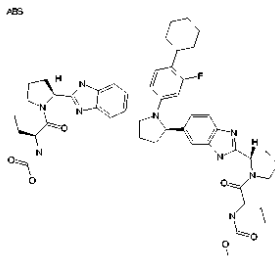
Пример 4.6. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[(2R, 6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]-3,5-дифторфенил}-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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)⁺.



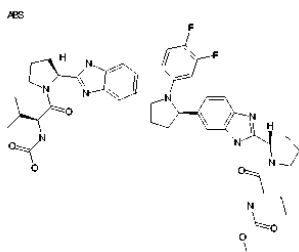
Пример 4.7. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}-1-[2,3,5-трифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 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) $^+$.



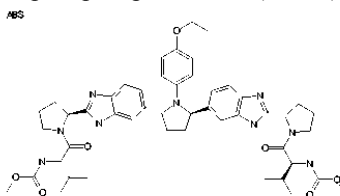
Пример 4.8. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-1-(4-циклогексил-3-фторфенил)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 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).



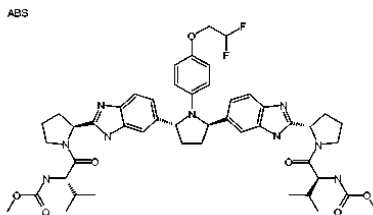
Пример 4.9. Метил{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-1-(3,4-дифторфенил)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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).



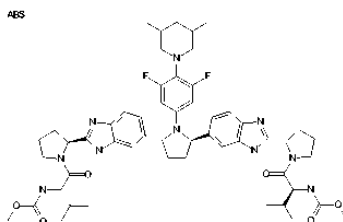
Пример 4.10. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-1-(4-этоксифенил)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 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) $^+$, 874 (M-H) $^-$.



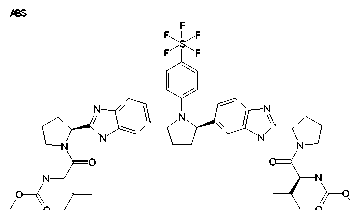
Пример 4.11. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(2,2-дифторэтоксифенил)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) 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) $^+$, 910 (M-H) $^-$.



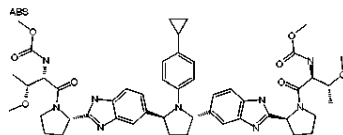
Пример 4.12. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



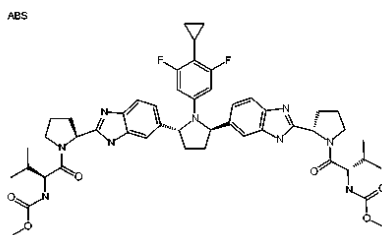
Пример 4.13. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-(6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-6-ил}-1-[4-(пентафтор-лямбда~6-сульфанил)фенил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$, 956 (M-H) $^-$.



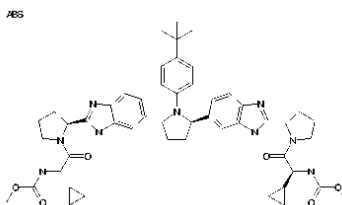
Пример 4.14. Метил {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-циклопропилфенил)-5-(2-{(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$, (ESI-), m/z 902,3 (M-H) $^-$.



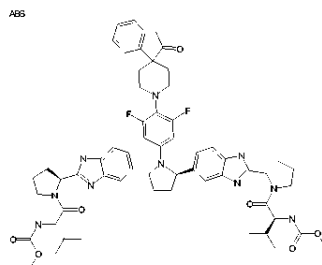
Пример 4.15. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-(4\text{-циклопропил-}3,5\text{-дифторфенил})-5-\{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3\text{-метилбутаноил}]пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-6-ил}\}пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}\}пирролидин-1-ил]-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\}$ карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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).



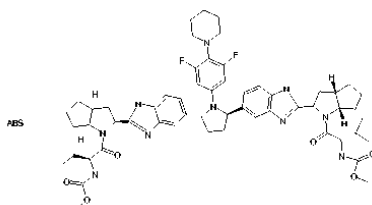
Пример 4.16. Диметил $\{[(2R,5R)-1-(4\text{-трет-бутилфенил})пирролидин-2,5\text{-диил}]\text{-бис-}\{1\text{H-бензимидазол-}6,2\text{-диил}(2S)\text{пирролидин-}2,1\text{-диил}(1S)\text{-}1\text{-циклопропил-}2\text{-оксоэтан-}2,1\text{-диил}\}\}$ бискарбамат.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) 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) $^+$, (ESI-) m/z 882 (M-H) $^-$.



Пример 4.17. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[4-(4\text{-ацетил-}4\text{-фенилпиперидин-}1\text{-ил})-3,5\text{-дифторфенил}]-5-\{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3\text{-метилбутаноил}]пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил}\}пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}\}пирролидин-1-ил]-3\text{-метил-1-оксобутан-}2\text{-ил}\}$ карбамат.

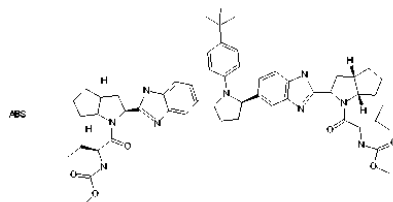
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,75-0,91 (м, 12H), 1,68 (д, $J=4,66$ Гц, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,87-2,38 (м, 16H), 2,78-2,90 (м, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т, $J=8,35$ Гц, 2H), 5,09-5,18 (м, 2H), 5,27-5,41 (м, 2H), 5,88 (д, $J=12,90$ Гц, 2H), 7,02-7,51 (м, 13H), 12,07 (д, $J=16,91$ Гц, 2H); MS (ESI+) m/z 1070 (M+H) $^+$.



Пример 4.18. Метил $\{(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5\text{-дифтор-}4\text{-}(пиперидин-1\text{-ил})фенил]-5-\{2-[(3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3\text{-метилбутаноил}]октагидроциклопента[b]пиррол-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил}\}пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}\}гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)\text{-ил]-}3\text{-метил-1-оксобутан-}2\text{-ил}\}$ карбамат.

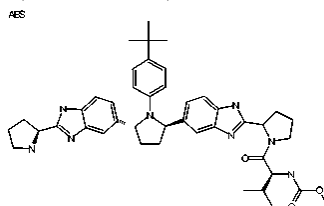
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,64-0,96 (м, 13H), 1,31-2,18 (м, 21H), 3,50-3,57 (м, 6H), 3,93-4,07 (м, 2H), 4,72-4,85 (м, 1H), 5,13 (т, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,90 (дд, 2H), 7,06 (д, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,36-7,56 (м, $J=8,13$ Гц, 4H), 11,96 (с, 1H), 12,03-12,08 (м, 1H), 12,24 (none, 1H); MS (ESI+), m/z

1031,5 (M+H)⁺, (ESI-) m/z 1029,4 (M-H)⁻.



Пример 4.19. Метил {(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)-5-{2-[(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.

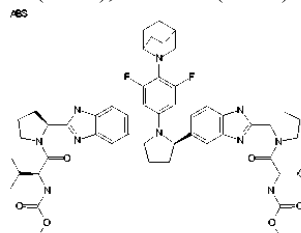
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,62-0,93 (м, 13H), 1,42-2,16 (м, 25H), 2,78 (с, 1H), 3,54 (с, 6H), 4,01 (с, 2H), 4,77 (с, 1H), 5,11 (т, J=8,08 Гц, 2H), 5,35 (с, 2H), 6,26 (д, J=8,67 Гц, 2H), 6,83-6,97 (м, 2H), 7,05 (с, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 7,34-7,55 (м, 4H), 11,92 (с, 1H), 12,01 (с, 1H); MS (ESI+), m/z 968,5 (M+H)⁺, (ESI-) m/z 966,4 (M-H)⁻, 1011,7 (M+COOH-H).



Пример 4.20. Метил [(2S)-1-(2-{5-[(2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)-5-{2-[(2S)пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил] карбамат.

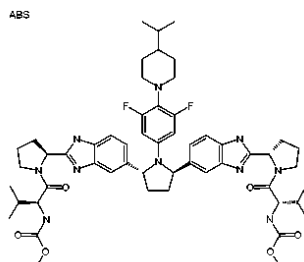
Указанное в заголовке соединение может быть получено путем взаимодействия амина с 1 экв. кислоты вместо двух.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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)⁺.



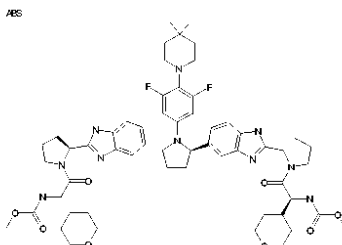
Пример 4.21. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(2-азабицикло[2,2,2]окт-2-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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)⁺, (ESI-) m/z 975 (M-H)⁻.



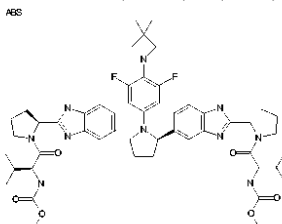
Пример 4.22. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-\{3,5\text{-дифтор-4-[4-(пропан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}\}-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3\text{-метилбутаноил}\} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил\} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил\} пирролидин-1-ил]-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\} карбамат.$

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



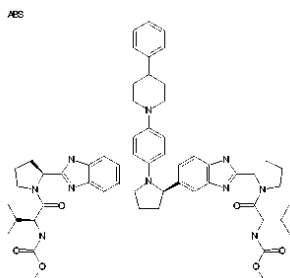
Пример 4.23. Диметил $\{(2R,5R)-1-[4-(4,4\text{-диметилпиперидин-1-ил})-3,5\text{-дифторфенил}] пирролидин-2,5\text{-диил}\}-бис-\{1Н-бензимидазол-5,2\text{-диил}(2S) пирролидин-2,1\text{-диил}[(1S)-2\text{-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этан-2,1-диил}]\} бискарбамат.$

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^-$.



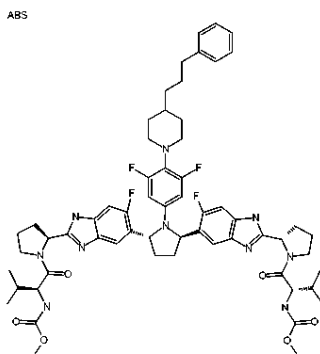
Пример 4.24. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[4-(3,3\text{-диметилазетидин-1-ил})-3,5\text{-дифторфенил}]-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3\text{-метилбутаноил}\} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил\} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил\} пирролидин-1-ил]-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\} карбамат.$

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



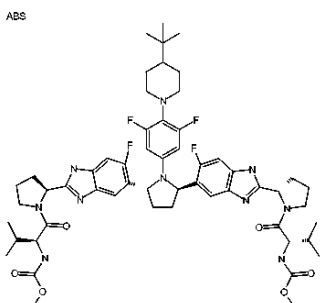
Пример 4.25. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3\text{-метилбутаноил}\} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил\}-1-[4-(4\text{-фенилпиперидин-1-ил})фенил] пирролидин-2-ил\}-1Н-бензимидазол-2-ил\} пирролидин-1-ил]-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\} карбамат.$

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^-$.



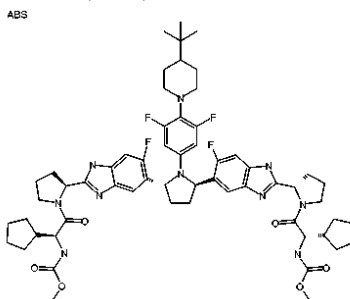
Пример 4.26. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-\{3,5\text{-дифтор-}4-[4-(3\text{-фенилпропил)пиперидин-1-ил]фенил}\}-5-\{6\text{-фтор-}2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3\text{-метилбутаноил}\} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил\} пирролидин-2-ил]-6\text{-фтор-}1Н-бензимидазол-2-ил\} пирролидин-1-ил]-3\text{-метил-}1\text{-оксобутан-2-ил}\} карбамат.$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^-$.



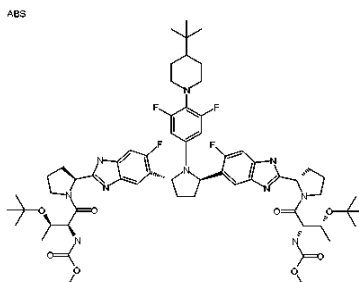
Пример 4.27. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[4-(4\text{-трет-бутилпиперидин-1-ил})-3,5\text{-дифторфенил}]-5-\{6\text{-фтор-}2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3\text{-метилбутаноил}\} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил\} пирролидин-2-ил]-6\text{-фтор-}1Н-бензимидазол-2-ил\} пирролидин-1-ил]-3\text{-метил-}1\text{-оксобутан-2-ил}\} карбамат.$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^-$.



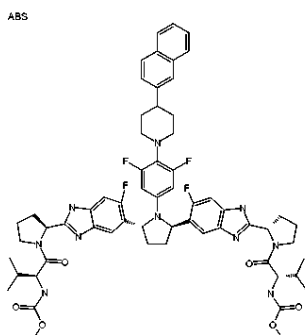
Пример 4.28. Диметил $\{(2R,5R)-1-[4-(4\text{-трет-бутилпиперидин-1-ил})-3,5\text{-дифторфенил}]\text{пирролидин-}2,5\text{-диил}\}-\text{бис-}\{(6\text{-фтор-}1Н\text{-бензимидазол-}5,2\text{-диил})(2S)\text{пирролидин-}2,1\text{-диил}[(1S)\text{-}1\text{-циклопентил-}2\text{-оксоэтан-}2,1\text{-диил}]\} бискарбамат.$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^-$.



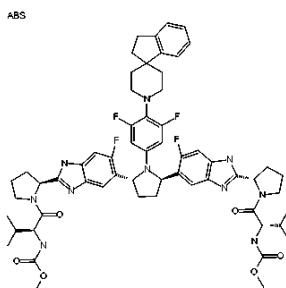
Пример 4.29. Метил {(2S,3R)-3-трет-бутокси-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S,3R)-3-трет-бутокси-2-[(метоксикарбонил)амино]бутаноил]пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-5-ил}-1-[4-(4-трет-бутилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



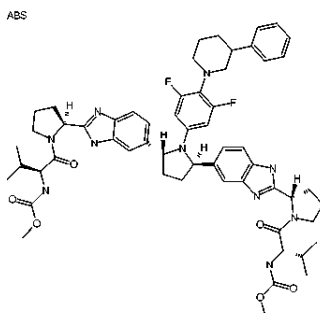
Пример 4.30. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(2-нафтил)пиперидин-1-ил]фенил}-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил]пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^-$.



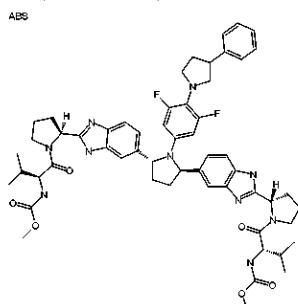
Пример 4.31. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(2,3-дигидро-1'H-спиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-3,5-дифторфенил]-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил]пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 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) $^+$.



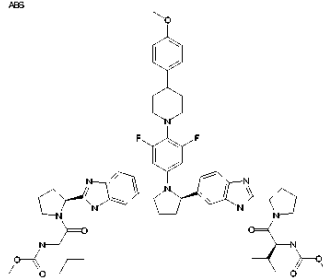
Пример 4.32. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(3-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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, $M+H$) $^+$.



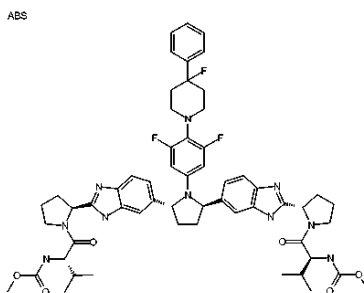
Пример 4.33. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(3-фенилпирролидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 12,09 (д, $J=14,8$ Гц, 2H), 7,47 (м, 2H), 7,45 (м, 2H), 7,24 (м, 8H), 7,08 (с, 2H), 5,93 (д, $J=12,1$ Гц, 2H), 5,38 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,06 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,82 (с, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,13 (м, 4H), 2,19 (с, 4H), 1,90 (м, 6H), 1,70 (с, 2H), 0,80 (м, 12H); MS (ESI+) m/z (относительная распространенность) 1013 (100, $M+H$) $^+$, 1014 (58).



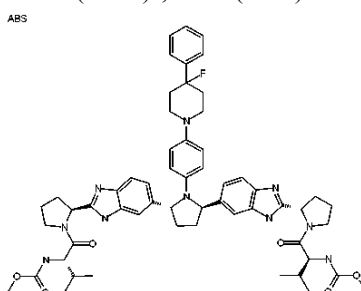
Пример 4.34. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]фенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,97-0,69 (м, 12H), 1,24 (с, 1H), 1,78-1,50 (м, 6H), 2,10-1,85 (м, 7H), 2,19 (с, 4H), 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 ($M+H$) $^+$, 1055 ($M-H$) $^+$.



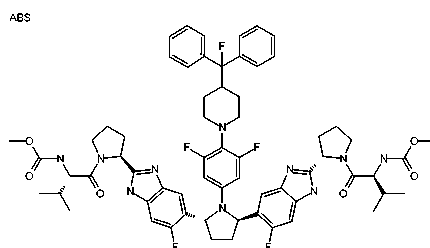
Пример 4.35. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$, 1043 (M-H) $^-$.



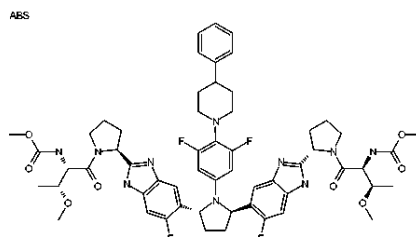
Пример 4.36. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$, 1007 (M-H) $^-$.



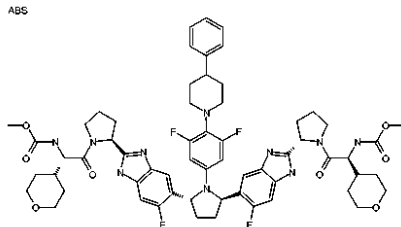
Пример 4.37. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-{4-[фтор(дифенил)метил]пиперидин-1-ил} фенил)-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1Н-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) 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) $^+$.



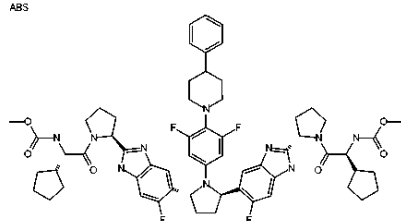
Пример 4.38. Метил $\{(2S,3R)\text{-}1\text{-}[(2S)\text{-}2\text{-}\{5\text{-}[(2R,5R)\text{-}1\text{-}[3,5\text{-дифтор-}4\text{-}(4\text{-фенилпиперидин-}1\text{-ил)фенил}\text{-}5\text{-}(6\text{-фтор-}2\text{-}\{(2S)\text{-}1\text{-}[N\text{-}(метоксикарбонил)\text{-}O\text{-метил-L-треонил}]\text{пирролидин-}2\text{-ил}\text{-}1\text{H-бенз-имидазол-}5\text{-ил}\text{пирролидин-}2\text{-ил}\text{-}6\text{-фтор-}1\text{H-бензимидазол-}2\text{-ил}\}\text{пирролидин-}1\text{-ил}\text{-}3\text{-метокси-}1\text{-оксобу-тан-}2\text{-ил}\}\text{карбамат}$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$, 1093 (M-H) $^+$.



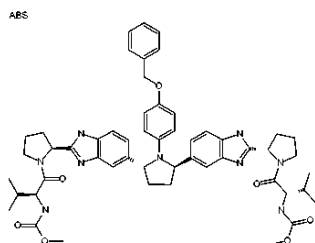
Пример 4.39. Диметил $\{(2R,5R)\text{-}1\text{-}[3,5\text{-дифтор-}4\text{-}(4\text{-фенилпиперидин-}1\text{-ил)фенил}\text{пирролидин-}2,5\text{-диил}\}\text{-бис-}\{(6\text{-фтор-}1\text{H-бензимидазол-}5,2\text{-диил}\text{)(}2S\text{)пирролидин-}2,1\text{-диил}\}\text{[(}1S\text{)-}2\text{-оксо-}1\text{-}(тетрагидро-}2\text{H-пиран-}4\text{-ил)этан-}2,1\text{-диил}\}\}$ бискарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



Пример 4.40. Диметил $\{(2R,5R)\text{-}1\text{-}[3,5\text{-дифтор-}4\text{-}(4\text{-фенилпиперидин-}1\text{-ил)фенил}\text{пирролидин-}2,5\text{-диил}\}\text{-бис-}\{(6\text{-фтор-}1\text{H-бензимидазол-}5,2\text{-диил}\text{)(}2S\text{)пирролидин-}2,1\text{-диил}\}\text{[(}1S\text{)-}1\text{-циклопентил-}2\text{-оксоэтан-}2,1\text{-диил}\}\}$ бискарбамат.

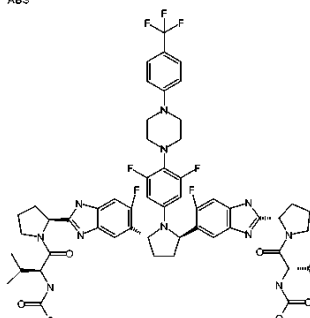
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1,61-1,10 (м, 18H), 1,67 (с, 4H), 1,90-1,72 (м, 2H), 2,13-1,93 (м, 6H), 2,18 (с, 4H), 3,08-2,86 (м, 4H), 3,17 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,52 (с, 6H), 3,89-3,70 (м, 4H), 4,20-4,01 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,56 (д, $J=21,5$ Гц, 2H), 5,96-5,83 (м, 2H), 7,04 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 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) $^+$, 1113 (M-H) $^+$.



Пример 4.41. Метил $\{(2S)\text{-}1\text{-}[(2S)\text{-}2\text{-}\{5\text{-}[(2R,5R)\text{-}1\text{-}[4\text{-}(бензилокси)фенил}\text{-}5\text{-}\{2\text{-}[(2S)\text{-}1\text{-}\{(2S)\text{-}2\text{-}[(метоксикарбонил)амино]\text{-}3\text{-метилбутаноил}\}\text{пирролидин-}2\text{-ил}\text{-}1\text{H-бензимидазол-}5\text{-ил}\}\text{пирролидин-}2\text{-ил}\text{-}1\text{H-бензимидазол-}2\text{-ил}\}\}\text{пирролидин-}1\text{-ил}\text{-}3\text{-метил-}1\text{-оксобутан-}2\text{-ил}\}\}$ карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.

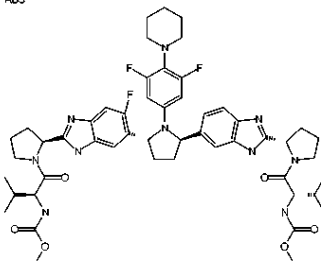
ABS



Пример 4.42. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-(3,5\text{-дифтор-4-}\{4-[4-(\text{трифторметил})\text{фенил}]пиперазин-1-ил\}фенил)-5-\{6-фтор-2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{метоксикарбонил})\text{амино}]-3\text{-метилбутаноил}]пирролидин-2-ил\}-1H\text{-бензимидазол-5-ил}]пирролидин-2-ил\}-6-фтор-1H\text{-бензимидазол-2-ил}]пирролидин-1-ил\}-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\}$ карбамат.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.

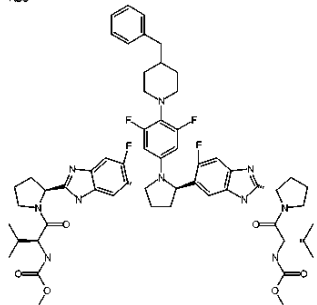
ABS



Пример 4.43. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-[3,5\text{-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил}]-5-\{5\text{-фтор-2-}[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{метоксикарбонил})\text{амино}]-3\text{-метилбутаноил}]пирролидин-2-ил\}-1H\text{-бензимидазол-6-ил}]пирролидин-2-ил\}-1H\text{-бензимидазол-2-ил}]пирролидин-1-ил\}-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\}$ карбамат.

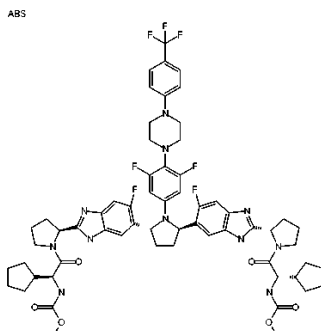
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,68-0,89 (м, 12H), 1,34-1,50 (м, 6H), 1,65-2,06 (м, 9H), 2,12-2,24 (м, 4H), 2,70-2,82 (м, 4H), 3,52 (д, $J=2,49$ Гц, 6H), 3,73-3,86 (м, 4H), 3,99-4,08 (м, 2H), 5,06-5,19 (м, 2H), 5,26-5,43 (м, 1H), 5,46-5,56 (м, 1H), 5,86 (д, $J=12,04$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=6,51$ Гц, 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) $^+$.

ABS



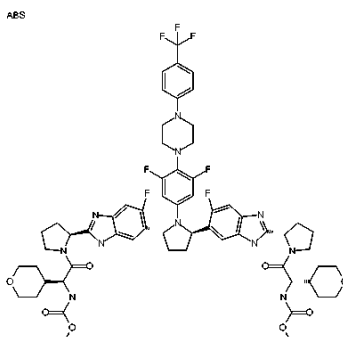
Пример 4.44. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-[4-(4\text{-бензилпиперидин-1-ил})-3,5\text{-дифторфенил}]-5-\{5\text{-фтор-2-}[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{метоксикарбонил})\text{амино}]-3\text{-метилбутаноил}]пирролидин-2-ил\}-1H\text{-бензимидазол-6-ил}]пирролидин-2-ил\}-5\text{-фтор-1H\text{-бензимидазол-2-ил}]пирролидин-1-ил\}-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\}$ карбамат.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



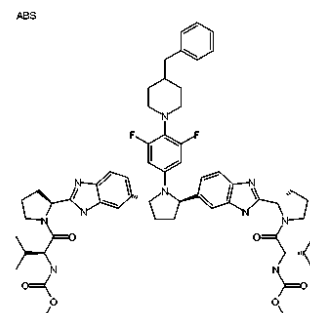
Пример 4.45. Диметил ((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-{4-[4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}фенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-{{(5-фтор-1H-бензимидазол-6,2-диил)(2S)пирролидин-2,1-диил[(1S)-1-циклопентил-2-оксоэтан-2,1-диил]}}бискарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



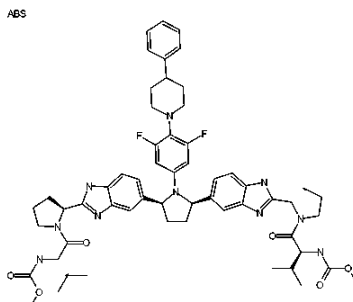
Пример 4.46. Диметил ((2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-{4-[4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}фенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-{{(5-фтор-1H-бензимидазол-6,2-диил)(2S)пирролидин-2,1-диил[(1S)-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-2,1-диил]}}бискарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



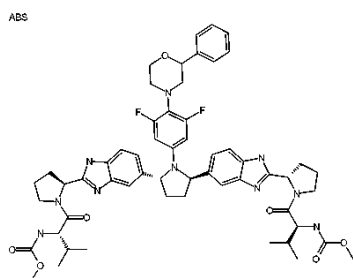
Пример 4.47. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(4-бензилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$, (ESI-) m/z 1039,3 (M-H).



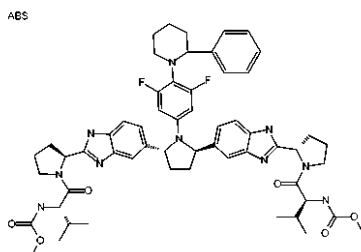
Пример 4.48. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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).



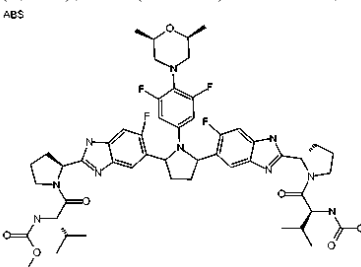
Пример 4.49. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(2-фенилморфолин-4-ил)фенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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).



Пример 4.50. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(2-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.

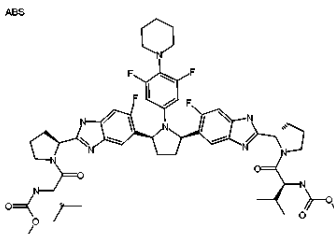
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,81-1,01 (м, 12H), 1,24-2,35 (м, 22H), 3,60 (с, 6H), 3,89 (с, 4H), 3,94-4,20 (м, 3H), 5,22 (с, 2H), 5,30 (д, J=4,3 Гц, 2H), 5,73 (дд, J=13,1, 3,6 Гц, 2H), 6,92-7,44 (м, 13H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1H), 12,08 (с, 1H), 12,17 (с, 1H); MS (APCI+) m/z 1028,2 (M+H)⁺.



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.

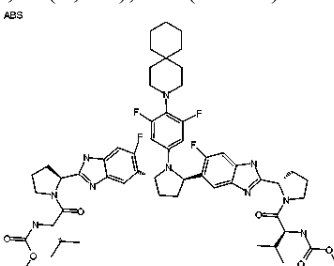
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,67-0,90 (м, 12H), 0,96 (с, 6H), 1,01-1,31 (м, 2H), 1,68-2,25 (м,

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)⁺.



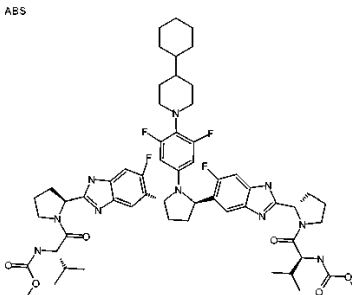
Пример 4.52. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁺.



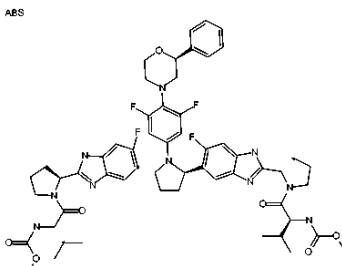
Пример 4.53. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(3-азаспиро[5,5]ундец-3-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁺.



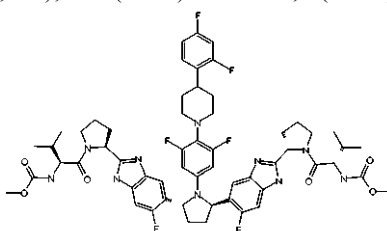
Пример 4.54. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4-циклогексилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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)⁺.



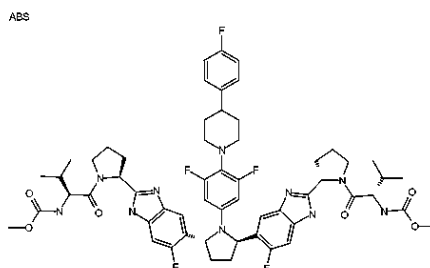
Пример 4.55. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[(2S)-2-фенилморфолин-4-ил]фенил}-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил]пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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) $^+$.



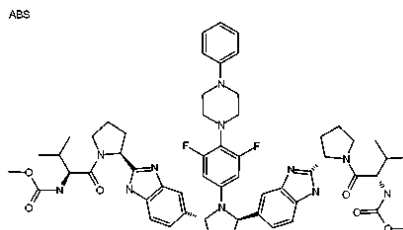
Пример 4.56. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-1-ил]-3,5-дифторфенил}-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил]пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.



Пример 4.57. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(4-фторфенил)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.

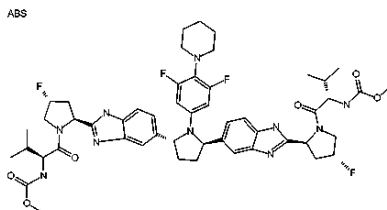
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,67-0,93 (м, 14H), 1,53-2,09 (м, 11H), 2,10-2,25 (м, 4H), 2,83-3,15 (м, 6H), 3,53 (с, 6H), 3,69-3,88 (м, 4H), 3,98-4,10 (м, 2H), 5,05-5,17 (м, 2H), 5,48-5,67 (м, 2H), 5,83-5,99 (м, 2H), 6,99-7,20 (м, 4H), 7,22-7,47 (м, 6H), 12,02-12,47 (м, 2H); MS (ESI+) m/z 1081,4 (M+H) $^+$.



Пример 4.58. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперазин-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.

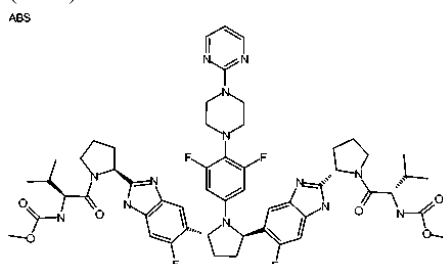
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,72-0,95 (м, 12H), 1,69 (с, 1H), 1,84-2,11 (м, 2H), 2,20 (с, 4H),

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).



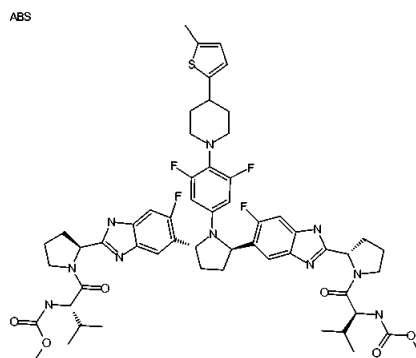
Пример 4.59. Метил {(2S)-1-[(2S,4R)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]-5-{2-[(2S,4R)-4-фтор-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил]-4-фторпирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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).



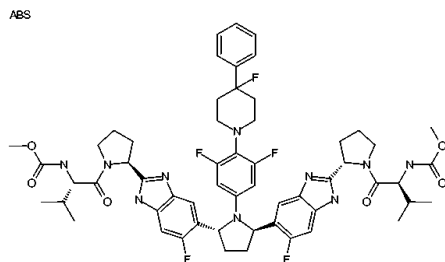
Пример 4.60. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-[4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]фенил]-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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).



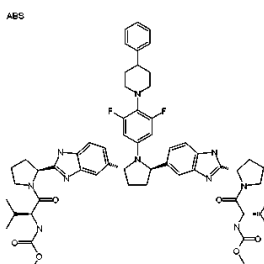
Пример 4.61. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-[4-(5-метил-2-тиенил)пиперидин-1-ил]фенил]-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆) 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).



Пример 4.62. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фтор-4-фенилпиперидин-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.

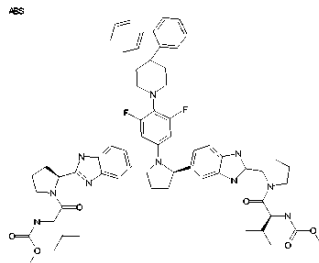
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 0,84-0,69 (м, 12H), 0,90-0,84 (м, 2H), 1,93-1,76 (м, 7H), 2,00 (дд, $J=6,8$, 14,5 Гц, 8H), 2,23-2,12 (м, 5H), 3,52 (с, 6H), 3,87-3,73 (м, 4H), 4,08-3,97 (м, 2H), 5,16-5,06 (м, 2H), 5,65-5,48 (м, 2H), 5,99-5,86 (м, 2H), 7,06 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,31 (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) $^+$.



Пример 5.1. 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-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.

В 250-миллилитровую круглодонную колбу, охлаждаемую на ледяной бане, добавляли (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) (2,57 ммоль), (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (0,945 г, 5,40 ммоль) и гидрат 1H-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^1 -((этилимино) метил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина (1,232 г, 6,43 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч и затем разбавляли EtOAc. EtOAc слой обрабатывали насыщенным водным NaHCO_3 , H_2O и насыщенным раствором NaCl. Органический слой обрабатывали 3-меркаптопропил кремнием в течение 1 ч, сушили (NaSO_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, дала 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.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 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) $^+$.

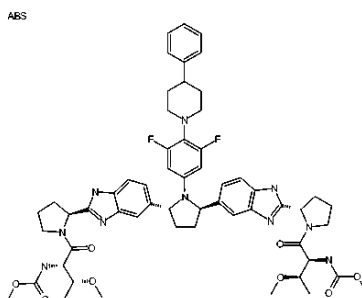


Пример 5.2. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4,4-дифенилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

В 100-миллилитровую круглодонную колбу помещали (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) (0,385 г, 0,488 ммоль), (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту

(0,180 г, 1,025 ммоль) и гидрат 1H-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 N¹-((этилимино) метил)-N³,N³-диметилпропан-1,3-диамина (0,234 г, 1,220 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч и затем разбавляли EtOAc. Органический раствор последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO₃, H₂O и насыщенным раствором NaCl. Органический слой обрабатывали 3-меркаптопропил кремнием в течение 1 ч, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали до пены желтого цвета. Очистка флэш-хроматографией на 24 г картридже на основе силикагеля, элюируя с помощью 2-7% метанола в CH₂Cl₂ давала продукт, который по данным ВЭЖХ имел 90%-ную чистоту. Вторая хроматография выбранных фракций на 12 г картридже на основе диоксида кремния, элюируя с помощью 2-5% метанола в CH₂Cl₂ давала указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества кремового цвета (100 мг, 17%).

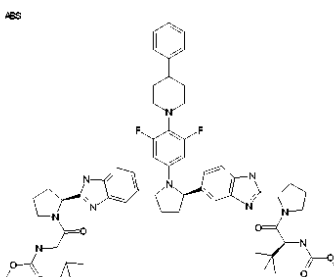
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,76-0,91 (м, 12H), 1,68 (д, J=4,01 Гц, 2H), 1,85-2,07 (м, 6H), 2,19 (с, 4H), 2,38 (с, 4H), 2,86 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,06 (т, J=8,35 Гц, 2H), 5,10-5,17 (м, 2H), 5,34 (д, J=7,16 Гц, 2H), 5,85 (д, J=12,79 Гц, 2H), 6,84-7,54 (м, 20H), 12,06 (д, J=18,98 Гц, 2H); MS (ESI+) m/z 1103 (M+H)⁺.



Пример 5.3. Метил {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-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.

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 ч 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%).

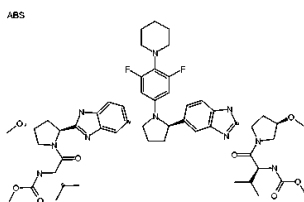
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,03 (дд, J=18,22,6,18 Гц, 6H), 1,63-1,72 (м, 6H), 1,99-2,08 (м, 6H), 2,15-2,26 (м, 6H), 2,87-3,00 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 3,17-3,20 (м, 1H), 3,43-3,52 (м, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,79-3,89 (м, 4H), 4,25-4,30 (м, 2H), 5,11-5,18 (м, 2H), 5,35-5,42 (м, 2H), 5,87-5,95 (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)⁺.



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)-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 (S)-2-(метоксикарбониламино)-3,3-диметилбутановой кислотой (0,058 г, 0,307 ммоль) и HATU (0,112 г, 0,293 ммоль). Спустя 1 ч 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.

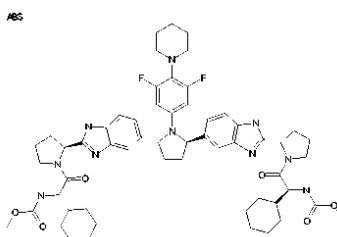
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,89 (д, $J=13,88$ Гц, 18H), 1,61-1,73 (м, 8H), 1,95-2,08 (м, 4H), 2,15-2,24 (м, 6H), 2,86-3,02 (м, 4H), 3,55 (с, 6H), 3,78-3,85 (м, 4H), 4,23 (дд, $J=8,89$, 4,66 Гц, 2H), 5,13-5,22 (м, 2H), 5,33-5,43 (м, 2H), 5,92 (дд, $J=12,85$, 2,98 Гц, 2H), 7,05-7,18 (м, 4H), 7,20-7,29 (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) $^+$.



Пример 5.5. Метил $\{(2S)-1-[(2S,4R)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5\text{-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил}]-5-\{2-[(2S,4R)-4\text{-метокси-1-}\{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3\text{-метилбутаноил}\}]\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензоимидазол-5-ил}\}]\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензимидазол-2-ил}\}-4\text{-метоксипирролидин-1-ил}\}-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\}$ карбамат.

(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) (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 НАТУ (0,229 г, 0,603 ммоль). Спустя 2 ч, 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.

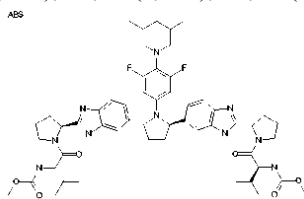
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,71-0,84 (м, 12H), 1,35-1,49 (м, 8H), 1,69 (д, $J=5,42$ Гц, 2H), 1,83-1,94 (м, 2H), 2,22-2,32 (м, 4H), 2,76 (с, 4H), 3,29 (с, 6H), 3,54 (с, 6H), 3,87 (дд, $J=11,11$, 3,85 Гц, 2H), 4,03 (кв, $J=7,05$ Гц, 4H), 4,21 (с, 2H), 5,02-5,15 (м, 2H), 5,36 (д, $J=3,25$ Гц, 2H), 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 $\{(2R,5R)-1-[3,5\text{-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил}]\text{пирролидин-2,5-диил}\}-\text{бис-}\{1\text{H-бензимидазол-5,2-диил}(2S)\text{пирролидин-2,1-диил}[(1S)-1\text{-циклогексил-2-оксоэтан-2,1-диил}]\}\}$ бискарбамат.

(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) (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 НАТУ (0,241 г, 0,633 ммоль). Спустя 1 ч 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.

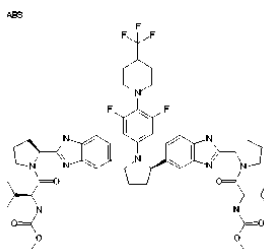
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,80-1,12 (м, 8H), 1,36-1,70 (м, 24H), 1,98 (д, $J=4,45$ Гц, 4H), 2,15-2,25 (м, 4H), 2,75 (с, 4H), 3,52 (с, 6H), 3,81 (д, $J=2,39$ Гц, 4H), 4,08 (кв, $J=8,57$ Гц, 2H), 5,14 (д, $J=4,23$ Гц, 2H), 5,36 (д, $J=3,58$ Гц, 2H), 5,82-5,93 (м, 2H), 7,10 (дд, $J=13,93$, 8,30 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 $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-[4-(3,5\text{-диметилпиперидин-1-ил})-3,5\text{-дифторфенил}]-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{метоксикарбонил})\text{амино}]-3\text{-метилбутаноил}]\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензимидазол-6-ил}]\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензимидазол-2-ил}]\text{пирролидин-1-ил}]-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}]\text{карбамат}$.

В суспензию (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) (1,045 г, 1,572 ммоль), (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (0,6852 г, 3,91 ммоль) и NATU (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 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой (2×), насыщенным солевым раствором (1×) и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (2-5% метанола/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (0,7107 г, 46%).

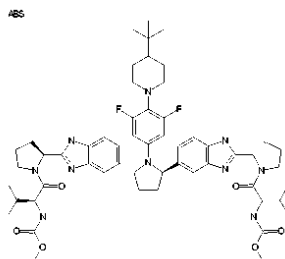
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,50 (кв, $J=11,9$ Гц, 1H), 0,97-0,64 (м, 18H), 1,32-1,20 (м, 2H), 1,81-1,46 (м, 5H), 2,09-1,80 (м, 6H), 2,32-2,13 (м, 5H), 2,75 (дд, $J=10,0, 40,2$ Гц, 2H), 3,18-3,05 (м, 1H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (с, 4H), 4,14-3,95 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 5,36 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 5,88 (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) $^+$.



Пример 5.8. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-\{3,5\text{-дифтор-4-[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]фенил}\}-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{метоксикарбонил})\text{амино}]-3\text{-метилбутаноил}]\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензимидазол-5-ил}\}]\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензимидазол-2-ил}]\text{пирролидин-1-ил}]-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}]\text{карбамат}$.

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 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO_4 , 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_2O 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 мин градиентом смеси от 95:5 0,1% ТФУ в H_2O /ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H_2O /ацетонитрил, затем 10 мин 100% ацетонитрилом при 20 мл/мин (10 мл фракции). Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO_3 (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_4 , 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).

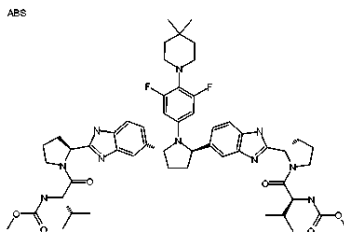
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,73-0,90 (м, 12H), 1,23 (с, 1H), 1,34-1,49 (м, 2H), 1,63-1,76 (м, 4H), 1,83-2,04 (м, 6H), 2,11-2,25 (м, 4H), 2,84 (м, 4H), 3,52 (с, 6H), 3,81 (ушир.с, 4H), 4,00-4,09 (м, 2H), 5,08-5,18 (м, 2H), 5,28-5,42 (м, 2H), 5,89 (д, $J=12,79$ Гц, 2H), 7,06 (т, $J=7,26$ Гц, 2H), 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) $^+$.



Пример 5.9. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[4-(4\text{-трет-бутилпиперидин-1-ил})-3,5\text{-дифторфенил}]-5\}-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(\text{метоксикарбонил})\text{амино}]-3\text{-метилбутаноил}]\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензимидазол-5-ил}]\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензимидазол-2-ил}]\text{пирролидин-1-ил}]-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\}$ карбамат.

Тетрагидрохлорид (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) (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 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (3×25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе до твердого вещества желтого цвета. Предварительно очищали флэш-хроматографией на SiO₂ (колонка Alltech Extract-Clean™, слой 10 г), элюируя с помощью 3% CH₃OH/CH₂Cl₂, получая твердое вещество желтого цвета (119 мг). Аликвоту (50 мг) остатка растворяли в 2 мл ацетонитрила и 2 мл 0,1% ТФУ в H₂O, 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 мин градиентом смеси от 95:5 0,1% ТФУ в H₂O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H₂O/ацетонитрил, затем 10 мин 100% ацетонитрилом при 20 мл/мин (10 мл фракции). Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO₃ (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 NaHCO₃, 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 MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (56 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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)⁺.

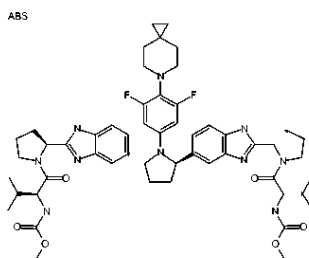


Пример 5.10. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[4-(4,4\text{-диметилпиперидин-1-ил})-3,5\text{-дифторфенил}]-5\}-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(\text{метоксикарбонил})\text{амино}]-3\text{-метилбутаноил}]\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензимидазол-5-ил}]\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{H-бензимидазол-2-ил}]\text{пирролидин-1-ил}]-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\}$ карбамат.

Пентагидрохлорид (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) (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 ч, реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе до твердого вещества рыжеватого

коричневого цвета. Очистка флэш-хроматографией на SiO₂ (3,8×15 см), элюируя с помощью ступенчатого градиента смесью от 3 до 4% CH₃OH/CH₂Cl₂, 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 H₂O 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 мин градиентом смеси от 95:5 0,1% ТФУ в H₂O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H₂O/ацетонитрил, затем 10 мин 100% ацетонитрилом при 20 мл/мин (10-миллилитровые фракции). Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO₃ (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 MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном 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).

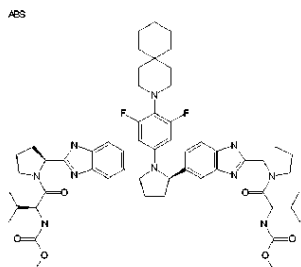
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,75-0,91 (м, 12H), 0,87 (с, 6H), 1,21-1,35 (м, 4H), 1,63-1,77 (м, 2H), 1,81-2,09 (м, 6H), 2,11-2,29 (м, 4H), 2,49-2,59 (м, 2H), 2,76 (с, 4H), 3,54 (с, 6H), 3,82 (ушир.с, 4H), 4,06 (т, J=8,46 Гц, 2H), 5,09-5,22 (м, 2H), 5,30-5,44 (м, 2H), 5,89 (д, J=12,79 Гц, 2H), 7,03-7,11 (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)⁺; MS (ESI-) m/z 977 (M-H)⁻.



Пример 5.11. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(6-азаспиро[2,5]окт-6-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'-((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) (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 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе до твердого вещества желтого цвета. Предварительная очистка флэш-хроматографией на SiO₂ (колонка Alltech Extract-Clean™, слой 10 г), элюируя с помощью 3% CH₃OH/CH₂Cl₂, давала твердое вещество бежевого цвета (172 мг). Аликвоту (50 мг) растворяли в 1,5 мл ацетонитрила и 1,5 мл 0,1% ТФУ в H₂O 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 мин градиентом от 95:5 0,1% ТФУ в H₂O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H₂O/ацетонитрил, затем 10 мин 100% ацетонитрилом при 20 мл/мин (10-миллилитровые фракции). Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO₃ (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 NaHCO₃, как указано выше, и объединяли в той же самой 250-миллилитровой круглодонной колбе. Ацетонитрил удаляли концентрированием в вакууме и оставшуюся водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (42 мг).

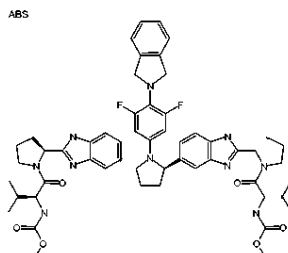
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,22 (с, 4H), 0,72-0,93 (м, 12H), 1,21-1,36 (м, 5H), 1,61-1,78 (м, 2H), 1,83-2,08 (м, 7H), 2,13-2,27 (м, 4H), 2,81 (ушир.с, 4H), 3,53 (с, 6H), 3,82 (ушир.с, 4H), 4,06 (т, J=8,40 Гц, 2H), 5,10-5,19 (м, 2H), 5,29-5,45 (м, 2H), 5,90 (д, J=12,79 Гц, 2H), 7,02-7,32 (м, 6H), 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)⁺.



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'-((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) (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 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе до пены бежевого цвета. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на SiO₂ (3,8×15 см) элюируя с помощью 4% CH₃OH/CH₂Cl₂ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (82 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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)⁺, (ESI-) m/z 1017 (M-H).



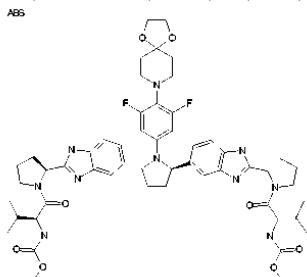
Пример 5.13. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

Тетрагидрохлорид (S)-6,6'-((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) (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 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и эту смесь промывали водой (3×25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе до твердого вещества зеленовато-желтого цвета. Твердое вещество очищали флэш-хроматографией на SiO₂ (3,8×15 см), элюируя с помощью 4% CH₃OH/CH₂Cl₂, получая твердое вещество не совсем белого цвета (104 мг). Аликвоту (52 мг) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и 0,1% ТФУ в H₂O (2 мл) и очищали путем RP-C18 ВЭЖХ (Waters Prep LC, модуль 40 мм с картриджем Nova-Пак HR C18 6 мкм 40×100 мм Prep Pak), элюируя 30 мин градиентом от 95:5 0,1% ТФУ в H₂O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H₂O/ацетонитрил, затем 10 мин 100% ацетонитрилом при 20 мл/мин (10-миллилитровые фракции). Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO₃ (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 NaHCO₃, как описано выше. Продукт, содержащий фракции, объединяли в той же самой 500-миллилитровой круглодонной колбе. Ацетонит-

рил удаляли упариванием на роторном испарителе.

Оставшуюся водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (88 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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)⁺, (ESI-) m/z 983 (M-H)⁻.



Пример 5.14. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-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.

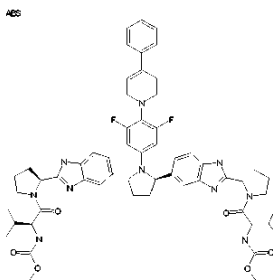
Часть А.

Соединение 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 может быть преобразовано, следуя методам общего способа 8.1 и общего способа 9D (PtO₂) с получением диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-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-(оксометил)-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 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-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-(оксометил)-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 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO₃ (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества рыжеватокоричневого цвета (185 мг). Аликвоту (93 мг) загрязненного продукта растворяли в ацетонитриле (2 мл) и 0,1% ТФУ в H₂O (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 мин градиентом от 95:5 0,1% ТФУ в H₂O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H₂O/ацетонитрил, затем 10 мин 100% ацетонитрилом при 20 мл/мин. Чистые фракции сразу обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO₃ (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 NaHCO₃, 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 MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (103 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 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 $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5\text{-дифтор-4-(4-фенил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)фенил]-5-}\{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил\} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил\} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил\} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил\} карбамат.$

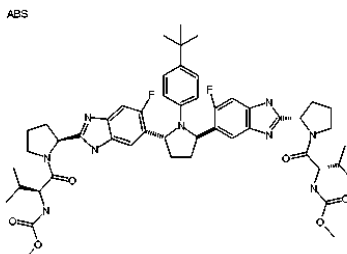
Часть А.

Соединение 1-(4-((2R,5R)-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 9E, с получением диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-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)дикарбамата.

Часть В.

В высушенной в печи 5-миллилитровой круглодонной колбе, в безводном толуоле (1 мл) в атмосфере азота растворяли диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-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 ч реакционную смесь желтого цвета охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO₃ (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, 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 H₂O 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 мин градиентом от 95:5 0,1% ТФУ в H₂O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H₂O/ацетонитрил, затем 10 мин 100% ацетонитрилом при 20 мл/мин (10-миллилитровые фракции). Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO₃ (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 MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением продукта в виде твердого вещества не совсем белого цвета (34 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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)⁺, (ESI-) m/z 1023 (M-H)⁻.

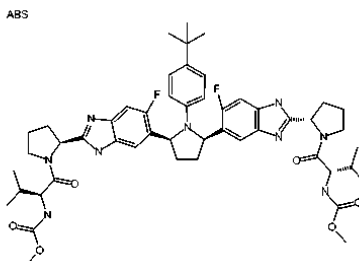


Пример 1. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-(4\text{-трет-бутилфенил})-5-\{5\text{-фтор-2-}[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил\} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил\} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил\} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил\} карбамат.$

К 6,6'-[(2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил]-бис-{5-фтор-2-[(2S)пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол} добавляли ДМФ (1,0 мл), затем N-метилморфолин (0,045 мл, 0,41 ммоль), (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 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали H₂O и насыщенным соевым раствором, сушили (NaSO₄),

фильтровали и концентрировали. Продукт очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ хроматографии (5-100% CH₃CN/O, 1% TФУ-H₂O); желаемые фракции нейтрализовали с водным раствором NaHCO₃, экстрагировали EtOAc, сушили, фильтровали и растворитель упаривали с получением указанного в заголовке соединения (6,7 мг, 7,2 мкмоль, 18%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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)⁺.



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%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 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);

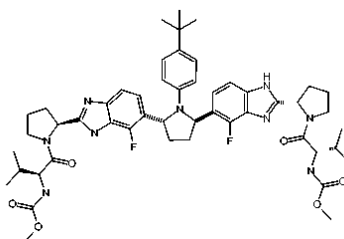
6, 6'-[(2*R*, 5*S*)-1-(4-*трет*-бутилфенил)пирролидин-2, 5-диил]бис{7-метил-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-1*H*-бензимидазол} (ACD Name v12);

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).

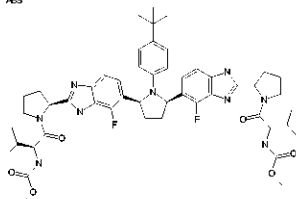
ABS



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.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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)⁺.

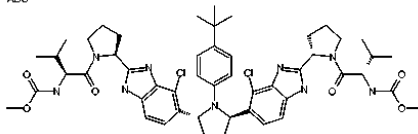
ABS



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.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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)⁺.

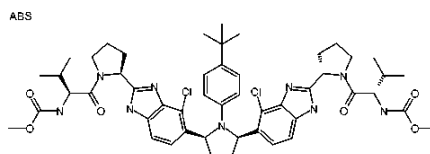
ABS



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.

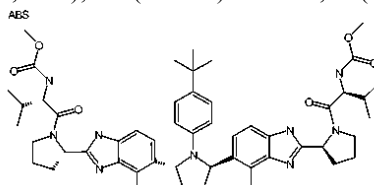
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,70 (с, 0H), 12,39 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,32 (д, J=26,1, 8,1 Гц, 3H), 6,91 (д, J=37,0 Гц, 4H), 6,08 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,64 (с, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,10 (д, J=5,2 Гц, 1H),

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)⁺.



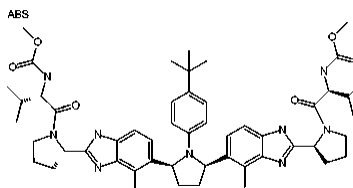
Пример 6.6. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)-5-{4-хлор-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-4-хлор-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁺.



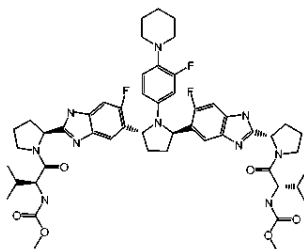
Пример 6.7. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-трет-бутилфенил)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-4-метил-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-4-метил-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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).



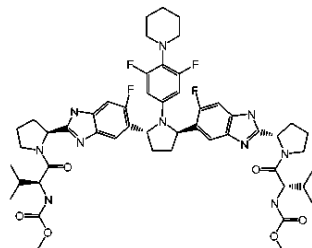
Пример 6.8. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-4-метил-1H-бензимидазол-5-ил}пирролидин-2-ил]-4-метил-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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 {(2S)-1-[(2S)-2-(6-фтор-5-{(2R,5R)-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}-1-[3-фтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

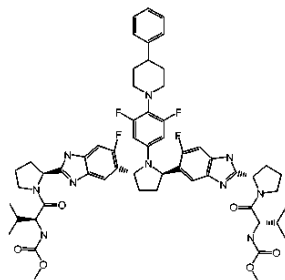
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 10,21-10,67 (м, 2H), 6,55-7,99 (м, 6H), 5,95-6,14 (м, 1H), 5,19-5,56 (м, 6H), 4,25-4,39 (м, 1H), 3,77-3,92 (м, 2H), 3,70 (с, 6H), 3,42-3,76 (м, 3H), 2,95-3,17 (м, 2H), 2,64-2,95 (м, 2H), 2,43-2,64 (м, 1H), 1,78-2,42 (м, 11H), 0,62-1,78 (м, 18H); MS (ESI) m/z 969 (M+H)⁺.



Пример 6.10. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,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} карбамаат.

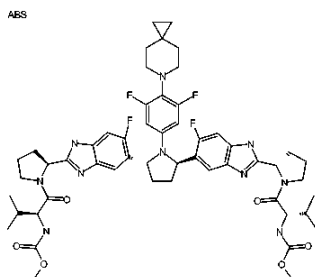
К раствору 6,6'-{(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}-бис-{5-фтор-2-[(2S)пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол} (64 мг, 0,095 ммоль) в ДМФ (2378 мкл) добавляли (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (35,0 мг, 0,200 ммоль), EDC (45,6 мг, 0,238 ммоль), НОВТ (36,4 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 H₂O и насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт растворяли в смеси 1:1 CH₃CN:0,1% ТФУ/H₂O и очищали путем ВЭЖХ (C18, 0-100% CH₃CN/0,1%ТФУ/H₂O). Продукт, содержащий фракции, объединяли, подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (MgSO₄), 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.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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)⁺.



Пример 6.11. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-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} карбамаат.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 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)⁺.

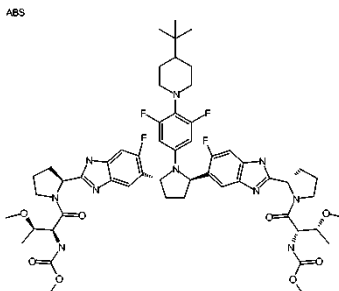


Пример 6.12. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(6-азаспиро[2,5]окт-6-ил)-3,5-дифторфенил]-5-{6-фтор-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамаат.

В высушенной в печи 5-миллилитровой грушевидной колбе растворяли (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (56,6 мг, 0,323 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (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 CH_2Cl_2 (2 мл) в атмосфере азота, добавляли гидрат НОВт (49,5 мг, 0,323 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл), промывали водой (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_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 H_2O 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 мин градиентом от 95:5 0,1% ТФУ в H_2O /ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H_2O /ацетонитрил, затем 10 мин 100% ацетонитрилом при 20 мл/мин. Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный 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 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 MgSO_4 , фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (49 мг, 0,048 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, 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)⁺; MS (ESI-) m/z 1011 (M-H)⁻.

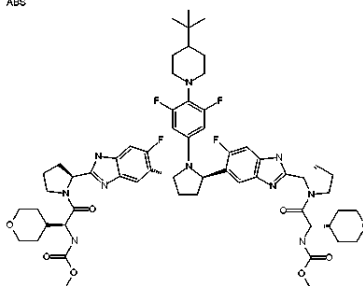


Пример 6.13. Метил {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4-трет-бутилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]-5-(6-фтор-2-[(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил)пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

(2S,3R)-3-Метокси-2-(метоксикарбониламино)бутановую кислоту (65,6 мг, 0,343 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (1 мл) в атмосфере азота. Добавляли EDAC (67,1 мг, 0,343 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 20 мин. Полученный раствор добавляли к раствору гидрохлорида (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) (100 мг) и диизопропиламина (0,200 мл, 1,143 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (2 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидрат НОВт (52,5 мг, 0,343 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл), промывали водой (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , 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_2O (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 мин градиентом от 95:5 0,1% ТФУ в H_2O /ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H_2O /ацетонитрил, затем 10 мин 100% ацетонитрилом при 20 мл/мин. Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO_3 (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_3 , 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_4 , фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (62 мг, 0,057 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 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

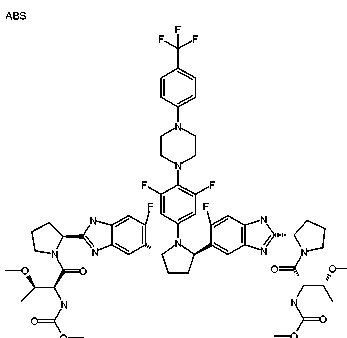
(m, 2H); MS (ESI+) m/z 1075 (M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 1073 (M-H)⁻.



Пример 6.14. Диметил ((2R,5R)-1-[4-(4-трет-бутилпиперидин-1-ил)-3,5-дифторфенил]пирролидин-2,5-диил)-бис-((6-фтор-1Н-бензимидазол-5,2-диил)(2S)пирролидин-2,1-диил[(1S)-2-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этан-2,1-диил]) бискарбамат.

(S)-2-(Метоксикарбониламино)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)уксусной кислоты (74,5 мг, 0,343 ммоль) растворяли в безводном CH₂Cl₂ (1 мл) в атмосфере азота. Добавляли EDAC (67,1 мг, 0,343 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 20 мин. Полученный раствор добавляли к раствору гидрохлорида (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) (100 мг) и диизопропилэтиламина (0,200 мл, 1,143 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (2 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидрат НОВt (52,5 мг, 0,343 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (50 мл), промывали водой (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном 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 H₂O и очищали путем RP-Cis 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 H₂O/ацетонитрил до 25:75 0,1% ТФУ в H₂O/ацетонитрил, затем 10 мин 100% ацетонитрилом при 20 мл/мин. Чистые фракции обрабатывали, используя насыщенный водный NaHCO₃ (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 NaHCO₃, как указано выше, и объединяли в той же 500-миллилитровой круглодонной колбе. Ацетонитрил удаляли упариванием на роторном испарителе, оставшуюся водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл), объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (69 мг, 0,060 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 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)⁻.

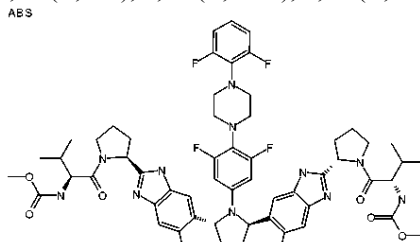


Пример 6.15. Метил ((2S,3R)-1-[(2S)-2-((S)-1-[N-(метоксикарбонил)-О-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил)-1Н-бензимидазол-5-ил]пирролидин-2-ил)-6-фтор-1Н-бензимидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил]карбамат.

Гидрохлорид (S)-6,6'-(2R,5R)-1-(3,5-дифтор-4-(4-(4-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(5-фтор-2-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол) (88 мг), (2S,3R)-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 ч. После этого добавляли смесь изопропилового

спирта и хлороформа, затем экстрагировали 1н. 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.

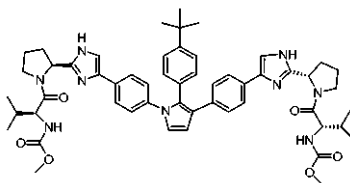
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 7,56 (м, 2H), 7,48 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,18 (м, 2H), 7,04 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,97 (м, 2H), 5,62 (м, 2H), 5,17 (м, 2H), 4,28 (м, 2H), 3,82 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,54 (с, 6H), 3,25 (м, 8H), 3,17 (с, 6H), 2,99 (м, 4H), 2,05 (м, 12H), 1,25 (м, 6H); MS (ESI) m/z 1164 (M+H)⁺.



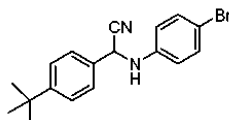
Пример 6.16. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-{4-[4-(2,6-дифторфенил)пиперазин-1-ил]-3,5-дифторфенил}-5-{5-фтор-2-[(2S)-1-(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-6-ил}пирролидин-2-ил]-5-фтор-1H-бензимидазол-2-ил}пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат.

(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 мин. 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 ч. pH раствора определяли равным 8 с помощью pH индикаторной бумаги. Протекание реакции определяли с помощью LC-MS через 1 ч, 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_3 . Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством 50 мл EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали 10% NaCl , сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением коричневого маслянистого остатка. Остаток очищали на 12 г силикагелевой колонке, элюируя градиентом $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, от 99/1 до 95/5 в течение 13 мин, затем от 95/5 до 90/10 в течение 8 мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и вновь очищали на 12 г gold колонке, элюируя градиентом $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ от 98/2 до 90/10 в течение 15 мин. Фракции концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в качестве остатка твердого вещества коричневого цвета (50,3 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 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)⁻.



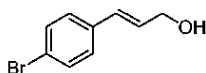
Пример 7.1. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[2-(4-трет-бутилфенил)-1-(4-{2-[(2S)-1-(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-4-ил}фенил)-1H-пиррол-3-ил]фенил]-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}карбамат



Пример 7.1А. 2-(4-Бромфениламино)-2-(4-трет-бутилфенил)ацетонитрил.

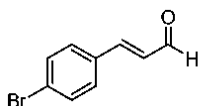
К раствору 4-броманилина (10,0 г, 58,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли 4-трет-бутилбензальдегид (9,72 мл, 58,1 ммоль), уксусную кислоту (13,3 мл, 233 ммоль), цианид калия (3,79 г, 58,1 ммоль) и воду (50 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученное твердое вещество, которое образуется, собирали вакуумной фильтрацией, промывали гексаном и затем сушили с получением 15,3 г (77%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,49 (м, 4H), 7,37 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,66 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,34 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,02 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 1,34 (с, 9H).



Пример 7.1В. (Е)-3-(4-Бромфенил)проп-2-ен-1-ол.

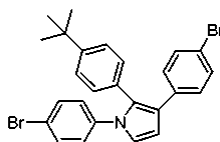
К раствору (Е)-этил 3-(4-бромфенил) акрилата (10,0 г, 39,2 ммоль) в дихлорметане (151 мл), охлажденному до -78°C , добавляли раствор диизобутилалюминийгидрида (1,0 М в дихлорметане, 82 мл, 82 ммоль) по каплям в течение 15 мин. Раствор затем перемешивали в течение еще 2 ч, затем добавляли 10%-ный водный 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. (Е)-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 ч 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.

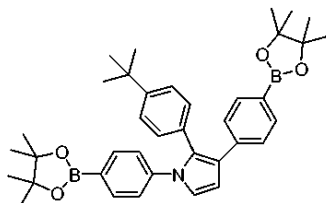
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,62 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,42 (м, 3H), 6,70 (дд, $J=15,9, 7,6$ Гц, 1H).



Пример 7.1D. 1,3-бис-(4-Бромфенил)-2-(4-трет-бутилфенил)-1H-пиррол.

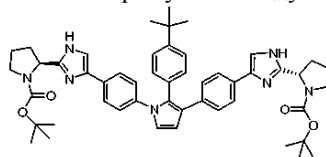
К продукту по примеру 7.1С (0,676 г, 3,2 ммоль) и продукту по примеру 7.1А (1,0 г, 2,91 ммоль) добавляли этанол (30 мл), затем гидроксид калия (0,163 г, 2,91 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После этого смесь концентрировали. Остаток распределяли между водой и этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили и затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией (силикагель, гексаны в этилацетате), что давало 150 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 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).



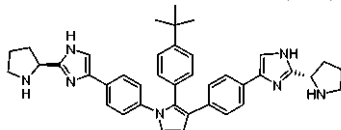
Пример 7.1Е. 2-(4-трет-Бутилфенил)-1,3-бис-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-пиррол.

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 ч. Смесь затем фильтровали через диатомовую землю и концентрировали до масла, которое растворяли в EtOAc и экстрагировали насыщенным соевым раствором. Органический экстракт концентрировали с получением 230 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали напрямую на следующей стадии.



Пример 7.1F. Ди-трет-бутил (2S,2'S)-2,2'-{[2-(4-трет-бутилфенил)-1H-пиррол-1,3-диил]-бис-(бензол-4,1-диил-1H-имидазол-4,2-диил)}дипирролидин-1-карбоксилат (ACD Name v12).

Продукт по примеру 7.1E (227 мг, 0,376 ммоль), (S)-трет-бутил 2-(5-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат или (S)-трет-бутил 2-(4-бром-1H-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 ч. 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)⁺.



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).

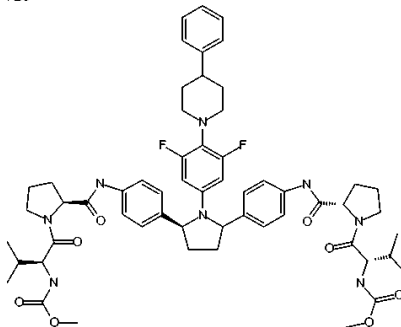
Продукт по примеру 7.1F (29 мг, 0,035 ммоль) растворяли в диоксане (0,5 мл) и добавляли хлористо-водородную кислоту в диоксане (4,0 мл, 0,14 ммоль, 0,54 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После этого смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли. MS (ESI) m/z 622 (M+H)⁺.

Пример 7.1H. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-(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.

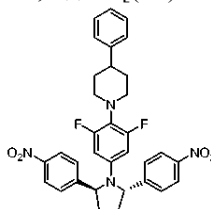
Продукт по примеру 7.1G (22 мг, 0,036 ммоль), (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (12,7 мг, 0,072 ммоль), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (15,2 мг, 0,079 ммоль), гидрат 1-гидроксибензотриазола (12,2 мг, 0,079 ммоль) и 4-метилморфолин (0,021 мл, 0,29 ммоль) растворяли в ДМФ (0,7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. 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.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁺.

ABS



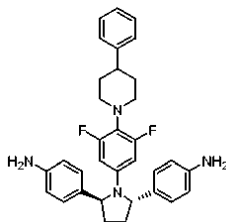
Пример 8. Диметил ({(2S)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]пирролидин-2,5-диил}-бис-{4,1-фениленкарбамоил(2S)пирролидин-2,1-диил[(2S)-3-метил-1-оксобутан-1,2-диил]})бискарбамат



Пример 8А. 1-(4-((2S,5S)-2,5-бис-(4-нитрофенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-фенилпиперидин.

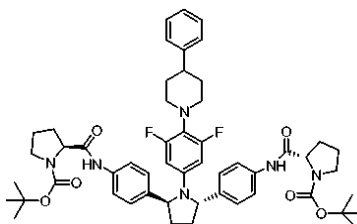
Смесь промежуточного соединения 6 (2,68 г, 5,49 ммоль), 3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)анилина (1,90 г, 6,58 ммоль) и диизопропилэтиламина (9,58 мл, 54,9 ммоль) в ДМФ (18,3 мл) нагревали при температуре 60°C в течение 18 ч. После этого к раствору добавляли этилацетат, затем экстрагировали водой. Органический экстракт сушили, фильтровали и концентрировали, затем остаток очищали хроматографией (силикагель, этилацетат в гексане), что давало 197 мг (6%) указанного в заголовке со-

единения. MS (ESI) m/z 585 (M+H)⁺.



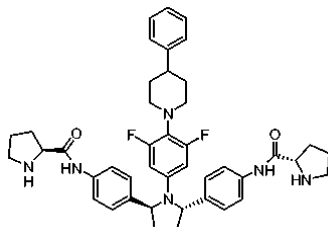
Пример 8B. 4,4'-((2S,5S)-1-(3,5-Дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-2,5-диил)дианилин.

Продукт по примеру 8A (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 ч. 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)⁺.



Пример 8C. (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 8B (177 мг, 0,337 ммоль), (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (160 мг, 0,742 ммоль), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (162 мг, 0,843 ммоль), гидрат 1-гидроксибензотриазола (129 мг, 0,843 ммоль) и 4-метилморфолин (0,37 0 мл, 3,37 ммоль) растворяли в дихлорметане (3,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. 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)⁺.



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.

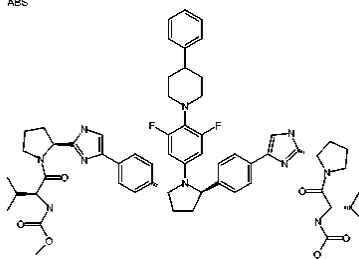
Продукт по примеру 8C (130 мг, 0,141 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,7 мл) и трифторуксусной кислоте (0,27 мл, 3,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого смесь концентрировали, остаток растворяли в смеси изопропилового спирта и хлороформа и затем экстрагировали 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)⁺.

Пример 8E. 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]} бис-карбамат.

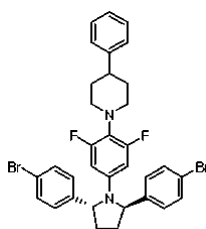
Продукт по примеру 8D (100 мг, 0,142 ммоль), (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (60 мг, 0,341 ммоль), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (68 мг, 0,355 ммоль), гидрат 1-гидроксибензотриазола (54 мг, 0,355 ммоль) и 4-метилморфолин (0,156 мл, 1,42 ммоль) растворяли в ДМФ (1,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. 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.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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)⁺.

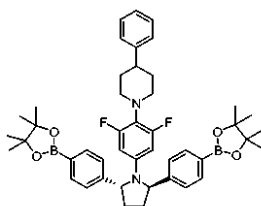


Пример 9. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-4-ил}фенил)пирролидин-2-ил]фенил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат



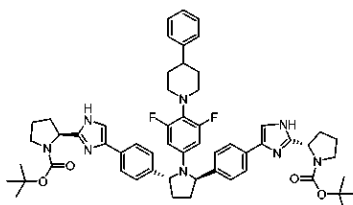
Пример 9А. 1-(4-((2R,5R)-2,5-бис-(4-Бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,6-дифторфенил)-4-фенилпиперидин.

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 ч. 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+H)⁺.



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.

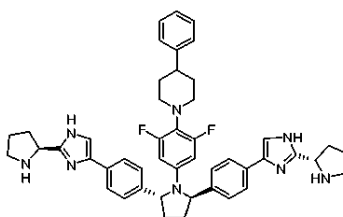
Раствор продукта по примеру 9А (130 мг, 0,199 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (121 мг, 0,478 ммоль), ацетат калия (59 мг, 0,598 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (29 мг, 0,04 ммоль) в диоксане (4,5 мл) нагревали при температуре 100°C в течение 3 ч. 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)⁺.



Пример 9С. (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-карбонилат.

Продукт по примеру 9В (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 ч. 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)⁺.



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.

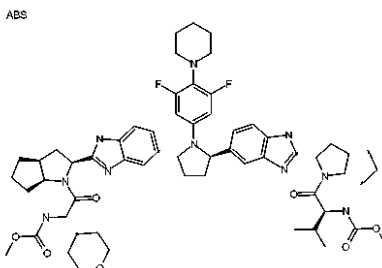
Продукт по примеру 9C (50 мг, 0,052 ммоль) растворяли в диоксане (1,5 мл) и хлористо-водородной кислоте в диоксане (4,0н., 0,65 мл, 2,6 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После этого смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли. MS (ESI) m/z 765 (M+H)⁺.

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 ч. После этого добавляли 1н. 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.

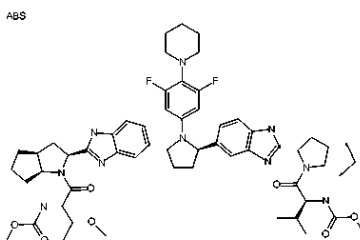
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,64 (м, 5H), 7,23 (м, 11H), 5,89 (д, J=12,8 Гц, 2H), 5,23 (м, 2H), 5,08 (м, 2H), 4,06 (м, 2H), 3,80 (м, 4H), 3,53 (с, 6H), 2,96 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 1,99 (м, 6H), 1,70 (м, 6H), 0,83 (м, 12H); MS (ESI) m/z 1080 (M+H)⁺.

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 карбаматзащитной аминокислотой.



Пример 10.1. Метил [(1S)-2-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-(пиперидин-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]-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 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 12.1. Метил $\{(2S)-1-[(2S)-2-(5-\{3-[1-(4\text{-трет-бутилфенил})-3-(3-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{метоксикарбонил})\text{амино}]-3\text{-метилбутаноил})\text{пирролидин-2-ил}]-1\text{Н-имидазол-5-ил}]\text{фенил}]\text{азетидин-3-ил}]\text{фенил}-1\text{Н-имидазол-2-ил})\text{пирролидин-1-ил}]-3\text{-метил-1-оксобутан-2-ил}\}\text{карбамат}$.

Пример 12.1А. бис-(3-Бромфенил)метанол.

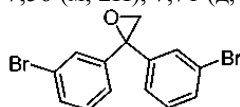
К раствору 1,3-дибромбензола (10 г, 42,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) при температуре -78°C добавляли H-BuLi (26,5 мл, 42,4 ммоль, 1,6М в гексане). После перемешивания в течение 2 ч при температуре -78°C в реакционную смесь добавляли 3-бромбензальдегид (7,84 г, 42,4 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться вплоть до комнатной температуры и перемешивали при температуре 30°C в течение 12 ч. Реакцию гасили водным NH_4Cl (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: $[\text{M}-18+1] = 325$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), 400 МГц: δ 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.

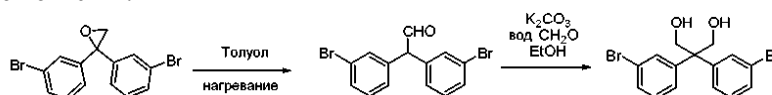
К раствору бис-(3-бромфенил)метанола (8,4 г, 24,5 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли MnO_2 (21,61 г, 249 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 12 ч и затем фильтровали. Лепешку на фильтре промывали дихлорметаном (60 мл \times 5). Фильтрат концентрировали с получением 7,6 г указанного в заголовке соединения (22,3 ммоль, 90%). LC/MS: $[\text{M}+1] = 341$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), 400 МГц: δ 7,52-7,56 (м, 2H), 7,71 (д, 2H, $J=7,2$ Гц), 7,88-7,92 (м, 4H).



Пример 12.1С. 2,2-бис-(3-Бромфенил)оксиран.

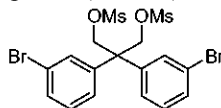
К перемешиваемой суспензии бис-(3-бромфенил)метанола (7,5 г, 22,06 ммоль) и триметилсульфониййодида (4,50 г, 22,06 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли KOt-Bu (2,72 г, 24,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 8 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (500 мл), промывали водой (500 мл \times 3) и насыщенным солевым 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 ч. Раствор промывали водным NaHCO_3 (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%-ный водный раствор) и K_2CO_3 (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 \times 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: $[\text{M}-18+1] = 368$.

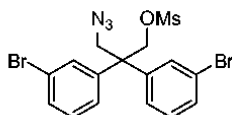
^1H ЯМР (CDCl_3), 400 МГц: δ 2,53 (ушир.с, 2H), 2,41 (с, 4H), 7,09-7,20 (м, 4H), 7,36-7,40 (м, 4H).



Пример 12.1Е. 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_3N (17,3 мл, 124 ммоль) с образованием раствора оранжевого цвета. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при 40°C в течение 8 ч. Реакционную смесь промывали водным NH_4Cl (80 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл \times 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: $[\text{M}+18] = 560$.

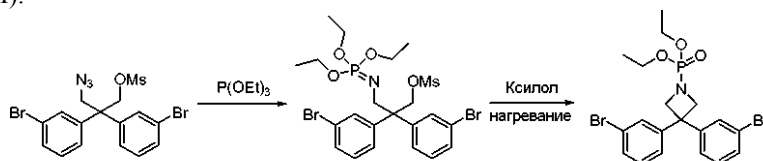
^1H ЯМР (CDCl_3), 400 МГц: δ 2,93 (с, 6H), 4,49 (с, 4H), 7,15-7,48 (м, 8H).



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_2 добавляли NaN_3 (0,52 г, 7,97 ммоль) при перемешивании. Смесь нагревали при температуре $110^\circ C$ в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (30 мл \times 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: $[M+18] = 507$.

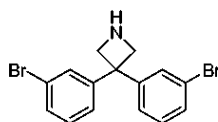
1H ЯМР ($CDCl_3$), 400 МГц: δ 2,83 (с, 3H), 4,07 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 7,07-7,09 (м, 2H), 7,21-7,31 (м, 4H), 7,44-7,46 (м, 2H).



Пример 12.1G. Диэтил 3,3-бис-(3-бромфенил)азетидин-1-илфосфонат.

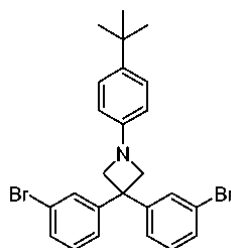
К раствору 3-азидо-2,2-бис-(3-бромфенил)пропил метансульфоната (1,3 г, 2,66 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) и безводном ТГФ (5 мл) в атмосфере N_2 добавляли триэтилфосфит (0,49 мл, 2,79 ммоль) при $25^\circ C$. Смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали упариванием на роторном 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 N_2 и нагревали на масляной бане при температуре $150^\circ C$ в течение 12 ч. 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: $[M+1] = 504$.

1H ЯМР ($CDCl_3$), 400 МГц: δ 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 12.1H. 3,3-бис-(3-Бромфенил)азетидин.

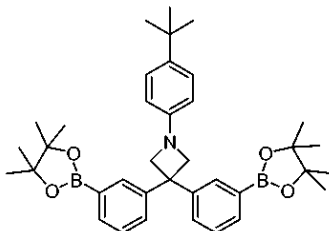
К раствору диэтил 3,3-бис-(3-бромфенил)азетидин-1-илфосфоната (960 мг, 1,9 ммоль) в безводном дихлорметане (5 мл) в атмосфере N_2 добавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали при температуре $20^\circ C$ в течение 3 ч, затем концентрировали упариванием на роторном испарителе. Остаток растворяли в дихлорметане (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), хантphos (9,46 мг, 0,016 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (3,74 мг, 4,09 мкмоль) и трет-бутоксид (18,85 мг, 0,196 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при температуре $110^\circ C$ в течение 12 ч. 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: 527 ACN 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%-ный выход). LC/MS: [M+1] = 500.



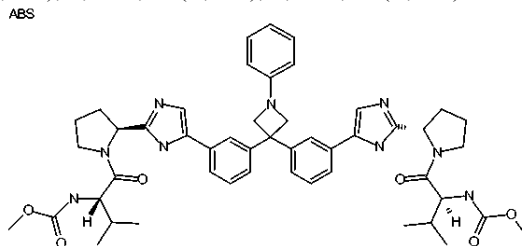
Пример 12.1J. 1-(4-трет-Бутилфенил)-3,3-бис-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)азетидин.

Смесь 3,3-бис-(3-бромфенил)-1-(4-трет-бутилфенил)азетидина (50 мг, 0,100 ммоль), бис-(пинаколато)дифлорид бора (65,9 мг, 0,260 ммоль), KOAc (58,8 мг, 0,599 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (20,39 мг, 0,025 ммоль) перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. 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%-ный выход). LC/MS: [M-C₁₂H₂₀+1] 430; [M-C₆H₁₀+1] = 512.

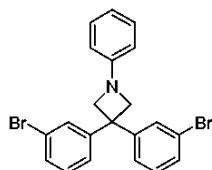
Пример 12.1K. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{3-[1-(4-трет-бутилфенил)-3-(3-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил} фенил)азетидин-3-ил]фенил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат.

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 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (13,76 мг, 0,017 ммоль) и K₂CO₃ (69,9 мг, 0,506 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали водным NH₄Cl (15 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (15 мл × 3) и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым 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% NH₄HCO₃); 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%-ный выход). LC/MS: [M+1] = 926.

¹H ЯМР (MeOD-d₄), 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).



Пример 12.2. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{3-[3-(3-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил} фенил)-1-фенилазетидин-3-ил]фенил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} карбамат

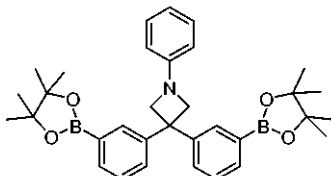


Пример 12.2A. 3,3-бис-(3-Бромфенил)-1-фенилазетидин.

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), Pd₂(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 ч при 100°C. После охлаждения до комнатной тем-

пературы 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:EtOAc = 5:1) с получением 140 мг указанного в заголовке соединения (0,31 ммоль, 58%). LC/MS: [M+1] = 444, время удерживания: 2,69 мин.

¹H ЯМР (CDCl₃), 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 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (58,0 мг, 0,071 ммоль) и бис-(пинаколато)диборана (188 мг, 0,739 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при температуре 110°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали водным NH₄Cl (15 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (15 мл×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%-ный выход). LC/MS: [M+1] = 538.

Пример 12.2С. Метил {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{3-[3-(3-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноил} пирролидин-2-ил]-1H-имидазол-5-ил} фенил)-1-фенилазетидин-3-ил]фенил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил} 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 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (18,24 мг, 0,022 ммоль) и K₂CO₃ (93 мг, 0,670 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали водным NH₄Cl (15 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25 мл). Органические слои сушили и концентрировали. Сырой продукт очищали путем препаративной ВЭЖХ (прибор Waters 2767 PHW003, колонка Boston C18 10 мкм 21×250 мм, подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄HCO₃); В: ACN, 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: [M+1] = 870.

¹H ЯМР (MeOD-d₄), 400 МГц: δ 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, 2H).

Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтически приемлемые соли метил {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-дифтор-4-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]фенил}-5-(6-фтор-2-{(2S)-1-[N-(метоксикарбонил)-O-метил-L-треонил]пирролидин-2-ил}-1H-бензимидазол-5-ил)пирролидин-2-ил]-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил} пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил} карбамата (пример 3.52).

В настоящем описании также приведены фармацевтически приемлемые соли каждого указанного соединения, описанного в вышеприведенных иллюстративных 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 (HP) 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% HP, 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 HP 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 HP 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 HP 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 поддержания репликации репликона.

Ингибирующая активность соединения по настоящему изобретению, а также соединений иллюстративных примеров 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 соединения по изобретению, а также соединений иллюстративных примеров в отношении репликации ВГС может быть определено путем измерения активности репортерного гена люциферазы. Например, репликаонсодержащие 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. Среда с ингибитором добавляла к культуральному планшету с выдержанной в течение ночи культурой клеток, уже содержащей 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 мин на качалке для лизиса клеток. В каждую лунку может быть добавлен раствор люциферина (100 мкл, Promega), и активность люциферазы может быть измерена люцинометром Victor II (Perkin-Elmer). Процент ингибирования репликации РНК ВГС может быть рассчитан для каждой концентрации соединения, и значение EC₅₀ 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 репликона анализа представленные соединения по настоящему изобретению показали значительно ингибирующую активность в отношении репликации ВГС.

В настоящем изобретении описываются также фармацевтические композиции, содержащие соединение по изобретению.

Кроме того, в настоящем изобретении описываются фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемые соли соединения 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.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение по изобретению (или его соль), могут содержать другой терапевтический агент. В целях иллюстрации, но не ограничения, эти другие терапевтические агенты могут быть выбраны из противовирусных агентов (например, против-ВИЧ агенты, против-ВГВ агенты или другие против-ВГС агенты, такие как ингибитор ВГС протеазы, ингибиторы ВГС полимеразы, ингибитор ВГС геликазы, ингибиторы IRES или NS5A ингибиторы), антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, иммуномодуляторы. Конкретные примеры этих других терапевтических агентов включают, но этим не ограничиваются, рибавирин, α-интерферон, β-интерферон, пегилированный интерферон-α, 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 нуклеозид полимеразы), GS-9190 (ингибитор нуклеозид полимеразы), VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-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), MK-7009 (Merck) (ингибитор протеазы), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche) (ингибитор нуклеозид полимеразы), MK-3281 (Merck), MK-0608 (Merck) (ингибитор нуклеозид полимеразы), PF-868554 (Pfizer) (ингибитор нуклео-

зид 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), АВТ-333 (Abbott) (ингибитор нуклеозид полимеразы), АВТ-072 (Abbott) (ингибитор нуклеозид полимеразы), ритонавир, другой цитохром Р450 монооксигеназы ингибитор или любое из сочетания.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать соединение по настоящему изобретению (или его соль) и один или несколько других противовирусных агентов.

Также фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает соединение по настоящему изобретению (или его соль) и один или несколько других против-ВГС агентов. Например, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать соединение по настоящему изобретению (или его соль), и агент выбран из ингибиторов ВГС полимеразы (включая тип ингибиторов нуклеозидный или нуклеозидный полимеразы), ингибитор ВГС протеазы, ингибитор ВГС геликазы, CD81 ингибиторы, ингибиторы циклофилина, IRES ингибиторы или NS5A ингибиторы.

Фармацевтическая композиция по изобретению включает соединение по изобретению или его соль и ингибитор ВГС протеазы или ингибитор ВГС полимеразы (например, ингибитор нуклеозид полимеразы или предпочтительно ингибитор нуклеозид полимеразы), или (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.

Кроме того, фармацевтическая композиция по изобретению включает (1) соединение по изобретению и (2) один или несколько ингибиторов/модуляторов ВГС выбраны из 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), RO5303253 (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.

Также фармацевтическая композиция по изобретению включает (1) заявленное соединение или его соль и (2) один или несколько ингибиторов ВГС протеазы, выбранных из АСН-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, или фармацевтическая композиция по изобретению включает (1) заявленное соединение или его соль и (2) один или несколько ингибиторов ВГС полимеразы, выбранных из АБТ-072 (Abbott), АБТ-333 (Abbott), АНА-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 или их сочетания; или (ii) один или несколько ингибиторов нуклеозид полимеразы, выбранных из АБТ-072 (Abbott), АБТ-333 (Abbott), АНА-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), 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) нуклеозид полимеразы.

Также фармацевтическая композиция по изобретению включает (1) заявленное соединение или его соль, (2) один или несколько ингибиторов ВГС протеазы, выбранных из АСН-1095 (Achillion), АСН-1625 (Achillion), АСН-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, и (3) один или несколько ингибиторов ВГС полимеразы, выбранных из АВТ-072 (Abbott), АВТ-333 (Abbott), АНА-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 АВТ-072 (Abbott), АВТ-333 (Abbott), АНА-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) или их сочетания; или (iii) как ингибитор(ы) нуклеотид полимеразы, так и ингибитор(ы) нуклеозид полимеразы; или

(2) ингибитор циклофилина (например, алиспоривир, 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 раздражающим инертным наполнителем, таким как масло какао или полиэти-

ленгликоли, 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 буферизирующие 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.

Соединение по изобретению (или его соль может входить 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 Е 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 мас.% фармацевтически приемлемого гидрофильного полимера или сочетания таких гидрофильных полимеров. Предпочтительно твердая дисперсия содержит по меньшей мере 40 мас.% фармацевтически приемлемого гидрофильного полимера или сочетания таких гидрофильных полимеров. Более предпочтительно твердая дисперсия содержит по меньшей мере 50 мас.%, (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 мас.% фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества или сочетания таких поверхностно-активных веществ. Предпочтительно твердая дисперсия содержит по меньшей мере 2 мас.% фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества или сочетание таких поверхностно-активных веществ. Более предпочтительно твердая дисперсия содержит от 4 до 20 мас.% поверхностно-активного вещества(веществ), такого как от 5 до 10 мас.% поверхностно-активного вещества(веществ). Кроме того, твердая дисперсия, описанная здесь, может содержать по меньшей мере 1 мас.% соединения по изобретению, предпочтительно по меньшей мере 5%, включая, например, по меньшей мере 10%. Твердая дисперсия включает 5% соединения по изобретению или его соль, которое молекулярно диспергировано в аморфной матрице, содержащей 7% витамина Е-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, 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, связывающих, 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 попеременно-связанные полимеры, такие как попеременно-связанный поливинилпирролидон, попеременно-связанная натрий-карбоксиметилцеллюлоза или натрий-кроскармеллоза. Неограничивающими примерами подходящих наполняющих веществ (также ука-

звьяемых 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 Aegasil), 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 фумарата натрия и тому подобное. Неограничивающие примеры стабилизаторов включают антиоксиданты, светостабилизаторы, акцепторы радикалов или стабилизаторы против микробной атаки.

Соединения по настоящему изобретению или его соли пригодны для ингибирования репликации ВГС. Способы включают контактирование клеток с вирусом ВГС с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению (или его солей), 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 репликационный анализ, как описано выше) по меньшей мере на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95% или более.

Соединение по настоящему изобретению может ингибировать один или несколько подтипов ВГС. Примеры подтипов ВГС, на которые можно воздействовать в соответствии с настоящим изобретением, включают, но этим не ограничиваются, ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 и 6, включая ВГС генотипов 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a или 4a. Соединения по настоящему изобретению (или его соли) может быть использованы для ингибирования репликации ВГС генотипа 1a. Также соединение по настоящему изобретению (или его соли) может быть использованы для ингибирования репликации ВГС генотипа 1b. Соединение по настоящему изобретению (или его соли) могут быть использованы для ингибирования репликации обоих ВГС генотипов 1a и 1b.

В настоящем изобретении также описываются способы для лечения инфекции гепатита С. Способы обычно включают введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению (или его соли) 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. Соединение по настоящему изобретению (или его соль) может быть введено в виде самостоятельного активного фармацевтического агента или в сочетании с другим желаемым лекарственным средством, таким как другие против-ВГС агенты. Способ лечения инфекции вируса гепатита С может включать введение соединения по изобретению или его соли, интерферона и рибавирина пациенту с ВГС. Интерферон предпочтительно представляет собой α -интерферон и более предпочтительно пегилированный интерферон- α , такой как PEGASYS (пегинтерферон альфа-2a).

Способ лечения инфекции вируса гепатита С может включать введение соединения по изобретению (или его соли, и одного или нескольких ингибиторов/модуляторов ВГС, описанных выше, вместе с интерфероном или без него.

Соединение по настоящему изобретению или его соль может быть введено пациенту в виде отдельной дозы или отдельными 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, соединения или соли по настоящему изобретению может использоваться 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.

Соединение по настоящему изобретению также может быть изотопно замещено. Предпочтительное изотопное замещение включает замещение соответствующими или нерадиоактивными изотопами, такими как дейтерий, ^{13}C , ^{15}N или ^{18}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 мол.% (например, по меньшей мере 10 мол.%) водорода в соединении по настоящему изобретению замещено на дейтерий. В другом примере по меньшей мере 25 мол.% водорода в соединении по настоящему изобретению замещено на дейтерий. В следующем примере по меньшей мере 50, 60, 70, 80 или 90 мол.% 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 и 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. Метил $\{(2\text{S},3\text{R})\text{-}1\text{-}[(2\text{S})\text{-}2\text{-}\{5\text{-}[(2\text{R},5\text{R})\text{-}1\text{-}\{3,5\text{-дифтор-}4\text{-}[4\text{-}(4\text{-фторфенил})\text{пиперидин-}1\text{-ил}]фенил\}\text{-}5\text{-}(6\text{-фтор-}2\text{-}\{(2\text{S})\text{-}1\text{-}[N\text{-}(метоксикарбонил)\text{-}O\text{-метил-L-треонил}]пирролидин-}2\text{-ил}\}\text{-}1\text{H-бензимидазол-}5\text{-ил}]пирролидин-}2\text{-ил}\}\text{-}6\text{-фтор-}1\text{H-бензимидазол-}2\text{-ил}\}\text{пирролидин-}1\text{-ил}\}\text{-}3\text{-метокси-}1\text{-оксобутан-}2\text{-ил}\}$ карбамат или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Фармацевтическая композиция для лечения инфекции вируса гепатита С, содержащая метил $\{(2\text{S},3\text{R})\text{-}1\text{-}[(2\text{S})\text{-}2\text{-}\{5\text{-}[(2\text{R},5\text{R})\text{-}1\text{-}\{3,5\text{-дифтор-}4\text{-}[4\text{-}(4\text{-фторфенил})\text{пиперидин-}1\text{-ил}]фенил\}\text{-}5\text{-}(6\text{-фтор-}2\text{-}\{(2\text{S})\text{-}1\text{-}[N\text{-}(метоксикарбонил)\text{-}O\text{-метил-L-треонил}]пирролидин-}2\text{-ил}\}\text{-}1\text{H-бензимидазол-}5\text{-ил}]пирролидин-}2\text{-ил}\}\text{-}6\text{-фтор-}1\text{H-бензимидазол-}2\text{-ил}\}\text{пирролидин-}1\text{-ил}\}\text{-}3\text{-метокси-}1\text{-оксобутан-}2\text{-ил}\}$ карбамат или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ лечения пациента, инфицированного вирусом гепатита С, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

