

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037281

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.04

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

(21) Номер заявки
201790515

(22) Дата подачи заявки
2010.05.12

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО СОЕДИНЕНИЯ

(31) 61/177,972; 61/224,745; 61/238,760

(32) 2009.05.13; 2009.07.10; 2009.09.01

(33) US

(43) 2018.10.31

(62) 201590073; 2010.05.12

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

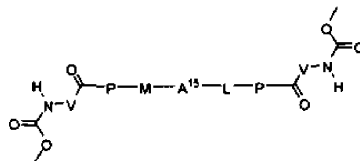
(72) Изобретатель:
Го Хунянь, Като Дэрил, Кишберг
Торстен А., Лю Хунтао, Линк
Джон О., Митчелл Майкл Л.,
Перриш Джей П., Сквайерс Нил,
Сунь Цзяньюй, Тейлор Джеймс,
Бейкон Элизабет М., Каналес Эда,
Ким Чон Ю., Чо Эзон, Коттелл
Джероми Дж., Десай Манодж С.,
Хэлкомб Рэндалл Л., Криговский
Эван С., Лазервит Скотт И., Лю

Ци, Макман Ричард, Пюнь Хьюн-
Цзюнь, Сожье Джозеф Х., Тренкл
Джеймс Д., Це Уинстон С., Вивинан
Рэндалл В., Шрёдер Скотт Д., Уоткинс
Уильям Дж., Сюй Ляньхун, Ян Чжэн-
Юй, Келлар Терри, Шэн Сяонин,
Кларк Майкл О'Нил Ханрахан,
Чоу Чизнь-Хун, Грауп Майкл,
Цзинь Хаолунь, Макфадден Райан,
Миш Майкл Р., Метобо Самуэль Е.,
Филлипс Бартон В., Венкатарамани
Чандрасекар (US)

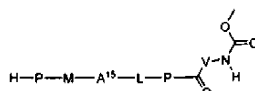
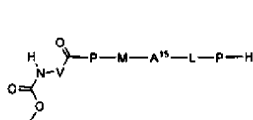
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2008021927
WO-A1-2009020828
WO-A1-2008144380

(57) Изобретение относится к способам получения противовирусного соединения формулы (Ib35)

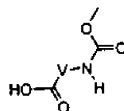


включающим взаимодействие соединения одной из следующих формул:



или H-P-M-A15-L-P-H

с соединением формулы

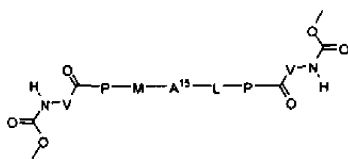


B1

037281

037281 B1

Настоящее изобретение относится к способам получения противовирусного соединения формулы (Ib35)



(Ib35).

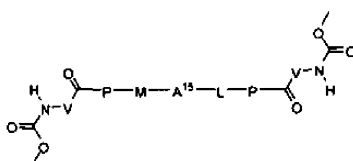
Уровень техники

Гепатит С известен как хроническое вирусное заболевание печени, характеризующееся заболеванием печени. Хотя лекарственные средства, действие которых направлено на печень, широко используются и продемонстрировали эффективность, их применение ограничено вследствие токсичности и других побочных эффектов. Ингибиторы вируса гепатита С (ВГС) пригодны для того, чтобы контролировать развитие и прогрессирование, а также в диагностических тестах на ВГС.

Существует потребность в новых терапевтических агентах против ВГС.

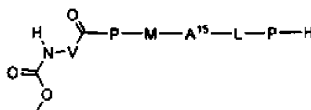
Сущность изобретения

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы (Ib35)

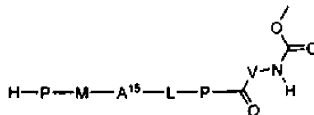


(Ib35)

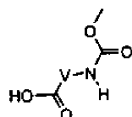
включающий взаимодействие соединения одной из следующих формул:



или



с соединением формулы



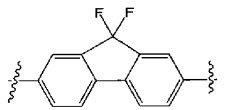
с образованием соединения формулы (Ib35), где

V означает алкил;

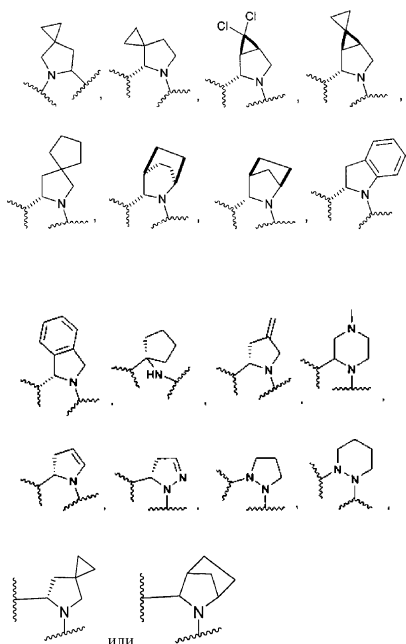
L означает бензимидазолил;

M означает 5-членный гетероарильный цикл;

A¹⁵ означает

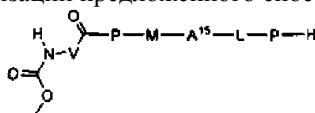


каждый P означает независимо



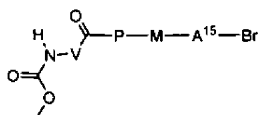
В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанное взаимодействие проводят в присутствии агента сочетания, который представляет собой 2-(7-аза-1Н-бензотразол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа соединение формулы

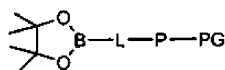


получают путем:

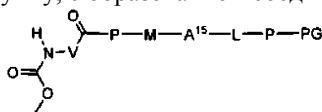
(a) взаимодействия соединения формулы



с соединением формулы

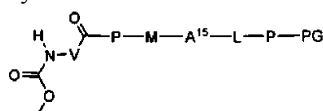


где PG означает аминозащитную группу, с образованием соединения формулы

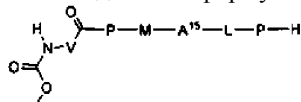


и

(b) снятия защиты в соединении формулы



в условиях, подходящих для образования соединения формулы



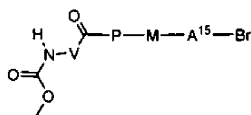
В предпочтительном варианте указанное взаимодействие проводят в присутствии агента сочетания, который представляет собой 2-(7-аза-1Н-бензотразол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат.

Предпочтительно PG представляет собой трет-бутоксикарбонил.

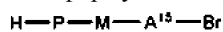
Предпочтительно стадию (a) проводят в присутствии катализатора переходного металла, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0).

Предпочтительно стадию (b) проводят в присутствии хлористоводородной кислоты.

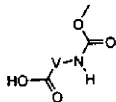
В предпочтительном варианте реализации предложенного способа соединение формулы



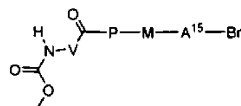
получают путем взаимодействия соединения формулы



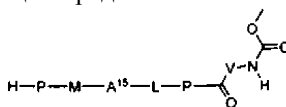
с соединением формулы



с образованием соединения формулы

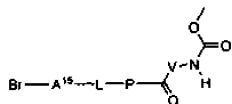


В предпочтительном варианте указанное взаимодействие проводят в присутствии агента сочетания, который представляет собой 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия гексафторфосфат. В предпочтительном варианте реализации предложенного способа соединение формулы

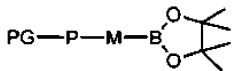


получают путем:

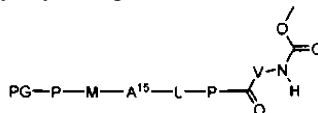
(а) взаимодействия соединения формулы



с соединением формулы

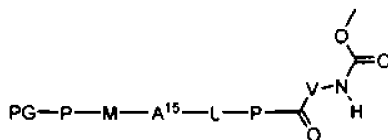


где PG означает аминозащитную группу, с образованием соединения формулы

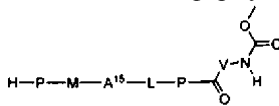


и

(b) снятия защиты в соединении формулы



в условиях, подходящих для образования соединения формулы

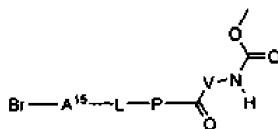


Предпочтительно PG представляет собой трет-бутоксикарбонил.

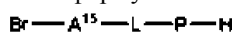
Предпочтительно стадию (а) проводят в присутствии катализатора переходного металла, такого как тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0).

Предпочтительно стадию (b) проводят в присутствии хлороводородной кислоты.

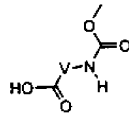
В предпочтительном варианте реализации предложенного способа соединение формулы



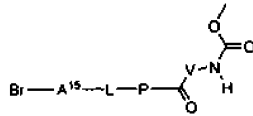
получают путем взаимодействия соединения формулы



с соединением формулы

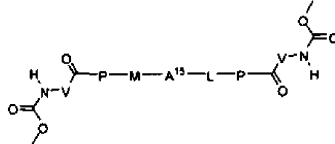


с образованием соединения формулы



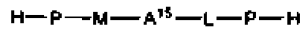
Предпочтительно указанное взаимодействие проводят в присутствии агента сочетания, который представляет собой 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы (Ib35)

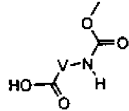


(Ib35)

включающий взаимодействие соединения формулы



с по крайней мере двумя эквивалентами соединения формулы



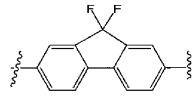
с образованием соединения формулы (Ib35), где

V означает алкил,

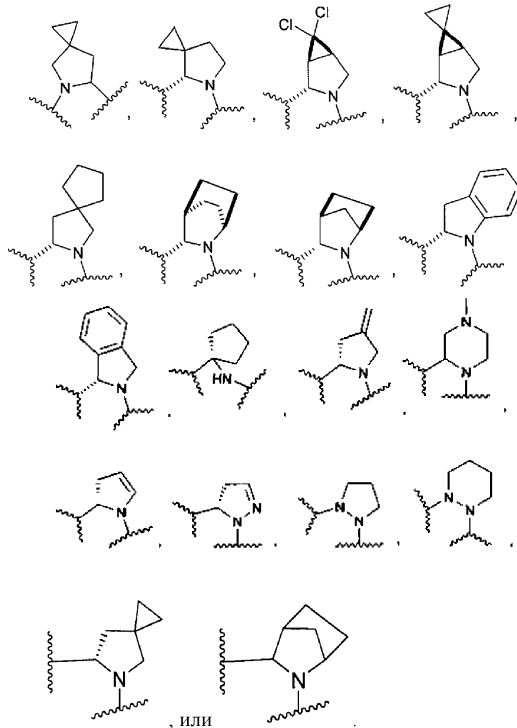
L означает бензимидазол,

M означает 5-членный гетероарильный цикл,

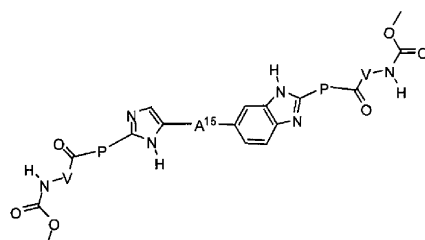
A¹⁵ означает



каждый P означает независимо

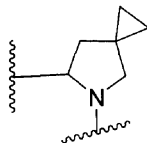


Предпочтительно соединение формулы (Ib35) представляет собой соединение формулы (Ib37)

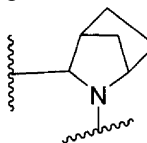


(Ib37)

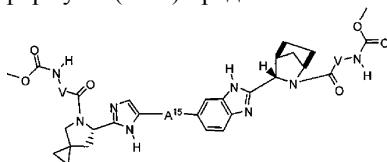
Предпочтительно по крайней мере один Р представляет собой



Предпочтительно по крайней мере один Р представляет собой



Предпочтительно соединение формулы (Ib35) представляет собой соединение формулы (Ib45)

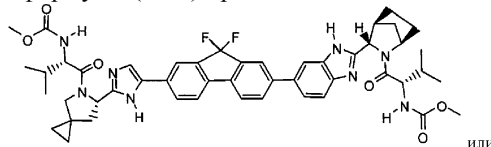


(Ib45)

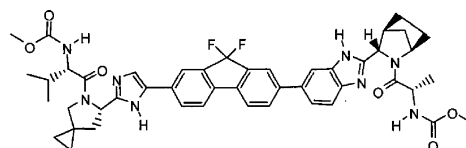
Предпочтительно каждый V представляет собой



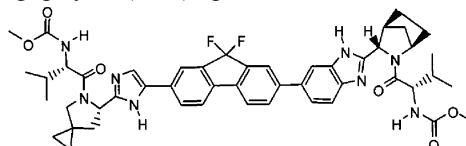
Предпочтительно соединение формулы (Ib35) представляет собой соединение формулы



или



Предпочтительно соединение формулы (Ib35) представляет собой соединение формулы






Подробное описание изобретения

Ниже подробно описаны некоторые конкретные варианты реализации настоящего изобретения, примеры которых показаны в сопровождающих схемах и формулах.

В контексте настоящего изобретения

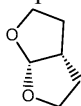
"Алкил" представляет собой C_1 - C_{18} -углеводород, содержащий обычные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода. Примерами являются метил (Me, $-CH_3$), этил (Et, $-CH_2CH_3$), 1-пропил (n-Pr, n-пропил, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-пропил (iPr, i-пропил, $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил (n-Bu, n-бутил, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропил (i-Bu, i-бутил, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (s-Bu, s-бутил, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропил (t-Bu, t-бутил, $-C(CH_3)_3$), 1-пентил (n-пентил, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-метил-1-бутил ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-метил-1-бутил ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гексил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-метил-3-пентил

(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) и циклопропилметил 

Символ "====" в структуре кольца обозначает, что связь представляет собой одинарную или двойную связь. В неограничивающем примере  может представлять собой  или .

"Гетероцикл" в настоящем описании включает, в качестве примера, но не ограничения, гетероциклы, описанные в Paquette, Leo A.; Principles of Modern Geterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), в частности, в главах 1, 3, 4, 6, 7 и 9; The Chemistry of Geterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), В частности, тома 13, 14, 16, 19, и 28; и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. В одном конкретном варианте реализации изобретения "гетероцикл" включает "карбоцикл", определенный в настоящем описании, в котором один или более атомов углерода (например, 1, 2, 3 или 4) заменены на гетероатом (например, O, N или S).

Примеры гетероциклов включают, в качестве примера, но не ограничения: пиридил, дигидропиридил, тетрагидропиридил (пиперидил), тиазолил, тетрагидротиофенил, сера-окисленный тетрагидротиофенил, пиримидинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тетразолил, бензофуранил, тианафталиненил, индолил, индоленил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, 2-пирролидинил, пиррлинил, тетрагидрофуранил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, октагидроизохинолинил, азацинил, триазилил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 2Н,6Н-1,5,2-дитазилил, тиенил, тиантренил, пиранил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксантинил, 2Н-пирролил, изотиазолил, изоксазолил, пиранизил, пиридазинил, индозилинил, изоиндолил, 3Н-индолил, 1Н-индазолил, пуринил, 4Н-хинолизинил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, 4Н-карбазолил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, фуразинил, феноксазинил, изохроманил, хроманил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперазинил, индолинил, изоиндолинил, хинуклидинил, морфолинил, оксазолидинил, бензотриазолил, бензизоксазолил, охиндолил, бензоксазолинил, изатиноил и бис-тетрагидрофуранил:



В качестве примера, но не ограничения, углерод-связанные гетероциклы могут быть связаны в положении 2, 3, 4, 5 или 6 пиридина, положении 3, 4, 5 или 6 пиридазина, положении 2, 4, 5 или 6 пиримидина, положении 2, 3, 5 или 6 пиразина, положении 2, 3, 4 или 5 фурана, тетрагидрофурана, тиофена, пиррола или тетрагидропиррола, положении 2, 4 или 5 оксазола, имидазола или тиазола, положении 3, 4 или 5 изоксазола, пиразола или изотиазола, положении 2 или 3 азиридина, положении 2, 3 или 4 азетидина, положении 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 хинолина или положении 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 изохинолина. В еще более типичном случае углерод-связанные гетероциклы включают 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 5-пиридил, 6-пиридил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил, 6-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 2-пиранизил, 3-пиранизил, 5-пиранизил, 6-пиранизил, 2-тиазолил, 4-тиазолил или 5-тиазолил.

В качестве примера, но не ограничения, азотсвязанные гетероциклы связаны в положении 1 азиридина, азетидина, пиррола, пирролидина, 2-пирролина, 3-пирролина, имидазола, имидазолидина, 2-имидазолина, 3-имидазолина, пиразола, пиразолина, 2-пиразолина, 3-пиразолина, пиперидина, пиперазина, индола, индолина, Ш-индазола, положении 2 изоиндола или изоиндолина, положении 4 морфолина и положении 9 карбазола или Р-карболина. В еще более типичном случае азот-связанные гетероциклы включают 1-азиридил, 1-азетедил, 1-пирролил, 1-имидазолил, 1-пиразолил и 1-пиперидинил.

Термин "хиральный" относится к молекулам, которые обладают свойством невозможности полного совмещения с зеркальными партнёрами, тогда как термин "ахиральный" относится к молекулам, которые полностью совмещаются с их зеркальными партнёрами.

Термин "стереоизомеры" относится к соединениям, у которых идентичный химический состав, но которые отличаются расположением атомов или групп в пространстве.

"Диастереомер" относится стереоизомеру с двумя или более центрами хиральности и при этом они не являются зеркальными отображениями друг друга. Диастереомеры обладают различными физическими свойствами, например, температуры плавления, температуры кипения, спектральные свойства, а также различной реакционной способностью. Смеси диастереомеров могут быть разделены посредством аналитических процедур с высокой разрешающей способностью, таких как электрофорез и хроматография.

"Энантимеры" обозначают два стереоизомера соединения, которые полностью не совмещаются с зеркальными отображениями друг друга.

Стереохимические определения и соглашения, использующиеся в настоящем описании, в основном вытекают из S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Com-

pany, New York; и Eliel, E. и Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Множество органических соединений существуют в оптически активных формах, то есть они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активных соединений префиксы (D и L) или (R и S) используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы вокруг её хирального центра или центров. Префиксы d и l или (+) и (-) применяются для обозначения знака вращения плоскополяризованного света указанным соединением, где (-) или l означает левовращающее соединение. Соединение обозначенное префиксом (+) или d, является правовращающим. Для данной химической структуры, эти стереоизомеры являются идентичными за исключением того, что они являются зеркальными отображениями друг друга. Отдельный стереоизомер также может быть обозначен как энантиомер, и смесь таких изомеров часто называют смесью энантиомеров. Смесь энантиомеров 50:50 обозначается как рацемическая смесь или рацемат, которая может получиться в случае, когда химическая реакция или процесс не являются стереоселективными или стереоспецифичными. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" обозначают эквимолярную смесь энантиомерных частиц двух видов, не обладающую оптической активностью. В рамки настоящего изобретения включены все стереоизомеры соединений, описанных в настоящем описании.

Конкретные определения групп A⁰, M⁰, W⁰, L⁰, P⁰, J⁰, T⁰, V⁰, Z⁰, E⁰ и R9⁰

Для групп A⁰, M⁰, W⁰, L⁰, P⁰, J⁰, T⁰, V⁰, Z⁰, E⁰ и R9⁰ применимы следующие определения. Эти определения также применимы для всех других групп A, M, W, L, P, J, T, B, V, Z, E и R9, если в настоящем описании не указано иное.

Защитные группы

В контексте настоящего изобретения к защитным группам относятся остатки пролекарств и химические защитные группы.

"Защитная группа" обозначает остаток соединения, которая защищает функциональную группу или изменяет её свойства или свойства указанного соединения в целом. Химические защитные группы, а также стратегии защиты/удаления защиты хорошо известны в уровне техники. См., например, "Защитные группы в органической химии" (Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Защитные группы часто используют для защиты реакционной способности определённых функциональных групп для того, чтобы способствовать эффективному протеканию желаемых химических реакций, например, создания и разрушения химических связей предписанным и запланированным образом. Защита функциональных групп соединений изменяет другие физические свойства соединений кроме реакционной способности защищенной функциональной группы, такие как полярность, липофильность (гидрофобность) и другие свойства, которые могут быть измерены обычными аналитическими инструментами. Химически защищенные интермедиаты сами по себе могут быть биологически активными или неактивными.

Защищенные соединения также могут проявлять изменённые, а в некоторых случаях оптимизированные свойства *in vitro* и *in vivo*, такие как прохождение через клеточные мембраны и устойчивость к ферментативной деградации или изоляции. В этой роли защищенные соединения с желаемыми терапевтическими эффектами могут быть отнесены к пролекарствам. Другой функцией защитной группы является превращение исходного лекарства в пролекарство, посредством чего указанное исходное лекарство высвобождается в ходе конверсии пролекарства *in vivo*. Поскольку активные пролекарства могут абсорбироваться более эффективно, чем исходное лекарство, пролекарства могут обладать большим потенциалом *in vivo*, чем указанное исходное лекарство. Защитные группы удаляются либо *in vitro*, в случае химических интермедиатов, или *in vivo*, в случае пролекарств. В случае химических интермедиатов, в частности, не важно, чтобы продукт, получающийся после удаления защитной группы, например, спирты, был физиологически приемлемым, хотя, в общем, желательно, чтобы эти продукты были фармакологически безопасными.

Защитные группы доступны, в большинстве своём известны и широко используются, и в частности используются для предотвращения протекания побочных реакций с защищенными группами в ходе синтеза, то есть в путях или методах, использующихся для получения соединений согласно настоящему изобретению. В большинстве случаев решение о том, какие группы необходимо защитить, когда это необходимо, а также природа химической защитной групп "ЗГ" будет зависеть от химизма реакции, в ходе которой требуется защита (например, кислые, основные, окислительные, восстановительные или другие условия), а также от желаемого направления синтеза. Защитные группы не обязательно должны быть, и обычно не являются одинаковыми, если указанное соединение защищено множеством защитных групп. В общем случае, защитная группа используется для защиты функциональных групп, таких как карбоксильные, гидроксильные, тио- или аминоксильные, и таким образом предотвращают побочные реакции или при других обстоятельствах увеличивают эффективность синтеза. Порядок удаления защитных групп с получением свободных незащищённых групп зависит от желаемого направления синтеза и встречающихся условий реакции, и может быть осуществлён на усмотрение специалиста.

Различные функциональные группы соединений согласно настоящему изобретению могут быть защищены. Например, к защитным группам для -ОН групп (таким как гидроксильная группа, карбоксильная группа, фосфоновая кислота или другим функциональным группам) относятся "группы, образующие

простые или сложные эфиры". Группы, образующие простые или сложные эфиры, могут применяться в качестве химических защитных групп в описанных здесь схемах синтеза. Однако, некоторые защитные группы для гидроксильных и тиогрупп не являются группами, образующими простые или сложные эфиры, как это будет понятно специалисту в данной области техники, и эти группы приведены для амидов, описанных выше.

Большое количество групп, защищающих гидроксил и образующих амид, а также соответствующие химические реакции расщепления описаны в *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). См. также Kocienski, Philip J.; *Protecting Groups* (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), которые целиком включены в настоящее описание путём ссылки. В частности, Глава 1, Защитные группы: Обзор, стр. 1-20, Глава 2, Защитные группы для гидроксильной группы, страницы 21-94, Глава 3, Защитные группы для диольных групп, страницы 95-117, Глава 4, Защитные группы для карбоксильной группы, стр. 118-154, Глава 5, защитные группы для карбонильной группы, страницы 155-184. Защитные группы для карбоксильных кислот, фосфоновой кислоты, фосфонатов, сульфоновой кислоты, и другие защитные группы для кислот см. Greene, как описано ниже.

Стереизомеры

В соединениях согласно настоящему изобретению могут присутствовать хиральные центры, например, хиральные атомы углерода или фосфора. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению представляют собой рацемические смеси всех стереоизомеров, включая энантиомеры, диастереомеры и атропоизомеры. В дополнение, к соединениям согласно настоящему изобретению относятся обогащенные или разделённые оптические изомеры по любому асимметрическому хиральному атому или по всем атомам. Другими словами, указанные хиральные центры, очевидные из описания, представлены в виде хиральных изомеров или рацемических смесей. Как рацемические смеси, так и смеси диастереоизомеров, а также индивидуальные оптические изомеры, выделенные или синтезированные, по существу свободные от их энантиомерных или диастереоизомерных партнёров, включены в рамки настоящего изобретения. Указанные рацемические смеси разделяются на их индивидуальные, по существу оптически чистые изомеры с помощью хорошо известных методов, таких как, например, разделение диастереомерных солей, образовавшихся с оптически активными дополнениями, например, кислотами или основаниями, с последующим обратным превращением в оптически активные соединения. В большинстве случаев, необходимый оптический изомер синтезируют в процессе стереоспецифических реакций, начиная с подходящего стереоизомера в качестве необходимого стартового материала.

Соединения согласно настоящему изобретению в некоторых случаях также могут существовать в виде таутомерных изомеров. И хотя может быть нарисована только одна нелокализованная резонансная структура, все такие формы включены в рамки настоящего изобретения. Например, ен-аминные таутомеры могут существовать для пуринов, пиримидинов, систем имидазола, гуанидина, амидина и тетразола, и все их возможные таутомерные формы включены в рамки настоящего изобретения.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими схемами синтеза.

Схема 1: Типичный синтез E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E

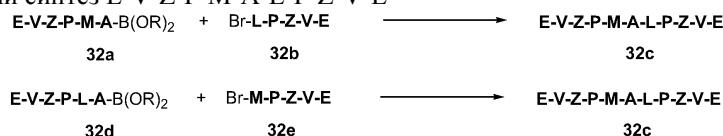


Схема 1 демонстрирует общий синтез молекулы E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E согласно настоящему изобретению, в котором опосредуемую переходным металлом реакцию кросс-сочетания используют для создания связи M-A или A-L. В целях иллюстрации реакцию Судзуки используют для сочетания боронового эфира с арилбромидом. Бороновый эфир 32a (или 32d) подвергают реакции сочетания с подходящим партнером для сочетания (например, арилбромидом 32b или 32e) с использованием палладиевого катализатора, такого как Pd(PPh₃)₄, с получением 32c. Для каждой опосредуемой переходным металлом реакции кросс-сочетания роли электрофила и нуклеофила могут быть обращены, при этом получается один и тот же продукт сочетания. Палладий опосредовал реакции кросс-сочетания, которые обеспечивали образование связи M-A или A-L, но в которых используются альтернативные партнеры по сочетанию и реагента, включая, например, реакции Негеши, Кумада, Сонагашира и Штилле.

Схема 2: Типичный синтез E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E

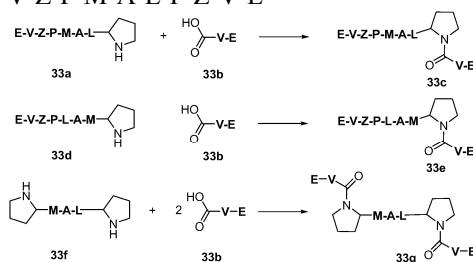


Схема 2 демонстрирует общий синтез молекулы E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E согласно настоящему изобретению, в котором в иллюстративных целях P представляет собой пирролидин и Z представляет собой карбонил. Сочетание амина 33a или 33d с кислотой 33b осуществляют с использованием реагента для сочетания пептидов (например, HATU) с получением 33c или 33e соответственно. В альтернативном варианте амин 33f подвергают сочетанию с двумя эквивалентами 33b в аналогичных условиях с получением 33g

Схема 3: Типичный синтез R-A-M-P-R¹

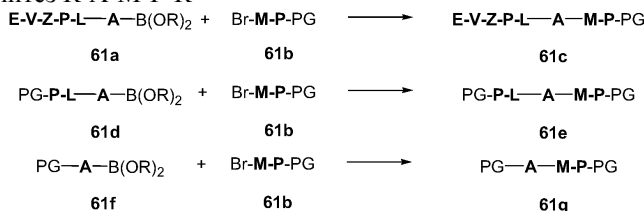
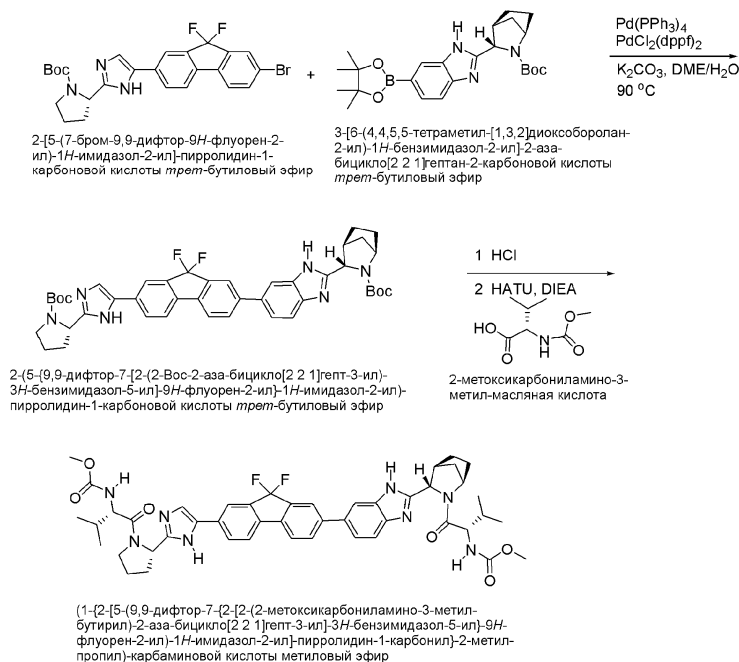


Схема 3 демонстрирует общий синтез молекулы R-A-M-P-R¹ согласно настоящему изобретению, в котором опосредуемую переходным металлом реакцию кросс-сочетания используют для создания связи A-M. В целях иллюстрации реакцию Судзуки используют для сочетания двух соответствующих промежуточных соединений, R представляет собой общую группу, обозначенную как -L-P-Z-V-E, -L-P-PG, или защитная группа, и R¹ представляет собой общую группу, обозначенную как защитная группа. Бороновый эфир 61a, 61d или 61f подвергают реакции сочетания с подходящим партнером для сочетания (например, арилбромидом 61b) с использованием палладиевого катализатора, такого как Pd(PPh₃)₄, с получением 61c, 61e или 61g. Для каждой опосредуемой переходным металлом реакции кросс-сочетания роли электрофила и нуклеофила могут быть обращены, при этом получается один и тот же продукт сочетания Палладий опосредовал реакции кросс-сочетания, которые обеспечивали образование связи A-M, но в которых используются альтернативные партнеры по сочетанию и реагента, включая, например, реакции Негеши, Кумада, Сонагашира и Штилле

Приведенные ниже примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

Примеры

Пример DK.



2-(5-{9,9-дифтор-7-[2-(2-Вос-2-аза-бицикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3H-бензимидазол-5-ил]-9H-флуорен-2-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир:

Смесь 2-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9H-флуорен-2-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (324 мг, 0.627 ммоль), 3-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксоборолан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (1.1 экв., 304 мг), [1,1' бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)(3%, 15 мг), тетракис(трифенилфосфин)палладия (3%, 22 мг) и карбоната калия (3.3 экв., 285 мг) в 10 мл ДМЭ и 3 мл воды нагревали до 90°C в атмосфере аргона в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили (MgSO₄), концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (силикагель, от 20 до 100% этилацетат/гексан) с получением 2-(5-{9,9-дифтор-7-[2-(2-Вос-2-азабицикло[2.2.1]гепт-3-ил)-3H-бензимидазол-5-ил]-9H-

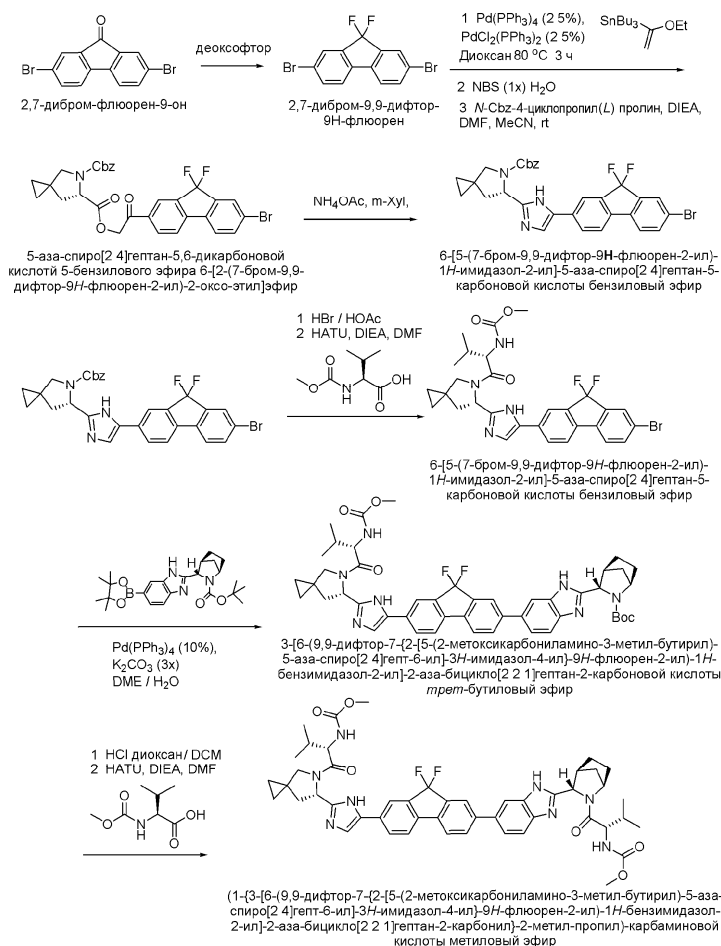
флуорен-2-ил }-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонной кислоты трет-бутилового эфира (361 мг, выход 77%). ЖХ-МС-ESI⁺: расч. для C₄₃H₄₆F₂N₆O₄: 748.86; Эксп.: 749.2(M+H⁺).

(1-{2-[5-(9,9-дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-2-аза-бицикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3H-бензимидазол-5-ил}-9H-флуорен-2-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метил-пропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (Пример DK): 4N HCl в диоксане (2 мл) добавляли в 2-(5-{9,9-дифтор-7-[2-(2-Вос-2-азабицикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3H-бензимидазол-5-ил]-9H-флуорен-2-ил}-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбонной кислоты трет-бутиловый эфир (361 мг, 0.482 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и сушили в течение ночи в вакууме. Остаток растворяли в ДМФ (5 мл) и к этому раствору добавляли 2-метоксикарбониламино-3-метил-масляную кислоту (2 экв., 169 мг), диизопропил этиламин (6 экв., 0.5 мл), а затем HATU (2 экв., 367 мг). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили (MgSO₄), концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (силикагель, 0 to 20% MeOH/этилацетат), а затем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ(GEMINI, от 5 до 100% ACN/H₂O + 0.1% ТФА). Продукт лиофилизировали с получением (1-{2-[5-(9,9-дифтор-7-{2-[2-(2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-3-ил]-3H-бензимидазол-5-ил}-9H-флуорен-2-ил)-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метилового эфира (285 мг, 59%).

¹H-ЯМР: 300 МГц, (CD₃OD-d₄) δ: 8.05-7.82 (m, 9H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.72(m, 1H), 4.39(d, 1H), 4.239d, 1H), 4.17(m, 1H), 3.91(m, 2H), 3.62 (d, 6H), 2.98(m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85 (m, 12 H).

¹⁹F-NMR: 300 МГц, (CD₃OD-d₄) δ: -112.88. ЖХ-МС-ESI⁺: расч. для C₄₇H₅₂F₂N₈O₆ 862.96; Эксп.: 863.5 (M+H⁺).

Пример ED'.



2,7-дибром-9,9-дифтор-9H-флуорен:

2,7-дибромфлуорен-9-он (4.0 г, 11.8 ммоль) суспендировали в деоксофторе (12 мл) при комнатной температуре и добавляли EtOH (4 капли). Перемешиваемую суспензию нагревали при T = 90°C в течение 24 ч (Предупреждение: Использование деоксофтора при повышенных температурах, как описано выше, настоятельно не рекомендуется, поскольку может возникнуть бурный экзотермический процесс). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали на лёд, содержащий бикарбонат натрия. Полученное твёрдое вещество собирали фильтрацией. Сырой материал разбавляли в EtOAc и про-

мывали водным раствором HCl (1M) и раствором хлорида натрия. Раствор сушили на сульфате натрия. Фильтрация и выпаривание растворителей давали сырой продукт, который очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта 2,7-дибром-9,9-дифтор-9H-флюорена (3.2 г). $^{19}\text{F-NMR}$: 282 МГц, (DMCO- d_6) δ : -111.6 ppm. Полученный материал использовали на следующем этапе, где его в виде раствора в EtOAc обрабатывали углём.

5-азаспиро[2.4]гептан-5,6-дикарбоновой кислоты 5-бензильного эфира 6-[2-(7-бром-9,9-дифтор-9H-флюорен-2-ил)-2-оксоэтил]эфир:

2,7-дибром-9,9-дифтор-9H-флюорен (372 мг, 1.04 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (30.0 мг, 0.026 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (18.2 мг, 0.026 ммоль), As(PPh₃)₃ (5.0 мг) растворяли в диоксане (10 мл) в атмосфере аргона. Добавляли этоксивинил-трибутил олово (376.4 мг, 1.04 ммоль). Смесь нагревали в течение 140 мин при 85°C (масляная баня). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли N-бром сукцинимид (177 мг, 1.0 ммоль), а затем воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего большую часть диоксана удаляли в вакууме. Сырую реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Все летучие вещества удаляли в вакууме. Добавляли толуол и повторно удаляли все летучие вещества в вакууме. Сырой материал растворяли в DMF/MeCN (2 мл, 1:1) при комнатной температуре, раствор N-Cbz-4-циклопропил (L) пролина (0.84 ммоль) и ДИЭФ (268 мг, 2.08 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли и продолжали перемешивать при комнатной температуре. Через 14 ч большую часть MeCN удаляли в вакууме и сырую реакционную смесь разбавляли EtOAc. Смесь промывали водным раствором HCl (1M), водным раствором LiCl (5%), раствором хлорида натрия и сушили на сульфате натрия. Фильтрация и выпаривание растворителей давали сырой продукт реакции, который очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта 5-азаспиро[2.4]гептан-5,6-дикарбоновой кислоты 5-бензильного эфира 6-[2-(7-бром-9,9-дифтор-9H-флюорен-2-ил)-2-оксо-этил] эфира (176 мг). ЖХ-МС-ESI⁺: расч. для C₃₀H₂₄BrF₂NO₅: 596.4 (M⁺); Эксп.: 595.2 / 597.2 (M+H⁺).

6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9H-флюорен-2-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоновой кислоты бензильный эфир:

5-азаспиро[2.4]гептан-5,6-дикарбоновой кислоты 5-бензильного эфира 6-[2-(7-бром-9,9-дифтор-9H-флюорен-2-ил)-2-оксоэтил]эфир (172 мг, 0.293 ммоль) растворяли в m-ксилене (6.0 мл). Добавляли ацетат аммония (226 мг, 2.93 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 140°C в течение 60 мин под действием микроволнового излучения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и все летучие вещества удаляли в вакууме. Сырой материал очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта 6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9H-флюорен-2-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоновой кислоты бензильного эфира (80.3 мг). ЖХ-МС-ESI⁺: расч. для C₃₀H₂₄BrF₂N₃O₂: 576.4 (M⁺); Эксп.: 575.2/577.2 (M+H⁺).

(1-{6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9H-флюорен-2-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метильный эфир:

6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9H-флюорен-2-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоновой кислоты бензильный эфир (800 мг, 1.38 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл), добавляли HBr в AcOH (37%, 2 мл) и продолжали перемешивать при комнатной температуре. Через 180 мин суспензию разбавляли гексанами, собирали твердое вещество фильтрацией и промывали гексанами в вакууме. Сырой материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Сырой материал растворяли в DMF (4.0 мл) и ДИЭА (356 мг, 2.76 ммоль), добавляли раствор 2-(L)-метоксикарбониламино-3-метилмасляной кислоты (242 мг, 1.38 ммоль), NATU (524 мг, 1.38 ммоль) и добавляли ДИЭА (178 мг, 1.38 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 50 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором бикарбоната, водным раствором LiCl (5%), раствором хлорида натрия и сушили на сульфате натрия. Фильтрация и удаление растворителей в вакууме давали неочищенный материал, который очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением содержащего небольшое количество примесей продукта (1-{6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9H-флюорен-2-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метильного эфира (878 мг). ЖХ-МС-ESI⁺: расч. для C₂₉H₂₉BrF₂O₃: 599.5 (M⁺); Эксп.: 598.5/600.5 (M+H⁺).

3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил]-3H-имидазол-4-ил}-9H-флюорен-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир:

(1-{6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9H-флюорен-2-ил)-1H-имидазол-2-ил]-5-аза-спиро[2.4]гептан-5-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метильный эфир (840 мг, 1.4 ммоль), 3-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксборолан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (615 мг, 1.4 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (161 мг, 0.14 ммоль), K₂CO₃ (579 мг, 4.2 ммоль), растворяли в смеси DME (15 мл)/вода (3 мл) в атмосфере аргона. Смесь нагревали в течение 120 мин при 85-90°C (масляная баня). Через 120 мин добавляли дополнительный боронат эфир (61 мг, 0.14 ммоль) и продолжали нагревать. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Большую часть DME удаляли в вакууме и сырую реакционную смесь разбавляли EtOAc. Смесь промы-

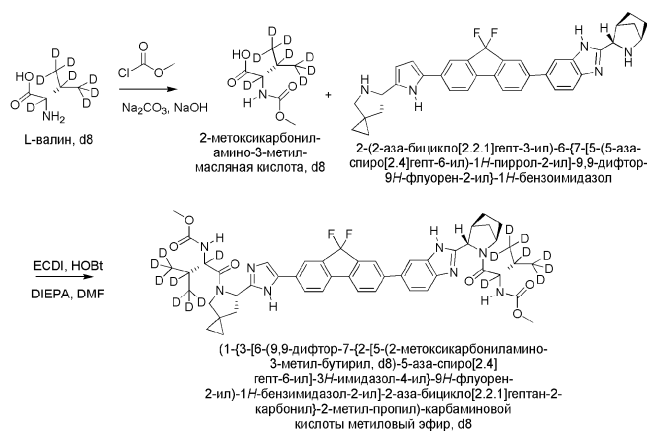
вали раствором хлорида натрия и сушили на сульфате натрия. Фильтрация и выпаривание растворителей давали сырой продукт реакции, который очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта 3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонной кислоты трет-бутилового эфира (878 мг). ЖХ-МС-ESI⁺: расч. для C₄₇H₅₁F₂N₇O₅: 831.9 (M⁺); Эксп.: 832.7 (M+H⁺).

(1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир:

3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонной кислоты трет-бутиловый эфир (115 мг, 0.138 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл), добавляли HCl в диоксане (4М, 2 мл) и продолжали перемешивать при комнатной температуре. Через 20 мин все летучие вещества удаляли в вакууме. Сырой материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Сырой материал растворяли в ДМФ (1.5 мл) и ДИЭА (53.4 мг, 0.414 ммоль) добавляли раствор 2-(L) Метоксикарбониламино-3-метилмасляной кислоты (24.2 мг, 0.138 ммоль), NATU (52.4 мг, 0.138 ммоль) и добавляли ДИЭА (17.8 мг, 0.138 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором бикарбоната, водным раствором LiCl (5%), раствором хлорида натрия и сушили на сульфате натрия. Фильтрация и удаление растворителей в вакууме давали неочищенный материал, который очищали путем ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN w/0.1% ТФА) с получением продукта (1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метилового эфира (76 мг). ЖХ-МС-ESI⁺: расч. для C₄₉H₅₄F₂N₈O₆: 888.9 (M⁺); Эксп.: 890.0 (M+H⁺).

¹H-ЯМР: 300 МГц, (DMCO-d₆) δ: 8.20-7.99 (m, 8H), 7.73 (s, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 5.25 (dd, J=7.2 Гц, 1H), 4.78 (s, 1H) 4.54 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 0.94-0.77 (m, 15H) 0.63 (m, 4ч) ppm. ¹⁹F-NMR: 282 МГц, (DMCO-d₆) δ: -109.1 ppm [-74.8 ppm ТФА]/6.3 Гц.

Пример HW.



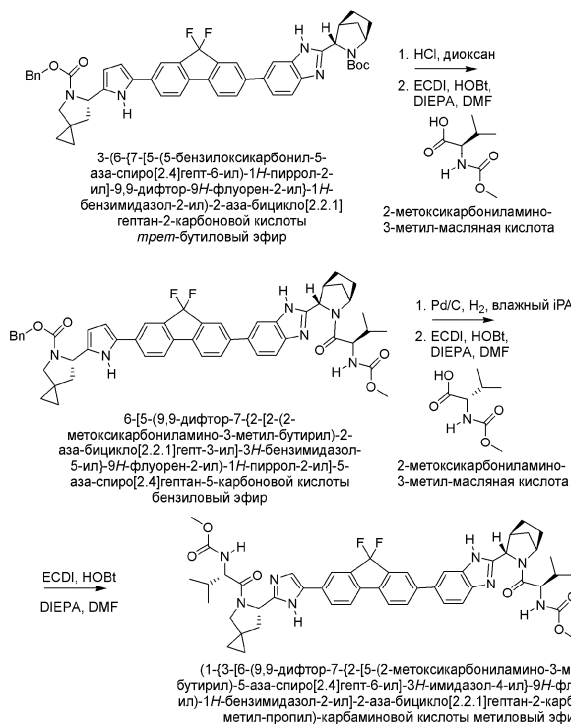
К раствору L-валина, d8 (Cambridge Isotope Laboratories, 0.4949 г) в 1N гидроксиде натрия (3.95 мл) добавляли карбонат натрия (0.419 г). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метилхлорформат (0.289 мл) около 30 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C. Реакционную смесь промывали этиловым эфиром (3×15 мл) и водный слой подкисляли до pH=1 концентрированной HCl. Водный слой экстрагировали дихлорометаном (3×15 мл), органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением 2-метоксикарбониламино-3-метилмасляной кислоты, d8 в виде белого твердого вещества (0.5681 г). ЖХ-МС-ESI⁺: расч. для C₇H₅D₈N₄O₄: 184.2 (M+H⁺); Эксп.: 184.0 (M+H⁺).

Раствор гидроксибензотриазола (0.242 г), 1-(3-диметиламинпропил)-3-этилкарбодимид-HCl (0.328 г) и 2-метоксикарбониламино-3-метилмасляной кислоты, d8 (0.315 г) в ДМФ (5.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор 2-(2-аза-бицикло[2.2.1]гепт-3-ил)-6-(7-(5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1Н-пиррол-2-ил)-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-бензоимидазола в ДМФ (2.0 мл), а затем по каплям добавляли диизопропилэтиламин на протяжении 15 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение ночи, разбавляли этилацетатом и промывали раствором хлорида натрия, смесью раствора хлорида натрия/насыщенного раствора бикарбоната натрия (1:1) и водные слои подвергали обратной экстракции этилацетатом. Объединенный органический слой сушили (MgSO₄), концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% метанол/этилацетат), затем очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 2 от 5 до 100% ACN/H₂O + 0.1% ТФА). Фракции, содержащие продукт, объеди-

няли и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия при 0°C в течение 1 ч. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×), объединенный органический слой сушили (MgSO₄), концентрировали и лиофилизировали из ACN/H₂O с получением (1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил, d8)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил]-9Н-флуорен-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метилового эфира, d8, в виде белого порошка (0.3947).

¹H-ЯМР: 300 МГц, (DMCO-d₆) δ: 12.13 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.1-7.1 (m, 12H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.2-5.1 (m, 1H), 4.60 (d, J=4.5 Гц, 1 ч, 4.48 (s, 1H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.48 (s, 6H), 2.60 (s, 1H), 2.40-2.01 (m, 10H), 0.64-0.52 (m, 4H). ЖХ-МС-ESI⁺: расч. для C₄₉H₃₈D₁₆F₂N₈O₆: 906.1 (M+H⁺); Эксп.: 905.6 (M+H⁺).

Пример IV.



(1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метилбутирил)-5-азаспиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил]-9Н-флуорен-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метилового эфира готовили аналогично примеру В с получением указанного в названии соединения в виде белого порошка (88 9 мг).

¹H-ЯМР 300 МГц, (DMCO-d₆) δ 12,56 (d, J=13,5 Гц, 0,5H), 12,04 (d, J=17,1 Гц, 0,5H), 11,84 (s, 1H), 8,1-7,1 (m, 12H), 5,3-5,1 (m, 1H), 4,8-4,5 (m, 1H), 4,1-3,7 (m, 4H), 3,6-3,2 (m, 20H), 2,8-1,1 (m, 12H), 0,9-0,4 (m, 16H)

ЖХ-МС-ESI⁺: расч. для C₄₉H₅₄F₂N₈O₆: 890.0 (M+H⁺); Эксп.: 889.4 (M+H⁺), при приблизительно 60% превращении, поэтому добавляли еще PdCl₂dppf (139 мг, 0.19 ммоль) и бис(пинаколато)диборон (0.500 г, 1.97 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, неочищенный материал адсорбировали на кремнии, затем очищали путем хроматографии на силикагеле (25-50% CH₂Cl₂/гексаны) с получением целевого соединения [1.106 г, >100% выход из-за некоторого количества примеси бис(пинаколато)диборона]. ЖХ-МС-ESI⁺: расч. для C₂₉H₃₅B₂O₅: 485.3 (M+H⁺); Эксп.: 485.3 (M+H⁺).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.35 (s, 12H).

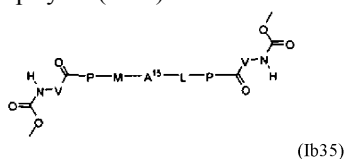
(1-{2-[5-(2-{2-[1-(карбонной кислоты трет-бутилового эфира)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил]-6Н-дibenzo[с,h]хромен-8-ил]-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонной кислоты трет-бутилового эфира: Раствор 2,8-бис-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксобооролан-2-ил)-6Н-дibenzo[с,h]хромена (500 мг, 1.03 ммоль), 2-(5-бром-1Н-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбонной кислоты трет-бутилового эфира (979 мг, 3.09 ммоль) и NaHCO₃ (3.8 мл 1N раствора, 3.8 ммоль) в ДМЭ (10 мл) и ДМФ (3 мл) дегазировали газом аргоном в течение 20 мин. К дегазированному раствору добавляли Pd(OAc)₂ (22 мг, 0.098 ммоль) и PPh₃ (52 мг, 0.19 ммоль), затем реакционную смесь нагревали до 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вливали в H₂O, затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу затем промывали раствором хлорида натрия. Очистка сырого материала путем хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc/гексаны) давала указанное в названии соединение [250 мг, 0.35 ммоль, 35% выход]. ЖХ-МС-ESI⁺: расч. для C₄₁H₄₇N₆O₅: 703.4 (M+H⁺); Эксп.: 703.2 (M+H⁺).

(1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-Метоксикарбониламино-3-метилбутирил)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил]-

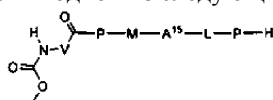
6Н-дibenzo[с,h]хромен-8-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир. К (1-{2-[5-(2-{2-[1-(карбонной кислоты трет-бутиловый эфир)пирролидин-2-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-6Н-дibenzo[с,h]хромен-8-ил)-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-карбонной кислоты трет-бутиловому эфиру (70 мг, 0.10 ммоль) в MeOH (0.5 мл) добавляли 4N HCl в диоксанах (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали с получением гидрохлорида сырого амина. К этому сырому амину в ДМФ (1 мл) добавляли N-метилморфолин (44 мкл, 0.40 ммоль), NATU (46 мг, 0.12 ммоль) и 2-метоксикарбониламино-3-метилмасляную кислоту (26 мг, 0.15 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь нейтрализовали муравьиной кислотой, затем очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-40% MeCN-H₂O; 0.1% уксусная кислота в качестве модификатора) с получением целевого соединения (27 мг, 0.033 ммоль, 33% выход). ЖХ-МС-ESI⁺: расч. для C₄₅H₅₃N₈O₇: 817.4 (M+H⁺); Эксп.: 817.4 (M+H⁺).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

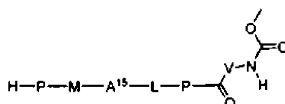
1. Способ получения соединения формулы (Ib35)



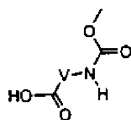
включающий взаимодействие соединения одной из следующих формул:



или



с соединением формулы



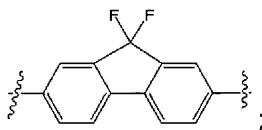
с образованием соединения формулы (Ib35), где

V означает алкил;

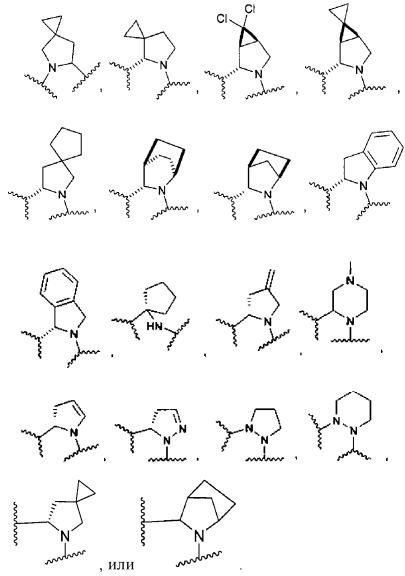
L означает бензимидазолил;

M означает 5-членный гетероарильный цикл;

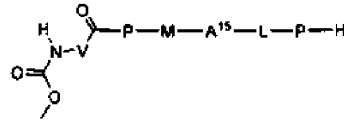
A¹⁵ означает



каждый P означает независимо

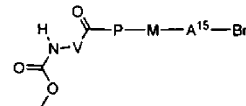


2. Способ по п.1, где соединение формулы

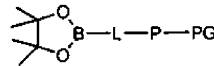


получают путем:

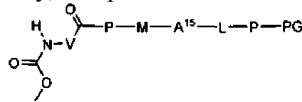
(a) взаимодействия соединения формулы



с соединением формулы

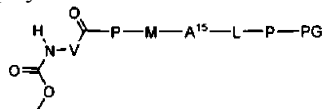


где PG означает аминозащитную группу, с образованием соединения формулы

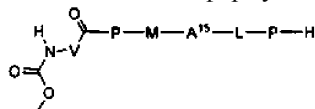


и

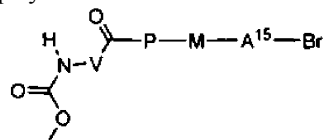
(b) снятия защиты в соединении формулы



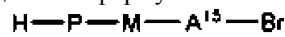
в условиях, подходящих для образования соединения формулы



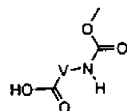
3. Способ по п.2, где соединение формулы



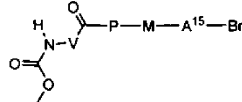
получают путем взаимодействия соединения формулы



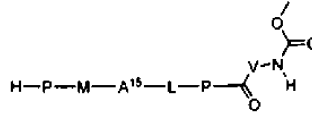
с соединением формулы



с образованием соединения формулы

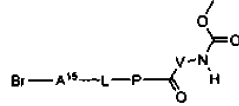


4. Способ по п.1, где соединение формулы

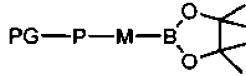


получают путем:

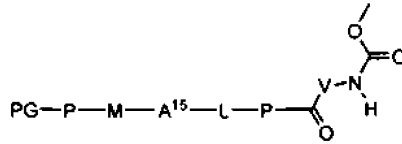
(a) взаимодействия соединения формулы



с соединением формулы

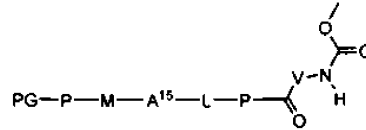


где PG означает аминозащитную группу, с образованием соединения формулы

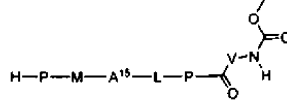


и

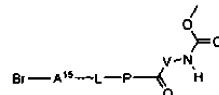
(b) снятия защиты в соединении формулы



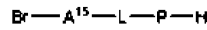
в условиях, подходящих для образования соединения формулы



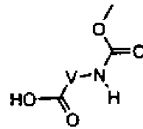
5. Способ по п.4, где соединение формулы



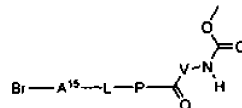
получают путем взаимодействия соединения формулы



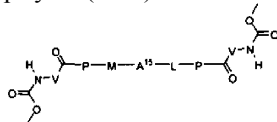
с соединением формулы



с образованием соединения формулы



6. Способ получения соединения формулы (Ib35)

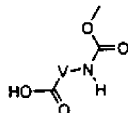


(Ib35)

включающий взаимодействие соединения формулы



с по крайней мере двумя эквивалентами соединения формулы



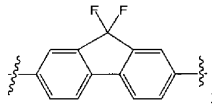
с образованием соединения формулы (Ib35), где

V означает алкил;

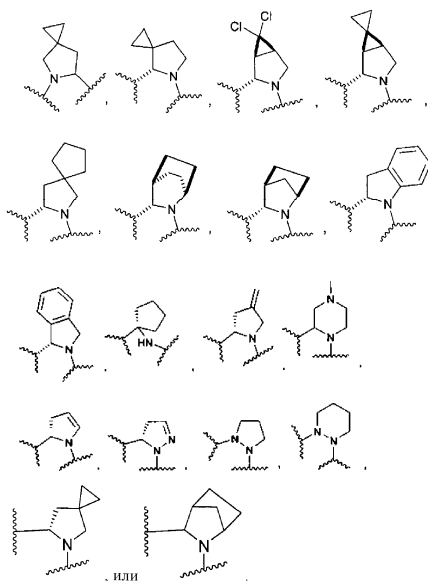
L означает бензимидазол;

M означает 5-членный гетероарильный цикл;

A¹⁵ означает



каждый R означает независимо



7. Способ по п.1, где указанное взаимодействие проводят в присутствии агента сочетания, который представляет собой 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат.

8. Способ по п.2, где PG представляет собой трет-бутоксикарбонил.

9. Способ по п.2, где стадию (а) проводят в присутствии катализатора переходного металла, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0).

10. Способ по п.2, где стадию (b) проводят в присутствии хлористоводородной кислоты.

11. Способ по п.3, где указанное взаимодействие проводят в присутствии агента сочетания, который представляет собой 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат.

12. Способ по п.4, где PG представляет собой трет-бутоксикарбонил.

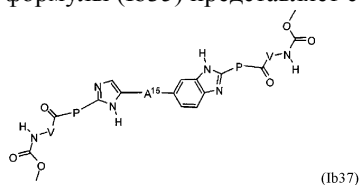
13. Способ по п.4, где стадию (а) проводят в присутствии катализатора переходного металла, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0).

14. Способ по п.4, где стадию (b) проводят в присутствии хлористоводородной кислоты.

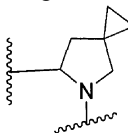
15. Способ по п.5, где указанное взаимодействие проводят в присутствии агента сочетания, который представляет собой 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат.

16. Способ по п.2, где указанное взаимодействие проводят в присутствии агента сочетания, который представляет собой 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат.

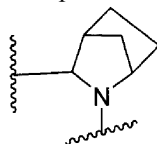
17. Способ по п.6, где соединение формулы (Ib35) представляет собой соединение формулы (Ib37)



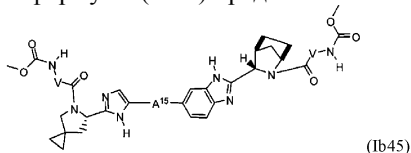
18. Способ по п.6, где по крайней мере один R представляет собой



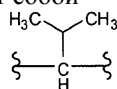
19. Способ по п.6, где по крайней мере один R представляет собой



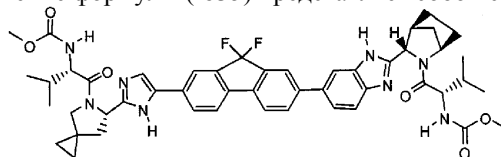
20. Способ по п.6, где соединение формулы (Ib35) представляет собой соединение формулы (Ib45)



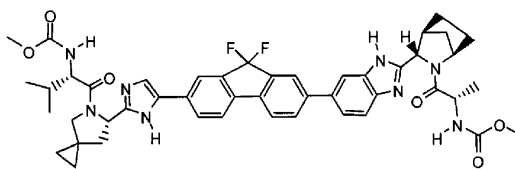
21. Способ по п.6, где каждый V представляет собой



22. Способ по п.6, где соединение формулы (Ib35) представляет собой соединение формулы



или



23. Способ по п.6, где соединение формулы (Ib35) представляет собой соединение формулы

