

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **029269**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.02.28

(21) Номер заявки
201691058

(22) Дата подачи заявки
2014.11.20

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛОПИРРОЛОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) **13193825.0**

(32) **2013.11.21**

(33) **EP**

(43) **2016.10.31**

(86) **PCT/IB2014/066199**

(87) **WO 2015/075665 2015.05.28**

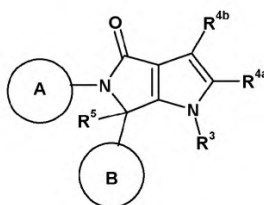
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Бланк Ютта, Больд Гвидо, Борда
Винсент, Котеста Симона, Гуаньяно
Вито, Рюэгер Хайнрих, Фаупель
Андреа (CH)**

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

(56) WO-A1-2013111105
WO-A1-2013175417

(57) В данном изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



(I)

способ производства соединений в соответствии с данным изобретением и их терапевтическое применение. В данном изобретении также представлена фармацевтическая композиция.

B1

029269

029269

B1

Область техники

В данном изобретении представлены производные пирролопирролона и их применение в качестве ингибиторов BET для лечения состояний или заболеваний, таких как рак.

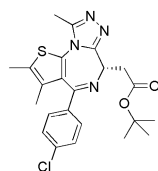
Уровень техники

Белки BET представляют собой белки, кодируемые любым из генов BRD2, BRD3, BRD4 или BRDT. Каждый из этих белков имеет два N-концевых бромодоменов. Бромодомены состоят из консервативного сегмента из ~110 аминокислот, найденного по крайней мере в 42 различных белках, которые специфически взаимодействуют с ацетилированными лизинами, которые находятся, например, на гистоновых хвостах (Filippakopoulos and Knapp, FEBS Letters, 586 (2012), 2692-2704). Гистоны представляют собой составную часть хроматина, и их ковалентные модификации, включая ацетилирование лизина, регулируют транскрипцию генов. Таким образом полагают, что бромодомены регулируют транскрипцию, через рекрутинговые белки, генов, которые отмечены определенными профилями ацетилирования лизина.

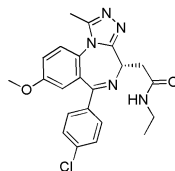
В некоторых опубликованных отчетах семейство белков BET связали с заболеваниями, включающими рак, метаболическое заболевание и воспаление. Онкогенные слияния BRD4 или BRD3 и гена Ядерного белка в Яичках (ЯБЯ), вызванные хромосомными транслокациями, лежат в основе агрессивного рака, названного ЯБЯ срединной карциномой (French et al., J Clin Oncol, 22 (2004), 4135-9; French et al., J Clin Pathol, 63 (2008), 492-6). BRD3/4 бромодомены законсервированы в таких слитых белках, и их ингибирование нокдаун или селективным ингибитором BET бромодомена JQ1 приводит к смерти и/или дифференциации таких раковых клеток *in vitro* и в животных моделях опухолей (Filippakopoulos et al., Nature, 468 (2010), 1067-73). Было показано, что JQ1 и несколько других селективных ингибиторов BET связываются с BET бромодоменами и тем самым предотвращают ацетил-лизиновое связывание, что предотвращает взаимодействие BET белков с хроматином и, тем самым, регулирует транскрипцию. BRD4 также идентифицирован из скрининга РНКи в качестве цели при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) (Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524-8). Это открытие было подтверждено *in vitro* и *in vivo* с применением BET ингибитора JQ1 и другого селективного BET ингибитора, названного I-BET151, который химически не является родственником JQ1 (Dawson et al., Nature, 478 (2011), 529-33). Эти и другие исследования показали, BET ингибиторы обладают широким противораковым действием при острых лейкозах, множественной миеломе и других гематологических злокачественных опухолях. В нескольких моделях рака наблюдалось резкая отрицательная регуляция онкогенного фактора транскрипции Мус при ингибировании BET (Delmore et al., Cell, 146 (2011), 904-17; Mertz et al., Proc Natl Acad Sci USA, 108 (2011), 16669-74). Недавние исследования подтвердили, что терапевтический потенциал BET ингибиторов распространяется на другие раковые показания, например, рак легких и мозга.

Было описано, что другой BET ингибитор, названный I-BET762, который является близко родственником к JQ1 по химической структуре и способу, которым он связывается с BET бромодоменами, модулирует экспрессию ключевых воспалительных генов и, тем самым, защищают от эндотоксического шока и вызванного бактериями сепсиса в мышиных моделях (Nicodeme et al., Nature, 468 (2010), 1119-23). Этот массив данных был использован для поддержки клинической оценки BET ингибитора RVX-208 в клинических испытаниях у пациентов, страдающих атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, дислипидемией, диабетом и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (McNeill, Curr Opin Investig Drugs, 3 (2010), 357-64 и www.clinicaltrials.gov). Было показано, что оба, RVX-208 и I-BET762, активируют Аполипопротеин А-I, который клинически вовлечен в снижение уровней холестерина в тканях. Наконец, BET белки связаны с размножением и транскрипционным регулированием некоторых вирусов, и поэтому полагают, что BET ингибиторы могут обладать противовирусным действием (Weidner-Glunde, Frontiers in Bioscience 15 (2010), 537-549).

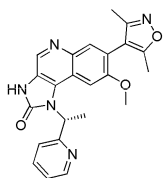
В общем, ингибиторы BET бромодоменов обладают терапевтическим потенциалом при нескольких человеческих заболеваниях.



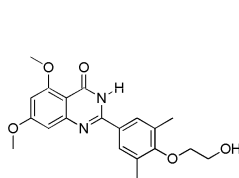
JQ1



I-BET762



I-BET151



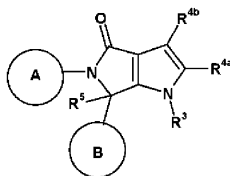
RVX-208

Остается необходимость в новых способах лечения и новых терапиях для лечения рака. В данном изобретении представлены соединения в качестве ВЕТ ингибиторов, их фармацевтически приемлемые соли, их фармацевтические композиции и их комбинации. В изобретении также представлены способы лечения, профилактики или облегчения рака, включающие введение пациенту, нуждающемуся в таком, эффективного количества ВЕТ ингибитора.

Здесь описаны различные варианты данного изобретения. Особенно интересные варианты данного изобретения обладают хорошим потенциалом в описанных здесь биологических исследованиях. В другом аспекте, они должны иметь благоприятный профиль безопасности. В другом аспекте, они должны обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами.

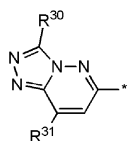
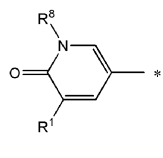
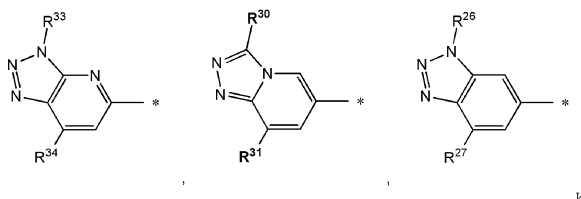
Сущность изобретения

Согласно первому аспекту изобретения, представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I)

где А выбирают из



или А является ;

R²⁶ является метилом;

R²⁷ является метилом;

R³⁰ является метилом или CF₂;

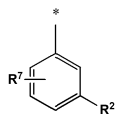
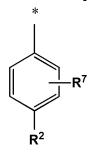
R³¹ является метилом;

R³³ является метилом;

R³⁴ является метилом;

R⁸ является (C₁-C₄) алкилом;

R¹ выбирают из H, хлора и метила;



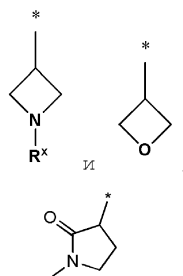
В выбирают из ;

R² выбирают из галогена, метокси, циано, метила и H; R⁵ является H;

R⁷ выбирают из H и галогена;

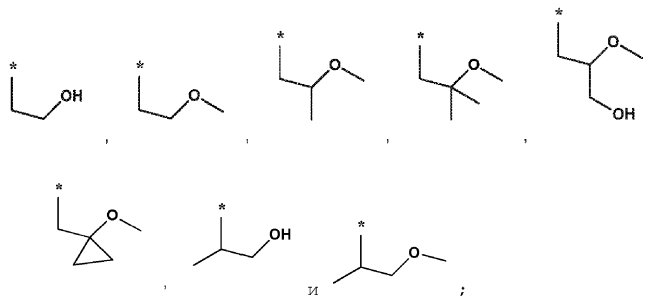
R³ выбирают из H, метила, этила, метоксиэтила, гидроксиметила, метоксиметила, гидроксизтила,

-C(O)O-(C₁-C₂) алкила, -C(O)NR⁹R¹⁰, циклопропила, изопропила,



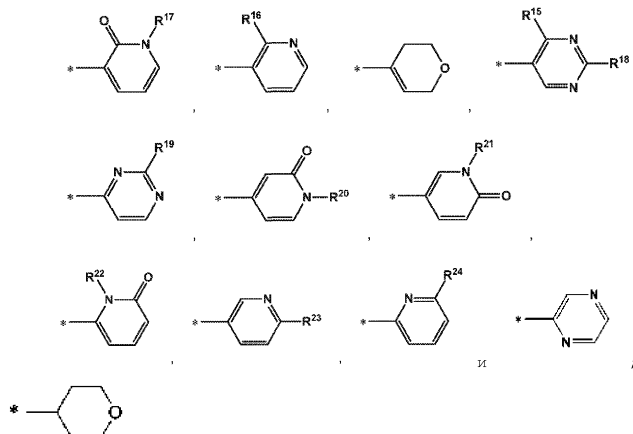
или R³ выбирают из -CH₂C(O)NR⁹R¹⁰, -(C₁-C₂) алкил-NR⁹R¹⁰ и

R^x выбирают из H, метила, -C(O)O-(C₁-C₂)алкила, этила, изопропила, -C(O)-(C₁-C₂) алкила, где указанный -C(O)-(C₁-C₂) алкил необязательно замещен метокси, или R^x выбирают из



R^9 выбирают из Н и метила; R^{10} выбирают из Н и метила;

R^{4a} выбирают из H, метила, циклопропила,



или R^{4a} является

R^{4b} выбирают из H, циклопропила, метила, $-C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OH$, $-NHC(O)-O-(C_1-C_4\text{алкила})$, $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{алкила})$ и NR^9R^{10} ; или R^{4b} выбирают из $-NHC(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)NH(C_1-C_2\text{алкил})-NR^9R^{10}$,


$$-\text{NHC(O)}-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{алкил})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$$

R^{15} выбирают из метокси и H;

R^{16} выбирают из метокси и гидроксигрупп;

R^{17} является метилом;

R^{18} выбирают из метокси и $-NR^9R^{10}$;

R¹⁹ выбирают из метокси и CF₃;

R^{20} является метилом;

R^{21} является метилом;

R^{22} является метилом;

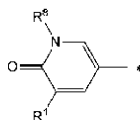
R²³ выбирают из -NR⁹R¹⁰ и метокси;

R^{24} выбирают из $-NR^9R^{10}$, H и метокси:

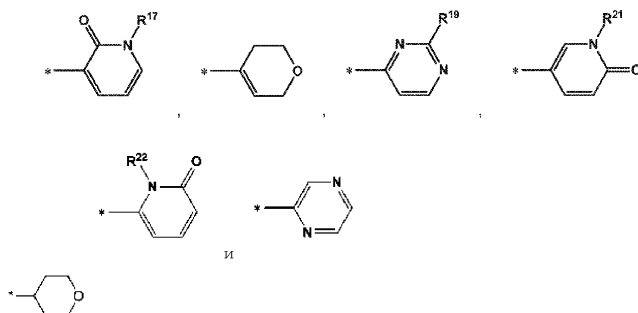
R^{x1} выбирают из H, метила и $-C(O)-(C_1-C_2)$ алкила; и

* означает место присоединения к остальной молекуле;

при условии, что если A является:



и R^3 выбирают из этила, циклопропила и изопропила, то R^{4a} выбирают из



или R^{4a} является , и оставшиеся заместители такие, как определены здесь.

В другом варианте в изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его подформул, и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

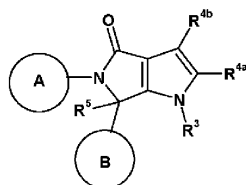
В другом варианте в изобретении представлена комбинация, в частности фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его подформул, и один или более терапевтически активных агентов.

Подробное описание

Ниже описано несколько вариантов (E) первого аспекта изобретения, где для удобства E1 идентичен с ним.

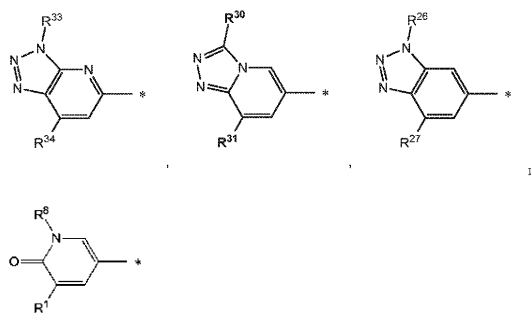
E1. Соединение формулы (I), такое как определено выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

E1.1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль согласно E1

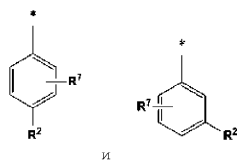


(I),

где A выбирают из



R^{26} является метилом;
 R^{27} является метилом;
 R^{30} является метилом или CF_2 ;
 R^{31} является метилом;
 R^{33} является метилом;
 R^{34} является метилом;
 R^8 является (C_1 - C_4) алкилом;
 R^1 выбирают из H, хлора и метила;



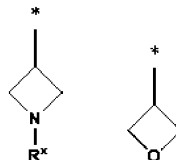
В выбирают из

R^2 выбирают из галогена, метокси, циано, метила и H;

R^5 является H;

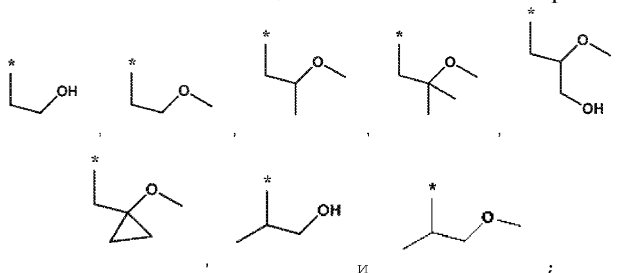
R^7 выбирают из H и галогена;

R^3 выбирают из H, метила, этила, метоксиэтила, гидроксиметила, метоксиметила, гидроксипропила,



$-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, циклопропила, изопропила,

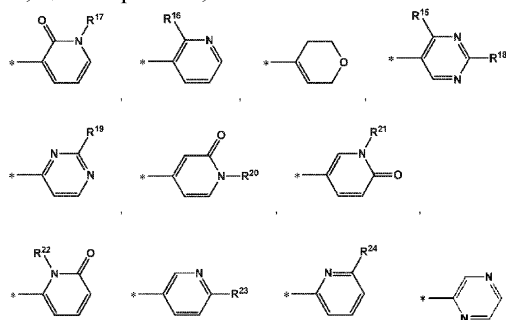
R^x выбирают из H, метила, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{алкила}$, этила, изопропила, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{ алкила}$, где указанный $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ алкил необязательно замещен метокси или R^x выбирают из



R^9 выбирают из H и метила;

R^{10} выбирают из H и метила;

R^{4a} выбирают из H, метила, циклопропила,



R^{4b} выбирают из H, циклопропила, метила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкила})$, $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкила})$ и NR^9R^{10} ; R^{15} выбирают из метокси и H; R^{16} выбирают из метокси и гидрокси;

R^{17} является метилом;

R^{18} выбирают из метокси и $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^{19} выбирают из метокси и CF_3 ;

R^{20} является метилом;

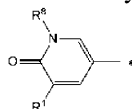
R^{21} является метилом;

R^{22} является метилом;

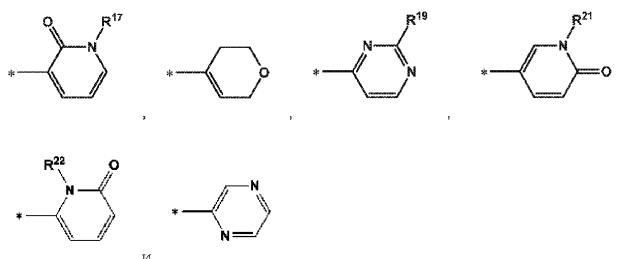
R^{23} выбирают из $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ и метокси;

R^{24} выбирают из $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, H и метокси; и

* означает место присоединения к остальной молекуле; при условии, что если А является

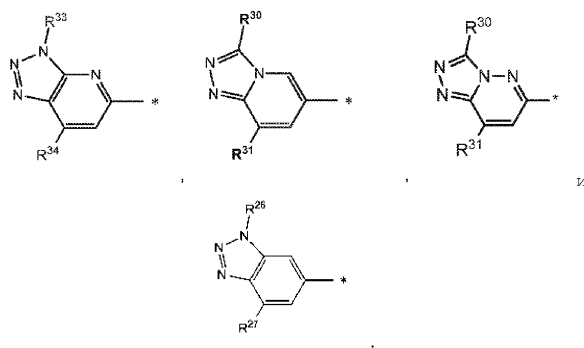


и R^3 выбирают из этила, циклопропила и изопропила, то R^{4a} выбирают из



и оставшиеся заместители, такие как определены здесь.

E2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль согласно E1, где А выбирают из



R^{26} является метилом;

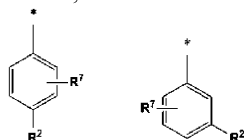
R^{27} является метилом;

R^{30} является метилом или CF_2 ;

R^{31} является метилом;

R^{33} является метилом;

R^{34} является метилом;



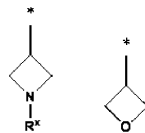
В выбирают из

R^2 выбирают из галогена, метокси, циано, метила и H;

R^5 является H;

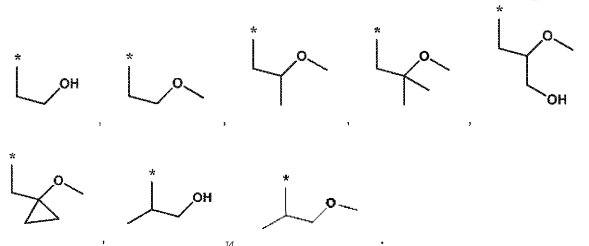
R^7 выбирают из H и галогена;

R^3 выбирают из H, метила, этила, метоксиэтила, гидроксиметила, метоксиметила, гидроксипропила,



-C(O)O-(C₁-C₂) алкила, -C(O)NR⁹R¹⁰, циклопропила, изопронила,

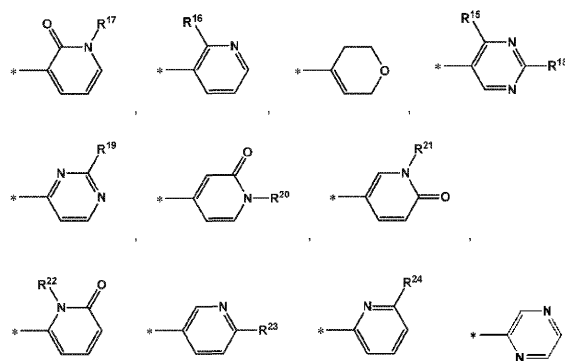
R^x выбирают из H, метила, -C(O)O-(C₁-C₂) алкила, этила, изопронила, -C(O)-(C₁-C₂) алкила, где указанный -C(O)-(C₁-C₂) алкил необязательно замещен метокси или R^x выбирают из



R^9 выбирают из H и метила;

R^{10} выбирают из H и метила;

R^{4a} выбирают из H, метила, циклопропила,



R^{4b} выбирают из H, циклопропила, метила, $-C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OH$, $-NHC(O)-O-(C_1-C_4\text{алкила})$, $-C(O)NH(C_1-C_2\text{алкила})-NR^9R^{10}$, $NHC(O)-(C_1-C_2\text{алкил})-NR^9R^{10}$, $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{алкила})$ и NR^9R^{10} ;

R^{15} выбирают из метокси и H;

R^{16} выбирают из метокси и гидроксид;

R^{17} является метилом;

R^{18} выбирают из метокси и $-NR^9R^{10}$;

R^{19} выбирают из метокси и CF_3 ;

R^{20} является метилом;

R^{21} является метилом;

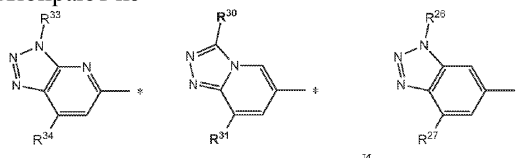
R^{22} является метилом;

R^{23} выбирают из $-NR^9R^{10}$ и метокси;

R^{24} выбирают из $-NR^9R^{10}$, H и метокси; и

* означает место присоединения к остальной молекуле.

E2.1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из вариантов E1, E1.1 и E2, где A выбирают из



R^{26} является метилом;

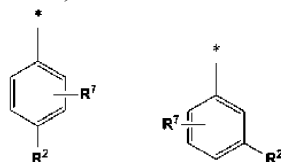
R^{27} является метилом;

R^{30} является метилом или CF_2 ;

R^{31} является метилом;

R^{33} является метилом;

R^{34} является метилом;



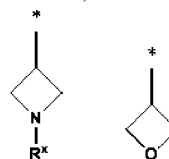
B выбирают из

R^2 выбирают из галогена, метокси, циано, метила и H;

R^5 является H;

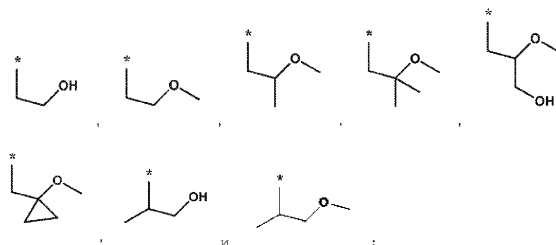
R^7 выбирают из H и галогена;

R^3 выбирают из H, метила, этила, метоксиэтила, гидроксиметила, метоксиметила, гидроксипропила,



$-C(O)O-(C_1-C_2)$ алкила, $-C(O)NR^9R^{10}$, циклопропила, изопропила,

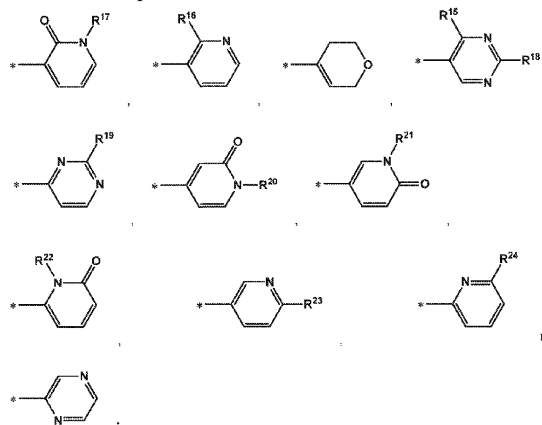
R^x выбирают из H, метила, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ алкила, этила, изопропила, $-C(O)-(C_1-C_2)$ алкила, где указанный $-C(O)-(C_1-C_2)$ алкил необязательно замещен метокси или R^x выбирают из



R^9 выбирают из H и метила;

R^{10} выбирают из H и метила;

R^{4a} выбирают из H, метила, циклопропила,

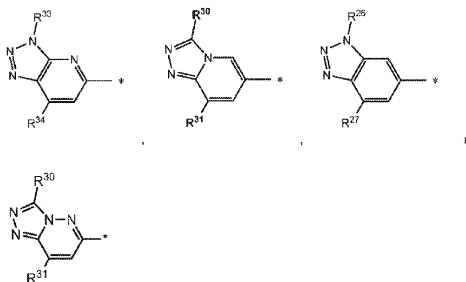


R^{4b} выбирают из H, циклопропила, метила, $-C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OH$, $-NHC(O)-O-(C_1-C_4\text{алкила})$, $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{алкила})$ и NR^9R^{10} ; R^{15} выбирают из метокси и H; R^{16} выбирают из метокси и гидрокси; R^{17} является метилом; R^{18} выбирают из метокси и $-NR^9R^{10}$; R^{19} выбирают из метокси и CF_3 ; R^{20} является метилом; R^{21} является метилом; R^{22} является метилом;

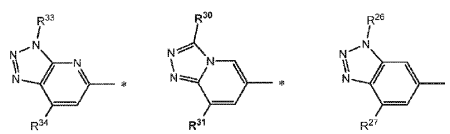
R^{23} выбирают из $-NR^9R^{10}$ и метокси; R^{24} выбирают из $-NR^9R^{10}$, H и метокси; и

* означает место присоединения к остальной молекуле.

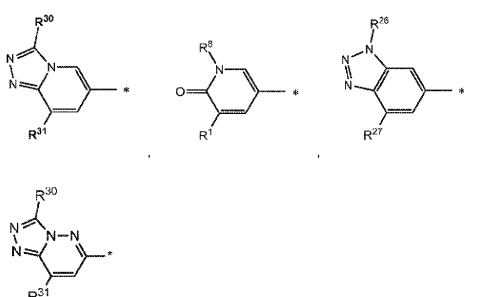
E3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно E1 или E2 где A выбирают из



E3.1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, согласно любому из E1, E1.1 E2, E2.1 и E3, где A выбирают из

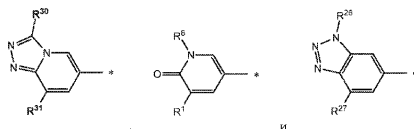


E4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно E1, где A выбирают из

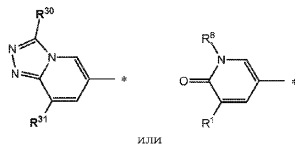


E4.1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно E1 или E1.1,

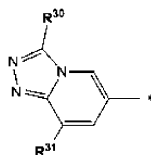
где А выбирают из



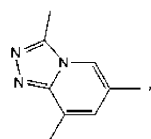
Е5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из Е1, Е1.1 и Е4, где А является:



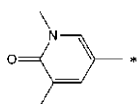
Е6. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из Е1, Е1.1, Е2, Е2.1, Е3, Е3.1, Е4, Е4.1 и Е5, где А является



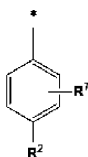
Е7. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из Е1, Е1.1, Е2, Е2.1, Е3, Е3.1, Е4, Е4.1, Е5 и Е6, где А является



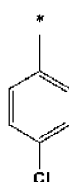
Е8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из Е1, Е1.1 Е4, Е4.1 и Е5, где А является



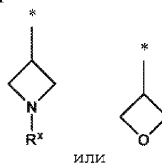
Е9. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из Е1 - Е8, где В является



Е10. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из Е1 - Е9, где В является

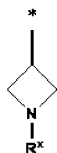


Е11. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из Е1-



Е10, где R³ является метилом, -C(O)O-CH₂CH₃,

Е11.1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из Е1-

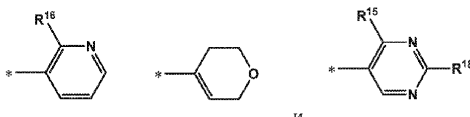


E11, где R^3 является метилом или

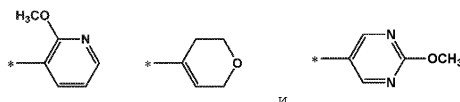
E12. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из E1-E11.1, где R^x выбирают из H, метила, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ алкила, $-C(O)-(C_1-C_2)$ алкила, где указанный $-C(O)-(C_1-C_2)$ алкил необязательно замещен метокси.

E13. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из E1-E12, где R^x выбирают из метила, $-C(O)-CH_3$ и $-C(O)O-CH_2CH_3$.

E14. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из E1-E13, где R^{4a} выбирают из H



E15. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из E1-E14, где R^{4a} выбирают из H

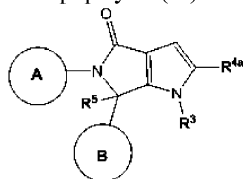


E16. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из E1-E15, где R^{4b} выбирают из $-C(O)NR^9R^{10}$, циклопропила, метила, H, $-NHC(O)-(C_1-C_4)$ алкила, $C(O)NH(C_1-C_2)$ алкил- NR^9R^{10} и $-NHC(O)-(C_1-C_2)$ алкил- NR^9R^{10} .

E16.1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из E1-E16, где R^{4b} выбирают из $-C(O)NR^9R^{10}$, циклопропила, метила, H и $-NHC(O)-(C_1-C_4)$ алкила).

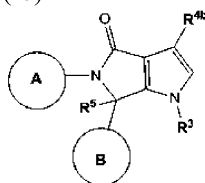
E17. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из E1-E16, где R^{4b} выбирают из $-C(O)-NHCH_3$, циклопропила, метила, H, $-NHC(O)-CH_3$, $-C(O)NH-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ и $-NHC(O)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$.

E18. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из E1-E17, где соединением формулы (I) является формула (Ia)



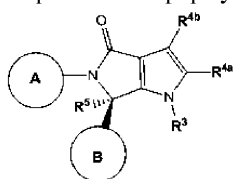
(Ia)

E19. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из E1-E17, где соединением формулы (I) является (Ib)



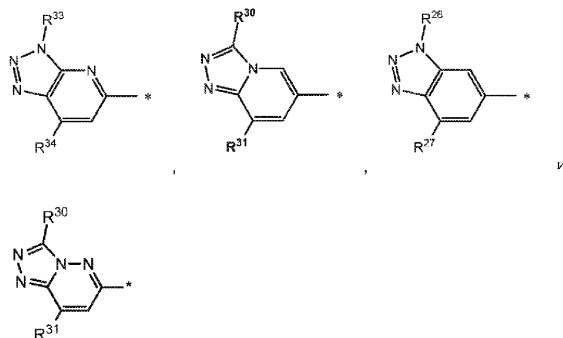
(Ib)

E20. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно любому из E1-E19, где соединением формулы (I) имеет стереохимию формулы (Ic)

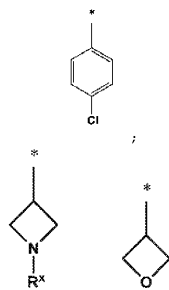


(Ic)

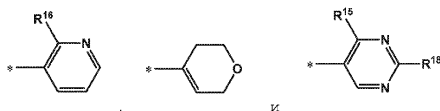
E21. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль согласно E1, где A является



В является

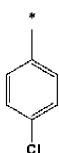
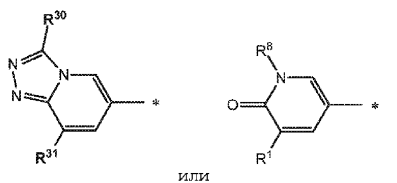


R^3 является метилом, $-C(O)O-CH_2CH_3$,
 R^x выбирают из метила, $-C(O)-CH_3$ и $-C(O)O-CH_2CH_3$;
 R^{4a} выбирают из H,



и R^{4b} выбирают из $-C(O)NR^9R^{10}$, циклопропила, метила, H, $NHC(O)-(C_1-C_4\text{алкила})$, $-C(O)NH(C_1-C_2\text{алкил})-NR^9R^{10}$ и $-NHC(O)-(C_1-C_2\text{алкил})-NR^9R^{10}$.

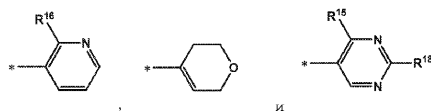
E21. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, согласно E1 или E1.1, где А является:



В является:



R^3 является метилом или
 R^x выбирают из метила, $-C(O)-CH_3$ и $-C(O)O-CH_2CH_3$;
 R^{4a} выбирают из H,



и R^{4b} выбирают из $-C(O)NR^9R^{10}$, циклопропила, метила, H и $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{алкила})$.

E22. Соединение формулы (I) согласно E1, выбранное из

Пример 1: 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3] триазоло[4,5-*b*] пиридин-5-ил)-1-(гидроксиметил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*] пиррол-4(1Н)-он

Пример 2: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3] триазоло[4,5-*b*] пиридин-5-ил)-1-(метоксиметил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*] пиррол-4(1Н)-он

Пример 3: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4] триазоло[4,3-*a*] пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*] пиррол-4(1Н)-он

Пример 4: 1-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4] триазоло[4,3-*a*] пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*] пиррол-4(1Н)-он

Пример 5: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4] триазоло[4,3-*a*] пиридин-6-ил)-3-метил-1-(1-метилазетидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*] пиррол-4(1Н)-он

Пример 6: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4] триазоло[4,3-*a*] пиридин-6-ил)-3-метил-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*] пиррол-4(1Н)-он

Пример 7: 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4] триазоло[4,3-*a*] пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*] пиррол-4(1Н)-он

Пример 8: Этил 3-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4] триазоло[4,3-*a*] пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*] пиррол-1(4Н)-ил) азетидин-1-карбоксилат

Пример 9: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4] триазоло[4,3-*a*] пиридин-6-ил)-*N*,3-диметил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*] пиррол-1(4Н)-карбоксамид

Пример 10: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4] триазоло[4,3-*a*] пиридин-6-ил)-*N*,*N*,3-триметил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*] пиррол-1(4Н)-карбоксамид

Пример 11: Этил 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4] триазоло[4,3-*a*] пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-

дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-1 (4Н) -карбоксилат

Пример 12: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -1- (1- (2-метоксиацетил) азетидин-3-ил) -3-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 13: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -1- (2-метоксиэтил) -3-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 14: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -1- (2-гидроксиэтил) -3-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 15: 1- (азетидин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -3-циклопропил-5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 16: 6- (4-хлорфенил) -3-циклопропил-5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -1- (1-метилазетидин-3-ил) -5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 17: 1- (1-ацетилазетидин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -3-циклопропил-5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 18: 6- (4-хлорфенил) -3-циклопропил-5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -1- (оксетан-3-ил) -5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 19: 1- (азетидин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -5- (3, 7-диметил-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-b] пиридин-5-ил) -3-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 20: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 7-диметил-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-b] пиридин-5-ил) -3-метил-1- (1-метилазетидин-3-ил) -5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 21: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 22: Этил 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -4-оксо-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-1 (4Н) -карбоксилат

Пример 23: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-

диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -N-метил-4-оксо-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-1 (4Н) -карбоксамид

Пример 24: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -N, N-диметил-4-оксо-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-1 (4Н) -карбоксамид

Пример 25: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -2- (1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 26: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -2- (2-гидроксипиридин-3-ил) -5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 27: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -2- (2-метоксипиридин-3-ил) -5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 28: 6- (4-хлорфенил) -5- (1, 4-диметил-1Н-бензо [d] [1, 2, 3] триазол-6-ил) -1, 3-диметил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 29: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -1-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 30: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -2- (2-метоксипиридин-3-ил) -1-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 31: 6- (4-хлорфенил) -2- (3, 6-дигидро-2Н-пиран-4-ил) -5- (3, 8-диметил- [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -1-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 32: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 7-диметил-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-b] пиридин-5-ил) -1, 3-диметил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 33: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -1, 3-диметил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 34: 6- (4-хлорфенил) -5- (1, 5-диметил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-3-ил) -1, 3-диметил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 35: 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 36: (R)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 37: 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 38: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 39: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксипиримидин-4-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 40: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 41: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 42: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 43: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 44: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 45: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 46: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 47: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 48: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 49: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 50: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 51: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 52: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(пиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 53: 6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 54: (R)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 55: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 56: (R)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 57: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 58: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 59: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 62: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 63: 6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 64: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 65: 6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 66: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 67: 6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 68: 6-(4-хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 69: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,2-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 72: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 74: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 75: (R)-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 76: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 77: (R)-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 78: 6-(4-хлорфенил)-1-метил-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 79: 5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-6-фенил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 80: 6-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 81: 5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-6-(п-толил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 82: 5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-фторфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 83: 4-(5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-6-ил)бензонитрил

Пример 84: 5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-метоксифенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 85: 5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(3-метоксифенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 86: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-6-фенил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 87: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-6-(п-толил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 88: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-фторфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 89: 4-(5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-6-ил)бензонитрил

Пример 90: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 91: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(3-метоксифенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 92: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-метоксифенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

Пример 93: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид

Пример 94: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-N,N,1-триметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид

Пример 95: Трет-бутил (6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил) карбамат

Пример 96: N-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил) ацетамид

Пример 97: Этил (6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил) карбамат

Пример 98: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид

Пример 99: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид

Пример 100: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-N,N,1-триметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид

Пример 101: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид

Пример 102: Трет-бутил (6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4] триазоло[4,3-а] пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б] пиррол-3-ил) карбамат

Пример 103: N-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4] триазоло[4,3-а] пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б] пиррол-3-ил) ацетамид

Пример 104: 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3] триазоло[4,5-б] пиридин-5-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б] пиррол-4(1Н)-он

Пример 105: 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3] триазоло[4,5-б] пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б] пиррол-4(1Н)-он

Пример 106: 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3] триазоло[4,5-б] пиридин-5-ил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б] пиррол-4(1Н)-он,

Пример 107: 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4] триазоло[4,3-а] пиридин-6-ил)-1,3-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-б] пиррол-4(1Н)-он,

Пример 108: 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4] триазоло[4,3-б] пиридазин-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б] пиррол-3-карбоксамид

Пример 109: N-(6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4] триазоло[4,3-б] пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б] пиррол-3-ил) ацетамид

Пример 110: N-(6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4] триазоло[4,3-б] пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б] пиррол-3-ил)-3-(диметиламино) пропанамид

Пример 111: 1-(6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4] триазоло[4,3-б] пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б] пиррол-3-ил)-3-метилмочевина

Пример 112: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3] триазол-6-ил)-N-(2-(диметиламино) этил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б] пиррол-3-карбоксамид

Пример 113: N-(6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3] триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-ил) ацетамид

Пример 114: 1- (6- (4-хлорфенил) -5- (1, 4-диметил-1Н-бензо [d] [1, 2, 3] триазол-6-ил) -1-метил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-ил) -3-метилмочевина

Пример 115: N- (6- (4-хлорфенил) -5- (1, 4-диметил-1Н-бензо [d] [1, 2, 3] триазол-6-ил) -1-метил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-ил) -3- (диметиламино) пропанамид

Пример 116: N- (6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил-[1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -1-метил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-ил) -2- (диметиламино) ацетамид

Пример 117: 3- (1-ацетилазетидин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил-[1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -1-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 118: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил-[1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -1-метил-3- (1-метилазетидин-3-ил) -5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 119: 6- (4-хлорфенил) -3-циклопропил-2- (3, 6-дигидро-2Н-пиран-4-ил) -5- (3, 8-диметил-[1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -1-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 120: 6- (4-хлорфенил) -3-циклопропил-5- (3, 8-диметил-[1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -2- (2-метоксипиридин-3-ил) -1-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 121: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил-[1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -1-метил-2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 122: 6- (4-хлорфенил) -3-циклопропил-5- (3, 8-диметил-[1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -1, 2-диметил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 123: Этил 6- (4-хлорфенил) -2- (3, 6-дигидро-2Н-пиран-4-ил) -5- (3, 8-диметил-[1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -3-метил-4-оксо-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-1 (4Н) -карбоксилат

Пример 124: Этил 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил-[1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -2- (2-метоксипиридин-3-ил) -3-метил-4-оксо-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-1 (4Н) -карбоксилат

Пример 125: Этил 6- (4-хлорфенил) -3-циклопропил-5- (3, 8-диметил-[1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -4-оксо-5, 6-

дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-1 (4Н) -карбоксилат

Пример 126: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил- [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -3-метил-1- (1-метил-2- оксопирролидин-3-ил) -5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 127: 2- (6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил- [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -3-метил-4-оксо-5, 6- дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-1 (4Н) -ил) -N-метилацетамид

Пример 128: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил- [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -1- (2- (диметиламино) этил) -3- метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 129: 2- (6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил- [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -3-метил-4-оксо-5, 6- дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-1 (4Н) -ил) -N, N-диметилацетамид

Пример 130: 3- (азетидин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -5- (3, 7- диметил-3Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-b] пиридин-5-ил) -1-метил-5, 6- дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 131: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил- [1, 2, 4] триазоло [4, 3-b] пиридазин-6-ил) -1-метил-5, 6- дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 132: 6- (4-хлорфенил) -5- (3- (дифторметил) -8- метил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -N, 1-диметил-4-оксо- 1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-карбоксамид

Пример 133: N- (6- (4-хлорфенил) -5- (3- (дифторметил) -8- метил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -1-метил-4-оксо-1, 4, 5, 6- тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-ил) ацетамид

Пример 134: N- (6- (4-хлорфенил) -5- (3- (дифторметил) -8- метил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -1-метил-4-оксо-1, 4, 5, 6- тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-ил) -2- (диметиламино) ацетамид

Пример 135: (R) -6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8- диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -2- (2-метоксипиридин- 3-ил) -1-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он

Пример 136: (R) -N- (6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8- диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -1-метил-4-оксо- 1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-ил) ацетамид и

Пример 137: (R) -6- (4-хлорфенил) -2- (3, 6-дигидро-2Н-пиран-4- ил) -5- (3, 8-диметил- [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиридин-6-ил) -1-метил- 5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1Н) -он,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Е23. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль согласно Е1, выбранная из

Пример 99: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоксамид

Пример 16: 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 17: 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 11: Этил 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-карбоксилат

Пример 8: Этил 3-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-ил)азетидин-1-карбоксилат

Пример 5: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-1-(1-метилазетидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 6: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 30: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 31: 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

Пример 56: (R)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он, и

Пример 103: N-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-

1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-ил) ацетамид,

Пример 33: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -1, 3-диметил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1H) -он

Пример 36: (R) -6- (4-хлорфенил) -3-циклопропил-5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -1-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1H) -он

Пример 93: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 7-диметил-3H-[1, 2, 3] триазоло [4, 5-b] пиридин-5-ил) -N, 1-диметил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-карбоксамид

Пример 98: 6- (4-хлорфенил) -5- (1, 4-диметил-1H-бензо [d] [1, 2, 3] триазол-6-ил) -N, 1-диметил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-карбоксамид

Пример 112: 6- (4-хлорфенил) -5- (1, 4-диметил-1H-бензо [d] [1, 2, 3] триазол-6-ил) -N- (2- (диметиламино) этил) -1-метил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-карбоксамид,

Пример 115: N- (6- (4-хлорфенил) -5- (1, 4-диметил-1H-бензо [d] [1, 2, 3] триазол-6-ил) -1-метил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-ил) -3- (диметиламино) пропанамид,

Пример 131: 6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-b] пиридазин-6-ил) -1-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1H) -он,

Пример 132: 6- (4-хлорфенил) -5- (3- (дифторметил) -8-метил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -N, 1-диметил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-карбоксамид,

Пример 135: (R) -6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -2- (2-метоксипиридин-3-ил) -1-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1H) -он,

Пример 136: (R) -N- (6- (4-хлорфенил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -1-метил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-b] пиррол-3-ил) ацетамид,

Пример 137: (R) -6- (4-хлорфенил) -2- (3, 6-дигидро-2H-пиран-4-ил) -5- (3, 8-диметил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-a] пиридин-6-ил) -1-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-b] пиррол-4 (1H) -он,

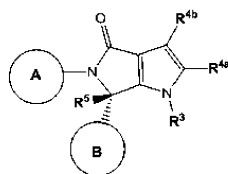
или его фармацевтически приемлемая соль.

Е24. Соединение формулы (I), согласно Е1, выбранное из

- Пример 99: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоксамид
- Пример 11: Этил 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4Н)-карбоксилат
- Пример 5: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-1-(1-метилазетидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он
- Пример 6: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он
- Пример 33: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1,3-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он
- Пример 36: (R)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он
- Пример 93: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоксамид
- Пример 98: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоксамид
- Пример 112: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоксамид,
- Пример 115: N-(6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)-3-(диметиламино)пропанамид,
- Пример 131: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он,
- Пример 132: 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоксамид,
- Пример 135: (R)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он,
- Пример 136: (R)-N-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)ацетамид,
- Пример 137: (R)-6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Данное изобретение включает соединения, имеющие стереохимию, показанную нВ формуле (Id)



(Id)

Если не указано иначе, термин "соединения в соответствии с данным изобретением" относится к соединениям формулы (I) и его подформул, и их солям, а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам и изотопно меченым соединениям (включая замещения дейтерием), а также заведомо сформированным группам.

Здесь описаны различные варианты данного изобретения. Должно быть понятно, что характеристики, указанные в каждом варианте, могут быть объединены с другими указанными характеристиками с получением других вариантов данного изобретения.

В зависимости от выбора исходных материалов и методик, соединения могут присутствовать в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и диастереоизомерные смеси, в зависимости от количества асимметричных атомов углерода. Данное изобретение включает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, диастереоизомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)- изомеры могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с применением обычных методик. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E или Z конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, заместитель циклоалкила может иметь цис- или транс-конфигурацию. Все таутомерные формы также включены.

В данном описании термины "соль" или "соли" относится к кислотно-аддитивной или основно-аддитивной соли соединения в соответствии с данным изобретением. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений в соответствии с данным изобретением и, которые обычно не являются биологически или другим образом нежелательными. Во многих случаях, соединения в соответствии с данным изобретением способны образовывать кислотные и/или основные соли благодаря присутствию amino и/или карбоксильных групп или подобных групп.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и подобные.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, шавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и подобные.

В другом аспекте в данном изобретении представлены соединения формулы I в виде ацетата, аскорбата, адипата, аспартата, бензоата, безилата, бромида/гидробромида, бикарбоната/карбоната, бисульфата/сульфата, камфорсульфоната, капрата, хлорида/гидрохлорида, хлортеофиллоната, цитрата, этандисульфоната, фумарата, глюцептата, глюконата, глюкуроната, глутамата, глутарата, гликолята, гиппурата, гидройодида/йодида, изетионата, лактата, лактобионата, лаурилсульфата, малата, малеата, малоната, миндалята, мезилата, метилсульфата, муката, нафтоата, напсилата, никотината, нитрата, октадеканоата, олеата, оксалата, пальмитата, памоата, фосфата/гидрофосфата/дигидрофосфата, полигалактуроната, пропionato, себаката, стеарата, сукцината, сульфосалицилата, сульфата, тартрата, тозилата трифенатата, трифторацетата или ксинафоата.

Любая представленная здесь формула также представляет не меченые формы, а также изотопно меченые формы соединений. Изотопно меченые соединения имеют структуры, изображенные на представленных здесь формулах, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения в соответствии с данным изобретением, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , соответственно. Данное изобретение включает различные изотопно меченые соединения, такие как определены здесь, например, такие, в которых присутствуют радиоактивные соединения, такие как ^3H и ^{14}C , или такие, в которых присутствуют не радиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно меченые соединения применяют в метаболических исследованиях (с ^{14}C), исследованиях кинетической реакции (с, например, ^2H или ^3H), методах определения или формирования изображения, таких как позитрон-

но-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая исследования распределения в ткани лекарственного средства или субстрата, или при радиоактивном лечении пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение может быть особенно желательно для ПЭТ или ОФЭКТ исследований. Изотопно-меченные соединения формулы (I) могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в представленных здесь примерах и примерах получения с применением подходящих изотопно-меченных реагентов вместо не меченого реагента, применявшегося ранее.

Затем, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т.е., ^2H или D), могут давать определенные терапевтические преимущества, основанные на большей метаболической стабильности, например, повышенные период полувыведения *in vivo* или пониженные требования к дозировке или улучшение терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена коэффициентом изотопного обогащения. Термин "коэффициент изотопного обогащения" в данном описании означает соотношение между распространенностью изотопа и распространенностью в природе определенного изотопа. Если заместитель в соединении в соответствии с данным изобретением является указанным дейтерием, такое соединение имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия, по крайней мере, 3500 (52,5% введение дейтерия в каждый обозначенный атом), по крайней мере 4000 (60% введение дейтерия), по крайней мере 4500 (67,5% введение дейтерия), по крайней мере 5000 (75% введение дейтерия), по крайней мере 5500 (82,5% введение дейтерия), по крайней мере 6000 (90% введение дейтерия), по крайней мере 6333,3 (95% введение дейтерия), по крайней мере 6466,7 (97% введение дейтерия), по крайней мере 6600 (99% введение дейтерия) или по крайней мере 6633,3 (99,5% введение дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с данным изобретением включают такие, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Соединения в соответствии с данным изобретением, т.е. соединения формулы (I), которые содержат группы, действующие как доноры и/или акцепторы для водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими образователями сокристаллов. Такие сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) известными методами получения сокристаллов. Такие методы включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или взаимодействие в растворе соединений формулы (I) с образователем сокристалла в условиях кристаллизации, и выделением полученных сокристаллов. Подходящие образователи сокристаллов включают такие, которые описаны в WO 2004/078163. Следовательно, в данном изобретении далее представлены сокристаллы, содержащие соединение формулы (I).

В данном описании термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиокислители, консерванты (например, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты), изотонические агенты, агенты, замедляющие абсорбцию, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие агенты, наполнители, разрыхляющие агенты, смазывающие агенты, подсластители, вкусовые добавки, красители и подобные, и их сочетания, известные специалистам в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За исключением случаев, когда какой-либо известный носитель несовместим с активным ингредиентом, его применение в терапевтических или фармацевтических композициях рассматривается.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения в соответствии с данным изобретением относится к количеству соединения в соответствии с данным изобретением, которое вызовет биологическую или медицинскую реакцию у пациента, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или облегчение симптомов, облегчение состояния, замедление или откладывание развития заболевания или предотвращение заболевания, и т.д. В одном не ограничивающем варианте термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения в соответствии с данным изобретением, которое, при введении пациенту, эффективно для (1), по крайней мере, частичного уменьшения, ингибирования, профилактики и/или облегчения состояния или расстройства или заболевания (i) медирированного BET белками или (ii) связанного с активностью BET белка или (iii) характеризуемого активностью (нормальной или аномальной) BET белков; или (2) снижения или ингибирования активности BET белков; или (3) снижения или ингибирования экспрессии BET. В другом не ограничивающем варианте термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения в соответствии с данным изобретением которое, при введении в клетку или ткань или не клеточный биологический материал или среду, является эффективным для, по крайней мере, частичного снижения или ингибирования активности BET белков; или, по крайней мере, частичного снижения или ингибирования экспрессии BET белков.

"BET белок" представляет собой белок, кодированный любым из генов BRD2, BRD3, BRD4 или BRDT". Если не указано иначе, "BET белки" или "BET белок" применяют в данном описании в единственном и множественном числе взаимозаменяемо, и применением любого из них не ограничено. Если не

указано иначе, "ВЕТ белки" включают все или любые сочетания таких кодированных белков.

В данном описании термин "(C₃-C₆)циклоалкил" относится к насыщенным моноциклическим углеводородным группам, включающим 3-6 атомов углерода. Типовые C₃-C₆циклоалкильные группы включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

В данном описании термин "(C₁-C₄)алкил" относится к полностью насыщенной разветвленной или неразветвленной углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Типовые примеры C₁-4 алкила включают метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил и трет-бутил.

"Галоген" или "галоген" означает фтор, хлор, бром, в частности, фтор и хлор.

В данном описании, термин "пациент" относится к животному. Типовым животным является млекопитающее. Пациент также относится к, например, приматам (например, человеку, мужчине или женщине), крупному рогатому скоту, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбе, птицам и подобным. В определенных вариантах, пациентом является примат. В других вариантах пациентом является человек.

В данном описании термин "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирование" относится к снижению или подавлению данного состояния, симптома или расстройства или заболевания, или значительному снижению базовой активности биологической активности или процесса.

В данном описании термин "лечить", "лечение" или "лечение" любого заболевания или расстройства относится к, в одном варианте, облегчению заболевания или расстройства (т.е., замедлению или остановке или снижению развития заболевания или по крайней мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте, "лечить", "лечение" или "лечение" относится к облегчению или ослаблению по крайней мере одного физического параметра, включая такие, которые могут не быть заметны пациенту. В еще одном варианте "лечить", "лечение" или "лечение" относится к модулированию заболевания или расстройства, либо физически (например, стабилизация заметного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра) или обоих. В еще одном варианте "лечить", "лечение" или "лечение" относится к предотвращению или задержке наступления или развития или прогресса заболевания или расстройства.

В данном описании пациент "нуждается" в лечении, если такой пациент получит пользу биологическую, медицинскую или относящуюся к качеству жизни, от такого лечения.

В данном описании артикли "a", "an", "the" и подобные термины, применяемые в контексте данного изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) рассматриваются как включающие единственное и множественное число, если не указано иначе здесь или четко не противоречит контексту.

Все способы, описанные здесь, могут проводиться в любом подходящем порядке, если не указано иначе, или четко не противоречит контексту. Применение любого и всех примеров или примерных выражений (например "такой как"), представленных здесь, предназначено только для иллюстрации данного изобретения и не ограничивает объем данного изобретения, представленный в формуле изобретения.

Любой асимметрический атом (например, углерод или подобные) соединения в соответствии с данным изобретением может присутствовать в рацемической или энантиомерно обогащенной, например, (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В определенных вариантах, каждый асимметрический атом имеет по крайней мере 50% энантиомерный избыток по крайней мере 60% энантиомерный избыток, по крайней мере 70% энантиомерный избыток, по крайней мере 80% энантиомерный избыток, по крайней мере 90% энантиомерный избыток, по крайней мере 95% энантиомерный избыток или по крайней мере 99% энантиомерный избыток в (R) -или (S)-конфигурации. Заместители на атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если возможно, присутствовать в цис-(Z)- или транс- (E)- форме.

Следовательно, в данном описании соединение в соответствии с данным изобретением может быть в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде практически чистых геометрических (цис или транс) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены на основе физико-химических различий составляющих, на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, хроматографией и/или фракционной кристаллизацией.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы известными способами, например, разделением их диастереомерных солей, полученных с оптически чистой кислотой или основанием, и высвобождением оптически активного кислого или щелочного соединения. В частности, щелочная группа может применяться для разделения соединений в соответствии с данным изобретением на их оптические антиподы, например, фракционной кристаллизацией соли, полученной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О,О'-п-толуилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты также могут быть разделены хиральной хроматографией, например, жидкостной хроматографией высокого давления (ЖХВД) с применением хирального адсорбента.

Более того, соединения в соответствии с данным изобретением, включая их соли, также могут быть получены в форме их гидратов, или включать другие растворители, применяемые для кристаллизации.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут естественно или принудительно образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); поэтому предполагается, что изобретение охватывает сольватированные и не сольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения в соответствии с данным изобретением (включая его фармацевтически приемлемую соль) с одной или более молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя обычно применяют в области фармацевтики, они безопасны для реципиента, и включают, например, воду, этанол и подобные. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекулой растворителя является вода.

Соединения в соответствии с данным изобретением, включая их соли, гидраты и сольваты, могут естественно или искусственно образовывать полиморфы.

Композиции

В другом аспекте в данном изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение в соответствии с данным изобретением или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте, композиция содержит, по крайней мере, два фармацевтически приемлемых носителя, такие как описаны здесь. Для целей данного изобретения, если не указано иначе, сольваты и гидраты обычно считаются композициями. Предпочтительно, фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных способов введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение, и т.д. Кроме того, фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут быть составлены в твердой форме (включая, без ограничений, капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая, без ограничений, растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация и/или может содержать обычные инертные разбавители, смазывающие агенты или буферные агенты, а также адьюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы и буферы, и т.д.

Обычно фармацевтическими композициями являются таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или более из:

- а) разбавителей, например, лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;
- б) смазывающих агентов, например, двуокиси кремния, талька, стеариновой кислоты, ее магниевой или кальциевой соли и/или полиэтиленгликоля; также для таблеток
- с) связующих агентов, например, алюмосиликата магния, крахмальной пасты, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или поливинилпирролидона; при желании
- д) разрыхлителей, например, крахмалов, агара, альгиновой кислоты или ее натриевой соли, или шипучих смесей; и
- е) абсорбентов, красителей, вкусовых добавок и подсластителей.

Таблетки могут быть покрыты пленкой или энтеросолюбильной оболочкой согласно способам, известным в данной области техники.

Подходящие композиции для перорального введения содержат эффективное количество соединения в соответствии с данным изобретением в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального введения, получают согласно любому способу, известному в области производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, включающей подсластители, вкусовые добавки, красители и консерванты для получения фармацевтически простых и привлекательных препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с не токсичными фармацевтически приемлемыми наполнителями, которые подходят для производства таблеток. Эти наполнители включают, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие агенты, например, крахмал, желатин или аравийскую камедь; и смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки не имеют оболочки или покрыты известными методами для замедления разложения и абсорбции в желудочно-кишечном тракте, тем самым обеспечивая замедленное действие в течение более длительного периода. Например, может применяться замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Композиции для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Определенные композиции для инъекций включают водные изотонические растворы или суспензии, и суппозитории предпочтительно получают из жирных эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или содержать адьюванты, такие как консервирующие, стабилизи-

рующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, промоторы растворов, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества. Указанные композиции получают обычными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытий, соответственно, и содержат около 0,1-75%, или содержат около 1-50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для чрезкожного введения содержат эффективное количество соединения в соответствии с данным изобретением с подходящим носителем. Носители, подходящие для чрезкожной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители, помогающие проходить через кожу хозяина. Например, чрезкожные устройства могут иметь форму повязки, содержащей подложку, резервуар, содержащий соединение, необязательно с носителями, необязательно, с барьером, контролирующим скорость доставки соединения в кожу хозяина с контролируемой и заранее определенной скоростью в течение длительного периода времени, и средства для закрепления устройства на коже.

Подходящие композиции для местного нанесения, например, на кожу и глаза, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые композиции, например, для доставки с помощью аэрозоли или подобные. Такие местные системы доставки, в частности, применяют для нанесения на кожу, например, для лечения рака кожи, например, для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, спреях и подобных. Таким образом, они особенно подходят для применения в местных, включая косметические, композициях, хорошо известных в данной области техники. Они могут включать солюбилизующие агенты, стабилизаторы, агенты, улучшающие тоничность, буферы и консерванты.

В данном описании местное нанесение также относится к ингаляциям или интраназальному нанесению. Композиции могут быть удобным образом нанесены в виде сухого порошка (отдельно или в виде смеси, например, сухой смеси с лактозой или частицами смешанного компонента, например, с фосфолипидами) из порошкового ингалятора или аэрозольного спрея из контейнера под давлением, помпы, спрея, распылителя или небулайзера, с или без применением подходящего газа-вытеснителя.

Соединения формулы I в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли обладают ценными фармакологическими свойствами, например, свойствами модулирования ВЕТ белка, например, как показано в тестах, представленных в следующих разделах, и поэтому показаны для терапии или для применения в качестве химических реагентов, например, в качестве инструментальных соединений.

Принимая во внимание их активность в качестве ВЕТ ингибиторов, соединения формулы (I) в свободной форме или в виде фармацевтически приемлемой соли, применяют для лечения состояний, которые медируются активностью ВЕТ белков, таких как рак, и/или которые реагируют (особенно терапевтически благоприятным образом) на ингибирование ВЕТ белка, более конкретно, заболевания или расстройства, указанных ниже.

Полагают, что соединения в соответствии с данным изобретением будут полезны для лечения заболеваний или расстройств, таких как рак. В частности, такой рак включает доброкачественные или злокачественные опухоли, саркому мягких тканей или такую саркому, как липосаркома, рабдомиосаркома или рак костей, например, остеосаркома, карциному, такую как рак мозга, почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, яичников, толстой кишки, прямой кишки, простаты, поджелудочной железы, легких (включая мелкоклеточный рак легких), вагины или щитовидной железы, глиобластому, менингиому, глиому, мезотелиому, нейроэндокринную опухоль, такую как нейробластома, множественную миелому, желудочно-кишечный рак, особенно карциному толстой кишки или колоректальную аденому, опухоль головы и шеи, меланому, гиперплазию простаты, новообразования, новообразования эпителиального характера, новообразования, происходящие из крови и костного мозга, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) или острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому, такую как В- или Т-клеточная, такая как диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), ЯБЯ срединную карциному или любые другие новообразования с хромосомными перестановками ВЕТ генов, и метастазы в другие органы.

Соединения в соответствии с данным изобретением также могут применяться для лечения атеросклероза, ишемической болезни сердца, дислипидемии, диабета, и других сердечнососудистых заболеваний, и/или в качестве противовирусных агентов.

Таким образом, в следующем варианте, в данном изобретении представлено применение соединения формулы (I) или его соли в терапии. В другом варианте, терапию выбирают из заболевания, которое может быть вылечено через ингибирование ВЕТ белков. В другом варианте, заболеванием является рак, выбранный из представленного выше списка.

Таким образом, в другом варианте, в данном изобретении представлено соединение формулы (I) или его соль для применения в терапии. В другом варианте, терапию выбирают из заболевания, которое может быть лечено через ингибирование ВЕТ белка. В другом варианте, заболеванием является рак, выбранный из представленного выше списка.

В другом варианте в данном изобретении представлен способ лечения заболевания, которое лечат

ингибированием ВЕТ белка, включающий введение терапевтически приемлемого количества соединения формулы (I) или его соли. В другом варианте заболеванием является рак, выбранный из представленного выше списка.

Таким образом, в другом варианте в данном изобретении представлено применение соединения формулы (I) или его соли, для производства лекарственного средства. В другом варианте лекарственное средство предназначено для лечения заболевания, которое может быть лечено через ингибирование ВЕТ белка. В другом варианте, заболеванием является рак, выбранный из представленного выше списка.

Фармацевтическая композиция или сочетание в соответствии с данным изобретением может иметь стандартную лекарственную форму, содержащую около 1-1000 мг активного ингредиента(ов) для пациента с массой тела около 50-70 кг, или около 1-500 мг или около 1-250 мг или около 1-150 мг или около 0,5-100 мг или около 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтической композиции или их сочетаний зависит от вида пациента, массы тела, возраста и состояния здоровья, лечимого расстройства или заболевания или его тяжести. Терапевт, клиницист или ветеринар сможет легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимых для профилактики, лечения или ингибирования развития расстройства или заболевания.

Представленные выше дозы демонстрируются в *in vitro* и *in vivo* тестах с применением, преимущественно, млекопитающих, например, мышей, крыс, собак, обезьян, или отдельных органов, тканей и их препаратов. Соединения в соответствии с данным изобретением могут применяться *in vitro* в виде растворов, например, водных растворов, и *in vivo* энтерально, парентерально, предпочтительно, внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. Доза *in vitro* может варьироваться от около 10^{-3} молярной до 10^{-9} молярной концентрации. Терапевтически эффективное количество *in vivo* может варьироваться в зависимости от способа введения, от около 0,1-500 мг/кг до около 1-100 мг/кг.

Соединение в соответствии с данным изобретением может вводиться одновременно с или до или после введения одного или более других терапевтических агентов. Соединение в соответствии с данным изобретением может вводиться отдельно, одинаковым или разными способами введения, или вместе в одной фармацевтической композиции с другими агентами. Терапевтическим агентом является, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновая кислота, которые терапевтически активны или улучшают терапевтическое действие при введении пациенту в сочетании с соединением в соответствии с данным изобретением.

Сочетания

В одном варианте в изобретении представлен продукт, содержащий соединение формулы (I) и по крайней мере один другой терапевтический агент в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного введения для терапии. В одном варианте терапией является лечение заболевания или состояния, медиованного ВЕТ белком. Продукты, представленные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I) и другой терапевтический агент(ы) вместе с в одной и той же фармацевтической композиции, или соединение формулы (I) и другой терапевтический агент(ы) по отдельности, например, в форме набора.

В одном варианте в изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и другой терапевтический агент(ы). Необязательно, фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, такой как описан выше.

В одном варианте в изобретении представлен набор, содержащий две или более отдельных фармацевтических композиций, по крайней мере, одна из которых содержит соединение формулы (I). В одном варианте набор содержит средства для раздельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, обычно применяемая для упаковки таблеток, капсул и подобных.

Набор в соответствии с данным изобретением может применяться для введения разных лекарственных форм, например, пероральной и парентеральной, для введения отдельных композиций в различные интервалы времени дозирования или для капельного введения отдельных композиций друг против друга. Для соблюдения режима, набор в соответствии с данным изобретением обычно содержит указания по применению.

В комбинированной терапии в соответствии с данным изобретением соединение в соответствии с данным изобретением и другой терапевтический агент могут быть произведены и/или составлены одним и тем же или разными производителями. Более того, соединение в соответствии с данным изобретением и другой терапевтический агент могут быть соединены в комбинированную терапию:

- (i) перед выпуском комбинированного продукта для терапевтов (например, в случае набора, содержащего соединение в соответствии с данным изобретением и другой терапевтический агент);
- (ii) самим терапевтом (или согласно инструкциям терапевта) непосредственно перед введением;
- (iii) самим пациентом, например, во время последовательного введения соединения в соответствии с данным изобретением и другого терапевтического агента.

Следовательно, в данном изобретении представлено применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или состояния, медиованного ВЕТ белком, где лекарственное средство получают для введения с другим терапевтическим агентом. В изобретении также представлено применением другого

терапевтического агента для лечения заболевания или состояния, медиированного ВЕТ белком, где лекарственное средство вводят с соединением формулы (I).

В изобретении также представлено соединение формулы (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, медиированного ВЕТ белком, где соединение формулы (I) получают для введения с другим терапевтическим агентом. В изобретении также представлен другой терапевтический агент для применения в способе лечения заболевания или состояния, медиированного ВЕТ белком, где другой терапевтический агент получают для введения с соединением формулы (I). В изобретении также представлено соединение формулы (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, медиированного ВЕТ белком, где соединение формулы (I) вводят с другим терапевтическим агентом. В изобретении также представлен другой терапевтический агент для применения в способе лечения заболевания или состояния, медиированного ВЕТ белком, где другой терапевтический агент вводят с соединением формулы (I).

В изобретении также представлено применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или состояния, медиированного ВЕТ белком, где пациент ранее (например, в течение 24 ч) получил другой терапевтический агент. В изобретении также представлено применение другого терапевтического агента для лечения заболевания или состояния, медиированного ВЕТ белком, где пациент ранее (например, в течение 24 ч) получил соединение формулы (I).

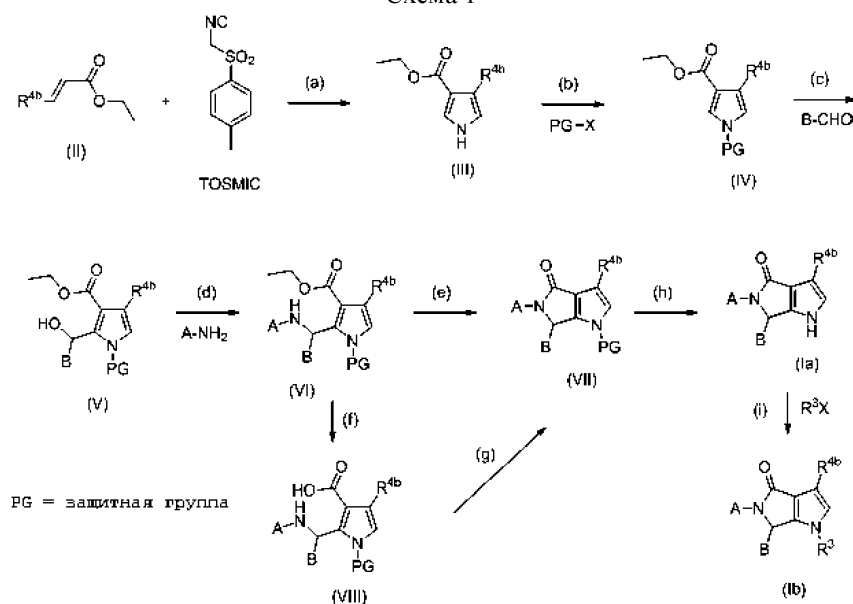
В одном варианте другим терапевтическим агентом является противораковый агент.

В другом варианте другим терапевтическим агентом является модулятор цели в области эпигенетики, такой как ингибитор гистондеацетилазы (ГДАЦ) или ингибитор гистонметилтрансферазы (ГМТ).

Общие схемы

Обычно соединения формулы (I) могут быть получены согласно схемам, представленным ниже.

Схема 1



На схеме 1 показан один способ получения соединений в соответствии с данным изобретением (например, пример 1), где R^{4a} является H.

Стадия (a) включает реакцию этилакрилата с изоцианидом *p*-толилсульфонилметила (TOSMIC) в присутствии гидрида натрия и в подходящей смеси растворителей, такой как диэтиловый эфир/диметилсульфоксид. Стадия (b) включает защиту пиррола подходящей защитной группой (PG), стадию, хорошо известную в данной области техники. Если PG является SEM, пиррол обрабатывают подходящим основанием, таким как гидрид натрия, и SEMCl (хлоридом 2-(триметилсилил)этоксиметила) в подходящем растворителе, таком как ДМФ при подходящей температуре (0°-комнатная температура (кт)). Стадия (c) включает депротонирование защищенного пиррола подходящим основанием, таким как ДАЛ, с последующим добавлением альдегида в подходящем растворителе, таком как ТГФ при -78°C. Стадия (d) включает превращение спирта в уходящую группу. Если уходящей группой является мезилат, применяют метансульфоновый ангидрид в присутствии органического основания, такого как триэтиламин. Если уходящей группой является хлорид, 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламин применяют в присутствии органического основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ДХМ при подходящей температуре (0°-кт). Стадия (e) включает реакцию с хлоридом диметилалюминия в подходящем растворителе, таком как толуол, при подходящей температуре (100-120°C). Стадия (f) включает омыление сложной эфирной группы обработкой основанием, таким как гидроксид щелочного металла (например гидроксид лития или гидроксид натрия) в растворителе, таком как мокрый циклоалкиловый эфир или спирт (например, диоксан/вода или метанол/вода) при комнатной температуре. Стадия (g)

включает образование лактама обработкой аминокислоты 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламином в подходящем растворителе, таком как ДХМ, при комнатной температуре. Стадия (h) включает удаление подходящей защитной группы PG, стадии., хорошо известную в данной области техники. Например, если PG является SEM, соединения обрабатывают ТФК или водной HCl при подходящей температуре, такой как комнатная температура, и затем водным раствором NaOH. Стадия (i) включает алкилирование (например, пример 4) или получение мочевины и карбаматов (например, примеры 9-11) подходящими реагентами и способами, хорошо известными в данной области техники.

Схема 2

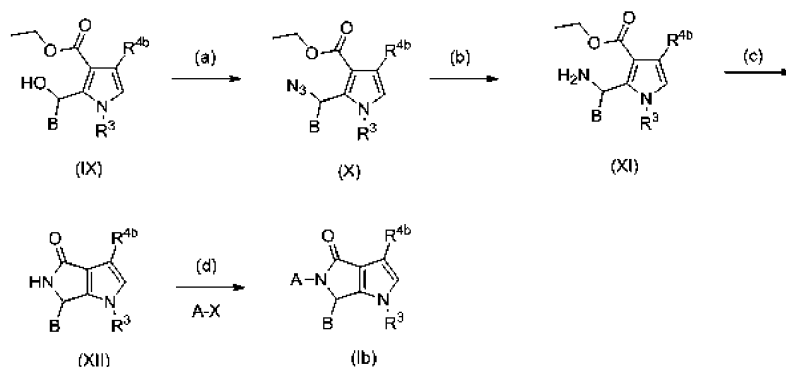


Схема 2 иллюстрирует альтернативный способ получения соединений в соответствии с данным изобретением (например, пример 28) с применением спирта IX, который может быть получен аналогично способам, описанным для синтеза спирта V на схеме 1.

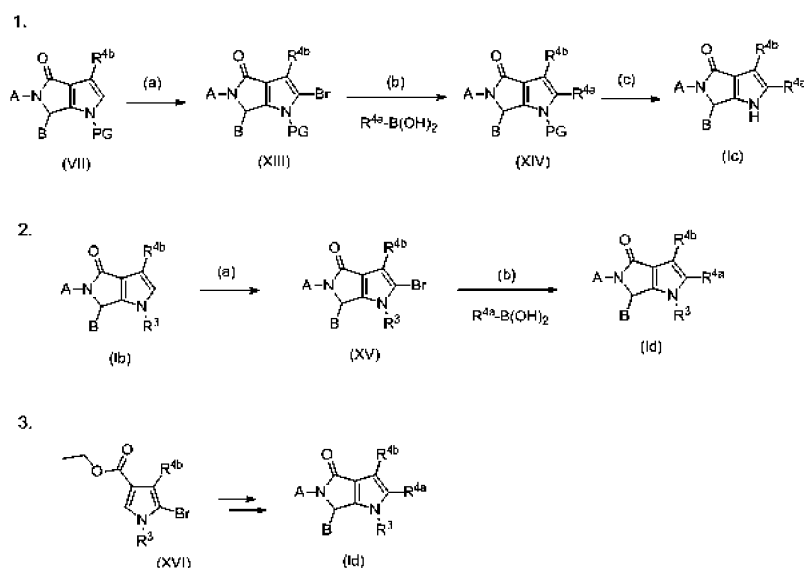
Стадия (a) включает превращение спирта в соответствующий хлорид обработкой 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламином в ДХМ при комнатной температуре, и последующее замещение атом хлора азидогруппой при обработке азидом тетра-н-бутиламмония в присутствии органического основания, такого как триэтиламин, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

Стадия (b) включает восстановление азидо до соответствующего амина каталитическим гидрированием с применением подходящего катализатора, такого как Ra-Ni, и подходящего растворителя, такого как этанол.

Стадия (c) включает реакцию с хлоридом диметилалюминия в подходящем растворителе, таком как толуол, при подходящей температуре (100-120°C).

Стадия (d) включает реакцию сочетания с подходящим галогенидом в присутствии CuI, N,N'-диметилендиамина и трифосфата калия в подходящем растворителе, таком как диоксан, и при подходящей температуре, такой как 100°C.

Схема 3



Первая последовательность синтеза на схеме 3 иллюстрирует один способ получения соединений в соответствии с данным изобретением (например, пример 25), где R³ является H. Подобные способы могут применяться при использовании соединения Ib вместо соединения VII для получения соединений в соответствии с данным изобретением (например, пример 30), где R³ не является H (последовательность 2, схема 3). Альтернативно (последовательность 3, схема 3), стадия бромирования может проводиться для исходного пиррола, и полученный продукт (XVI), который может быть получен способами, известными в данной области техники) может быть превращен в соединения в соответствии с данным изобре-

тием (например, пример 31) способами, описанными на схеме 1.

Стадия (а) включает бромирование защищенного пирроло-пирролидинона VII (схема 1) NBS в подходящем растворителе, таком как хлороформ или четыреххлористый углерод при подходящей температуре (0°C-кт).

Стадия (b) включает реакцию сочетания с бороновой кислотой в присутствии комплекса дихлорметана 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорид палладия(II) и трифосфата калия в подходящей смеси растворителей, такой как диоксан/вода, при подходящей температуре (80-110°C).

Стадия (с) включает удаление подходящей защитной группы PG, стадия, хорошо известная в данной области техники. Например, если PG является SEM, соединения обрабатывают ТФК или водной HCl при подходящей температуре, такой как комнатная температура, и, затем, водным раствором NaOH.

Схема 4

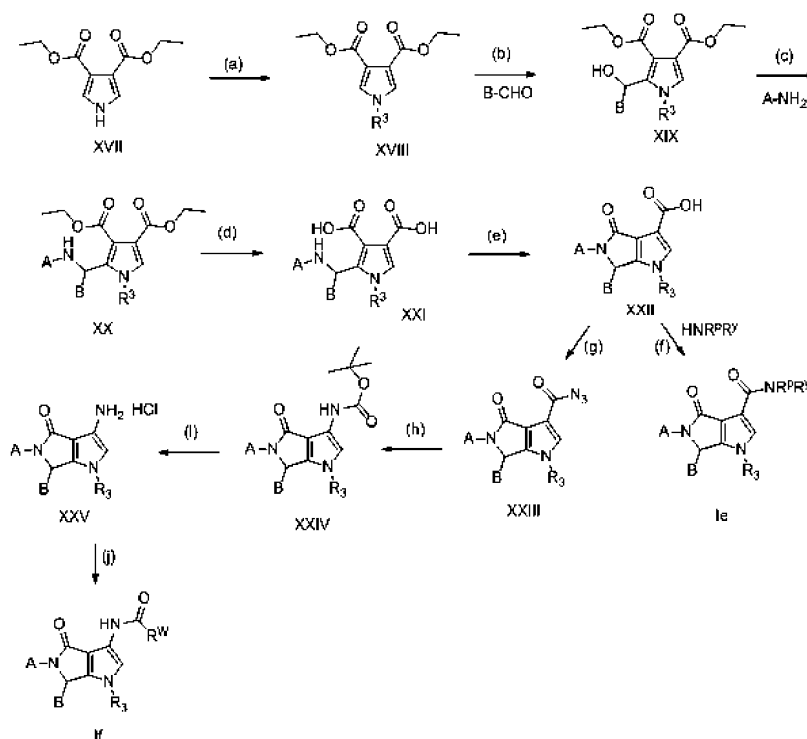


Схема 4 иллюстрирует один способ получения соединений в соответствии с данным изобретением (например, пример 93, 96).

Стадии (а)-(е) аналогичны тем, которые описаны на схеме 1.

Стадия (f) включает реакцию карбоновой кислоты с аминами HNR^pR^y согласно способам, известным в данной области техники.

Стадия (g) включает реакцию карбоновой кислоты с азидом натрия в присутствии ТБТУ и органического амина, такого как ДИЭА в подходящем растворителе, таком как ДМФ, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

Стадия (h) включает перегруппировку Курциуса ацилазида до соответствующего изоцианата, который подвергают взаимодействию с трет-бутанолом с получением соответствующего БОС-защищенного амина. Реакцию проводят в подходящей смеси растворителей, такой как толуол/трет-бутанол, и при подходящей температуре, такой как 100°C.

Стадия (i) включает удаление БОС реакцией с 4N HCl в диоксане при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

Стадия (j) включает ацилирование амина до соответствующих амидов/карбаматов R^w (например, примеры 96, 97) с подходящими реагентами и способами, хорошо известными в данной области техники.

Изобретение также включает любые варианты представленных способов, в которых промежуточный продукт, получаемый на любой стадии, применяют в качестве исходного материала и проводят оставшиеся стадии, или в которых исходные материалы получают *in situ* в условиях реакции, и в которых компоненты реакции применяют в форме их солей или оптически чистого материала.

Соединения в соответствии с данным изобретением и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга способами, обычно известными специалистам в данной области техники.

Способы синтеза

Представленные ниже примеры иллюстрируют данное изобретение и не должны рассматриваться как ограничивающие. Температура дана в градусах Цельсия. Если не указано иначе, все процедуры выпаривания проводят при пониженном давлении, обычно от около 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (=20-133

мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждается стандартными аналитическими способами, например, микроанализом и спектроскопическими характеристиками, например, МС, ИК, ЯМР. Применяемые аббревиатуры обычны для данной области техники.

Все исходные материалы, структурные единицы, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, применяемые для синтеза соединений в соответствии с данным изобретением, либо коммерчески доступны, либо могут быть получены способами органического синтеза, известными специалисту в данной области техники. Далее, соединения в соответствии с данным изобретением могут быть получены способами органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, как показано в представленных ниже примерах.

Инструменты

Ахиральную СЖХ проводят на аппарате Thar-Waters prep SFC 100 (УФ и/или МС определение).

ЯМР спектр получают на ЯМР спектрометрах Oxford As 400 (400 МГц) или Bruker Ultrashield 600 PLUS (600 МГц).

ЖХ-МС 1

Инструмент	Waters Acquity UPLC/SQD
Колонка	Acquity HSS T3 2,1×50 мм, 1,8 мкм
Температура колонки	60°C
Элюенты	А: вода + 0,05% муравьиная кислота + 3,75 мМ ацетат аммония В: Ацетонитрил + 0,04% муравьиная кислота
Скорость потока	1,0 мл/мин
Градиент	от 5% до 98% В в 1,4 мин, 0,4 мин 98% В, до 5% В в 0,1 мин, 0,1 мин 5% В

ЖХ-МС 2

Инструмент	Waters Acquity UPLC/SQD
Колонка	Acquity HSS T3 2,1×50 мм, 1,8 мкм
Температура колонки	50°C

Элюенты	А: вода + 0,05% муравьиная кислота + 3,75 мМ ацетат аммония В: Ацетонитрил + 0,04% муравьиная кислота
Скорость потока	1,2 мл/мин
Градиент	от 2% до 98% В в 1,4 мин, 0,4 мин 98% В, до 2% В в 0,1 мин, 0,1 мин 2% В

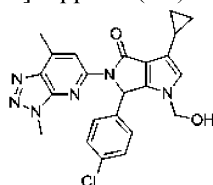
Аббревиатуры:

Ac ₂ O	уксусный ангидрид
вид.	видимый
Ar	аргон
АТФ	5'-трифосфат аденозина
BINAP	рацемический 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'- бинафтил
BOC	третичный бутилкарбоксы
ш.	широкий
насыщенный раствор	насыщенный (при кт) раствор хлорида натрия
соли	
АВС	альбумин бычьей сыворотки
д	дублет
дд	дублет дублетов
CH ₃ CN	ацетонитрил
CuI	йодид меди (I)
ДХМ	дихлорметан
ДИЭА	диэтилизопропиламин
ДМЭ	1,4-диметоксиэтан
ДМФ	N,N-диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ЭДТК	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭП	этилпиридин
экв.	эквивалент (ы)
ИЭР	ионизация электрораспылением
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат

EtOH	этанол
ч.	час (ы)
ГБТУ	гексафторфосфат О-бензотриазол-N, N, N', N' - тетраметилурония
HOt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
ЖХВД	жидкостная хроматография высокого давления
КОН	гидроксид калия
KOtBu	трет-бутоксид калия
K ₃ PO ₄	фосфат калия
ЖХМС	жидкостная хроматография и масс спектрометрия
ДАЛ	диизопропиламид лития
м	мультиплет
Me	метил
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
мин.	минута (ы)
мл	миллилитр (ы)
ммоль	миллимоль
МС	масс спектрометрия
Ms ₂ O	метансульфоновый ангидрид
МТВЭ	метил-трет-бутиловый эфир
m/z	отношение массы к заряду
МВ	микроволны
NaB (OAc) ₃ H	триацетоксиборгидрид натрия
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaNO ₂	нитрит натрия
NaOAc	ацетат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
n-BuPAd ₂	ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин
NBS	N-Бромсукцинимид
NEt ₃	триэтиламин
NH ₄ Cl	хлорид аммония

NH ₄ OH	гидроксид аммония		
ЯМР	ядерный магнитный резонанс		
PdCl ₂ (dppf) –	комплекс	дихлорметан	1,1' –
CH ₂ Cl ₂	бис (дифенилфосфино) ферроцен-дихлорид		
	палладия (II)		
Pd ₂ dba ₃	трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0)		
Pd(PPh ₃) ₄	тетраakis (трифенилфосфин) палладий (0)		
ч./млн.	частей на миллион		
ППМ	пропилпиридилмочевина		
рац.	рацемическая		
Ra-Ni	никель Ренея		
Rf	отношение фронтов		
Rt	время удержания		
c	синглет		
scCO ₂	суперкритическая двуокись углерода		
СЖХ	суперкритическая жидкостная хроматография		
SEMCl	хлорид 2- (триметилсилил) этоксиметила		
т	триплет		
TBTU	тетрафторборат	O- (бензотриазол-1-ил) –	
	N,N,N',N'-тетраметилурония		
ТФК	трифторуксусная кислота		
ТФУА	трифторуксусный ангидрид		
ТГФ	тетрагидрофуран		
Tris·HCl	гидрохлорид аминотрис (гидроксиметил) метан		
Xantphos	4,5-бис (дифенилфосфино) -9,9-диметилксантен		

Пример 1. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-(гидроксиметил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. 2,6-Дихлор-4-метил-3-нитропиридин.

2,6-дихлор-4-метилпиридин (238 г, 1469 ммоль) растворяют в ТФК (1,9 л) и дымящей азотной кислоте (197 мл, 4407 ммоль). Добавляют ТФУА, сохраняя температуру ниже 30°C с применением бани лед/вода. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при КТ и выливают в ледяную воду (8 л). Полученную суспензию фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают водой (2 л) и сушат в вакууме при 30°C с получением указанного в заголовке соединения (256 г) в виде бесцветных кристаллов. Rt: 1,06 мин (ЖХ-МС 1); MS m/z: 207, 0 [M]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-Хлор-N,4-диметил-3-нитропиридин-2-амин.

Метиламин (2М в ТГФ, 1,5 л, 3000 ммоль) добавляют к раствору 2,6-дихлор-4-метил-3-нитропиридина (стадия 1 примера 1, 295 г, 1425 ммоль) в ТГФ (4,5 л), сохраняя температуру 20°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ, разбавляют EtOAc (3 л) и водой (5 л). Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют EtOAc (2 л). Объединенные органические экстракты промыв-

вают насыщенным раствором соли (5 л), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и фильтрат выпаривают в вакууме при 30°C с получением указанного в заголовке соединения (285 г, чистота 81%) в виде желтых кристаллов. Rt: 1,07 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 201, 0 $[\text{M}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. 6-Хлор-N2,4-диметилпиридин-2,3-диамин.

Смесь 6-хлор-N,4-диметил-3-нитропиридин-2-амин (стадия 2 примера 1, 285 г, 1417 ммоль) и Ra-Ni (H_2O) (29 г, Fluka 83440) в EtOH (2,7 л) встряхивают в течение 24 ч при 25°C в атмосфере водорода (0,1 бар). Реакционную смесь фильтруют над гифло, и фильтрат выпаривают в вакууме при 30°C с получением указанного в заголовке соединения (250 г, чистота 72%) в виде красного масла. Rt: 0,7 4 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 171,0 $[\text{M}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. 5-Хлор-3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин.

6-Хлор-N2,4-диметилпиридин-2,3-диамин (стадия 3 примера 1, 250 г, 1457 ммоль) растворяют в водной HCl (2N, 3 л) и охлаждают до 0°C. Добавляют NaNO_2 (101 г, 14 57 ммоль) (температуру повышают до 10°C). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, подщелачивают водным NaOH (2N, 4,5 л) (температуру повышают до 15°C) и дважды экстрагируют ДХМ (3 л). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 л), сушат (Na_2SO_4), фильтруют, и фильтрат выпаривают в вакууме при 30°C. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: EtOAc/гептан; градиент: от 7% до 100% EtOAc в 38 мин, 22 мин 100% EtOAc; поток: 1 л/мин) с последующей кристаллизацией полученного продукта из гексана (1л) с получением указанного в заголовке соединения (95 г). Rt: 0,79 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 182,0 $[\text{M}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. 3,7-Диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-амин.

В герметично закрытую пробирку вводят 5-хлор-3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин (стадия 4 примера 1, 3 г, 16,43 ммоль) и NH_4OH (45,7 мл, 329 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 7 ч при 120°C при облучении МВ, охлаждают до КТ и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 2,5 мин 0% MeOH, от 0% до 8,4% MeOH в 15,1 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г) в виде коричневого твердого вещества. Rf=0,49 (10% ДХМ/MeOH); Rt: 0,43 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 164,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 6. Этил 4-циклопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору этил 3-циклопропилата (Aldrich, 3 г, 21,40 ммоль) и изоцианида п-толуолсульфонилметила (Aldrich, 4,73 г, 26,1 ммоль) в Et_2O (100 мл) и ДМСО (50 мл) добавляют NaH (1,156 г, 28,9 ммоль) порциями под Ar. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. Добавляют изоцианид п-толуолсульфонилметила (4,73 г, 26,1 ммоль) и NaH (1,156 г, 28,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, гасят насыщенным раствором соли (100 мл), и экстрагируют Et_2O (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: от 0% до 34,5% EtOAc в 20 мин; поток: 60 мл/мин), затем растирают полученный продукт в гексане/ Et_2O (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,45 г, чистота 90%) в виде желтого масла. Rf=0,79 (50% EtOAc/гексан); Rt: 0,87 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 180,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 7. Этил 4-циклопропил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору этил 4-циклопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 6 примера 1, 3,45 г, 19,25 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляют NaH (0,924 г, 23,10 ммоль) при 0°C под Ar. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0°C. SEMCl (3,76 мл, 21,18 ммоль) добавляют порциями. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ, гасят добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (150 мл) и экстрагируют EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (150 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: от 0% до 8,7% EtOAc в 24,3 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (5,47 г) в виде бесцветного масла. Rf=0,36 (10% EtOAc/гексан); Rt: 1,39 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 310,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 8. Этил 2-((4-хлорфенил)(гидрокс)метил)-4-циклопропил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору этил 4-циклопропил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 7 примера 1, 5,45 г, 17,61 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют ДАЛ (2М в ТГФ/гептане/этилбензоле, 11,45 мл, 22,89 ммоль) при -78°C под Ar. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C. Добавляют 4-хлорбензальдегид (3,22 г, 22,89 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C, гасят добавлением насыщенного раствора соли (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×100 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: от 0% до 10% EtOAc в 30 мин, 3,9 мин 10% EtOAc; поток: 85 мл/мин) с получением указанного в заголовке соеди-

нения (6,95 г, чистота 80%) в виде желтого масла. $R_f=0,23$ (10% EtOAc/гексан); R_t : 1,54 мин (ЖХ-МС 1); $MS\ m/z$: 432,2 $[M-17]^+$ (ЖХ-МС 1).

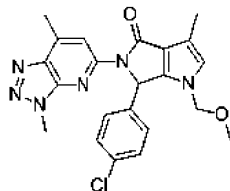
Стадия 9. Этил 2-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-4-циклопропил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору этил 2-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-4-циклопропил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 8 примера 1, 2 г, 4,44 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляют 1-хлор-*N,N*,2-триметил-1-пропениламин (0,878 мл, 6,67 ммоль) при КТ под Аг. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при КТ и охлаждают до 0°C. Триэтиламин (1,858 мл, 13,33 ммоль) и 3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-амин (стадия 5 примера 1, 0,798 г, 4,89 ммоль) добавляют при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при КТ, гасят добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагируют ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: от 0% до 65,5% EtOAc в 15,3 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,67 г) в виде желтого твердого вещества. $R_f=0,76$ (50% EtOAc/гексан); R_t : 1,57 мин (ЖХ-МС 1); $MS\ m/z$: 595,4 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 10. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-(гидроксиметил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1Н)-он.

К перемешиваемому раствору этил 2-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-4-циклопропил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 9 примера 1, 1,67 г, 2,81 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляют хлорид диметилалюминия (1М в гексане, 16,83 мл, 16,83 ммоль) при КТ под Аг. Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при 120°C, разбавляют насыщенным водным раствором сегнетовой соли (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (100 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/ДХМ; градиент: от 0% до 7,8% EtOAc в 15,6 мин, от 7,8% до 7,9% EtOAc в 0,2 мин, от 7,9% до 38,1% EtOAc в 15,2 мин; поток: 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (492 мг, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. $R_f=0,24$ (10% EtOAc/ДХМ); R_t : 1,13 мин (ЖХ-МС 1); $MS\ m/z$: 449,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Пример 2. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-(метоксиметил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1Н)-он



Стадия 1. Этил 1-(метоксиметил)-4-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору этил 4-метилпиррол-3-карбоксилата (Alfa Aesar, 1 г, 6,53 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют $NaNH$ (0,313 г, 7,83 ммоль) при 0°C под Аг. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0°C. Хлорметилметиловый эфир (Aldrich, 0,595 мл, 7,83 ммоль) добавляют порциями. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, гасят добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (75 мл) и экстрагируют EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (75 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: 1,2 мин 0% EtOAc, от 0% до 33,7% EtOAc в 12,2 мин; поток: 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г, чистота 85%) в виде бесцветного масла. $R_f=0,82$ (50% EtOAc/гексан); R_t : 0,91 мин (ЖХ-МС 1); $MS\ m/z$: 198,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. Этил 2-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-(метоксиметил)-4-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору этил 1-(метоксиметил)-4-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 2, 1,25 г, 6,34 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляют ДАЛ (2М в ТГФ/гептане/этилбензоле, 4,12 мл, 8,24 ммоль) при -78°C под Аг. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C. Добавляют 4-хлорбензальдегид (1,158 г, 8,24 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C, гасят добавлением насыщенного раствора соли (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: 1,5 мин 0% EtOAc, от 0% до 20% EtOAc в 21 мин, 0,2 мин 20% EtOAc; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г, чистота 86%) в виде бесцветного масла. $R_f=0,11$ (10% EtOAc/гексан); R_t : 1,21 мин (ЖХ-МС 1); $MS\ m/z$: 320,2 $[M-17]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. Этил 2-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-(метоксиметил)-4-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1 с применением этил 2-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-(метоксиметил)-4-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 2 примера 2, 1 г, 2,96 ммоль) и 3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-амин (стадия 5 примера 1, 0,531 г, 3,26 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/ДХМ; градиент: от 0% до 6,2% EtOAc в 18,2 мин; поток: 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г) в виде бесцветного масла. $R_f=0,31$ (10% EtOAc/ДХМ); R_t : 1,32 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 483,32 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

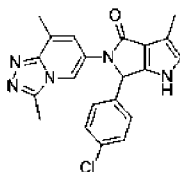
Стадия 4. 2-((4-Хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-(метоксиметил)-4-метил-1Н-пиррол-3-карбоновая кислота.

К перемешиваемому раствору этил 2-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-(метоксиметил)-4-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 3 примера 2, 690 мг, 1,429 ммоль) в ТГФ (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляют водный NaOH (2N, 7,14 мл, 14,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч при 100°C, гасят добавлением водной HCl (1M, 100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (637 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_t : 1,07 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 455,2 $[M+1]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-(метоксиметил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1Н)-он.

К перемешиваемому раствору 2-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-(метоксиметил)-4-метил-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 4 Эксперимента 2, 630 мг, 1,385 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (0,255 мл, 1,939 ммоль) при КТ под Ar. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. при КТ, гасят добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагируют ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: от 0% до 77,6% EtOAc в 10,9 мин; поток: 30 мл/мин) с последующим растиранием полученного продукта в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (470 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,40$ (50% EtOAc/гексан); R_t : 1,20 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 437,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,27 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,51-7,37 (м, 2H), 7,36-7,27 (м, 2H), 6,84 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,97 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).

Пример 3. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1Н)-он



Стадия 1. 2-Гидразинил-3-метил-5-нитропиридин.

Гидрат гидразина (Sigma Aldrich, 268 мл, 5517 ммоль) добавляют в течение 15 мин к желтой суспензии 2-хлор-3-метил-5-нитропиридина (AOBChem, 200 г, 1159 ммоль) и этанола (2700 мл) при КТ. После добавления ~180 мл гидразина, реакция становится слегка экзотермической, и реакционная смесь превращается в темно-красный раствор. Внутреннюю температуру медленно поднимают до 35°C, и реакционную смесь охлаждают на бане сухой лед/ацетон до 20°C. Коричневую суспензию охлаждают до -5°C и перемешивают в течение 30 мин. Суспензию фильтруют. Фильтровальную лепешку дважды промывают МТБЭ и сушат в течение ночи при КТ в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (274,2 г, чистота 71%) в виде желтого твердого вещества. R_t : 0,46 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 169,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1);

Стадия 2. N'-(3-Метил-5-нитропиридин-2-ил)ацетогидразид.

К желтой суспензии 2-гидразинил-3-метил-5-нитропиридина (стадия 1 эксперимента 3, 273,2 г, 1154 ммоль) в ДХМ (3600 мл) добавляют триэтиламин (640 мл, 4614 ммоль). Уксусный ангидрид (239 мл, 2538 ммоль) добавляют по каплям в течение 30 мин. Полученную красную суспензию перемешивают в течение 2 ч при КТ. Добавляют уксусный ангидрид (0,42 экв.). Смесь нагревают до 30°C и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют уксусный ангидрид (0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин, выливают в 3,5% водный раствор $NaHCO_3$ (7,7 л) и разбавляют ацетонитрилом. Красную суспензию перемешивают в течение 30 мин и фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают водой (3×1 л) и дважды МТБЭ, и сушат при 35°C в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (272 г,

чистота 89%). Rt: 0,47 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 210,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. 3,8-диметил-6-нитро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин.

АсОН (315 мл, 5508 ммоль) добавляют к суспензии N'-(3-метил-5-нитропиридин-2-ил)ацетогидразида (стадия 2 Эксперимента 3, 227 г, 1080 ммоль) в диоксане (2 л). Полученную коричневую суспензию нагревают до кипения с обратным холодильником, перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение ночи и охлаждают. Уксусный ангидрид (102 мл, 1 экв.) добавляют в течение 10 мин. Коричневый реакционный раствор снова нагревают до кипения с обратным холодильником и перемешивают в течение 8 ч 45 мин, охлаждают до КТ, перемешивают при КТ в течение 15,5 ч, и концентрируют в вакууме. Коричневый остаток суспендируют в МТБЭ, перемешивают и фильтруют. Полученный коричневый продукт (180 г) суспендируют в EtOAc (350 мл) и нагревают до кипения с обратным холодильником. Коричневый раствор перемешивают в течение 15 мин при температуре кипения с обратным холодильником.

Затем добавляют МТБЭ (180 мл). Суспензию охлаждают до КТ, затем охлаждают до 0°C на бане лед/вода и фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают МТБЭ и сушат в течение ночи при 40°C в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (150,6 г). Rt: 0,54 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 192,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. 3,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин.

Смесь 3,8-диметил-6-нитро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (216,3 г, 1126 ммоль) и 10% Pd/C (80 г) в MeOH (10 л) перемешивают в течение 25 мин в атмосфере водорода (4 бар), фильтруют, и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (10-20% MeOH/ДХМ), затем растирают полученный продукт в МТБЭ/петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (124,7 г) в виде бежевого твердого вещества. Rt: 0,31 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 162,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. Этил 4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 7 примера 1 с применением этил 4-метилпиррол-3-карбоксилата (Alfa Aesar, 3 г, 19,59 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: 2,8 мин 0% EtOAc, от 0% до 5,8% EtOAc в 28,5 мин; поток: 85 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,02 г) в виде бесцветного масла. Rf=0,42 (10% EtOAc/гексан); Rt: 1,34 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 284,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 6. Этил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 8 примера 1 с применением этил 4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 5 примера 3, 3,01 г, 10,62 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: 2,5 мин 0% EtOAc, от 0% до 6,5% EtOAc в 21,3 мин, 12,3 мин 6,5% EtOAc, от 6,5% до 7,5 EtOAc в 3,4 мин, от 7,5% до 9,6% EtOAc в 2,9 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,67 г) в виде бесцветного масла. Rf=0,25 (10% EtOAc/гексан); Rt: 1,50 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 406,2 [M-17]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 7. Этил 2-((4-хлорфенил)((3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1 с применением этил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 6 примера 3, 2 г, 4,72 ммоль) and 3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (стадия 4 примера 3, 0,842 г, 5,19 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 2,3 мин 0% MeOH, от 0% до 3,1% MeOH в 17,7 мин, 5,7 мин 3,1% MeOH, от 3,1% до 3,6 MeOH в 2,8 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,67 г) в виде бесцветного масла. Rf=0,58 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,43 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 568, 3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 8. 2-((4-Хлорфенил)((3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 2 с применением этил 2-((4-хлорфенил)((3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 7 примера 3, 500 мг, 0,880 ммоль) и перемешиванием реакционной смеси в течение 5 ч при 100°C. Неочищенный продукт (545 мг) применяют без дальнейшей очистки. Rt: 1,23 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 540,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 9. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

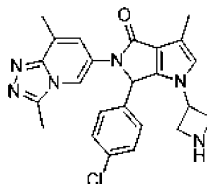
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 5 примера 2 с применением 2-((4-хлорфенил)((3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия

8 примера 3, 966 мг, 1,788 ммоль) и перемешиванием реакционной смеси в течение 16 ч при КТ. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 1% до 4,1% MeOH в 18,5 мин, 8 мин 4,2% MeOH; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (552 мг) в виде желтого твердого вещества. $R_f=0,49$ (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,25 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 522,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 10. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

Смесь 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 9 примера 3, 550 мг, 1,053 ммоль) и ТФК (0,812 мл, 10,53 ммоль) перемешивают в течение 1 ч при КТ. Смесь охлаждают до 0°C. Добавляют водный NaOH (4N, 6,58 мл, 2 6,3 ммоль) и ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, гасят добавлением насыщенного раствора соли (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (75 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 2,5 мин 0% MeOH, от 0% до 9,7% MeOH в 30,9 мин; поток: 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (71 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,45$ (10% ДХМ/MeOH); Rt: 0,83 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 392,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,15 (с, 3H) 2,41 (с, 3H) 2,59 (с, 3H) 6,40 (с, 1H) 6,68 (с, 1H) 7,17-7,48 (м, 5H) 8,36 (с, 1H) 11,34 (с, 1H).

Пример 4. 1-(Азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(гидроксиметил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением этил 2-((4-хлорфенил)((3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 7 примера 3, 1,24 г, 2,182 ммоль) и перемешиванием реакционной смеси в течение 3 ч при 120°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 1,5 до 7% MeOH в 28,3 мин, 3,2 мин 7% MeOH; поток: 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (588 мг, чистота 85%) в виде желтого твердого вещества. $R_f=0,41$ (10% ДХМ/MeOH); Rt: 0,80 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 422,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

К перемешиваемому раствору 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(гидроксиметил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 4, 580 мг, 1,375 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют водный NaOH (1N, 13,75 мл, 13,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, гасят добавлением водного NaOH (0,1N, 75 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 3% до 9,6% MeOH в 18,9 мин; поток: 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (369 мг, чистота 75%) в виде желтого твердого вещества. $R_f=0,45$ (10% EtOAc/гексан); Rt: 0,83 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 392,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

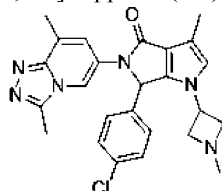
Стадия 3. Трет-бутил 3-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-ил)азетидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 2 примера 4, 365 мг, 0,931 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавляют NaH (48,4 мг, 1,211 ммоль) под Ar. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ и добавляют N-Вос-3-йодазетидин (Apollo, 316 мг, 1,118 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C, перемешивают в течение 1 ч, охлаждают, гасят добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (75 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 1,5% до 8% MeOH в 23,3 мин; поток: 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (333 мг, чистота 93%) в виде желтого твердого вещества. $R_f=0,45$ (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,08 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 547,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. 1-(Азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

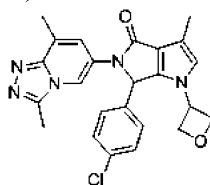
К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-ил)азетидин-1-карбоксилата (стадия 3 примера 4, 330 мг, 0,603 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляют ТФК (0,930 мл, 12,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ, гасят добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и экстрагируют ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические слои сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$; градиент: 1,6 мин 0% MeOH , от 0% до 9,9% MeOH в 23,3 мин, 2,7 мин 9,9% MeOH ; поток: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг) в виде коричневого твердого вещества. $R_f=0,16$ (10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); R_t : 0,56 мин (ЖХ-МС 1); $\text{MS } m/z$: 447,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Пример 5. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-1-(1-метилазетидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



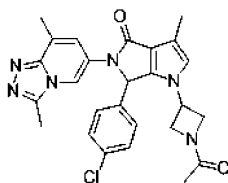
К перемешиваемому раствору 1-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 4 примера 4, 80 мг, 0,179 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляют формальдегид (0,049 мл, 0,537 ммоль). Смесь перемешивают в течение 5 мин при КТ. Добавляют $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (190 мг, 0,895 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, гасят добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (75 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$; градиент: от 0% до 8% MeOH в 13,9 мин; поток: 18 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (47 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,43$ (10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); R_t : 0,57 мин (ЖХ-МС 1); $\text{MS } m/z$: 461,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,09-2,22 (м, 6H) 2,41 (с, 3H) 2,60 (с, 3H) 2,80-2,89 (м, 1H) 2,96-3,03 (м, 1H) 3,09-3,16 (м, 1H) 3,43-3,53 (м, 1H) 4,19-4,30 (м, 1H) 6,45 (с, 1H) 7,01 (с, 1H) 7,26-7,39 (м, 5H) 8,30 (с, 1H).

Пример 6. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



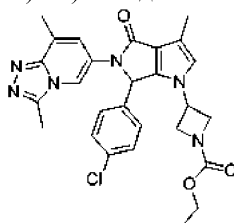
К перемешиваемому раствору 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 10 примера 3, 55 мг, 0,140 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют NaNH (7,30 мг, 0,182 ммоль) под Ar . Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ и добавляют 3-йодоксетан (Aldrich, 31,0 мг, 0,168 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80°C, гасят добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (75 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$; градиент: от 2,5% до 10% MeOH в 23 мин, 0,4 мин 10% MeOH ; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт далее очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: Diol, 250×30 мм, 5 мкм, 100 Å, Princeton; элюент: $\text{MeOH}/\text{scCO}_2$; градиент: 1 мин 23% MeOH , от 23% до 28% MeOH в 6 мин, от 28% до 50% MeOH , в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH ; поток: 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,39$ (10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); R_t : 0,87 мин (ЖХ-МС 1); $\text{MS } m/z$: 448,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,19 (с, 3H) 2,41 (с, 3H) 2,60 (с, 3H) 4,33-4,39 (м, 1H) 4,46-4,51 (м, 2H) 4,69-4,74 (м, 1H) 4,91-5,00 (м, 1H) 6,50 (с, 1H) 7,11 (с, 1H) 7,28-7,37 (м, 5H) 8,31 (с, 1H).

Пример 7. 1-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



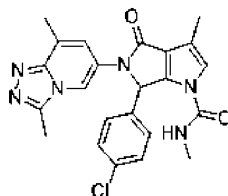
К перемешиваемому раствору 1-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 4 примера 4, 80 мг, 0,179 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют триэтиламин (0,100 мл, 0,716 ммоль) и Ac_2O (0,034 мл, 0,358 ммоль) под Ar . Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, разбавляют водой (75 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (100 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$; градиент: от 0% до 4,8% MeOH в 18,9 мин; поток: 18 мл/мин), затем растирают полученный продукт в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (52 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,41$ (10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); R_t : 0,76 мин (ЖХ-МС 1); $\text{MS } m/z$: 489,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн. [1,57 (с), 1,72 (с), 3H] 2,17 (с, 3H) 2,41 (с, 3H) 2,58-2,63 (м, 3H) 3,54-3,64 (м, 1H) 3,75-3,92 (м, 1H) 3,99-4,32 (м, 2H) 4,58-4,81 (м, 1H) [6,54 (с) 6,58 (с), 1H] 6,99 (с) 7,02 (с), 1H] 7,25-7,38 (м, 5H) 8,28-8,34 (м, 1H).

Пример 8. Этил 3-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-ил)азетидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 1-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 4 примера 4, 80 мг, 0,179 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют триэтиламин (0,075 мл, 0,537 ммоль) и этилхлороформиат (0,026 мл, 0,268 ммоль) под Ar . Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при КТ, разбавляют водой (75 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (100 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$; градиент: от 1% до 6,3% MeOH в 18,3 мин; поток: 18 мл/мин), затем растирают полученный продукт в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (62 мг) в виде желтого твердого вещества. $R_f=0,50$ (10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); R_t : 0,94 мин (ЖХ-МС 1); $\text{MS } m/z$: 519,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн. 1,13 (т, $J=7,23$ Гц, 3H) 2,16 (с, 3H) 2,41 (с, 3H) 2,60 (с, 3H) 3,83-4,11 (м, 6H) 4,73 (шс, 1H) 6,57 (с, 1H) 6,98 (шс, 1H) 7,26-7,44 (м, 5H) 8,31 (с, 1H).

Пример 9. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-N,3-диметил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-карбоксаид



Стадия 1. N-метил-1H-имидазол-1-карбоксаид.

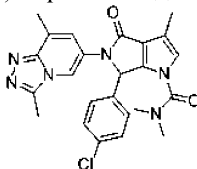
Смесь 1,1'-карбонилдимидазола (5 г, 30,8 ммоль) и метиламина (2N в ТГФ, 25 мл, 50 ммоль) Реагенты перемешивают в течение 3 ч при КТ и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением указанного в заголовке соединения (2,44 г) в виде бесцветного твердого вещества. R_t : 0,24 мин (ЖХ-МС 1); $\text{MS } m/z$: 126, 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-N,3-диметил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-карбоксаид.

К перемешиваемому раствору 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 2 примера 4, 100 мг, 0,255 ммоль) и триэтиламина (0,107 мл, 0,766 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляют N-метил-1H-имидазол-1-карбоксаид (стадия 1 примера 9, 63,9 мг, 0,510 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 40 ч при КТ под Ar , концентрируют, гасят добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50

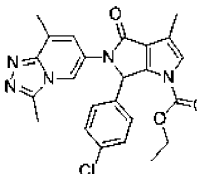
мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$; градиент: от 2,5% до 10% MeOH в 23 мин, 0,4 мин 10% MeOH ; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: ППМ, 250×30 мм, 5 мкм, 100 А, Princeton; элюент: $\text{MeOH}/\text{scCO}_2$; градиент: 1 мин 20% MeOH , от 20% до 25% MeOH в 6 мин, от 25% до 50% MeOH , в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH ; поток: 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,52$ (50% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$); R_t : 0,82 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 449,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,19 (с, 3H) 2,40 (с, 3H) 2,60 (с, 3H) 2,65 (д, $J=4,30$ Гц, 3H) 6,60 (с, 1H) 7,18-7,27 (м, 4H) 7,30 (с, 1H) 7,34 (с, 1H) 8,15-8,26 (м, 1H) 8,41 (д, $J=0,78$ Гц, 1H).

Пример 10. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-N,N,3-триметил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-карбоксамид



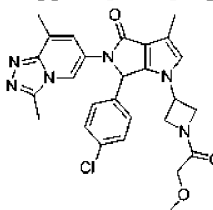
К перемешиваемому раствору 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 2 примера 4, 100 мг, 0,255 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляют хлорид диметилкарбамоила (Fluka, 0,047 мл, 0,510 ммоль) под Ar . Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при 100°C , концентрируют, гасят добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$; градиент: от 0% до 8% MeOH в 14,9 мин, 1,3 мин 8% MeOH ; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: ППМ, 250×30 мм, 5 мкм, 100 А, Princeton; элюент: $\text{MeOH}/\text{scCO}_2$; градиент: 1 мин 14% MeOH , от 14% до 19% MeOH в 6 мин, от 19% до 50% MeOH , в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH ; поток: 100 мл/мин) затем растирают продукт в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (16 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,44$ (10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); R_t : 0,88 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 463,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,43 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,29 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 2,81 (с, 6H), 2,60 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).

Пример 11. Этил 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 2 примера 4, 100 мг, 0,255 ммоль). Неочищенный продукт очищают препаративной ЖХВД (Gilson gx-281. Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент: от 5% до 100% В в 20 мин; А = 0,1% ТФК в H_2O , В = CH_3CN . Определение: УФ) с получением указанного в заголовке соединения (79 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,38$ (10% $\text{ДХМ}/\text{MeOH}$); R_t : 1,04 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 464,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,39 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,35-7,15 (м, 6H), 6,57 (с, 1H), 4,31-4,00 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,07 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

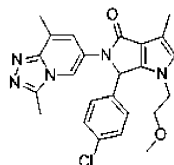
Пример 12. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(1-(2-метоксиацетил)азетидин-3-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



К перемешиваемому раствору 1-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 4 примера 4, 91 мг, 0,204 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют ДИЭА (0,107 мл, 0,611 ммоль), ТБТУ (131 мг, 0,407 ммоль) и ме-

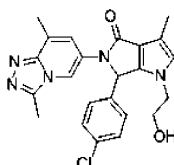
токсиуксусную кислоту (Aldrich, 0,023 мл, 0,305 ммоль) под Ar. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при КТ, разбавляют водой (75 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (100 мл), сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 2,5% до 9% MeOH в 17,2 мин; поток: 18 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг) в виде коричневого твердого вещества. R_f=0,46 (10% MeOH/ДХМ); R_t: 0,78 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 519,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42-8,18 (м, 1H), 7,43-7,21 (м, 5H), 7,10-6,92 (м, 1H), 6,66-6,40 (м, 1H), 4,84-4,58 (м, 1H), 4,43-3,57 (м, 5H), 3,28-3,26 (м, 1H), 3,25-3,16 (м, 3H), 2,60 (д, J=1,9 Гц, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

Пример 13. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



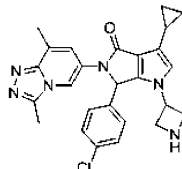
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 1 примера 2 с применением 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 2 примера 4, 80 мг, 0,204 ммоль) и (2-бромметил)метилового эфира (Aldrich, 0,023 мл, 0,245 ммоль). После добавления (2-бромметил)метилового эфира, реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ, затем гасят. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 1% до 6,7% MeOH в 18,7 мин; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: ППМ, 250×30 мм, 5 мкм, 100 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 16% MeOH, от 16% до 21% MeOH в 6 мин, от 21% до 50% MeOH, в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) затем растирают продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (17 мг) в виде желтого твердого вещества. R_f=0,53 (10% MeOH/ДХМ); R_t: 0,95 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 450,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (с, 1H), 7,39-7,27 (м, 5H), 6,69 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,80-3,69 (м, 1H), 3,58-3,47 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

Пример 14. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 2 примера 4, 200 мг, 0,510 ммоль) и (Fluka, 0,067 мл, 0,612 ммоль). После добавления 2-бромэтилацетата, реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ, гасят добавлением водного NaOH (1N, 50 мл) и перемешивают в течение 1 ч при КТ, затем экстрагируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 3% до 8,8% MeOH в 14,9 мин; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: reprosil 70 NH₂, 250×30 мм, 5 мкм, 70 А, Dr Maisch; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 22% MeOH, от 22% до 27% MeOH в 6 мин, от 27% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) затем растирают продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (33 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,36 (10% MeOH/ДХМ); R_t: 0,80 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 436,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (с, 1H), 7,48-7,22 (м, 5H), 6,69 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,91 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,71-3,59 (м, 1H), 3,48-3,30 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

Пример 15. 1-(Азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. Этил 2-((4-хлорфенил) ((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-4-циклопропил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1 с применением 3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (стадия 4 примера 3, 0,793 г, 4,89 ммоль, 1,1 экв.). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 0% до 6,2% MeOH в 17,6 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,81 г) в виде желтого твердого вещества. $R_f=0,62$ (10% MeOH/ДХМ); R_t : 1,48 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 594,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(гидроксиметил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением этил 2-((4-хлорфенил) ((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-4-циклопропил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 15, 1,81 г, 3,05 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 16 ч. при 120°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 0% до 10% MeOH в 22,9 мин, 0,7 мин 10% MeOH; поток: 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (516 мг) в виде желтого твердого вещества. $R_f=0,48$ (10% MeOH/ДХМ); R_t : 0,88 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 448,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 4 с применением 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(гидроксиметил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-она (стадия 2 примера 15, 516 мг, 1,152 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 0% до 8,7% MeOH в 18,7 мин; поток: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, чистота 80%) в виде коричневого твердого вещества. $R_f=0,50$ (10% MeOH/ДХМ); R_t : 0,92 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 418,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

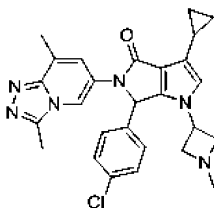
Стадия 4. трет-Бутил 3-(6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4Н)-ил)азетидине-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 3 примера 4 с применением 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-она (стадия 3 примера 15, 280 мг, 0,670 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 2 ч при 80°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/EtOAc; градиент: от 0% до 10% MeOH в 18 мин, 2 мин 10% MeOH; поток: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (157 мг, чистота 75%) в виде желтого твердого вещества. $R_f=1,14$ (10% MeOH/EtOAc); R_t : 0,92 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 573,4 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. 1-(Азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 4 с применением трет-бутил 3-(6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4Н)-ил)азетидине-1-карбоксилата (стадия 4 примера 15, 155 мг, 0,270 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: (MeOH/NH₄OH, 4:1)/EtOAc; градиент: от 0% до 9,4% MeOH/NH₄OH в 15,9 мин; поток: 18 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг) в виде коричневого твердого вещества. $R_f=0,13$ (10% MeOH/ДХМ); R_t : 0,62 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 473,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

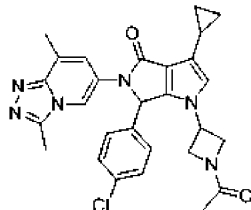
Пример 16. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 5 с применением 1-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-она (стадия 5 примера 15, 35 мг, 0,074 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч при КТ. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 1,5% до

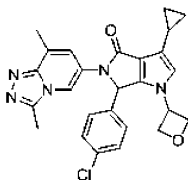
10% MeOH в 19 мин, 2,3 мин 10% MeOH; поток: 18 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,39 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,64 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 487,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,29 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,43-7,17 (м, 5H), 7,09 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,27-4,11 (м, 1H), 3,55-3,39 (м, 1H), 3,16 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,02-2,88 (м, 1H), 2,83 (т, J=6,8 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,92-1,71 (м, 1H), 0,98-0,74 (м, 4H).

Пример 17. 1-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



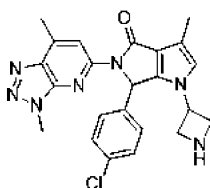
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 7 с применением 1-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 5 примера 15, 35 мг, 0,074 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 2% до 9,3% MeOH в 17,4 мин; поток: 18 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,38 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,84 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 515,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,37-8,17 (м, 1H), 7,46-7,16 (м, 5H), 7,16-6,99 (м, 1H), 6,62-6,40 (м, 1H), 4,81-4,50 (м, 1H), 4,35-3,95 (м, 2H), 3,90-3,57 (м, 2H), 2,60 (д, J=2,3 Гц, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,88-1,79 (м, 1H), 1,76-1,51 (м, 3H), 0,96-0,76 (м, 4H).

Пример 18. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 6 с применением 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 3 примера 15, 80 мг, 0,191 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 1,5% до 8,7% MeOH в 13,8 мин; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП, 250×30 мм, 5 мкм, 60 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 17% MeOH, от 17% до 22% MeOH в 6 мин, от 22% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) затем растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (20 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,48 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,94 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 474,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,30 (с, 1H), 7,45-7,26 (м, 5H), 7,19 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,07-4,82 (м, 1H), 4,72 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,55 (т, J=6,6 Гц, 1H), 4,47 (т, J=6,6 Гц, 1H), 4,32 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,91-1,80 (м, 1H), 0,98-0,78 (м, 4H).

Пример 19. 1-(Азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. Этил 2-((4-хлорфенил) ((3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)амино) метил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1 с применением этил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 6 примера 3, 2 г, 4,72 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: от 0% до 36,5% EtOAc в 18,3 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке со-

единения (1,87 г) в виде желтого твердого вещества. $R_f=0,79$ (50% EtOAc/гексан); Rt: 1,56 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 569,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-(гидроксиметил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением этил 2-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 19, 1,87 г, 3,29 ммоль) и перемешивают реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч при 120°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: 1,3 мин 0% EtOAc, от 0% до 100% EtOAc в 16 мин, 17,7 мин 100% EtOAc; поток: 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (317 мг, чистота 70%) в виде желтого твердого вещества. $R_f=0,45$ (50% EtOAc/гексан); Rt: 1,04 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 423,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 4 с применением 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-(гидроксиметил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1Н)-она (стадия 2 примера 19, 310 мг, 0,733 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 0% до 6% MeOH в 12,4; поток: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (223 мг, чистота 75%) в виде коричневого твердого вещества. $R_f=0,78$ (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,07 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 393,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

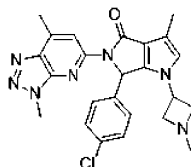
Стадия 4. трет-Бутил 3-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(4Н)-ил)азетидин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 3 примера 4 с применением 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1Н)-она (стадия 3 примера 19, 140 мг, 0,356 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: от 0% до 99,5% EtOAc в 16 мин, 15,1 мин; поток: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. $R_f=0,31$ (50% EtOAc/гексан); Rt: 1,32 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 548,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. 1-(Азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1Н)-он.

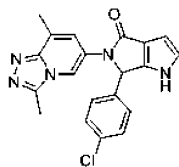
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 4 с применением трет-бутил 3-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(4Н)-ил)азетидин-1-карбоксилата (стадия 4 примера 19, 100 мг, 0,182 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 2 ч при КТ. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 0% до 6,8% MeOH в 10,5; поток: 18 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг) в виде коричневого твердого вещества. $R_f=0,30$ (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,76 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 448,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Пример 20. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метил-1-(1-метилазетидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1Н)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 5 с применением 1-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1Н)-она (стадия 5 примера 19, 50 мг, 0,112 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 0% до 5,3% MeOH в 10,5; поток: 18 мл/мин) затем растирают в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (36 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,59$ (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,77 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 462,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (с, 1H), 7,46-7,26 (м, 4H), 7,07 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,40-4,28 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,84-2,77 (м, 1H), 2,69-2,64 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

Пример 21. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1Н)-он



Стадия 1. Метил 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 7 примера 1 с применением метил 1Н-пиррол-3-карбоксилата (Ace Synthesis, 8,67 г, 69,3 ммоль) и 1,3 экв. NaH, перемешивают реакционную смесь в течение 3 ч при КТ и гасят ее водой. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (10% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (12,2 г) в виде желтого масла. Rf=0,19 (10% EtOAc/гексан); Rt: 1,20 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 256,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. Метил 2-((4-хлорфенил) (гидрокси)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемой суспензии метил 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 21, 12,2 г, 47,7 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляют ДАЛ (2М, 31 мл, 61,9 ммоль) при -78°C под Ag. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при -78°C. Добавляют 4-хлорбензальдегид (7,37 г, 52,4 ммоль) в ТГФ (50 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при -78°C, гасят добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония, разбавляют насыщенным водным раствором хлорида аммония и EtOAc, и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (20% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (15,2 г, чистота 93%) в виде желтого масла. Rf=0,23 (20% EtOAc/гексан); Rt: 1,40 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 378,1 [M-17]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3: Метил 2-((4-хлорфенил) ((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1 с применением метил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 2 примера 21, 8,1 г, 19,03 ммоль) и 3,8-диметил [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (стадия 4 примера 3, 3,39 г, 20,93 ммоль), и гасят реакционную смесь водой. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (5% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (8,6 г, чистота 90%) в виде желтого масла. Rf=0,20 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 1,33 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 540,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. 2-((4-Хлорфенил) ((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоновая кислота.

К перемешиваемому раствору метил 2-((4-хлорфенил) ((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 3 примера 21, 8,57 г, 12,38 ммоль) в ТГФ (60 мл) и MeOH (60 мл) добавляют водный NaOH (2N, 60 мл, 120 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при 100°C и охлаждают. ТГФ и MeOH выпаривают. Полученный водный остаток подкисляют до pH 5 добавлением 6N HCl. Смесь разбавляют в EtOAc/воде и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (8 г, чистота 79%) в виде коричневого масла. Rt: 1,17 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 526,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

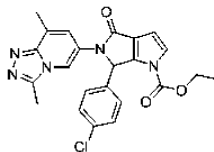
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 5 примера 2 с применением 2-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 4 примера 21, 8 г, 12 ммоль) и гасят реакционную смесь водой. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (5% MeOH/ДХМ), затем растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (3,78 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,25 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 1,19 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 508,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 6. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло [3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Смесь 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 5 примера 21, 1 г, 1,968 ммоль), EtOH (10 мл) и HCl (6N, 9,84 мл, 59 ммоль) перемешивают в течение 7 ч при 65°C. Реакционную смесь разбавляют ДХМ/водой, подщелачивают водным 2N NaOH и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/7,5% MeOH/ДХМ). Полученный продукт растирают в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (460 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

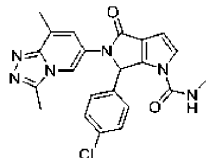
Rf=0,23 (1% аммиак/7,5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,77 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 378,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,42 (с, 3H) 2,60 (с, 3H) 6,31 (д, J=3,13 Гц, 1H) 6,47 (с, 1H) 6,96 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,20-7,42 (м, 5H) 8,35 (с, 1H) 11, 69 (с, 1H).

Пример 22. Этил 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-карбоксилат



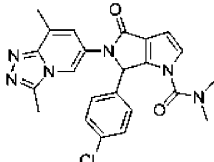
Этилхлороформиат (0,013 мл, 0,135 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 6 примера 21, 34 мг, 0,090 ммоль) и триэтиламина (0,038 мл, 0,270 ммоль) в ДХМ (3 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 1,6 мин 0% MeOH, от 0% до 8,6% MeOH в 17 мин; поток: 18 мл/мин) затем растирают в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (30 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,31 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,95 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 450,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,04-1,14 (м, 3H) 2,41 (с, 3H) 2,62 (с, 3H) 4,21 (кв, J=7,04 Гц, 2H) 6,56-6,72 (м, 2H) 7,16-7,37 (м, 5H) 7,51 (д, J=3,52 Гц, 1H) 8,40 (с, 1H).

Пример 23. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-N-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-карбоксамида



Смесь 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 6 примера 21, 60 мг, 0,159 ммоль), N-метил-1H-имидазол-1-карбоксамида (стадия 1 примера 9, 39,7 мг, 0,318 ммоль) и триэтиламина (0,046 мл, 0,333 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивают в течение 24 ч при КТ, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: (MeOH/NH₄OH 4:1)/ДХМ; градиент: 1,7 мин 0% MeOH/NH₄OH, от 0% до 9,4% MeOH/NH₄OH в 20 мин; поток: 35 мл/мин) затем растирают в Et₂O. Полученный продукт затем очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 2-ЭП, 250×30 мм, 5 мкм, 60 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 18% MeOH, от 18% до 23% MeOH в 6 мин, от 23% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) затем растирают продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (32 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,21 (1% аммиак/7,5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,76 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 435,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,40 (с, 3H) 2,56-2,74 (м, 6H) 6,59 (д, J=3,52 Гц, 1H) 6,66 (с, 1H) 7,13-7,29 (м, 4H) 7,33 (с, 1H) 7,56 (д, J=3,13 Гц, 1H) 8,26-8,48 (м, 2H).

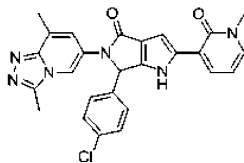
Пример 24. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-N,N-диметил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-карбоксамида



Смесь 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 6 примера 21, 60 мг, 0,159 ммоль) и хлорида диметилкарбамоила (Fluka, 0,018 мл, 0,191 ммоль) в пиридине (2 мл) перемешивают в течение 14 ч при 100°C, разбавляют EtOAc/водой и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: (MeOH/NH₄OH 4:1)/ДХМ; градиент: 1,3 мин 0% MeOH/NH₄OH, от 0% до 6,2% MeOH/NH₄OH в 13,7 мин, от 6,2% до 6,6% MeOH/NH₄OH в 1,8 мин, от 6,6% до 8% MeOH/NH₄OH в 6,6 мин; поток: 35 мл/мин). Полученный продукт растирают в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (35 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,24 (1%

аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,80 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 449,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,41 (с, 3H) 2,60 (с, 3H) 2,81 (с, 6H) 6,54 (д, J=3,13 Гц, 1H) 6,60 (с, 1H) 7,16-7,26 (м, 2H) 7,26-7,41 (м, 4H) 8,44 (с, 1H).

Пример 25. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. 3-Бром-1-метилпиридин-2(1H)-он.

Смесь 2-гидрокси-3-бромпиридина (Aldrich, 967 мг, 5,56 ммоль), карбоната калия (1536 мг, 11,12 ммоль) и йодметана (0,521 мл, 8,34 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивают в течение 1 ч при КТ, разбавляют EtOAc/водой и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (757 мг) в виде желтого масла. Rf=0,11 (50% EtOAc/гексан); Rt: 0,50 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 188,0 [M]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 1-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он.

Смесь 3-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она (стадия 1 примера 25, 770 мг, 4,1 ммоль), бис(пинаколато)диборона (1248 мг, 4,91 ммоль), комплекса PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (401 мг, 0,491 ммоль) и ацетата калия (1206 мг, 12,29 ммоль) в диоксане (16 мл) перемешивают в течение 2 ч при 110°C. Реакционную смесь разбавляют толуолом, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин при 40°C and фильтруют (фильтровальную лепешку промывают горячим толуолом). Фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, чистота 40%) в виде коричневого масла. Rt: 0,38 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 154,0 [M]⁺ (бороновая кислота) (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

NBS (299 мг, 1,678 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 5 примера 21, 656 мг, 1,291 ммоль) в четыреххлористом углеороде (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 дней при КТ и охлаждают до 0°C. Добавляют NBS (120 мг). Через 30 мин смесь разбавляют EtOAc/водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 1,6 мин 0% MeOH, от 0% до 6% MeOH в 19,6 мин, 0,2 мин 6% MeOH; поток: 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (243 мг, чистота 90%) в виде бежевой пены. Rf=0,26 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 1,31 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 586,3/588,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

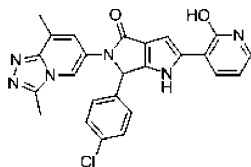
Комплекс PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (30,1 мг, 0,037 ммоль) добавляют к перемешиваемой смеси 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 3 примера 25, 240 мг, 0,368 ммоль) и K₃PO₄ (312 мг, 1,472 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) при 80°C, и затем нагревают до 110°C. Добавляют 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (стадия 2 примера 25, 541 мг, 0,920 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 110°C в течение 10 мин, разбавляют EtOAc/водой и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. Полученный фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 1,6 мин 0% MeOH, от 0% до 7,6% MeOH в 17,7 мин, от 7,6% до 9,4% MeOH в 8,2 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (187 мг) в виде бежевого твердого вещества. Rf=0,12 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 1,11 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 615,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

Смесь 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 4 примера 25, 185 мг, 0,292 ммоль), HCl (6N, 2 мл) и EtOH (2 мл) перемешивают в течение 5,5 ч при 70°C и охлаждают до КТ. Добавляют NaOH (4N, 4 мл). Смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты про-

мывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$; градиент: 1,6 мин 0% MeOH , от 0% до 10,1% MeOH в 22,1 мин, 4,7 мин 10,1% MeOH ; поток: 40 мл/мин) затем растирают полученный продукт в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (106 мг) в виде беловатого твердого вещества. $R_f=0,21$ (1% аммиак/5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); R_t : 0,85 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 485,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Пример 26. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



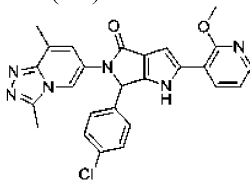
Стадия 1. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25 с применением (2-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (60,9 мг, 0,398 ммоль, 1,5 экв.). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением указанного в заголовке соединения (106 мг, чистота 90%) в виде бежевого твердого вещества. $R_f=0,20$ (5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); R_t : 1,29 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 615,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 5 примера 25 с применением 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 26, 56 мг, 0,091 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 15 ч при 65°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/7,5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг) в виде беловатого твердого вещества. $R_f=0,22$ (1% аммиак/7,5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); R_t : 0,75 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 471,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,42 (с, 3H) 2,61 (с, 3H) 6,32 (т, $J=6,84$ Гц, 1H) 6,45 (с, 1H) 7,03 (с, 1H) 7,22-7,48 (м, 6H) 7,87-8,00 (м, 1H) 8,40 (с, 1H) 12,03 (с, 2H).

Пример 27. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

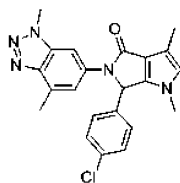
ТФК (1 мл, 12,98 ммоль) добавляют к перемешиваемой смеси 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 3 примера 25, 262 мг, 0,446 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, концентрируют и разбавляют ДХМ/водой. Добавляют NaOH (4N, 4 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ и дважды промывают ДХМ. pH водного слоя доводят до 9 добавлением водной 1N HCl . Полученный бежевый осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (148 мг). R_t : 0,86 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 456,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25 с применением 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 27, 145 мг, 0,317 ммоль) и (2-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (72,8 мг, 0,476 ммоль, 1,5 экв.). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$; градиент: 1,6 мин 0% MeOH , от 0% до 10,1% MeOH в 20,3 мин, 1,5 мин 10,1% MeOH ; поток: 30 мл/мин) затем растирают полученный продукт в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (36 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,17$ (1% аммиак/5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); R_t : 0,96 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 485,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,43 (с, 3H) 2,61 (с, 3H) 3,97 (с, 3H) 6,53 (с, 1H) 6,93 (с, 1H) 7,04 (д, $J=7,62$, 4,89 Гц, 1H) 7,24-7,45 (м, 5H) 7,94-8,15 (м, 2H) 8,38 (с, 1H) 11,96 (с, 1H).

Пример 28. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1,3-диметил-5,6-

дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. 5-Бром-N,3-диметил-2-нитроанилин.

Смесь 5-бром-1-фтор-3-метил-2-нитробензола (Matrix Scientific, 8 г, 34,2 ммоль) и метиламина (2N в ТГФ, 103 мл, 205 ммоль) перемешивают в течение 1 ч при 100°C в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (1×100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат выпаривают с получением указанного в заголовке соединения (8,4 г) в виде оранжевого твердого вещества. Rt: 1,18 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 245,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,84 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,77-6,67 (м, 2H), 2,75 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,26 (с, 3H).

Стадия 2. 5-Бром-N1,3-диметилбензол-1,2-диамин.

Смесь 5-бром-N,3-диметил-2-нитроанилина (стадия 1 примера 28, 8,4 г, 34,3 ммоль) и Ra-Ni (Fluka, 1,5 г) в MeOH (150 мл) и ТГФ (150 мл) перемешивают в течение 9 ч при КТ в атмосфере водорода (0,1 бар). Реакционную смесь фильтруют над целитом и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: от 0% до 66,8% EtOAc в 13,6 мин; поток: 85 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (6,85 г) в виде коричневого твердого вещества. Rf=0,66 (50% EtOAc/гексан); Rt: 0,93 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 215,0/217,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. 6-Бром-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол.

К перемешиваемому раствору 5-бром-N1,3-диметилбензол-1,2-диамина (стадия 2 примера 28, 6,87 г, 31,9 ммоль) в конц. HCl (38,8 мл, 1278 ммоль) добавляют нитрит натрия (2,64 г, 38,3 ммоль) в воде (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ, подщелачивают добавлением водного NaOH (2N). Полученный осадок собирают фильтрацией и очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: от 0% до 36,2% EtOAc в 21,7 мин; поток: 85 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (6,85 г, чистота 88%) в виде коричневого твердого вещества. Rf=0,71 (50% EtOAc/гексан); Rt: 0,92 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 226,0/228,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. Этил 1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору этил 4-метилпиррол-3-карбоксилата (Alfa Aesar, 5 г, 32,6 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляют NaN (1,567 г, 39,2 ммоль) при 0°C под Ar. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ. Добавляют MeI (2,449 мл, 39,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ, гасят добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (75 мл) и экстрагируют EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (75 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (2,5-12,5% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,9 г) в виде бесцветного масла. Rf=0,23 (10% EtOAc/гексан); Rt: 0,92 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 168,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. Этил 2-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 8 примера 1 с применением этил 1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 4 примера 28, 4,90 г, 29,3 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (5-15% EtOAc/гексан) затем растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (3,62 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,10 (10% EtOAc/гексан); Rt: 1,22 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 290,1 [M-17]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 6. Этил 2-(азидо(4-хлорфенил)метил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору этил 2-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 5 примера 28, 500 мг, 1,625 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (0,321 мл, 2,437 ммоль) при КТ под Ar. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ. Добавляют триэтиламин (0,679 мл, 4,87 ммоль) и азид тетра-н-бутиламмония (555 мг, 1,949 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при КТ, гасят насыщенным раствором соли (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: 1 мин 0% EtOAc, от 0% до 10% EtOAc в 13 мин, 1 мин 10% EtOAc; поток: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (369 мг) в виде бесцветного масла. Rf=0,67 (10% EtOAc/гексан); Rt: 1,42 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 305,1 [M-27]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 7. Этил 2-(амино(4-хлорфенил)метил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Смесь этил 2-(азидо(4-хлорфенил)метил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 6 примера 28, 365 мг, 1,097 ммоль) и Ra-Ni (Degussa, 0,1 г) в EtOH (10 мл) перемешивают в течение 12,5 ч при КТ в атмосфере водорода (0,1 бар). Реакционную смесь фильтруют над целитом и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: от 29,9% до 76,5% EtOAc в 8 мин; поток: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (317 мг) в виде бесцветного масла. $R_f=0,19$ (50% EtOAc/гексан); Rt: 0,85 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 307,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

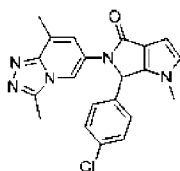
Стадия 8. 6-(4-Хлорфенил)-1,3-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением этил 2-(амино(4-хлорфенил)метил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 7 примера 28, 100 мг, 0,326 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 0% до 2,1% MeOH в 6 мин, 1,1 мин 2,1% MeOH, от 2,1% до 3,7% MeOH в 4,5 мин; поток: 18 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (82 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,66$ (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,89 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 261,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 9. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1,3-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

В 2-мл флакон с закручивающейся крышкой вводят 6-(4-хлорфенил)-1,3-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он (стадия 8 примера 28, 80 мг, 0,307 ммоль), 6-бром-1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3] триазол (стадия 3 примера 28, 76 мг, 0,338 ммоль), K_3PO_4 (130 мг, 0,614 ммоль), CuI (58,4 мг, 0,307 ммоль) и N,N'-диметилэтилендиамин (0,050 мл, 0,460 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при 100°C, охлаждают, разбавляют водой (75 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (100 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: от 20% до 98,6% EtOAc в 14,7; поток: 18 мл/мин) затем растирают полученный продукт в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (32 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,14$ (50% EtOAc/гексан); Rt: 1,06 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 406,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,71 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,43-7,20 (м, 5H), 6,64 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

Пример 29. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. Метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору метил пиррол-3-карбоксилата (ABCR, 2,5 г, 19,98 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляют KOH (1,681 г, 30,0 ммоль) под Ar. Смесь перемешивают в течение 10 мин. Добавляют MeI (1,874 мл, 30,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. при КТ, гасят добавлением водной HCl (1N, 200 мл) и экстрагируют EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: от 0% до 3,3% EtOAc в 5,6 мин, от 3,3% до 15,8% EtOAc в 15,7 мин, 1,7 мин 15,8% EtOAc, от 15,8 до 16,3% EtOAc в 0,6 мин, 3,2 мин 16,3% EtOAc, от 16,3% до 16,6% EtOAc в 0,4 мин; поток: 85 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,74 г) в виде бесцветного масла. $R_f=0,70$ (50% EtOAc/гексан); Rt: 0,65 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 140,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. Метил 2-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 8 примера 1 с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29, 2,74 г, 19,69 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: от 0% до 2% EtOAc в 2 мин, от 2% до 9,4% EtOAc в 9,8 мин, от 9,4% до 20,8% EtOAc в 6 мин, 0,5 мин 20,8% EtOAc, от 20,8% до 25% EtOAc в 2,2 мин, 2,2 мин 25% EtOAc; поток: 85 мл/мин). $R_f=0,10$ (10% EtOAc/гексан); Rt: 1,06 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 2 62,1 $[M-17]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. Метил 2-((4-хлорфенил) ((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

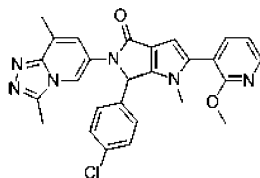
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1 с применением метил 2-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 2 примера 29, 2 г, 7,15 ммоль) и 3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-амина

(стадия 4 примера 3, 1,276 г, 7,87 ммоль). Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл) и разбавляют ДХМ (100 мл). Полученный осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (1,55 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,02 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 424,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1 с применением метил 2-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 3 примера 29, 1,55 г, 3,66 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 20 ч при 120°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 1 мин 0% MeOH, от 0% до 7% MeOH в 14 мин, 8 мин 7% MeOH; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,11 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,63 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,83 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Пример 30. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метокси-3-пиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



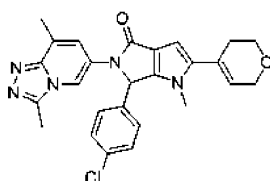
Стадия 1. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

К перемешиваемому раствору 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 4 примера 29, 840 мг, 2,144 ммоль) в CHCl_3 (15 мл) добавляют NBS (382 мг, 2,144 ммоль) под Ar. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при КТ, гасят добавлением насыщенного раствора соли (50 мл) и экстрагируют ДХМ (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 1 мин 0% MeOH, от 0% до 4,9% MeOH в 11,4 мин, 0,5 мин 4,9% MeOH, от 4,9% до 5,4% MeOH в 1,2 мин, от 5,4% до 7% MeOH в 1,9 мин, 6,8 мин 7% MeOH; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (833 мг) в виде коричневого твердого вещества. Rf=0,53 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,97 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 470,0/472,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метокси-3-пиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25 с применением 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 30, 200 мг, 0,425 ммоль), 2-метокси-3-пиридинилбороновой кислоты (84 мг, 0,552 ммоль) и 0,2 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 110°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 2 мин 0% MeOH, от 0% до 7% MeOH в 22,7 мин, 2,6 мин 7% MeOH; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: Diol, 250×30 мм, 5 мкм, 60 Å, Princeton; элюент: MeOH/ scCO_2 ; градиент: 1 мин 23% MeOH, от 23% до 28% MeOH в 6 мин, от 28% до 50% MeOH, в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (88 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,54 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,97 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 499,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,43 (с, 3H) 2,61 (с, 3H) 3,14 (с, 3H) 3,85 (с, 3H) 6,44 (с, 1H) 6,60 (с, 1H) 7,08 (дд, J=7,04, 5,08 Гц, 1H) 7,34 (с, 1H) 7,36-7,43 (м, 4H) 7,72 (дд, J=7,23, 1,76 Гц, 1H) 8,23 (дд, J=5,08, 1,95 Гц, 1H) 8,32 (с, 1H).

Пример 31. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. Метил 1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору пиррол-3-карбоновой кислоты (AstaTech, 5 г, 45,0 ммоль) в ДМСО

(75 мл) добавляют КОН (7,58 г, 135 ммоль) под Аг. Смесь перемешивают в течение 10 мин.

Добавляют MeI (8,44 мл, 135 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, гасят добавлением водной HCl (1N, 200 мл) и экстрагируют EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (5-15% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5,98 г) в виде бесцветного масла. Rf=0,70 (50% EtOAc/гексан); Rt: 0,65 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 140,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. Метил 5-бром-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 31, 5,98 г, 43,0 ммоль) в CHCl₃ (100 мл) добавляют NBS (8,03 г, 45,1 ммоль) при 0°C под Аг. Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 16 ч, гасят добавлением насыщенного раствора соли (100 мл) и экстрагируют ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (2,5-10% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (7,1 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,30 (10% EtOAc/гексан); Rt: 0,89 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 218,0/220,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. Метил 5-бром-2-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору метил 5-бром-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 2 примера 31, 7,1 г, 32,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют ДАЛ (2N в ТГФ/гептане/этилбензоле, 21,17 мл, 42,3 ммоль) при -78°C под Аг. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C. Добавляют 4-хлорбензальдегид (5,95 г, 42,3 ммоль) в ТГФ (50 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C, гасят добавлением насыщенного раствора соли (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (2,5-9% EtOAc/гексан) затем кристаллизуют полученный продукт в Et₂O/гексане (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (9,11 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,18 (10% EtOAc/гексан); Rt: 1,23 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 339,9/341,9 [M-17]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. Метил 5-бром-2-((4-хлорфенил) ((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино) метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору метил 5-бром-2-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 3 примера 31, 2 г, 5,58 ммоль) и триэтиламина (3,89 мл, 27,9 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляют Ms₂O (2,91 г, 16,73 ммоль) при -40°C под Аг. Смесь перемешивают в течение 1 ч при -40°C. Добавляют 3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (стадия 4 примера 3, 0,995 г, 6,13 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 1 ч, гасят добавлением насыщенного раствора соли (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1-4% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (812 мг, чистота 70%) в виде желтого твердого вещества. Rf=0,47 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,16 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 502,1/504,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он.

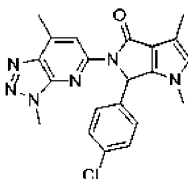
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 5-бром-2-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 4 примера 31, 812 мг, 1,615 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 16 ч при 120°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1-4,5% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (161 мг, чистота 92%) в виде коричневого твердого вещества. Rf=0,51 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,97 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 470,1/472,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 6. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он.

Смесь 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-она (стадия 5 примера 31, 160 мг, 0,340 ммоль), пинакола 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-бороновой кислоты (Aldrich, 143 мг, 0,680 ммоль), K₃PO₄ (289 мг, 1,360 ммоль) и комплекса PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (55,5 мг, 0,068 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл) перемешивают в течение 3 ч при 100°C, концентрируют, разбавляют насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (0,5-5,5% MeOH/ДХМ). Полученный продукт затем очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: Diol, 250×30 мм, 5 мкм, 60 Å, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 25% MeOH, от 25% до 30% MeOH в 6 мин, от 30% до 50% MeOH, в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (51 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,45 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,90 мин (ЖХ-МС 1);

МС m/z : 474,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 2,27-2,40 (м, 2H) 2,42 (с, 3H) 2,60 (с, 3H) 3,35 (с, 3H) 3,70-3,83 (м, 2H) 4,15-4,21 (м, 2H) 5,92 (с, 1H) 6,40 (с, 1H) 6,54 (с, 1H) 7,33 (с, 1H) 7,37 (с, 4H) 8,31 (д, $J=0,78$ Гц, 1H).

Пример 32. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1,3-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он



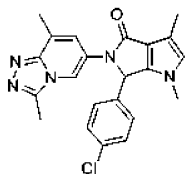
Стадия 1. Этил 2-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино) метил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1 с применением этил 2-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 5 примера 28, 500 мг, 1,625 ммоль), гасят реакционную смесь насыщенным раствором соли и экстрагируют EtOAc. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (15-35% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (340 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,43$ (50% EtOAc/гексан); R_t : 1,33 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 453,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1,3-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением этил 2-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 32, 100 мг, 0,221 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 20 ч при 120°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (40-60% EtOAc/гексан) затем растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (53 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,36$ (50% EtOAc/гексан); R_t : 1,19 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 407,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 2,15 (д, $J=0,78$ Гц, 3H) 2,63 (д, $J=0,78$ Гц, 3H) 3,24 (с, 3H) 4,08 (с, 3H) 6,63 (с, 1H) 6,67 (д, $J=0,78$ Гц, 1H) 7,31-7,37 (м, 2H) 7,37-7,43 (м, 2H) 8,28 (д, $J=0,78$ Гц, 1H).

Пример 33. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-1,3-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. Этил 2-((4-хлорфенил) ((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)амино)метил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

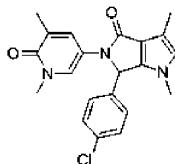
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1 с применением этил 2-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 5 примера 28, 500 мг, 1,625 ммоль) и 3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-амина (стадия 4 примера 3, 290 мг, 1,787 ммоль), гасят реакционную смесь насыщенным раствором соли и экстрагируют EtOAc. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1-4% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (405 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,41$ (10% MeOH/ДХМ); R_t : 1,16 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 452,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-1,3-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением этил 2-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)амино)метил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 33, 200 мг, 0,443 ммоль), перемешивают реакционную смесь в течение 20 ч при 120°C, и гасят реакционную смесь водой. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% NH₃/ДХМ/1-3% MeOH). Полученный продукт затем очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: Reprosil 100 NH₂, 250×30 мм, 5 мкм, 100 Å, Dr Maisch; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 14% MeOH, от 14% до 19% MeOH в 6 мин, от 19% до 50% MeOH, в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,44$ (10% MeOH/ДХМ); R_t : 0,92 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 406,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 2,14 (с, 3H) 2,41 (с,

3H) 2,59 (с, 3H) 3,25 (с, 3H) 6,44 (с, 1H) 6,66 (с, 1H) 7,28-7,39 (м, 5H) 8,32 (д, J=0,78 Гц, 1H).

Пример 34. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,3-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. 1,3-Диметил-5-нитропиридин-2(1H)-он.

К перемешиваемой суспензии 3-метил-5-нитропиридин-2-ола (Sigma-Aldrich, 15 г, 97 ммоль) и K_2CO_3 (26,9 г, 195 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляют MeI (9,13 мл, 146 ммоль) при 0°C под Ar. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. при КТ и фильтруют. Фильтрат концентрируют, сушат, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат Na_2SO_4 и выпаривают с получением указанного в заголовке продукта (16,4 г) в виде желтого твердого вещества. Rt: 0,59 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС: 169,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-Амино-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он.

Смесь 1,3-диметил-5-нитропиридин-2(1H)-он (стадия 1 примера 34, 16,4 г, 98 ммоль), Pd/C 10% (2,0 г), ТГФ (200 мл) и MeOH (200 мл) перемешивают в течение 3 ч. при КТ в атмосфере водорода (0,1 бар). Реакционную смесь фильтруют над целитом и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% NH_3 /ДХМ/1% MeOH) с получением указанного в заголовке продукта (10,3 г) в виде зеленого масла.

Зеленое масло растирают в диэтиловом эфире с получением порошка. Rf=0,35 (1% MeOH/ДХМ); Rt: 0,21 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС: 139,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

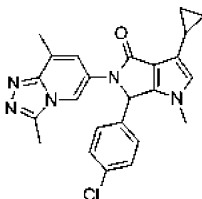
Стадия 3. Этил 2-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1, с применением этил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 5 примера 28, 500 мг, 1,625 ммоль) и 5-амино-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (стадия 2 примера 34, 247 мг, 1,787 ммоль), гасят реакционную смесь насыщенным раствором соли и экстрагируют EtOAc. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (0-1% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (517 мг, чистота 90%) в виде коричневого твердого вещества. Rf=0,17 (EtOAc); Rt: 1,17 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 428,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,3-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1, с применением этил 2-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 3 примера 34, 250 мг, 0,584 ммоль), перемешивают реакционную смесь в течение 2 ч при 120°C, и гасят реакционную смесь водой. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (2-4% MeOH/ДХМ). Полученный продукт растирают в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (79 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,40 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,93 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 382,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,90 (с, 3H) 2,10 (с, 3H) 3,21 (с, 3H) 3,33 (с, 3H) 6,05 (с, 1H) 6,61 (с, 1H) 7,23 (д, J=8,60 Гц, 2H) 7,32 (д, J=1,56 Гц, 1H) 7,38 (д, J=8,21 Гц, 2H) 7,58 (д, J=2,74 Гц, 1H).

Пример 35. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. Этил 4-циклопропил-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 1 примера 2, с применением этил 4-циклопропил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 6 примера 1, 500 мг, 2,79 ммоль) и MeI (0,209 мл, 3,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (5-15% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (475 мг) в виде бесцветного масла. Rf=0,78 (10% EtOAc/гексан); Rt: 1,01 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 194,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. Этил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-4-циклопропил-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 8 примера 1, с применением этил 4-циклопропил-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 35, 475 мг, 2,458 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (2,5-15% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (535 мг) в виде бесцветного масла. Rf=0,15 (10% EtOAc/гексан); Rt: 1,28 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 316,1 [M-17]⁺ (ЖХ-МС 1).

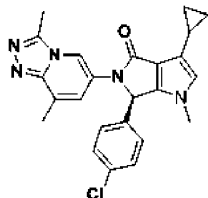
Стадия 3. Этил 2-((4-хлорфенил) ((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-4-циклопропил-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1, с применением этил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-4-циклопропил-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 2 примера 35, 265 мг, 0,794 ммоль) и 3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (стадия 4 примера 3, 142 мг, 0,873 ммоль). Реакционную смесь гасят насыщенным раствором соли и экстрагируют EtOAc. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1-3,5 MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (294 мг) в виде желтого твердого вещества. Rf=0,61 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,20 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 478,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1, с применением этил 2-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-4-циклопропил-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 3 примера 35, 290 мг, 0,607 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 20 ч при 120°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1-4,5% MeOH/ДХМ). Полученный продукт растирают в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (107 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,47 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,01 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 432,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,75-0,93 (м, 4H) 1,73-1,83 (м, 1H) 2,41 (с, 3H) 2,59 (с, 3H) 3,23 (с, 3H) 6,43 (с, 1H) 6,72 (с, 1H) 7,27-7,40 (м, 5H) 8,31 (с, 1H).

Пример 36. (R)-6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он

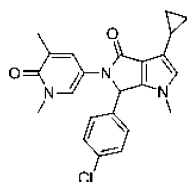


Указанное в заголовке соединение (39 мг, выход 42%) получают энантиомерно чистым (>99% эи) после хиральной препаративной хроматографии (система: Gilson PLC 2020; колонка: Chiralcel OD-H 5 мкм, 20×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 60:20:20; поток: 10 мл/мин; определение УФ: 210 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-она (стадия 4 примера 35).

(R)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он Rt: 6,39 мин (система: Agilent ЖХВД; колонка: Chiralcel OD-H 5 мкм, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 60:20:20 (изократная); поток: 1 мл/мин; определение УФ: 210 нм).

(S)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он. Rt: 4,52 мин (система: Agilent ЖХВД; колонка: Chiralcel OD-H 5 мкм, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 60:20:20 (изократная); поток: 1 мл/мин; определение УФ: 210 нм).

Пример 37. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он



Стадия 1. Этил 2-((4-хлорфенил) ((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-4-циклопропил-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

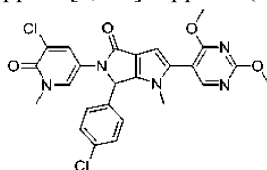
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1, с применением этил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-4-циклопропил-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 2 примера 35, 265 мг, 0,794 ммоль) и 5-амино-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-

она (стадия 2 примера 34, 121 мг, 0,873 ммоль). Реакционную смесь гасят насыщенным раствором соли и экстрагируют EtOAc. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1-2,5 MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (189 мг, чистота 85%) в виде коричневого твердого вещества. Rf=0,37 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,22 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 454,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1, с применением этил 2-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-4-циклопропил-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 37, 189 мг, 0,416 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 2 ч. при 120°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1-3,5% MeOH/ДХМ). Полученный продукт растирают в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (84 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,62 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,01 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 408,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,71-0,90 (м, 4H) 1,69-1,81 (м, 1H) 1,90 (с, 3H) 3,19 (с, 3H) 3,33 (с, 3H) 6,04 (с, 1H) 6,68 (с, 1H) 7,21 (д, J=8,21 Гц, 2H) 7,29-7,33 (м, 1H) 7,38 (д, J=8,21 Гц, 2H) 7,58 (д, J=1,95 Гц, 1H).

Пример 38. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. 3-Хлор-1-метил-5-нитропиридин-2(1H)-он.

К перемешиваемой суспензии 3-хлор-2-гидрокси-5-нитропиридина (10 г, 57,3 ммоль) и K₂CO₃ (15,84 г, 115 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляют MeI (5,37 мл, 86 ммоль) при 0°C под Ar. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, концентрируют, разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывают водой (100 мл), сушат Na₂SO₄ и выпаривают с получением указанного в заголовке продукта (10,38 г) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,22 (д, J=3,2 Гц, 1H) 8,44 (д, J=2,8 Гц, 1H) 3, 61 (с, 3H).

Стадия 2. 5-Амино-3-хлор-1-метилпиридин-2(1H)-он.

К перемешиваемому раствору 3-хлор-1-метил-5-нитропиридин-2(1H)-она (стадия 1 примера 38, 10,38 г, 55,0 ммоль), EtOH (200 мл) и хлорида аммония (79 мл, 550 ммоль) добавляют железо (9,22 г, 165 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 85°C, фильтруют через слой целлита и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (2-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке продукта (6,77 г) в виде черного твердого вещества. Rf=0,28 (10% MeOH/ДХМ); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,36 (д, J=2,7 Гц, 1H) 6,89 (д, J=2,8 Гц, 1H) 4,41 (шс, 2H) 3,38 (с, 3H).

Стадия 3. Метил 5-бром-2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлорфенил)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору метил 5-бром-2-((4-хлорфенил)(гидрокс)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 3 примера 31, 5 г, 13,94 ммоль) и триэтиламина (9,72 мл, 69,7 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляют Ms₂O (4,86 г, 27,9 ммоль) при -40°C под Ar. Смесь перемешивают в течение 15 мин при -40°C. Добавляют 5-амино-3-хлор-1-метилпиридин-2(1H)-он (стадия 2 примера 38, 2,87 г, 18,13 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 3 дней, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (50% EtOAc/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (4,29 г) в виде беловатого твердого вещества. Rf=0,39 (50% EtOAc/ДХМ); Rt: 1,21 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 498,0/500,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. 5-Бром-2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлорфенил)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоновая кислота.

Смесь метил 5-бром-2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлорфенил)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 3 примера 38, 4,29 г, 8,59 ммоль) и NaOH (2N, 40 мл, 80 ммоль) в ТГФ (40 мл) и MeOH (40 мл) перемешивают в течение 1,5 ч при 70°C. ТГФ и MeOH выпаривают. Полученную водную смесь подкисляют водной 2N HCl до pH 5 и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток растирают в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,02 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 484,0/486,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

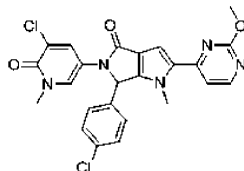
Стадия 5. 2-Бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 5 примера 2 с применением 5-бром-2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлорфенил)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 4 примера 38, 4,1 г, 8,03 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч при КТ. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (5% MeOH/ДХМ), затем растирают полученный продукт в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (3,6 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rf: 0,24 (5% MeOH/ДХМ). Rt: 1,02 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 466,0/468,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 6. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25, с применением 2-бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 5 примера 38, 150 мг, 0,321 ммоль) и (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (Frontier Scientific, 118 мг, 0,642 ммоль). ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ) с получением желтой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: CN-diol, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 14% MeOH, от 14% до 19% MeOH в 6 мин, от 19% до 50% MeOH, в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (31 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,30 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 1,01 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 526,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,09 (с, 3H) 3,42 (с, 3H) 3,91 (с, 3H) 3,88 (с, 3H) 6,24 (с, 1H) 6,39 (с, 1H) 7,31 (м, J=8,60 Гц, 2H) 7,41 (м, J=8,60 Гц, 2H) 7,77-7,88 (м, 2H) 8,20-8,34 (м, 1H).

Пример 39. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксипиримидин-4-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



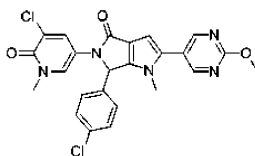
Стадия 1. 2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 25 с применением 4-бром-2-метоксипиридина (ABCR, 1,03 г, 5,45 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 18 ч при 120°C. Указанное в заголовке соединение (2,2 г, чистота ≤ 20%) не может быть охарактеризовано из-за низкой чистоты.

Стадия 2. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксипиримидин-4-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25 с применением 2-бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он (стадия 5 примера 38, 200 мг, 0,428 ммоль) и 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (стадия 1 примера 39, 1011 мг, 0,856 ммоль). ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации остаток очищают хроматографией (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ) с получением желтой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (силикагель; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: от 25% до 30% MeOH в 11 мин; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (15 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,32 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,99 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 496,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,36 (с, 3H) 3,65 (с, 3H) 3,79 (с, 3H) 6,27 (с, 1H) 7,25 (д, J=8,60 Гц, 2H) 7,30-7,38 (м, 3H) 7,45 (д, J=5,08 Гц, 1H) 7,78 (д, J=1,96 Гц, 2H) 8,43 (д, J=5,47 Гц, 1H).

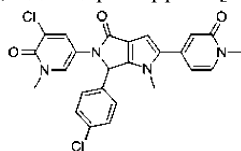
Пример 40. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на

стадии 4 примера 25 с применением 2-бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 5 примера 38, 150 мг, 0,321 ммоль) и (2-метоксиимидазин-5-ил)бороновой кислоты (Frontier Scientific, 99 мг, 0,642 ммоль). ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ) с получением желтой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (силикагель; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 20 мин 12% MeOH; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (47 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,32 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,94 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 496,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,32 (с, 3H) 3,42 (с, 3H) 3,93 (с, 3H) 6,27 (с, 1H) 6,61 (с, 1H) 7,25-7,37 (м, 2H) 7,37-7,46 (м, 2H) 7,85 (с, 2H) 8,73 (с, 2H).

Пример 41. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



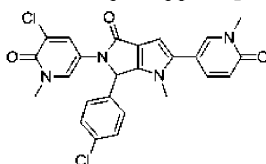
Стадия 1. 1-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 25 с применением 4-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она (ABCR, 1,11 г, 5,90 ммоль). Указанное в заголовке соединение (2,9 г, чистота 40%) применяют без дальнейшей очистки. Rt: 0,29 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 154,1 [M+H]⁺ (бороновая кислота) (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25 с применением 2-бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он (стадия 5 примера 38, 150 мг, 0,321 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (стадия 1 примера 41, 377 мг, 0,642 ммоль). ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ) с получением бежевой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП, 250×30 мм, 5 мкм, 60 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 20% MeOH, от 20% до 25% MeOH в 6 мин, от 25% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (58 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,22 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,79 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 495,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,33-3,46 (м, 9H) 6,26 (с, 1H) 6,37 (д, J=7,23, 2,15 Гц, 1H) 6,43 (д, J=1,56 Гц, 1H) 6,72 (с, 1H) 7,31 (м, J=8,60 Гц, 2H) 7,40 (м, J=8,21 Гц, 2H) 7,68 (д, J=7,04 Гц, 1H) 7,83 (с, 2H).

Пример 42. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. 1-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он.

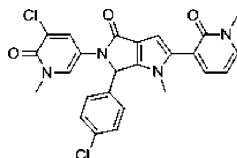
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 25 с применением 5-бром-1-метилпиридин-2(1H)-он (ABCR, 1,05 г, 5,58 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 30 мин при 110°C. Указанное в заголовке соединение (2,75 г, чистота 30%) применяют без дальнейшей очистки. Rt: 0,83 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 236,2 [M+H]⁺ (бороновая кислота) (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25 с применением 2-бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 5 примера 38, 150 мг, 0,321 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 1 примера 42, 377 мг, 0,642 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин при 110°C. ДХМ применя-

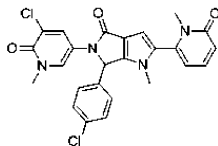
ют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации, остаток очищают хроматографией (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ) с получением бежевой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП, 250×30 мм, 5 мкм, 60 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 20% MeOH, от 20% до 25% MeOH в 6 мин, от 25% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (14 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,24 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,79 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 495,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,25 (с, 3H) 3,42 (с, 6H) 6,23 (с, 1H) 6,30-6,45 (м, 2H) 7,30 (м, J=8,60 Гц, 2H) 7,41 (м, J=8,60 Гц, 2H) 7,52 (дд, J=9,38, 2,74 Гц, 1H) 7,78-7,91 (м, 3H).

Пример 43. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25 с применением 2-бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 5 примера 38, 150 мг, 0,321 ммоль) и 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 2 примера 25, 377 мг, 0,642 ммоль). ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации, остаток очищают хроматографией (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ) с получением бежевой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП, 250×30 мм, 5 мкм, 60 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 19% MeOH, от 19% до 24% MeOH в 6 мин, от 24% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (83 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,31 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,85 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 495,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,14 (с, 3H) 3,45 (с, 3H) 3,42 (с, 3H) 6,17-6,36 (м, 3H) 7,30 (м, J=8,60 Гц, 2H) 7,40 (м, J=8,60 Гц, 2H) 7,50 (дд, J=6,84, 2,15 Гц, 1H) 7,73-7,90 (м, 3H).

Пример 44. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. 6-Бром-1-метилпиридин-2(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 1 примера 43 с применением 6-бром-2-гидроксипиридина (Combi-Blocks, 10 г, 57,5 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (40-60% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,2 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,37 (50% EtOAc/гексан); Rt: 0,55 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 188,0/190,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 1-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он.

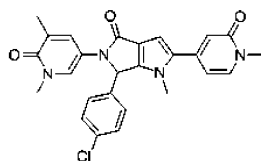
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 25 с применением 6-бром-1-метилпиридин-2(1H)-он (стадия 1 примера 44, 1 г, 5,32 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 3 ч при 110°C. Указанное в заголовке соединение (2,6 г, чистота 40%) применяют без дальнейшей очистки. Rt: 0,37 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 154,1 [M+H]⁺ (бороновая кислота) (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25 с применением 2-бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 5 примера 38, 150 мг, 0,321 ммоль) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 2 примера 44, 377 мг, 0,642 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин при 110°C. ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ) с получением бежевой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП, 250×30 мм, 6 мкм, 60 А, Princeton;

элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 18% MeOH, от 18% до 23% MeOH в 6 мин, от 23% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (29 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,24 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,81 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 495,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,14 (с, 3H) 3,12 (с, 3H) 3,42 (с, 3H) 6,15-6,35 (м, 2H) 6,48 (д, J=8,99 Гц, 1H) 6,61 (с, 1H) 7,31 (д, J=8,60 Гц, 2H) 7,36-7,49 (м, 3H) 7,82 (с, 2H).

Пример 45. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. Метил 5-бром-2-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору метил 5-бром-2-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 3 примера 31, 3 г, 8,37 ммоль) и триэтиламина (5,83 мл, 41,8 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляют Ms₂O (2,91 г, 16,73 ммоль) при -40°C под Ag. Смесь перемешивают в течение 15 мин при -40°C. Добавляют 5-амино-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (стадия 2 примера 34, 1,5 г, 10,88 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ в течение более 14 ч, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (5% MeOH/ДХМ) затем растирают полученный продукт в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г) в виде бежевого твердого вещества. R_f=0,41 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 1,18 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 478,0/480,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-Бром-2-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоновая кислота.

Смесь метил 5-бром-2-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 45, 2,2 г, 4,6 ммоль) и NaOH (2N, 20,7 мл, 41,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) и MeOH (10 мл) перемешивают в течение 1,5 ч при 70°C и концентрируют. Водный остаток подкисляют водной 2N HCl до pH 5 и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (1,22 г, чистота 90%) в виде желтой пены. Rt: 1,00 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 464,0/466,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

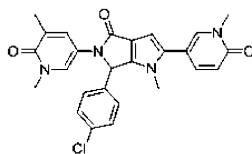
Стадия 3. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

1-Хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (0,72 мл, 5,42 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии 5-бром-2-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 2 примера 45, 2 г, 3,87 ммоль) в ДХМ (24 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ, разбавляют ДХМ/насыщенным водным раствором NaHCO₃ и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (5% MeOH/ДХМ) затем растирают полученный продукт в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (1,22 г) в виде бесцветного твердого вещества. R_f: 0,22 (5% MeOH/ДХМ). Rt: 0,98 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 446,0/448,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

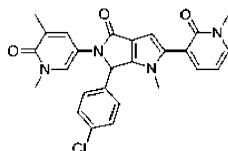
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25 с применением 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 3 примера 45, 150 мг, 0,336 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 1 примера 41, 395 мг, 0,672 ммоль). ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ) с получением бежевой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП, 250×30 мм, 6 мкм, 60 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 16% MeOH, от 16% до 21% MeOH в 6 мин, от 21% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (76 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,20 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,76 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 475,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,90 (с, 3H) 3,31-3,42 (м, 9H) 6,22 (с, 1H) 6,32-6,46 (м, 2H) 6,71 (с, 1H) 7,19-7,35 (м, 3H) 7,35-7,44 (м, 2H) 7,60 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,68 (д, J=7,43 Гц, 1H).

Пример 46. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он



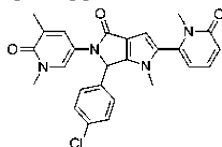
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25 с применением 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-она (стадия 3 примера 45, 150 мг, 0,336 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 1 примера 42, 158 мг, 0,672 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин при 110°C. ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ) с получением бежевой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП, 250×30 мм, 5 мкм, 60 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 10% MeOH, от 10% до 15% MeOH в 6 мин, от 15% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (27 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,17 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,76 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 475,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,90 (с, 3H) 3,24 (с, 3H) 3,33 (с, 3H) 3,42 (с, 3H) 6,18 (с, 1H) 6,30-6,45 (м, 2H) 7,21-7,46 (м, 5H) 7,46-7,57 (м, 1H) 7,60 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,85 (д, J=2,35 Гц, 1H).

Пример 47. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25 с применением 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-она (стадия 3 примера 45, 150 мг, 0,336 ммоль) и 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 2 примера 43, 395 мг, 0,672 ммоль). ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ) с получением бежевой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП, 250×30 мм, 5 мкм, 60 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 19% MeOH, от 19% до 24% MeOH в 6 мин, от 24% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (90 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,23 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,81 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 475,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,90 (с, 3H) 3,13 (с, 3H) 3,33 (с, 3H) 3,45 (с, 3H) 6,18 (с, 1H) 6,22-6,33 (м, 2H) 7,22-7,44 (м, 5H) 7,49 (дд, J=6,84, 2,15 Гц, 1H) 7,60 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,78 (дд, J=6,84, 2,15 Гц, 1H).

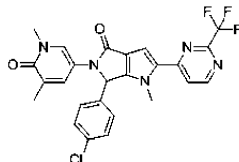
Пример 48. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25 с применением 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-она (стадия 3 примера 45, 150 мг, 0,336 ммоль) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 2 примера 44, 395 мг, 0,672 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 20 мин при 110°C. ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации, остаток очищают хроматографией (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ) с получением бежевой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП,

250×30 мм, 5 мкм, 60 Å, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 14% MeOH, от 14% до 19% MeOH в 6 мин, от 19% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (41 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,21 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,77 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 475,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,90 (с, 3H) 3,14 (с, 3H) 3,11 (с, 3H) 3,34 (с, 3H) 6,20 (с, 1H) 6,28 (д, J=6,65 Гц, 1H) 6,48 (д, J=8,60 Гц, 1H) 6,58 (с, 1H) 7,21-7,35 (м, 3H) 7,35-7,48 (м, 3H) 7,58 (с, 1H).

Пример 49. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(2-(трифтомметил)пиримидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифтомметил)пиримидин.

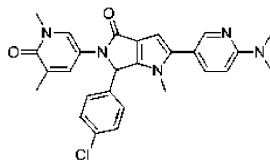
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 25 с применением 4-хлор-2-(трифтомметил)пиримидина (Fluorochem, 1,1 г, 6,03 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 3 ч при 110°C. Указанное в заголовке соединение (3 г, чистота 30%) применяют без дальнейшей очистки и оно не может быть охарактеризовано из-за низкого уровня чистоты.

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(2-(трифтомметил)пиримидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25 с применением 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 3 примера 45, 300 мг, 0,672 ммоль), 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2(1H)-она, 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифтомметил)пиримидина (стадия 1 примера 49, 1277 мг, 1,343 ммоль) и 0,15 экв. комплекса дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) и дихлорметана.

Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 100°C. ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% MeOH/ДХМ) затем preparative ЖХВД (Gilson gx-281. Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мм. Поток: 30 мл/мин. Градиент: от 20% до 50% В в 30 мин; А = 0,1% ТФК в H₂O, В = CH₃CN. Определение: УФ). Полученный продукт растирают в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (91 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,11 (1% MeOH/ДХМ); Rt: 1,10 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 514,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,92 (с, 3H) 3,35 (с, 3H) 3,71 (с, 3H) 6,33 (с, 1H) 7,30 (д, J=8,21 Гц, 2H) 7,35 (с, 1H) 7,41 (д, J=8,21 Гц, 2H) 7,55 (с, 1H) 7,64 (д, J=2,74 Гц, 1H) 8,16 (д, J=5,47 Гц, 1H) 8,92 (д, J=5,47 Гц, 1H).

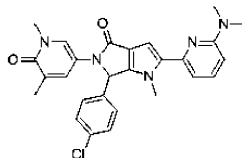
Пример 50. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-(диметиламино)пиримидин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Трикалийфосфат (190 мг, 0,895 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 3 примера 45, 100 мг, 0,224 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (2 мл) при КТ, под Ar. Добавляют комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном (27,4 мг, 0,034 ммоль) и (6-(диметиламино)пиримидин-3-ил)бороновую кислоту (Combi-Blocks, 149 мг, 0,895 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при облучении МВ в течение 1 ч при 100°C, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% MeOH/ДХМ) с получением желтого масла. Это масло затем очищают препаративной ЖХВД (Gilson gx-281. Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мм. Поток: 30 мл/мин. Градиент: от 20% до 50% В в 30 мин; А = 0,1% ТФК в H₂O, В = CH₃CN. Определение: УФ). Полученный продукт растирают в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (20 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,25 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,84 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 488,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,92 (с, 3H) 3,03 (с, 6H) 3,25 (с, 3H) 3,35 (с, 3H) 6,19 (с, 1H) 6,34 (с, 1H) 6,66 (д, J=8,60 Гц, 1H) 7,28-7,43 (м, 5H) 7,56-7,63 (м, 2H) 8,15 (д, J=2,35 Гц, 1H).

Пример 51. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-(диметиламино)

пиридин-2-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. 6-Бром-N,N-диметилпиридин-2-амин.

Раствор 2,6-дибромпиридина (3 г, 12,66 ммоль) и диметиламина (5,6 М в MeOH, 50 мл, 280 ммоль) в ДМФ (40 мл) перемешивают в течение 3 ч при 120°C в сосуде под давлением. Реакционную смесь разделяют между водой и этилацетатом. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (10% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,58 г, чистота 85%). Rf=0,60 (20% EtOAc/гексан); Rt: 1,07 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 201,1/203,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

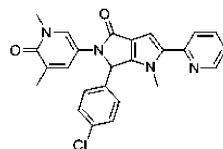
Стадия 2. N,N-Диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 25 с применением 6-бром-N,N-диметилпиридин-2-амин (стадия 1 примера 51, 1,58 г, 7,86 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 3 ч при 110°C. Указанное в заголовке соединение (4 г, чистота 25%) не может быть охарактеризовано из-за низкого уровня чистоты и его применяют без дальнейшей очистки.

Стадия 3. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 50 с применением N,N-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (стадия 2 примера 51). Rf=0,25 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 1,15 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 488,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 1,94 (шс, 3H) 3,01 (шс, 6H) 3,38 (шс, 3H) 3,67 (шс, 3H) 6,27 (шс, 1H) 6,52 (д, J=8,28 Гц, 1H) 6,85 (с, 1H) 6,99 (д, J=7,15 Гц, 1H) 7,33 (д, J=7,65 Гц, 2H) 7,38 (шс, 1H) 7,43 (д, J=7,53 Гц, 2H) 7,54 (т, J=7,72 Гц, 1H) 7,66 (шс, 1H).

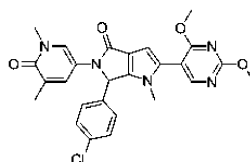
Пример 52. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-(пиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



В герметично закрытую пробирку добавляют 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он (стадия 3 примера 45, 100 мг, 0,224 ммоль), ДМА (3 мл) и CsF (68,0 мг, 0,448 ммоль). Смесь дегазируют аргоном в течение 15 мин при 65°C. Добавляют 2-(трибутилстаннил)пиридин (Sigma-Aldrich, 0,224 мл, 0,560 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (17,2 мг, 0,034 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при 100°C, разбавляют насыщенным раствором соли и экстрагируют ДХМ.

Объединенные органические слои промывают водой, сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% MeOH/ДХМ) с получением черного масла. Это масло затем очищают препаративной ЖХВД (Gilson gx-281. Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мм. Поток: 30 мл/мин. Градиент: от 20% до 50% В в 30 мин; А = 0,1% ТФК в H₂O, В = CH₃CN. Определение: УФ). Полученный продукт растирают в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (18 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,29 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,98 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 445,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 1,95 (с, 3H) 3,38 (с, 3H) 3,63 (с, 3H) 6,29 (с, 1H) 6,97 (с, 1H) 7,28 (т, J=5,90 Гц, 1H) 7,32 (д, J=7,91 Гц, 2H) 7,38 (шс, 1H) 7,44 (д, J=8,03 Гц, 2H) 7,66 (шс, 1H) 7,78-7,82 (м, 1H) 7,84 (д, J=7,53 Гц, 1H) 8,57 (д, J=3,51 Гц, 1H).

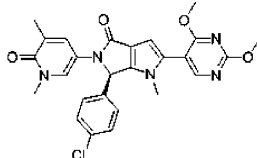
Пример 53. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-лиметоксиимидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 50 с применением 2,4-диметоксиимидин-5-илбороновой кислоты (Frontier Scientific, 2,5 экв.). Rf=0,31 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,94 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 506,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400

МГц, ДМСО- d_6) δ 1,91 (с, 3H) 3,10 (с, 3H) 3,35 (с, 3H) 3,89 (с, 3H) 3,92 (с, 3H) 6,20 (с, 1H) 6,38 (с, 1H) 7,29 (д, $J=8,21$ Гц, 2H) 7,33 (д, $J=1,56$ Гц, 1H) 7,41 (д, $J=8,60$ Гц, 2H) 7,60 (д, $J=2,74$ Гц, 1H) 8,29 (с, 1H).

Пример 54. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он

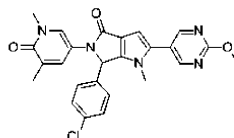


Указанное в заголовке соединение (25 мг, выход 29,4%) получают энантиомерно чистым (>99% эи) после хиральной препаративной СЖХ (система: Gilson Thar СЖХ 200; колонка: Chiralpak AD-H, 30×250 мм; подвижная фаза: $scCO_2$ /MeOH 50:50; поток: 100 мл/мин; определение УФ: 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-она (пример 53).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он. Rt: 4,78 мин (система: Berger СЖХ; колонка: Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: $scCO_2$ /MeOH 50:50; поток: 3 мл/мин; определение УФ: 215 нм).

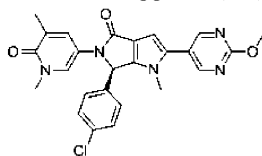
(S)-6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он. Rt: 2,35 мин (система: Berger СЖХ; колонка: Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: $scCO_2$ /MeOH 50:50; поток: 3 мл/мин; определение УФ: 215 нм).

Пример 55. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксиимидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 50 с применением (2-метоксиимидин-5-ил)бороновой кислоты (Frontier Scientific, 138 мг, 0,895 ммоль, 2 экв.). Неочищенный продукт очищают хроматографией (1% MeOH/ДХМ) затем растирают полученный продукт в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (35 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,25$ (1% MeOH/ДХМ); Rt: 0,86 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 476,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,92 (с, 3H) 3,33 (с, 3H) 3,35 (с, 3H) 3,94 (с, 3H) 6,24 (с, 1H) 6,60 (с, 1H) 7,29-7,45 (м, 5H) 7,62 (д, $J=1,96$ Гц, 1H) 8,74 (с, 2H).

Пример 56. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксиимидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он

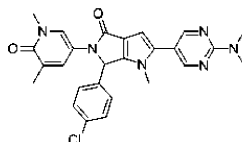


Указанное в заголовке соединение (65 мг, выход 43,3%) получают энантиомерно чистым (>99% эи) после хиральной препаративной СЖХ (система: мг II препаративная СЖХ; колонка: ChiralPak AS-H, 30×250 мм; подвижная фаза: $scCO_2$ /ИПС 60:40; поток: 40 мл/мин; определение УФ: 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксиимидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-она (пример 55).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксиимидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он. Rt: 9,95 мин (система: Thar СЖХ; колонка: ChiralPak AS-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: $scCO_2$ /ИПС (0,05% ДЭА); градиент: 5-40% ИПС (0,05% ДЭА); поток: 2,4 мл/мин; определение УФ: 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксиимидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он. Rt: 8,92 мин (система: Thar СЖХ; колонка: ChiralPak AS-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: $scCO_2$ /ИПС (0,05% ДЭА); градиент: 5-40% ИПС (0,05% ДЭА); поток: 2,4 мл/мин; определение УФ: 220 нм).

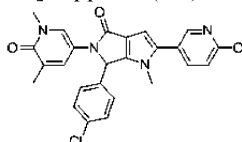
Пример 57. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-(диметиламино)имидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он



Стадия 8. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

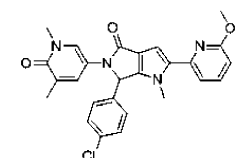
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 50 с применением N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (Sigma-Aldrich, 223 мг, 0,895 ммоль, 2 экв.). Неочищенный продукт очищают хроматографией (1% MeOH/ДХМ) затем растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (71 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,27 (1% MeOH/ДХМ); Rt: 0,97 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 489,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,92 (с, 3H) 3,14 (с, 6H) 3,27 (с, 3H) 3,35 (с, 3H) 6,20 (с, 1H) 6,44 (с, 1H) 7,28-7,37 (м, 3H) 7,38 - 7,44 (м, 2H) 7,61 (д, J=2,35 Гц, 1H) 8,45 (с, 2H).

Пример 58. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



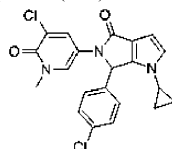
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 50 с применением (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (Sigma-Aldrich, 137 мг, 0,895 ммоль, 2 экв.). Неочищенный продукт очищают хроматографией (1% MeOH/ДХМ) затем растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (12 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,28 (1% MeOH/ДХМ); Rt: 0,98 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 475,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,92 (с, 3H) 3,28 (с, 3H) 3,35 (с, 3H) 3,87 (с, 3H) 6,22 (с, 1H) 6,47 (с, 1H) 6,87 (д, J=8,60 Гц, 1H) 7,28-7,45 (м, 5H) 7,62 (д, J=2,35 Гц, 1H) 7,82 (дд, J=8,60, 2,35 Гц, 1H) 8,27 (д, J=2,35 Гц, 1H).

Пример 59. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 50 с применением 2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (ABCR, 210 мг, 0,895 ммоль, 2 экв.). Неочищенный продукт очищают хроматографией (1% MeOH/ДХМ) затем растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (102 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,27 (1% MeOH/ДХМ); Rt: 1,08 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 475,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,92 (с, 3H) 3,35 (с, 3H) 3,67 (с, 3H) 3,81 (с, 3H) 6,26 (с, 1H) 6,67 (д, J=8,21 Гц, 1H) 6,95 (с, 1H) 7,28-7,45 (м, 6H) 7,62 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,71 (т, J=7,82 Гц, 1H).

Ссылочный пример 60. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1: Метил 1-циклопропил-1H-пиррол-3-карбоксилат Смесь метил 1H-пиррол-3-карбоксилата (5 г, 40 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (6,86 г, 80 ммоль), ацетата меди (II) (8,71 г, 48 ммоль), 2,2'-бипиридила (6,24 г, 40 ммоль) и карбоната натрия (8,47 г, 80 ммоль) перемешивают в течение 3 дней при 70°C. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют EtOAc/водой и фильтруют через целит. Фильтрат дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (20% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,26 г) в виде желтого масла. Rf=0,26 (20% EtOAc/гексан); Rt: 0,86 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 166,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. Метил 2-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-циклопропил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

ДАЛ (2М в ТГФ/гептане/этилбензоле, 18,97 мл, 34,2 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору метил 1-циклопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 60, 4,03 г, 24,40 ммоль) в ТГФ (80 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Добавляют раствор 4-хлорбензальдегида (3,77 г, 26,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C. Смесь нагревают до -50°C в течение более 2 ч, гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония и помещают в EtOAc/насыщенный раствор хлорида аммония. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (20% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,1 г) в виде желтого твердого вещества. $R_f=0,21$ (20% EtOAc/гексан); Rt: 1,19 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 2 8 8,1 $[\text{M}-17]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. Метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлорфенил)метил)-1-циклопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Метансульфоновый ангидрид (3,42 г, 19,62 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору метил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-циклопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 2 примера 60, 3 г, 9,81 ммоль) и триэтиламина (6,84 мл, 49,1 ммоль) в ДХМ (60 мл) при -40°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при -40°C. Добавляют 5-амино-3-хлор-1-метилпиридин-2(1Н)-он (стадия 2 примера 38, 2,02 г, 12,76 ммоль). Реакционную смесь нагревают от -40°C до КТ в течение более 18 ч. при перемешивании, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат Na_2SO_4 фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (2,5% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (3,04 г) в виде зеленой пены. $R_f=0,38$ (2,5% MeOH/ДХМ); Rt: 1,16 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

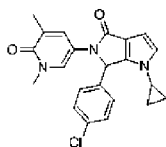
Стадия 4. 2-(((5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлорфенил)метил)-1-циклопропил-1Н-пиррол-3-карбоновая кислота.

Смесь метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлорфенил)метил)-1-циклопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 3 примера 60, 3,04 г, 6,81 ммоль) и водного NaOH (2N, 25 мл, 50 ммоль) в ТГФ (25 мл) и MeOH (25 мл) перемешивают в течение 2 ч при 70°C. ТГФ и MeOH выпаривают. Полученную водную фазу подкисляют 2N HCl до pH 5 и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (3 г, чистота 90%) в виде фиолетовой пены. Rt: 0,98 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 432,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он.

1-Хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (1,16 мл, 8,74 ммоль) добавляют к раствору 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлорфенил)метил)-1-циклопропил-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 4 примера 60, 3 г, 6,25 ммоль) в ДХМ (40 мл) при 5°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ, разбавляют ДХМ/насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (5% MeOH/ДХМ) с получением красной пены. Эту пену кипятят с обратным холодильником в Et₂O в течение 3 ч. Полученный осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (2,12 г) в виде беловатого твердого вещества. $R_f=0,32$ (5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,99 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 414,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,42-0,60 (м, 1H) 0,65-0,75 (м, 2H) 0,89-1,02 (м, 1H) 2,80-2,90 (м, 1H) 3,41 (с, 3H) 6,18-6,34 (м, 2H) 6,91 (д, J=3,13 Гц, 1H) 7,26 (м, J=8,60 Гц, 2H) 7,38 (м, J=8,60 Гц, 2H) 7,87 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,84 (д, J=2,35 Гц, 1H).

Ссылочный пример 61. 6-(4-Хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он



Стадия 1. Метил 2-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-циклопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 3 примера 60 с применением 5-амино-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (стадия 2 примера 34, 1,76 г, 12,76 ммоль, 1,3 экв.). Указанное в заголовке соединение (2,2 г) получают в виде коричневой пены. $R_f=0,29$ (2,5% MeOH/ДХМ); Rt: 1,13 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 426,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 2-((4-Хлорфенил) ((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-циклопропил-1Н-пиррол-3-карбоновая кислота.

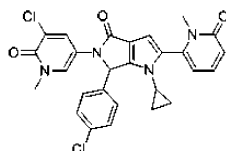
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 60 с применением метил 2-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-

ил)аминометил)-1-циклопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 61, 2,2 г, 5,17 ммоль). Указанное в заголовке соединение (2 г) получают в виде красной пены. Rt: 0,94 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 412,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. 6-(4-Хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 5 примера 60 с применением 2-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)аминометил)-1-циклопропил-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 2 примера 61, 2 г, 4,86 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 30 мин при КТ. Указанное в заголовке соединение (1,35 г) получают в виде беловатого твердого вещества. Rf=0,30 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,95 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 394,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,42-0,58 (м, 1H) 0,58-0,80 (м, 2H) 0,95-1,04 (м, 1H) 1,90 (с, 3H) 2,77-2,93 (м, 1H) 3,33 (с, 3H) 6,18 (с, 1H) 6,24 (д, J=2,74 Гц, 1H) 6,90 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,24 (д, J=8,60 Гц, 2H) 7,30-7,44 (м, 3H) 7,61 (д, J=2,74 Гц, 1H).

Пример 62. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



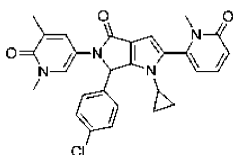
Стадия 1. 2-Бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

NBS (0,767 г, 4,31 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 5 примера 60, 1,7 г, 4,10 ммоль) в четыреххлористом углеороде (70 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 40 ч при КТ, концентрируют и разбавляют EtOAc/водой. Полученный осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (1,58 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,11 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 492/494 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25, с применением 2-бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 62, 150 мг, 0,304 ммоль) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она, 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 2 примера 44, 358 мг, 0,608 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин при 110°C. ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ) с получением бежевой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП, 250×30 мм, 6 мкм, 60 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 19% MeOH, от 19% до 24% MeOH в 6 мин, от 24% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (32 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,29 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,90 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 521,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,28-0,42 (м, 1H) 0,45-0,70 (м, 2H) 0,98-1,05 (м, 1H) 2,76-2,88 (м, 1H) 3,19 (с, 3H) 3,43 (с, 3H) 6,26-6,39 (м, 2H) 6,46 (дд, J=9,38, 1,17 Гц, 1H) 6,58 (с, 1H) 7,32 (д, J=8,60 Гц, 2H) 7,36-7,47 (м, 3H) 7,88 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,84 (д, J=2,74 Гц, 1H).

Пример 63. 6-(4-Хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил) 5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

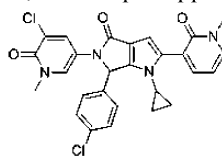
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 1 примера 62, с применением 6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 61, 1,1 г, 2,79 ммоль). Реакционную смесь концентрируют, разбавляют EtOAc/водой и дважды экстрагируют EtOAc.

Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением чистой партии (партии 1) указанного в заголовке соединения и не чистой партии. Последнюю очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП, 250×30 мм, 6 мкм, 60 А, Princeton; элюент: $\text{MeOH}/\text{scCO}_2$; градиент: 25 мин 5% MeOH ; поток: 100 мл/мин) с получением дополнительной чистой партии (партия 2) указанного в заголовке соединения. Две партии (1 и 2) объединяют с получением указанного в заголовке соединения (935 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,29$ (1% аммиак/5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); R_t : 1,07 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 472,1/474,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

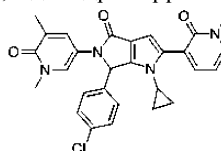
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25, с применением 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 63, 150 мг, 0,317 ммоль) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она, 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 2 примера 44, 373 мг, 0,635 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин при 110°C . ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH . После концентрации, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением бежевой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП, 250×30 мм, 6 мкм, 60 А, Princeton; элюент: $\text{MeOH}/\text{scCO}_2$; градиент: 1 мин 14% MeOH , от 14% до 19% MeOH в 6 мин, от 19% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH ; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (38 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,23$ (1% аммиак/5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); R_t : 0,82 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 501,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,26-0,40 (м, 1H) 0,43-0,68 (м, 2H) 0,97-1,11 (м, 1H) 1,91 (с, 3H) 2,75-2,87 (м, 1H) 3,19 (с, 3H) 3,34 (с, 3H) 6,25 (с, 1H) 6,31 (д, $J=6,65$ Гц, 1H) 6,46 (д, $J=8,99$ Гц, 1H) 6,56 (с, 1H) 7,29 (д, $J=8,60$ Гц, 2H) 7,33-7,47 (м, 4H) 7,61 (д, $J=2,74$ Гц, 1H).

Пример 64. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25, с применением 2-бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 62, 150 мг, 0,304 ммоль) и 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 2 примера 43, 358 мг, 0,608 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин при 110°C . ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH . После концентрации, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением бежевой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП, 250×30 мм, 6 мкм, 60 А, Princeton; элюент: $\text{MeOH}/\text{scCO}_2$; градиент: 1 мин 19% MeOH , от 19% до 24% MeOH в 6 мин, от 24% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH ; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (57 мг) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f=0,28$ (1% аммиак/5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); R_t : 0,90 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z : 521,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,13-0,32 (м, 1H) 0,42-0,57 (м, 1H) 0,57-0,74 (м, 1H) 0,94-1,07 (м, 1H) 2,86-2,98 (м, 1H) 3,42 (с, 3H) 3,44 (с, 3H) 6,14-6,39 (м, 3H) 7,30 (м, $J=8,60$ Гц, 2H) 7,40 (м, $J=8,21$ Гц, 2H) 7,49 (дд, $J=6,84$, 2,15 Гц, 1H) 7,75 (дд, $J=6,84$, 1,76 Гц, 1H) 7,86 (д, $J=2,74$ Гц, 1H) 7,92 (д, $J=2,74$ Гц, 1H).

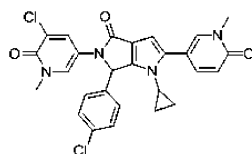
Пример 65. 6-(4-Хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25, с применением 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 63, 150 мг, 0,317 ммоль) и 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 2 примера

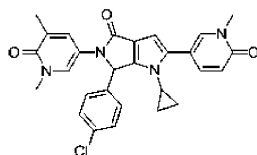
43, 373 мг, 0,635 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин при 110°C. ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ) с получением бежевой пены. Эту пену очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: ППМ, 250×30 мм, 6 мкм, 60 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 16% MeOH, от 16% до 21% MeOH в 6 мин, от 21% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (86 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,23 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,86 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 501,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 0,16-0,27 (м, 1H) 0,41-0,56 (м, 1H) 0,56-0,70 (м, 1H) 0,95-1,10 (м, 1H) 1,91 (с, 3H) 2,83-2,99 (м, 1H) 3,33 (с, 3H) 3,43 (с, 3H) 6,17-6,29 (м, 2H) 6,32 (с, 1H) 7,27 (д, J=8,60 Гц, 2H) 7,33-7,44 (м, 3H) 7,49 (дд, J=7,04, 1,96 Гц, 1H) 7,63 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,74 (дд, J=6,65, 1,96 Гц, 1H).

Пример 66. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



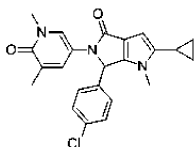
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25, с применением 2-бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 62, 150 мг, 0,304 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 1 примера 42, 477 мг, 0,608 ммоль). ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ). Полученный продукт растирают в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (59 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,24 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,84 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 521,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 0,24-0,39 (м, 1H) 0,69-0,79 (м, 2H) 1,08-1,19 (м, 1H) 2,95-3,05 (м, 1H) 3,41 (с, 6H) 6,29 (с, 1H) 6,32-6,42 (м, 2H) 7,29 (м, J=8,60 Гц, 2H) 7,39 (м, J=8,60 Гц, 2H) 7,63 (дд, J=9,38, 2,74 Гц, 1H) 7,81-7,95 (м, 3H).

Пример 67. 6-(4-Хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



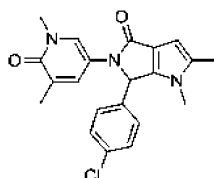
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 25, с применением 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 63, 150 мг, 0,317 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 1 примера 42, 497 мг, 0,635 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при 110°C. ДХМ применяют вместо EtOAc при обработке. Неочищенный продукт загружают в картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей) и элюируют MeOH. После концентрации, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ). Полученный продукт очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-этилпиридин, 250×30 мм, 5 мкм, 60 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 17% MeOH, от 17% до 22% MeOH в 6 мин, от 22% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (70 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,20 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,81 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 501,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 0,25-0,44 (м, 1H) 0,67-0,85 (м, 2H) 1,11-1,21 (м, 1H) 1,92 (с, 3H) 2,96-3,06 (м, 1H) 3,35 (с, 3H) 3,44 (с, 3H) 6,24 (с, 1H) 6,30-6,44 (м, 2H) 7,23-7,34 (м, 2H) 7,34-7,47 (м, 3H) 7,60-7,73 (м, 2H) 7,91 (д, J=2,73 Гц, 1H).

Пример 68. 6-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Ацетат палладия (II) (30,2 мг, 0,134 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 3 примера 45, 300 мг, 0,672 ммоль), циклопропилтрифторбората калия (183 мг, 1,679 ммоль), карбоната цезия (656 мг, 2,015 ммоль) и $n\text{BuPdAd}_2$ (72,2 мг, 0,201 ммоль) в толуоле (3 мл) и воде (0,3 мл) при 80°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при температуре кипения с обратным холодильником, помещают в ДХМ/воду и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением коричневого масла. Это масло далее очищают препаративной ЖХВД (Gilson gx-281. Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мм. Поток: 30 мл/мин. Градиент: от 20% до 50% В в 30 мин; А = 0,1% ТФК в H_2O , В = CH_3CN . Определение: УФ) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг). Rf: 0,20 (1% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); Rt: 1,00 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 408,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,46-0,55 (м, 1H) 0,56-0,66 (м, 1H) 0,77-0,90 (м, 2H) 1,68-1,80 (м, 1H) 1,90 (с, 3H) 3,28 (с, 3H) 3,33 (с, 3H) 5,96 (с, 1H) 6,07 (с, 1H) 7,23 (д, J=8,21 Гц, 2H) 7,31 (д, J=3,13 Гц, 1H) 7,38 (д, J=8,21 Гц, 2H) 7,56 (д, J=2,35 Гц, 1H).

Пример 69. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,2-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

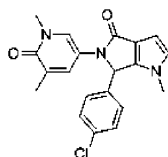


$\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (74 мг, 0,064 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 3 примера 45, 286 мг, 0,640 ммоль), триметилбороксина (0,134 мл, 0,960 ммоль) и карбоната калия (133 мг, 0,960 ммоль) в диоксане (20 мл). Реакционную смесь нагревают до 110°C, перемешивают в течение 1 ч, и концентрируют. Остаток разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением указанного в заголовке продукта (147 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf: 0,49 (10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$); Rt: 0,90 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 382,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,90 (с, 3H) 2,17 (с, 3H) 3,16 (с, 3H) 3,33 (с, 3H) 6,03 (д, J=0,78 Гц, 1H) 6,07 (с, 1H) 7,19-7,26 (м, 2H) 7,28-7,34 (м, 1H) 7,34-7,42 (м, 2H) 7,57 (д, J=2,74 Гц, 1H).

Пример 70. Пустой.

Пример 71. Пустой.

Пример 72. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. Метил 2-((4-хлорфенил)(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

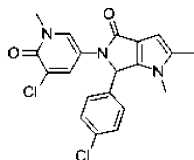
Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной на стадии 2 примера 60 и на стадии 1 примера 61 с применением метил 1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) на стадии 2 примера 60. Rt: 1,04 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 400,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-((4-хлорфенил)(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 72). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rt: 0,83 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 368,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,90 (с, 3H) 3,29 (с, 3H) 3,33 (с, 3H) 6,11 (с, 1H) 6,25 (д, J=2,74 Гц, 1H) 6,88 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,23 (д, J=8,21 Гц, 2H) 7,32 (шс, 1H) 7,38 (д, J=8,21 Гц, 2H) 7,59 (д, J=2,35 Гц, 1H).

Пример 73. Пустой.

Пример 74. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. Метил 1,5-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилат. Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 69 с применением метил 5-бром-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 2 примера 31, 3 г, 13,76 ммоль). Rt: 0,77 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 154,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. Метил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 8 примера 1, с применением метил 1,5-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 74). Rt: 1,10 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 276,1 [M-17]⁺ (ЖХ-МС 1).

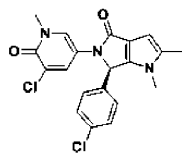
Стадия 3. Метил 2-((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)(4-хлорфенил)метил)-1,5-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1, с применением метил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 2 примера 74) и 5-амино-3-хлор-1-метилпиридин-2(1Н)-она (стадия 2 примера 38). Rt: 1,11 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 434,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1, с применением метил 2-((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)(4-хлорфенил)метил)-1,5-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 3 примера 74). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 100°C. Rt: 0,92 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 402,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,17 (шс, 3H) 3,17 (шс, 3H) 3,42 (шс, 3H) 5,99-6,20 (м, 2H) 7,19-7,48 (м, 4H) 7,81 (шс, 2H).

Пример 75. (R)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он

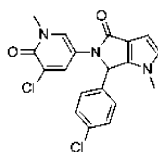


Указанное в заголовке соединение (18 мг, выход 34%) получают энантиомерно чистым (>99% эи) после хиральной препаративной хроматографии (система: Gilson 215; колонка: ChiralPak AD-H, 20×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: EtOH/MeOH 50:50; поток: 12 мл/мин; определение УФ: 215 нм) рацемической смеси 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-она (стадия 4 примера 74).

(R)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он. Rt: 11,78 мин (система: Gilson 215; колонка: ChiralPak AD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: EtOH/MeOH 40:60; поток: 0,8 мл/мин; определение УФ: 215 нм).

(S)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он. Rt: 7,18 мин (система: Gilson 215; колонка: ChiralPak AD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: EtOH/MeOH 40:60; поток: 0,8 мл/мин; определение УФ: 215 нм).

Пример 76. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он



Стадия 1. Метил 2-((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)(4-хлорфенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

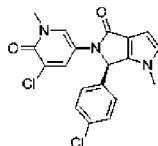
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 60 и стадии 9 примера 1, с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) на стадии 2 примера 60, и полученного продукта и 5-амино-3-хлор-1-метилпиридин-2(1Н)-она (стадия 2 примера 38) на стадии 9 примера 1. Rt: 1,04 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 420,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-ди-

гидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1, с применением метил 2-((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)(4-хлорфенил)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 76). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80°C. Rt: 0,86 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 388,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,29 (с, 3H) 3,42 (с, 3H) 6,17 (с, 1H) 6,28 (д, J=2,74 Гц, 1H) 6,90 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,26 (д, J=8,60 Гц, 2H) 7,40 (д, J=8,21 Гц, 2H) 7,83 (с, 2H).

Пример 77. (R)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

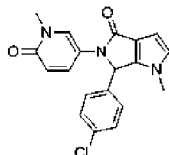


Указанное в заголовке соединение (49 мг, выход 44,4%) получают энантиомерно чистым (>98% эи) после хиральной препаративной хроматографии (колонок: ChiralPak AD-H, 50×500 мм, 5 мкм; подвижная фаза: гептан/EtOH 70:30; поток: 70 мл/мин; определение УФ: 240 нм) рацемической смеси 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (пример 76).

(R)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он. Rt: 16,56 мин (система: Agilent 1200; колонка: ChiralPak AD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH 70:30; поток: 1 мл/мин; определение УФ: 240 нм).

(S)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он. Rt: 11,38 мин (система: Agilent 1200; колонка: ChiralPak AD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH 70:30; поток: 1 мл/мин; определение УФ: 240 нм).

Пример 78. 6-(4-Хлорфенил)-1-метил-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



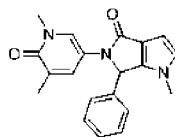
Стадия 1. Метил 2-((4-хлорфенил) (1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 60 и стадии 9 примера 1 с применением метил 1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) на стадии 2 примера 60, и полученного продукта и 5-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она на стадии 9 примера 1. Rt: 0,98 мин (ЖХ-МС 2); МС m/z: 386,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-1-метил-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с соединением метил 2-((4-хлорфенил)(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 78). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80°C. Rt: 0,76 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 354,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,29 (с, 3H) 3,33 (с, 3H) 6,12 (с, 1H) 6,25-6,30 (м, 2H) 6,89 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,23 (д, J=8,60 Гц, 2H) 7,35-7,41 (м, 3H) 7,76 (д, J=2,74 Гц, 1H).

Пример 79. 5-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-6-фенил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



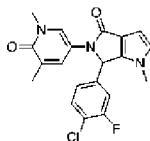
Стадия 1. Метил 2-(((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(фенил)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 60 и на стадии 1 примера 61 с применением метил 1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) и бензальдегида на стадии 2 примера 60. Rf: 0,58 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,94 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 366,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-6-фенил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-(((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(фенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 79). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rt: 0,75 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 334,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,92 (с, 3Н) 3,29 (с, 3Н) 3,35 (с, 3Н) 6,10 (с, 1Н) 6,27 (д, J=2,74 Гц, 1Н) 6,89 (д, J=2,74 Гц, 1Н) 7,20-7,25 (м, 2Н) 7,27-7,38 (м, 4Н) 7,61 (д, J=2,74 Гц, 1Н).

Пример 80. 6-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он



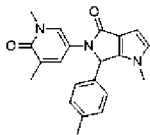
Стадия 1. Метил 2-((4-хлор-3-фторфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 60 и на стадии 1 примера 61 с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) и 4-хлор-3-фторбенальдегида на стадии 2 примера 60. Rf: 0,61 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,06 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 418,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлор-3-фторфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-((4-хлор-3-фторфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 80). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rf: 0,51 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,86 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 386,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,94 (с, 3Н) 3,36 (д, J=9,77 Гц, 6Н) 6,16 (с, 1Н) 6,29 (д, J=2,35 Гц, 1Н) 6,92 (д, J=2,74 Гц, 1Н) 7,12 (д, J=7,43 Гц, 1Н) 7,31 (д, J=10,17 Гц, 1Н) 7,37 (шс, 1Н) 7,57 (т, J=8,02 Гц, 1Н) 7,64 (д, J=2,35 Гц, 1Н).

Пример 81. 5-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-6-(п-толил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он



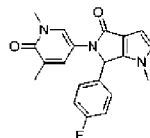
Стадия 1. Метил 2-(((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(п-толил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 60 и на стадии 1 примера 61 с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) и 4-метилбенальдегида на стадии 2 примера 60. Rf: 0,61 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,01 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 380,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-6-(п-толил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-(((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(п-толил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 81). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rt: 0,82 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 348,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,92 (с, 3Н) 2,25 (с, 3Н) 3,29 (с, 3Н) 3,33-3,37 (м, 3Н) 6,06 (с, 1Н) 6,26 (д, J=2,74 Гц, 1Н) 6,88 (д, J=2,74 Гц, 1Н) 7,07-7,17 (м, 4Н) 7,35 (д, J=1,56 Гц, 1Н) 7,60 (д, J=2,74 Гц, 1Н).

Пример 82. 5-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-фторфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он



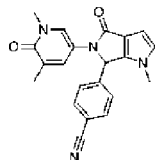
Стадия 1. Метил 2-(((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-фторфенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 60 и на стадии 1 примера 61 с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) и 4-фторбенальдегида на стадии 2 примера 60. Rf: 0,55 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,96 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 384,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-фторфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-(((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-фторфенил)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 82). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. при 85°C. Rt: 0,77 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 352,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,93 (с, 3H) 3,31 (с, 3H) 3,36 (с, 3H) 6,13 (с, 1H) 6,28 (д, J=2,35 Гц, 1H) 6,91 (д, J=2,35 Гц, 1H) 7,14-7,21 (м, 2H) 7,27 (дд, J=8,41, 5,67 Гц, 2H) 7,34 (шс, 1H) 7,61 (д, J=2,35 Гц, 1H).

Пример 83. 4-(5-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-6-ил)бензонитрил



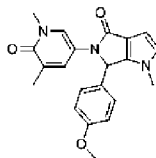
Стадия 1. Метил 2-((4-цианофенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 60 и на стадии 1 примера 61 с применением метил 1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) и 4-формилбензонитрила на стадии 2 примера 60. Rt: 0,55 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,88 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 391,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 4-(5-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-6-ил)бензонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-((4-цианофенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 83). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rt: 0,50 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,70 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 359,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,93 (с, 3H) 3,32 (с, 3H) 3,36 (с, 3H) 6,24 (с, 1H) 6,30 (д, J=2,74 Гц, 1H) 6,92 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,36 (с, 1H) 7,45 (д, J=8,21 Гц, 2H) 7,63 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,82 (д, J=8,21 Гц, 2H).

Пример 84. 5-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-метоксифенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



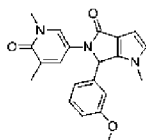
Стадия 1. Метил 2-(((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-метоксифенил)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 60 и на стадии 1 примера 61 с применением метил 1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) и 4-метоксибензальдегида на стадии 2 примера 60. Rt: 0,48 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,93 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 396,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-метоксифенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-(((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-метоксифенил)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 84). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rt: 0,50 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,75 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 364,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,93 (с, 3H) 3,29 (с, 3H) 3,36 (с, 3H) 3,72 (с, 3H) 6,05 (с, 1H) 6,26 (д, J=3,13 Гц, 1H) 6,87-6,92 (м, 3H) 7,13 (д, J=8,60 Гц, 2H) 7,35 (д, J=1,56 Гц, 1H) 7,60 (д, J=2,74 Гц, 1H).

Пример 85. 5-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(3-метоксифенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. Метил 2-(((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(3-метоксифенил)метил)-

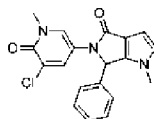
1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 60 и на стадии 1 примера 61 с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат (стадия 1 примера 29) и 3-метоксибензальдегид на стадии 2 примера 60. Rf: 0,49 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,94 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 396,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(3-метоксифенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-(((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(3-метоксифенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 85). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rf: 0,53 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,76 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 364,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,94 (с, 3H) 3,32 (с, 3H) 3,37 (с, 3H) 3,71 (с, 3H) 6,09 (с, 1H) 6,28 (д, J=2,74 Гц, 1H) 6,75-6,83 (м, 2H) 6,85-6,93 (м, 2H) 7,27 (т, J=7,82 Гц, 1H) 7,38 (шс, 1H) 7,64 (с, 1H).

Пример 86. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-6-фенил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



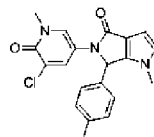
Стадия 1. Метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(фенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадиях 2 и 3 примера 60 с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) и бензальдегида на стадии 2 примера 60. Rf: 0,51 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,98 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 386,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-6-фенил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(фенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 86). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rf: 0,42 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,78 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 354,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,30 (с, 3H) 3,44 (с, 3H) 6,16 (с, 1H) 6,30 (д, J=2,74 Гц, 1H) 6,91 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,21-7,41 (м, 5H) 7,85 (дд, J=11,93, 2,54 Гц, 2H).

Пример 87. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-6-(п-толил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он

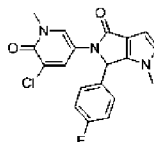


Стадия 1. Метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(п-толил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадиях 2 и 3 примера 60 с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) и 4-метилбензальдегида на стадии 2 примера 60. Rf: 0,55 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,04 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 400,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-6-(п-толил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он. Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(п-толил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 87). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rf: 0,51 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,86 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 368,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,26 (с, 3H) 3,30 (с, 3H) 3,44 (с, 3H) 6,13 (с, 1H) 6,29 (д, J=2,74 Гц, 1H) 6,90 (д, J=2,74 Гц, 1H) 7,14 (кв, J=8,21 Гц, 4H) 7,82-7,87 (м, 2H).

Пример 88. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-фторфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



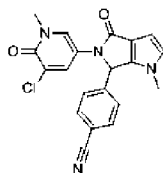
Стадия 1. Метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-фторфенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадиях 2 и 3 примера 60 с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) и 4-фторбензальдегида на стадии 2 примера 60. Rf: 0,52 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,99 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 404,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-фторфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-фторфенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 88). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rf: 0,48 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,80 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 372,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,31 (с, 3Н) 3,45 (с, 3Н) 6,18 (с, 1Н) 6,30 (д, J=3,13 Гц, 1Н) 6,92 (д, J=3,13 Гц, 1Н) 7,15-7,23 (м, 2Н) 7,30 (дд, J=8,60, 5,47 Гц, 2Н) 7,84 (с, 2Н).

Пример 89. 4-(5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-бил) бензонитрил



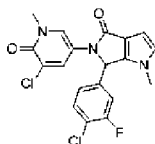
Стадия 1. Метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-цианофенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадиях 2 и 3 примера 60 с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) и 4-формилбензонитрила на стадии 2 примера 60. Rf: 0,49 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,91 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 411,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 4-(5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-6-ил)бензонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-цианофенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 89). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rf: 0,50 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,73 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 379,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,31 (с, 3Н) 3,44 (с, 3Н) 6,29 (с, 1Н) 6,31 (д, J=2,74 Гц, 1Н) 6,93 (д, J=2,74 Гц, 1Н) 7,48 (д, J=8,21 Гц, 2Н) 7,81-7,89 (м, 4Н).

Пример 90. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он



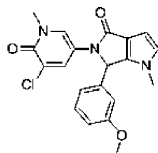
Стадия 1. Метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлор-3-фторфенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадиях 2 и 3 примера 60 с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) и 4-хлор-3-фторбензальдегида на стадии 2 примера 60. Rf: 0,55 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,08 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 438,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлор-3-фторфенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 90). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rf: 0,52 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,89 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 406,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,34 (с, 3Н) 3,45 (с, 3Н) 6,19 (с, 1Н) 6,30 (д, J=2,74 Гц, 1Н) 6,93 (д, J=3,13 Гц, 1Н) 7,16 (дд, J=8,41, 1,76 Гц, 1Н) 7,34 (дд, J=9,97, 1,76 Гц, 1Н) 7,58 (т, J=7,82 Гц, 1Н) 7,86 (д, J=2,74 Гц, 1Н) 7,89 (д, J=2,74 Гц, 1Н).

Пример 91. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(3-метоксифенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он



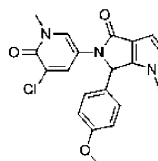
Стадия 1. Метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(3-метоксифенил) метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадиях 2 и 3 примера 60 с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) и 3-метоксибензальдегида на стадии 2 примера 60. Rf: 0,53 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,96 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 416,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(3-метоксифенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(3-метоксифенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 91). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rf: 0,51 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,81 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 384,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,33 (шс, 3Н) 3,46 (шс, 3Н) 3,72 (шс, 3Н) 6,14 (шс, 1Н) 6,30 (шс, 1Н) 6,74-7,01 (м, 4Н) 7,29 (шс, 1Н) 7,89 (шс, 2Н).

Пример 92. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-метоксифенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он



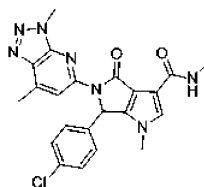
Стадия 1. Метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-метоксифенил) метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадиях 2 и 3 примера 60 с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 29) и 4-метоксибензальдегида на стадии 2 примера 60. Rt: 0,95 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 416,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-метоксифенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1 с применением метил 2-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-метоксифенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 92). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. Rt: 0,7 9 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 384,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,32 (с, 3Н) 3,48 (с, 3Н) 3,74 (с, 3Н) 6,21 (с, 1Н) 6,30 (д, J=2,74 Гц, 1Н) 6,89-6,97 (м, 3Н) 7,19 (д, J=8,60 Гц, 2Н) 7,86 (д, J=2,74 Гц, 1Н) 7,94 (д, J=2,74 Гц, 1Н).

Пример 93. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоксамид



Стадия 1. Диэтил 1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоксилат.

Гидроксид калия (4,01 г, 71,4 ммоль) и йодметан (3,28 мл, 52,4 ммоль) добавляют последовательно к раствору диэтил 1Н-пиррол-3,4-дикарбоксилата (Sigma-Aldrich, 10,06 г, 47,6 ммоль) в ДМСО (80 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при КТ, разбавляют EtOAc/водой и экстрагируют три раза EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/Гексан; градиент: 0-57,3% EtOAc в 34,5 мин; поток: 85 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (9,63 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,83 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 226,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,35 (с, 2Н), 4,12 (кв, J=7,1 Гц, 4Н), 3,63 (с, 3Н), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 6Н).

Стадия 2. Диэтил 2-((4-хлорфенил) (гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоксилат.

ДАЛ (2М в ТГФ/гептане/этилбензоле, 27,8 мл, 55,6 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору диэтил 1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоксилата (стадия 1 примера 93, 9,63 г, 42,8 ммоль) в ТГФ (450 мл) при -78°C. Смесь перемешивают в течение 40 мин при -78°C. Раствор 4-хлорбензальдегида (6,01 г, 42,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят добавлением насыщенного раствора хлорида аммония, разбавляют EtOAc/насыщенным раствором хлорида аммония и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: 0-40% EtOAc в 36,1 мин; поток: 85 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (7,2 г) в виде желтого твердого вещества. Rf=0,40 (40% EtOAc/гексан); Rt: 1,13 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 366,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,48-7,21 (м, 5H), 6,35 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,13 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,26-4,00 (м, 4H), 3,36 (с, 3H), 1,28-1,11 (м, 6H).

Стадия 3. Диэтил 2-((4-хлорфенил) ((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоксилат.

1-Хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (0,613 мл, 4,64 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору диэтил 2-((4-хлорфенил) (гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоксилата (стадия 2 примера 93, 1,19 г, 3,09 ммоль) в ДХМ (25 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч и затем охлаждают до 0°C. Триэтиламин (1,29 мл, 9,27 ммоль) и 3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-амин (стадия 5 примера 1, 0,504 г, 3,09 ммоль) добавляют последовательно. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 2,2 мин 0% MeOH, от 0% до 5% MeOH в 29,6 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, чистота 83%) в виде оранжевой пены. Rf=0,43 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 1,05 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 510,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,50-7,22 (м, 5H), 6,75 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,65 (д, J=1,4 Гц, 1H), 4,21-3,98 (м, 4H), 3,92 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 1,18 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 4. 2-((4-Хлорфенил) ((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоновая кислота.

Водный гидроксид натрия (2N, 30 мл, 60,0 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору диэтил 2-((4-хлорфенил) ((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоксилата (стадия 3 примера 93, 1,9 г, 3,09 ммоль) в ТГФ (30 мл) и MeOH (30 мл). Реакционную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 2 ч. ТГФ и MeOH выпаривают. Полученный водный остаток промывают EtOAc и затем подкисляют до pH 3 добавлением 6N HCl, разбавляют ДХМ и перемешивают 30 мин. Полученный осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г) в виде беловатого твердого вещества. Rt: 0,77 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 455,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,49-7,32 (м, 3H), 7,22 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,68 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 2,48-2,52 (м, 3H).

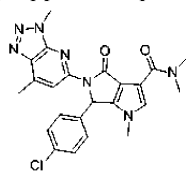
Стадия 5. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновая кислота.

1-Хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (0,419 мл, 3,17 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии 2-((4-хлорфенил) ((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоновой кислоты (стадия 4 примера 93, 1,05 г, 2,262 ммоль) в ДХМ (25 мл) при КТ под аргоном. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. Полученный осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (983 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,94 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 437,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,51-7,24 (м, 4H), 6,74 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 2,65 (с, 3H).

Стадия 6. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоксамид.

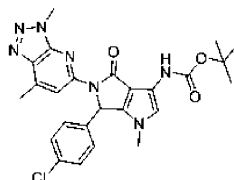
ДИЭА (0,096 мл, 0,549 ммоль) добавляют к 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновой кислоте (стадия 5 примера 93, 80 мг, 0,183 ммоль), ТБТУ (70,6 мг, 0,220 ммоль) и гидрохлориду метиламина (37,1 мг, 0,549 ммоль) в ДМФ (2 мл) при КТ под аргоном. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. при КТ, разбавляют EtOAc/водой и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 1 мин 0% MeOH, от 0% до 5% MeOH в 12 мин, 8,9 мин 5% MeOH; поток: 30 мл/мин) затем растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (14 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,60 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 1,03 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 450,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25 (кв, J=0,7 Гц, 1H), 8,08 (кв, J=4,7 Гц, 1H), 7,58-7,27 (м, 5H), 6,85 (с, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 2,86 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,67 (д, J=0,8 Гц, 3H).

Пример 94. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-N,N,1-триметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 6 примера 93 с применением гидрохлорида диметиламина (5 экв.) и перемешивают реакционную смесь в течение 14 ч. при КТ. Rf=0,42 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,98 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 464,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,26 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,26 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 3,23-2,86 (м, 6H), 2,65 (с, 3H).

Пример 95. трет-Бутил (6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)карбамат



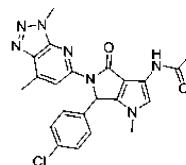
Стадия 1. Азид 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбонила.

Смесь ДИЭА (0,879 мл, 5,03 ммоль) добавляют к 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоновой кислоте (стадия 5 примера 93, 733 мг, 1,678 ммоль), ТБТУ (646 мг, 2,014 ммоль) и азиду натрия (120 мг, 1,846 ммоль) в ДМФ (15 мл), перемешивают в течение 1 ч. при КТ под Ag и затем разбавляют EtOAc/водой. Полученный осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (581 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,11 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 462,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,26 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,79 (с, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 2,70-2,61 (м, 3H).

Стадия 2. трет-Бутил (6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)карбамат.

Смесь азида 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбонила (стадия 1 примера 95, 578 мг, 1,251 ммоль), толуола (20 мл) и трет-бутанола (2 мл) перемешивают в течение 3 ч при 100°C and концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (479 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,26 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 508,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 8,25 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,20-7,55 (м, 4H), 6,91 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

Пример 96. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)ацетамид



Стадия 1. 3-Амино-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

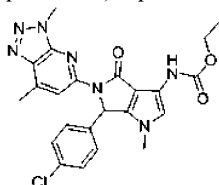
Смесь HCl (4N в диоксане, 2 мл, 8,00 ммоль) и трет-бутил (6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)карбамата (стадия 2 примера 95, 186 мг, 0,366 ммоль) перемешивают в течение 1,5 ч. при КТ и затем концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (218 мг, чистота 93%) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,26 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 408,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)ацетамид.

Уксусный ангидрид (0,024 мл, 0,252 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии 3-амино-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 96, 100 мг, 0,168 ммоль) и триэтиламина (0,117 мл, 0,840 ммоль) в ДХМ (4 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин при КТ, разбавляют ДХМ/водой

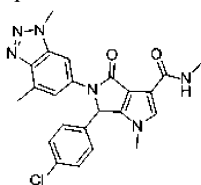
и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 1 мин 0% MeOH, от 0% до 3% MeOH в 10 мин; поток: 30 мл/мин) затем растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (54 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,44 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,99 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 450,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,80 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,55-7,08 (м, 5H), 6,69 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

Пример 97. Этил (6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил)карбамат



Этилхлороформиат (0,022 мл, 0,234 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 3-амино-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 96, 116 мг, 0,195 ммоль) и триэтиламина (0,136 мл, 0,974 ммоль) в ДХМ (5 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; градиент: 1 мин 40% EtOAc, от 40% до 80% EtOAc в 11 мин; поток: 30 мл/мин) затем растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (49 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,30 (75% EtOAc/гексан); Rt: 1,13 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 480,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,25 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,51-7,27 (м, 4H), 6,90 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,22-3,93 (м, 5H), 3,27 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 98. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид



Стадия 1. 1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-амин.

Смесь 6-бром-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (стадия 3 примера 28, 5 г, 19,68 ммоль), гидроксида аммония (50 мл, 424 ммоль), йодида меди(I) (0,187 г, 0,984 ммоль) и ТГФ (5 мл) перемешивают в сосуде под давлением в течение 14 ч при 120°C. Реакционную смесь разбавляют ДХМ/водой и три раза экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 2,1 мин 0% MeOH, от 0% до 1% MeOH в 4,9 мин, 9 мин 1% MeOH, от 15 до 5% в 15,2 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (49 мг) в виде коричневого твердого вещества. R_f=0,37 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,47 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 163,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. Диэтил 2-((4-хлорфенил) ((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3,4-дикарбоксилат.

1-Хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (1,443 мл, 10,91 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору диэтил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-метил-1H-пиррол-3,4-дикарбоксилата (стадия 2 примера 93, 2,8 г, 7,27 ммоль) в ДХМ (75 мл) при КТ. Смесь перемешивают в течение 3 ч при КТ и затем охлаждают до 0°C. Триэтиламин (3,04 мл, 21,81 ммоль) и 1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3] триазол-6-амин (стадия 1 примера 98, 1,25 г, 7,71 ммоль) добавляют последовательно. Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 17 ч. Добавляют 1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3] триазол-6-амин (стадия 1 примера 98, 500 мг, 3,08 ммоль), и перемешивание продолжают в течение 1 ч. 45 мин. Добавляют 1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-амин (стадия 1 примера 98, 200 мг, 1,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан, градиент: 50% EtOAc в течение 2 мин, от 50% до 90% EtOAc в 25 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,17 г, чистота 87%) в виде оранжевой пены. R_f=0,19 (75% EtOAc/гексан); Rt: 1,18 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 510,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС

1).

Стадия 3. 2-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоновая кислота.

Диэтил 2-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоксилат (стадия 2 примера 98, 3,17 г, 5,41 ммоль) растворяют в ТГФ (50 мл) и MeOH (50 мл) и добавляют водный NaOH (2N, 50 мл, 100 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 100°C в течение 1 ч. ТГФ и MeOH выпаривают. Полученный водный остаток промывают EtOAc, подкисляют до pH 3 добавлением 6N HCl, и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют с получением 1:1 смеси (2,59 г) указанного в заголовке соединения и 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 4, примера 98) в виде красноватого твердого вещества. Указанное в заголовке соединение. Rt: 0,75 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 454,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

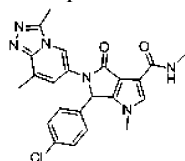
Стадия 4. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоновая кислота.

1-Хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (1,057 мл, 7,99 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии 2-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоновой кислоты (стадия 3 примера 98, 2,59 г, 5,71 ммоль, смесь двух соединений) в ДХМ при КТ под Ar. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ и концентрируют. Остаток растирают в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (2,18 г, чистота 85%) в виде желтого твердого вещества. Rt: 0,88 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 436,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид.

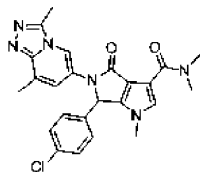
ДИЭА (0,163 мл, 0,936 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 4 примера 98, 120 мг, 0,234 ммоль), ТБТУ (98 мг, 0,304 ммоль) и гидрохлорида метиламина (79 мг, 1,170 ммоль) в ДМФ (2 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, разбавляют EtOAc/водой и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 0% до 6,2% MeOH в 17,8 мин; поток: 30 мл/мин) затем растирают полученный продукт в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (47 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rf=0,17 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,92 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 449,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,22 (кв, J=4,5 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,42-7,30 (м, 5H), 6,75 (с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 2,83 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,59 (с, 3H).

Пример 99. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло [4,3-a]пиридин-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид



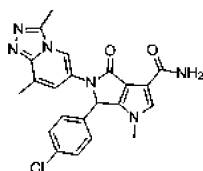
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадиях 2-5 примера 98 с применением 3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-амин (стадия 4 примера 3) на стадии 2 примера 98. Rf: 0,16 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,77 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 449,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,43 (с, 3H) 2,61 (с, 3H) 2,82 (д, J=4,69 Гц, 3H) 3,37 (с, 3H) 6,62 (с, 1H) 7,28-7,43 (м, 5H) 7,48 (с, 1H) 8,13 (кв, J=4,56 Гц, 1H) 8,39 (с, 1H).

Пример 100. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-N,N,1-триметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадиях 2-5 примера 98 с применением 3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-амин (стадия 4 примера 3) на стадии 2 примера 98 и гидрохлорида диметиламина на стадии 5 примера 98. Rf: 0,18 (1% аммиак/5% MeOH/ДХМ); Rt: 0,75 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 463,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,42 (с, 3H) 2,60 (с, 3H) 2,94 (шс, 3H) 3,14 (шс, 3H) 3,34 (с, 3H) 6,54 (с, 1H) 7,25 (с, 1H) 7,28-7,46 (м, 5H) 8,34 (с, 1H).

Пример 101. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоксамид



Стадия 1. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадиях 2-4 примера 98 с применением 3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (стадия 4 примера 3) на стадии 2 примера 98. Rt: 0,73 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 436,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

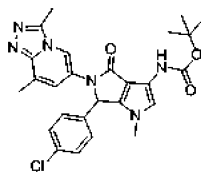
Стадия 2. Хлорид 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбонила.

Оксалилхлорид (0,202 мл, 2,313 ммоль) добавляют к 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоновой кислоте (стадия 1 примера 101, 672 мг, 1,542 ммоль) в толуоле (10 мл) и пиридине (0,1 мл). Реакционную смесь нагревают до 100°C, перемешивают в течение 2 ч и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (1,14 г, чистота 46%) в виде коричневого твердого вещества. Rt: 0,80 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 450,3 [M+H]⁺ (сложный метиловый эфир) (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоксамид.

Смесь хлорида 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбонила (стадия 2 примера 101, 300 мг, 0,660 ммоль) и гидроксида аммония (3 мл, 23,11 ммоль) перемешивают в течение 5 ч при КТ, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 1,6 мин 0% MeOH, от 0% до 9,9% MeOH в 18,4 мин, 7,5 мин 9,9% MeOH; поток: 35 мл/мин) затем растирают полученный продукт в ацетонитриле с получением указанного в заголовке соединения (14 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,37 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,72 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 435,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,43 (с, 3H) 2,61 (с, 3H) 3,37 (с, 3H) 6,60 (с, 1H) 7,24-7,41 (м, 6H) 7,45 (с, 1H) 7,70 (шс, 1H) 8,38 (с, 1H).

Пример 102. трет-Бутил (6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)карбамат



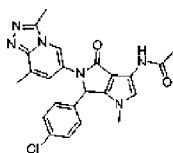
Стадия 1. Азид 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбонила.

Смесь 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 1 примера 101, 100 мг, 0,184 ммоль), азид натрия (14,32 мг, 0,220 ммоль), ТБТУ (64,8 мг, 0,202 ммоль) и ДИЭА (0,096 мл, 0,551 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемешивают в течение 2 ч при КТ под Ag, разбавляют EtOAc/водой и экстрагируют один раз EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют, и фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, чистота 88%) в виде бежевого твердого вещества. Rt: 0,88 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 461,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. трет-Бутил (6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)карбамат.

Смесь азид 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбонила (стадия 1 примера 102, 62 мг, 0,118 ммоль) в толуоле (2 мл) и трет-бутаноле (0,2 мл) нагревают до 100°C, перемешивают в течение 1 ч и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 0% до 7% MeOH в 15,9 мин; поток: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг) в виде бесцветного твердого вещества. R_f=0,22 (5% MeOH/ДХМ); Rt: 1,04 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 507,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,43 (с, 9H) 2,42 (с, 3H) 2,59 (с, 3H) 3,25 (с, 3H) 6,45 (с, 1H) 6,90 (шс, 1H) 7,23-7,43 (м, 5H) 8,29 (с, 1H) 8,55 (шс, 1H).

Пример 103. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)ацетамид



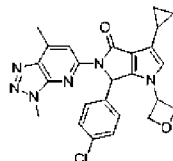
Стадия 1. 3-Амино-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

ТФК (1 мл) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил (6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)карбамата (стадия 2 примера 102, 228 мг, 0,427 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 30 мин, разбавляют ДХМ, выливают в холодный насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (177 мг) в виде желтого твердого вещества (свободное основание имеет тенденцию к разложению). Rt: 0,66 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 407,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)ацетамид.

Хлорид ацетила (0,013 мл, 0,177 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 3-амино-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 103, 60 мг, 0,147 ммоль) и триэтиламина (0,062 мл, 0,442 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин при 0°C, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП 250×30 мм, 5 мкм, 100 Å, Princeton; элюент: MeOH/ scCO_2 ; градиент: 1 мин 13% MeOH, от 13% до 18% MeOH в 6 мин, от 18% до 50% MeOH, в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Полученный продукт растирают в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (27 мг) в виде желтого твердого вещества. Rf=0,39 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,77 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 449,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,77 (с, 1H), 8,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,45-7,20 (м, 6H), 6,47 (с, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

Пример 104. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



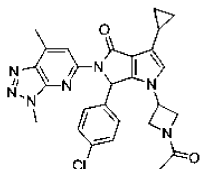
Стадия 1. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

К перемешиваемому раствору 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-(гидроксиметил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 10 примера 1, 490 мг, 1,092 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют водный NaOH (1N в воде, 10,92 мл, 10,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, разбавляют водным NaOH (0,1N, 75 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток растирают в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения (346 мг, чистота 92%) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,17 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 419,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 6 с применением 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 104). Rf=0,33 (50% EtOAc/гексан); Rt: 1,21 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 475,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,26 (с, 1H), 7,49-7,17 (м, 5H), 6,67 (с, 1H), 5,00 (р, J=7,0 Гц, 1H), 4,84-4,55 (м, 2H), 4,30 (т, J=6,6 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,06-3,94 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,95-1,72 (м, 1H), 1,01-0,71 (м, 4H).

Пример 105. 1-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1: Трет-бутил 3-(6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4Н)-ил)азетидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 3 примера 4 с применением 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-она (стадия 1 примера 104) и перемешивают реакционную смесь в течение 2 ч. при 80°C. Rf=0,53 (50% EtOAc/гексан); Rt: 1,38 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 574,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

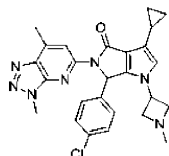
Стадия 2. 1-(Азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 4 с применением трет-бутил 3-(6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4Н)-ил)азетидин-1-карбоксилата (стадия 1 примера 105) и перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч при КТ. Rf=0,35 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,85 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 474,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он.

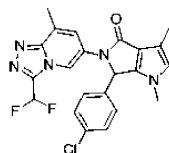
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 7 с применением 1-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-она (стадия 2 примера 105). Rf=0,58 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 1,09 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 516,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (с, 1H), 7,51-7,26 (м, 4H), 7,18 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,77-4,58 (м, 1H), 4,39-3,79 (м, 6H), 3,65-3,43 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,95-1,78 (м, 1H), 1,69 (с, 3H), 1,01-0,77 (м, 4H).

Пример 106. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 5 с применением 1-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-она (стадия 2 примера 105) и перемешивают реакционную смесь в течение 16 ч. при КТ. Rf=0,49 (10% MeOH/ДХМ); Rt: 0,89 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 488,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (кв, J=0,8 Гц, 1H), 7,43-7,29 (м, 4H), 7,14 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,38-4,24 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,57-3,43 (м, 1H), 3,25-3,20 (м, 1H), 2,83-2,72 (м, 1H), 2,72-2,59 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 1,92-1,78 (м, 1H), 0,99-0,77 (м, 4H).

Пример 107. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1,3-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он



Стадия 1. 2-Гидразинил-3-метил-5-нитропиридин.

При КТ 2-хлор-3-метил-5-нитропиридин (250 г, 1449 ммоль) и этанол (2800 мл) помещают в 4,5-литровую 4-горлую колбу, оборудованную мешалкой, внутренним термометром и счетчиком пузырьков с получением желтой суспензии. Гидрат гидразина (352 мл, 7243 ммоль) добавляют через капельную воронку в течение 15 мин. Реакция является слегка экзотермической, и температура реакции повышается до 50°C через 1 ч. Еще через 2 ч реакция завершается. Смесь охлаждают до 10°C на бане лед/ацетон и перемешивают в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтруют, и собранное твердое вещество промывают холодной водой (200 мл) и ТБМЭ (200мл) и сушат в вакууме при 50°C в течение 5 ч с получением указанного в заголовке соединения (238 г) в виде желтого твердого вещества. Rt: 0,46 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 169,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 2,2-Дифтор-N'-(3-метил-5-нитропиридин-2-ил)ацетогидразид, 3-(дифторметил)-8-метил-6-нитро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин.

К раствору 2-гидразинил-3-метил-5-нитропиридина (стадия 1 примера 107, 14 г, 83 ммоль) в диоксане (114 мл) добавляют 2,2-дифторуксусный ангидрид (11,78 мл, 92 ммоль) разбавляют ТГФ (2 мл) в течение более 30 мин при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч при 0°C и затем нагревают до 140°C при облучении МВ в течение 1,5 ч. Смесь охлаждают до КТ и концентрируют с получением коричневого твердого вещества, которое промывают холодным EtOAc с получением бежевого твердого вещества. Объединенные промывочные растворители концентрируют и подвергают хроматографии на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc; градиент 9:1-1:1; затем EtOAc ch 10% MeOH) с получением второй партии указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (объединенные: 16,3 г). Rt: 0,70 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 229,1 [M]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. 3-(Дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин.

3-(Дифторметил)-8-метил-6-нитро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (стадия 2 примера 107, 15 г, чистота 90%; 59,2 моль) растворяют в MeOH (300 мл). Добавляют Pd-C (10%; 4,09 г) и реакционную смесь помещают в атмосферу водорода во встряхиватель на 3 ч при 55°C. Реакционную смесь затем охлаждают до КТ и катализатор удаляют фильтрацией. Фильтровальную лепешку промывают MeOH. Объединенные фильтраты и промывочные растворители концентрируют при пониженном давлении. Оставшийся неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc, градиент 7:3→1:4; затем (9:1 CH₂Cl₂/MeOH+ 0,1% NH₃ конц.) с получением указанного в заголовке соединения (8,6 г) в виде бежевого твердого вещества. Rt: 0,48 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 199,1 [M]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. Этил 2-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К раствору этил 2-((4-хлорфенил) (гидрокси)метил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 32, 250 мг, 0,812 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляют 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (Aldrich; 0,168 мл, 1,218 ммоль) под аргоном. Бесцветный раствор перемешивают в течение 2 ч при КТ. Затем добавляют триэтиламин (0,340 мл, 2,437 ммоль) и 3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (стадия 3 примера 107, 177 мг, 0,894 ммоль) при 0°C, и затем реакционную смесь медленно нагревают до КТ и перемешивают в течение 12 ч при КТ. Добавляют насыщенный раствор соли и EtOAc, и фазы разделяют. Водную фазу повторно экстрагируют EtOAc, и объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/гексан; 3 мин 0% EtOAc, от 0% до 50% EtOAc в 17 мин, 20 мин 50% EtOAc, от 50% до 100% EtOAc в 20 мин; поток 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (264 мг; чистота 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Rt: 1,23 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 488 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,50 (с, 1H), 7,41-7,32 (м, 2H), 7,22 (дд, J=14,3, 8,7 Гц, 3H), 6,87 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,37-4,18 (м, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,35 (с, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 5. 2-((4-Хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоновая кислота.

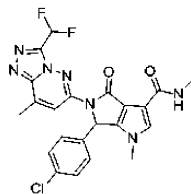
К охлажденному раствору этил 2-((4-хлорфенил) ((3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 4 примера 107, 50 мг, 0,102 ммоль) в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) по каплям добавляют водный NaOH (2М, 1,025 мл, 2,049 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 1 ч и последовательно нагревают до 100°C и перемешивают в течение еще 5 ч. Смесь затем охлаждают до КТ и концентрируют. Остаток затем охлаждают до 0°C и обрабатывают 1 мл 2М HCl, pH доводят до 6 и водные слои экстрагируют EtOAc, содержащим 5% MeOH. Объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (32 мг; чистота 75%) в виде желтого твердого вещества. Rt: 1,00 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 460,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 6. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1,3-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

2-((4-Хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоновую кислоту (стадия 5 примера 107, 32 мг, 0,052 ммоль) суспендируют в ДХМ (2 мл) и охлаждают до 0°C под Ar. 1-Хлор-N,N,2-триметилпиррол-1-ен-1-амин (Aldrich, 0,014 мл, 0,104 ммоль) добавляют по каплям, в то время как твердые вещества постепенно растворяют в желтом растворе, который перемешивают при КТ в течение 30 мин. Воду и ДХМ добавляют к реакционной смеси. Двухфазную смесь разделяют, и органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: 4-ЭП, 250×30 мм, 5 мкм, 60 Å, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 10% MeOH, от 10% до 15% MeOH в 6 мин, от 15% до 50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, собирают, концентрируют и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (9 мг) в виде белого твердого вещества. Rt: 1,04 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 442,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,63 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,58-7,22 (м, 5H), 6,60 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,33 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Пример 108. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-

N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид



Стадия 1. 6-Хлор-3-гидразинил-4-метилпиридазин.

3,6-Дихлор-4-метилпиридазин (Combi-Blocks) (60 г, 361 ммоль) растворяют в моногидрате гидразина (Aldrich) (335 мл, 5411 ммоль), и раствор перемешивают при 80°C в течение 1 ч с получением белого осадка. Реакционную смесь разбавляют водой, и выпавшие в осадок продукты выделяют фильтрацией. Неочищенный твердый продукт суспендируют в EtOH и оставляют в ультразвуковой бане на 1 ч. Желаемый продукт (22,4 г, 90% чистота) получают после фильтрации и сушки в вакууме в виде бежевого твердого вещества. t_R : 0,31 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС: 160,0 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1). 1H ЯМР (400 МГц; ДМСО- d_6) δ ч./млн. 7,83 (шс, 1H) 7,32 (с, 1H) 4,49 (шс, 2H) 2,05 (с, 3H).

Стадия 2. 6-Хлор-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин.

К бежевой суспензии 6-хлор-3-гидразинил-4-метилпиридазина (стадия 1) (22,44 г, 127 ммоль) в диоксане (250 мл) добавляют дифторуксусную кислоту (Aldrich) (9,40 мл, 146 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 5 мин, затем нагревают до 120°C в течение 2,5 ч. При нагревании суспензия превращается в красно-оранжевый раствор. Реакционную смесь охлаждают до КТ. Добавляют Et_2O (80 мл), и суспензию перемешивают в течение 2 ч при 0°C. Выпавшие в осадок твердые вещества выделяют фильтрацией, суспендируют в гексане и фильтруют снова. После повторных промывок гексаном указанное в заголовке соединение (18,14 г, 80% чистота) получают в виде оранжевого твердого вещества. t_R : 0,72 мин (ЖХ-МС 2); ИЭР-МС: 219,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2). 1H ЯМР (400 МГц; ДМСО- d_6) δ ч./млн. 7,68 (т, 1H) 7,60 (с, 1H) 2,68 (с, 3H).

Стадия 3. 3-(Дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-амин.

6-Хлор-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин (стадия 2) (3,0 г, 13,7 ммоль) суспендируют в водном растворе NH_3 (24% масс.; 41 мл) и добавляют йодид меди (135 мг, 0,709 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 18 ч и охлаждают до температуры окружающей среды. Выпавший в осадок продукт выделяют фильтрацией и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,725 г) в виде оранжевого порошка. t_R : 0,4 5 мин (ЖХ-МС 2); ИЭР-МС: 200,2 $[M+H]^+/198,2 [M-H]^-$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 4. Диэтил 2-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3,4-дикарбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 3 примера 93, но со следующими модификациями. После добавления 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламина (1,288 мл, 9,74 ммоль, 1,5 экв.), реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при КТ. После добавления 3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-амин (стадия 3, 1,422 г, 7,14 ммоль, 1,1 экв.), реакционную смесь перемешивают в течение 5 дней при КТ. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ, 0-3% MeOH в 25 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,728 г) в виде бежевой пены. R_t : 1,13 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 200,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. 2-((4-Хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3,4-дикарбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 93, но с применением диэтил 2-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3,4-дикарбоксилата (стадия 4, 1,728 г, 3,16 ммоль). Указанное в заголовке соединение (1,377 г) получают в виде бежевого твердого вещества. R_t : 0,76 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 491,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 6. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоновая кислота.

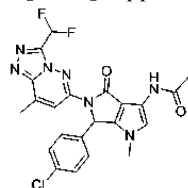
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 5 примера 93, но с применением 2-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3,4-дикарбоновой кислоты (стадия 5, 1,375 г, 2,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при КТ. Указанное в заголовке соединение (1,165 г) получают в виде бесцветного твердого вещества. R_t : 0,89 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 473,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 7. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 6 примера 93, но с применением 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло

[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 6, 120 мг, 0,254 ммоль), 4 экв. ДИЭА и 5 экв. гидрохлорида метиламина. Неочищенный продукт растирают в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (97 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,95 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 486,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,36 (с, 1H), 7,92 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,73-7,17 (м, 6H), 6,65 (с, 1H), 3,34 (с, 3H), 2,85 (д, $J=4,6$ Гц, 3H), 2,63 (с, 3H).

Пример 109. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-ил)ацетамид



Стадия 1. Азид 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбонила.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 1 примера 95, но с применением 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 6 примера 108, 797 мг, 1,686 ммоль) и 4 экв. ДИЭА. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, разбавляют EtOAc/водой и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт растирают в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (771 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,07 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 498,1 (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. трет-Бутил (6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-ил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 95, но с применением азида 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбонила (стадия 1, 768 мг, 1,466 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/Гексан; градиент: 40-62,2% EtOAc в 10,6 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,21 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 544,2 (ЖХ-МС 1).

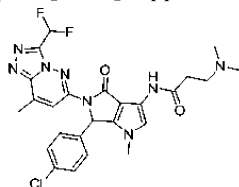
Стадия 3. 3-Амино-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-он.

HCl (4N в диоксане, 10 мл, 40,0 ммоль) добавляют к трет-бутил (6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-ил)карбамату (стадия 2, 547 мг, 1,006 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 4,5 ч при КТ и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (578 мг, 89% чистота) в виде желтого твердого вещества. Rt: 0,87 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 444,2 (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-ил)ацетамид.

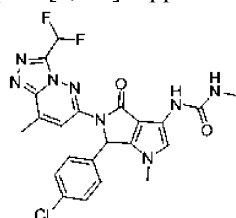
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 96, но с применением 3-амино-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-она (стадия 3, 100 мг, 0,161 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 0-5,6% MeOH в 14,7 мин; поток: 30 мл/мин) и затем растирают полученный продукт в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (63 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,95 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 486,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,84 (с, 1H), 8,36 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,72-7,18 (м, 6H), 6,50 (с, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,60 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,05 (с, 3H).

Пример 110. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-ил)-3-(диметиламино)пропанамид



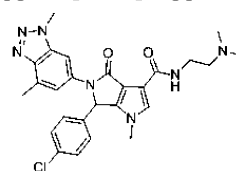
Смесь 3-амино-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-она (стадия 3 примера 109, 120 мг, 0,193 ммоль), 3-(диметиламино)пропановой кислоты (24,88 мг, 0,212 ммоль, 1,1 экв.), ТБТУ (81 мг, 0,25 ммоль, 1,3 экв.) и ДИЭА (0,135 мл, 0,772 ммоль, 4 экв.) в ДМФ (3 мл) перемешивают в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: Reprosil 70 NH₂ (250×30 мм, 5 мкм, 70 Å, Dr Maisch; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 32% MeOH, 32-37% MeOH в 6 мин, 37-50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) и затем растирают полученный продукт в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (11 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,77 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС *m/z*: 543,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,72-7,17 (м, 6H), 6,50 (с, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,57-2,40 (м, 4H), 2,24 (с, 6H).

Пример 111. 1-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-ил)-3-метилмочевина



Смесь 3-амино-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(1H)-она (стадия 3 примера 109, 100 мг, 0,161 ммоль), N-метил-1H-имидазол-1-карбоксамида (стадия 1 примера 9, 30,2 мг, 0,241 ммоль) и триэтиламина (0,090 мл, 0,644 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивают в течение 20 ч при КТ. Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Добавляют N-метил-1H-имидазол-1-карбоксамида (стадия 1 примера 9, 210 мг, 1,678 ммоль) и ДХМ (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при температуре кипения с обратным холодильником, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 0-6% MeOH в 20 мин; поток: 30 мл/мин) и затем растирают полученный продукт в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (34 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,93 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС *m/z*: 501,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,68-7,27 (м, 5H), 7,05 (с, 1H), 6,53-6,38 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,69-2,55 (м, 6H).

Пример 112. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоксамида



Стадия 1. 1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-амин.

Смесь 6-бром-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (стадия 3 примера 28, 5 г, 19,68 ммоль), NH₄OH (50 мл, 424 ммоль) и йодида меди(I) (0,187 г, 0,984 ммоль) перемешивают в сосуде под давлением в течение 14 ч при 120°C, разбавляют ДХМ/водой и три раза экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 0% MeOH 2,1 мин, 0-1% MeOH в 4,9 мин, 1% MeOH 9 мин, 1-5% MeOH в 15,2 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,256 г) в виде коричневого твердого вещества. Rt: 0,47 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС *m/z*: 163,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. Диэтил 2-((4-хлорфенил) ((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиррол-3,4-дикарбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 3 примера 93, но со следующими модификациями. После добавления 1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-амина (стадия 1, 1,25 г, 7,71 ммоль), реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при КТ. Затем добавляют 1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-амин (стадия 1, 500 мг, 3,08 ммоль), через 2 ч. добавляют еще 200 мг (1,23 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/Гексан, 50% EtOAc 2 мин, 50-90% EtOAc в 25 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,17 г, 87% чистота) в виде

оранжевой пены. Rt: 1,18 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 510,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. 2-((4-Хлорфенил)((1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 93, но с применением диэтил 2-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3] триазол-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоксилата (стадия 2, 3,17 г, 5,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. при 110°C. Неочищенный продукт (2,59 г), содержащий 1:1 смесь указанного в заголовке соединения и 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоновую кислоту (стадия 4). Указанное в заголовке соединение: Rt: 0,75 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 454,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

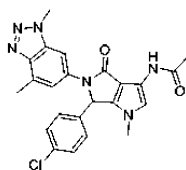
Стадия 4. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 5 примера 93, но с применением 2-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоновой кислоты (стадия 3, 2,59 г, 5,71 ммоль). Реакционную смесь концентрируют. Остаток растирают в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (2,18 г, 85% чистота) в виде желтого твердого вещества. Rt: 0,88 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 436,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 6 примера 93, но с применением 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 4, 170 мг, 0,332 ммоль), 4 экв. ДИЭА, 1,3 экв. ТБТУ и 1,2 экв. 2-диметиламиноэтиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: от 0% до 7,7% MeOH в 13,8 мин, от 7,7% до 8,4% в 8,2 мин; поток: 30 мл/мин). Полученный продукт затем очищают препаративной ЖХВД (Gilson gx-281. Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мм. Поток: 30 мл/мин. Градиент: 5-50% В в 18 мин; А=0,1% ТФК в H₂O, В=CH₃CN. Определение: УФ) и затем растирают в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (97 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,75 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 506,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27 (т, J=5,7 Гц, 1Н), 7,74 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,41-7,26 (м, 5Н), 6,72 (с, 1Н), 4,19 (с, 3Н), 3,48-3,31 (м, 5Н), 2,58 (с, 3Н), 2,38 (т, J=6,7 Гц, 2Н), 2,16 (с, 6Н).

Пример 113. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил)ацетамид



Стадия 1. Азид 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбонила.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 1 примера 95, но с применением 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 4 примера 112, 1,56 г, 3,04 ммоль), 1,3 экв. ТБТУ и 4 экв. ДИЭА.

Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при КТ, разбавляют EtOAc/водой и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт растирают в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г) в виде бежевого твердого вещества. Rt: 1,03 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 461,1 (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. трет-Бутил 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 95, но с применением азид 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбонила (стадия 1, 1,2 г, 2,448 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/Гексан; градиент: от 49,9% до 72,4% EtOAc в 8,5 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (735 мг, 92% чистота) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,19 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 507,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

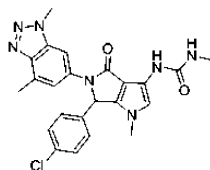
Стадия 3. 3-Амино-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-он.

HCl (4N в диоксане, 10 мл, 40,0 ммоль) добавляют к трет-бутил (6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил)карбамату (стадия 2, 735 мг, 1,334 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 4,5 ч при КТ и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (730 мг, 8 8% чистота) в виде бежевого твердого вещества. Rt: 0,79 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 407,12 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил)ацетамид.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 96, но с применением 3-амино-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3] триазол-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-она (стадия 3, 100 мг, 0,183 ммоль), 2 экв. уксусного ангидрида и 4 экв. триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при КТ. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 0-3,8% MeOH в 15,4 мин; поток: 30 мл/мин) и затем растирают полученный продукт в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (70 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,90 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 449,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,73 (с, 1H), 7,69 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,45-7,15 (м, 6H), 6,58 (с, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

Пример 114. 1-(6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил)-3-метилмочевина

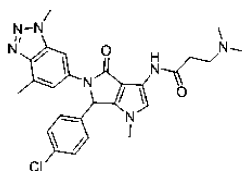


Стадия 1. 1-(6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил)-3-метилмочевина.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 111, но с применением 3-амино-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-она (стадия 3 примера 113, 100 мг, 0,183 ммоль) и 4 экв. N-метил-1Н-имидазол-1-карбоксамид (стадия 1 примера 9).

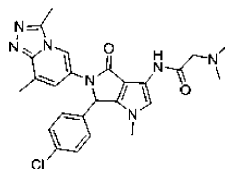
Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 0-7% MeOH в 20 мин; поток: 35 мл/мин). Полученный продукт затем очищают СЖХ (колонка: Reprosil 70 NH₂ 250×30 мм, 5 мкм, 70 Å, Dr Maisch; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 25% MeOH, 25-30% MeOH в 6 мин, 30-50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) и затем растирают в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (19 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,90 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 464,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,43-7,24 (м, 5H), 7,00 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,45 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,61 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,56 (с, 3H).

Пример 115. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил)-3-(диметиламино)пропанамид



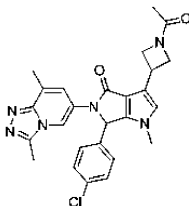
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 110, но с применением 3-амино-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1Н)-она (стадия 3 примера 113, 128 мг, 0,235 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: (20%аммиак/MeOH)/ДХМ; градиент: 0-8,0% (20%аммиак/MeOH) в 16 мин, затем 10% (20%аммиак/MeOH) в 3,8 мин; поток: 30 мл/мин) и затем растирают полученный продукт в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (13 мг) в виде бежевого твердого вещества. Rt: 0,75 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 506,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,44-7,19 (м, 6H), 6,58 (с, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 2,60-2,42 (м, 7H), 2,22 (с, 6H).

Пример 116. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил)-2-(диметиламино)ацетамид



ДИЭА (0,136 мл, 0,778 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 3-амино-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 1 примера 103, 86 мг, 0,156 ммоль) и 2-(диметиламино)уксусной кислоты (20,86 мг, 0,202 ммоль) в ДМФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, разбавляют EtOAc/водой и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 0-10% MeOH в 20 мин; поток: 30 мл/мин) и затем растирают полученный продукт в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (60 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,67 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 492,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,30 (с, 1H), 8,34 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,43-7,26 (м, 6H), 6,52 (с, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,14-2,98 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,29 (с, 6H).

Пример 117. 3-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а] пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. (Е)-трет-Бутил 3-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)азетидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору триэтилфосфонацетата (8,87 мл, 44,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют KOtBu (5,02 г, 44,7 ммоль) порциями под аргоном. Затем добавляют азетидин-3-карбоксальдегид, защищенный N-Бос (4,60 г, 24,84 ммоль) в ТГФ (30 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, гасят водной 1N HCl (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл).

Органические слои объединяют и промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (175 мл), сушат на Na_2SO_4 и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/Гексан; градиент: 0-31% EtOAc в 16,7 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (4,04 г, 90% чистота) в виде бесцветного масла. Rt: 0,75 мин (ЖХ-МС 1); Rf: 0,75 (Гексан/EtOAc 1:1).

Стадия 2. Этил 4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1H-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору (Е)-трет-бутил 3-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (стадия 1, 4 г, 15,67 ммоль) и изоцианид п-толуолсульфонилметила (3,73 г, 19,11 ммоль) в Et_2O (50 мл) и ДМСО (25 мл) добавляют NaH (0,846 г, 21,15 ммоль) порциями под аргоном. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. при КТ, гасят насыщенным раствором соли (100 мл) и экстрагируют Et_2O (2×100 мл). Органические слои объединяют и промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат на Na_2SO_4 и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/Гексан; градиент: 0-67,4% EtOAc в 18,9 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,38 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,98 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 295,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. Этил 4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору этил 4-(1-(трет-бутоксикарбонил) азетидин-3-ил)-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 2, 3,38 г, 11,48 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляют NaH (0,551 г, 13,78 ммоль) при 0°C под аргоном. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ. Добавляют метилиодид (0,862 мл, 13,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ, гасят насыщенным водным раствором NaHCO_3 (75 мл), сушат на Na_2SO_4 и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/Гексан; градиент: 0-60,1% EtOAc в 16,3 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,49 г) в виде бесцветного масла. Rt: 1,09 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 309,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. Этил 4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 8 примера 1, но с применением этил 4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 3, 1 г, 3,24 ммоль). Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl . Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash

Isco (элюент: EtOAc/Гексан; градиент: 0-50% EtOAc в 13,1 мин; поток: 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,24 г, 80% чистота) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,29 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 449,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. Этил 4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1, но с применением этил 4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-((4-хлорфенил) (гидроксид)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 4, 400 мг, 0,891 ммоль) и 3,8-диметил [1,2,4]триазоло [4,3-а]пиридин-6-амин (стадия 4 примера 3, 159 мг, 0,980 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 0-50% EtOAc в 13,1 мин; поток: 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 85% чистота) в виде желтого твердого вещества. Rt: 1,22 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 593,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 6. 4-(1-(трет-Бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-((4-хлорфенил)((3,8-диметил [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоновая кислота.

К перемешиваемому раствору этил 4-(1-(трет-бутоксикарбонил) азетидин-3-ил)-2-((4-хлорфенил) ((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 5, 360 мг, 0,607 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл) добавляют водный 2N NaOH (3,03 мл, 6,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч при 100°C, концентрируют, гасят водной 1N HCl (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Органические слои объединяют, сушат на Na₂SO₄ и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения (324 мг, 85% чистота) в виде бесцветного твердого вещества.

Стадия 7. трет-Бутил 3-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)азетидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 4-(1-(трет-бутоксикарбонил) азетидин-3-ил)-2-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 6, 324 мг, 0,573 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропиламин (0,106 мл, 0,803 ммоль) при КТ под аргоном. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 дней при КТ, гасят насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и экстрагируют ДХМ (2×100 мл). Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл), сушат на Na₂SO₄ и выпаривают. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 0-9,5% EtOAc в 13,4 мин; поток: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (181 мг) в виде желтого твердого вещества. Rt: 1,08 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 547,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

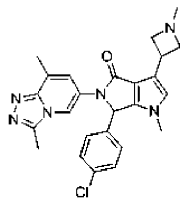
Стадия 8. 3-(Азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он.

К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (стадия 7, 180 мг, 0,329 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (254 мкл, 3,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 60 мин при КТ, гасят насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагируют ДХМ (2×100 мл). Органические слои объединяют, сушат на Na₂SO₄ и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/(MeOH/NH₄OH:80/20); градиент: 5-10% (MeOH/NH₄OH: 80/20) в 11 мин, 7,9 мин 10% (MeOH/NH₄OH: 80/20); поток: 18 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (79 мг) в виде желтого твердого вещества. Rt: 0,65 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 447,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 9. 3-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он.

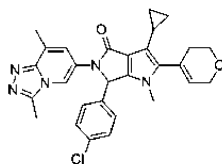
К перемешиваемому раствору 3-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-она (стадия 8, 38 мг, 0,085 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют NEt₃ (0,047 мл, 0,340 ммоль) и Ac₂O (0,016 мл, 0,170 ммоль) под аргоном. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, разбавляют водой (75 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Органические слои объединяют и промывают водой (100 мл), сушат на Na₂SO₄ и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 5-10% MeOH в 10 мин, 4,8 мин 10% MeOH; поток: 18 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,81 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 489,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (с, 1H), 7,42-7,26 (м, 5H), 6,87 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,52-4,35 (м, 1H), 4,34-4,05 (м, 2H), 4,01-3,65 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,82-1,67 (м, 3H).

Пример 118. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-3-(1-метилазетидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он



К перемешиваемому раствору 3-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 8 примера 117, 38 мг, 0,085 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляют формальдегид (0,023 мл, 0,255 ммоль). Через 5 мин при КТ добавляют NaB(OAc)₃H (90 мг, 0,425 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, гасят насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (75 мл), сушат на Na₂SO₄ и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH: 80/20); градиент: 0-10% (MeOH/NH₄OH: 80/20) в 12 мин, 7,3 мин 10% (MeOH/NH₄OH: 80/20); поток: 18 мл/мин). Полученный продукт растирают в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (20 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,67 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 461,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (с, 1H), 7,48-7,23 (м, 5H), 6,77 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 3,68-3,44 (м, 3H), 3,28-3,17 (м, 5H), 2,60 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

Пример 119. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



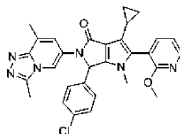
Стадия 1. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

К перемешиваемому раствору 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 4 примера 35, 460 мг, 1,065 ммоль) в CHCl₃ (15 мл) добавляют NBS (190 мг, 1,065 ммоль) под аргоном. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при КТ, гасят насыщенным раствором соли (50 мл) и экстрагируют ДХМ (2×75 мл). Органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат на Na₂SO₄ и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-7,4% MeOH в 10,4 мин; поток: 30 мл/мин). Полученный продукт растирают в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (489 мг, 85% чистота) в виде желтого твердого вещества. Rt: 1,15 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 512,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

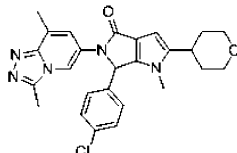
Смесь 2-бром-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 1, 200 мг, 0,392 ммоль), пинакола 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (165 мг, 0,783 ммоль), K₃PO₄ (332 мг, 1,566 ммоль) и продукта присоединения PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (63,9 мг, 0,078 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл) перемешивают в течение 1 ч при 100°C, гасят насыщенным водным раствором NaHCO₃ (75 мл) и экстрагируют EtOAc (2×75 мл). Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (75 мл), сушат на Na₂SO₄ и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-8,5% MeOH в 10,2 мин; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт очищают СЖХ (колонка: Reprosil 70 NH₂ 250×30 мм, 5 мкм, 70 Å, Dr Maisch; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 23% MeOH, 25-28% MeOH в 6 мин, 28-50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,05 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 514,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,42-7,11 (м, 5H), 6,43 (с, 1H), 5,89 (т, J=2,4 Гц, 1H), 4,29-4,02 (м, 2H), 3,78 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,35-2,15 (м, 2H), 1,81-1,61 (м, 1H), 1,16-1,05 (м, 1H), 1,04-0,89 (м, 1H), 0,88-0,73 (м, 2H).

Пример 120. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метокси-3-пиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



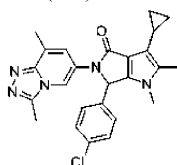
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 119, но с применением 2-метокси-3-пиридинебороновой кислоты (64,7 мг, 0,423 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 100°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/МеОН; градиент: 0-6,8% МеОН в 10,2 мин; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают препаративной ЖХВД (Gilson gx-281. Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мм. Поток: 30 мл/мин. Градиент: 5-50% В в 20 мин; А=0,1% ТФК в H₂O, В=CH₃CN. Определение: УФ) с получением указанного в заголовке соединения (42 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,12 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 539,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,33-8,29 (м, 1H), 8,25 (д, J=5, 1 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 4H), 7,31 (с, 1H), 7,19-7,01 (м, 1H), 6,55-6,48 (м, 1H), 3,92-3,74 (м, 3H), 3,05-2,95 (м, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,47-1,33 (м, 1H), 1,19-0,65 (м, 4H).

Пример 121. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



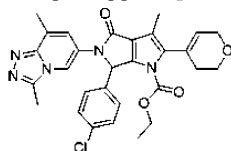
Смесь 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 6 примера 31, 150 мг, 0,316 ммоль) и Pd(OH)₂/C₂ 0% влажный 50% (44,4 мг) в EtOH (5 мл) встряхивают в течение 18,5 ч при КТ в атмосфере водорода (0,1 бар), фильтруют над целитом и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/МеОН; градиент: 0-10% МеОН в 12 мин; 0,6 мин 10% МеОН; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают СЖХ (колонка: ППМ 250×30 мм, 5 мкм, 101 А, Princeton; элюент: МеОН/scCO₂; градиент: 1 мин 19% МеОН, 19-24% МеОН в 6 мин, 24-50% МеОН в 1 мин, 1,5 мин 50% МеОН; поток: 100 мл/мин) и затем растирают в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (51 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,90 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 476,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,27 (с, 1H), 7,51-7,11 (м, 5H), 6,46 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,96-3,75 (м, 2H), 3,52-3,31 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,82 (дкв, J=11,3, 6,1, 4,0 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,82-1,46 (м, 4H).

Пример 122. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1,2-диметил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 119, но с применением триметилбороксина (0,137 мл, 0,979 ммоль, 5 экв.) и перемешивают реакционную смесь в течение 2 ч при 100°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/МеОН; градиент: 0-7% МеОН в 11,2 мин; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают СЖХ (колонка: PFP 250×30 мм, 5 мкм, 120 А, ES Industries; элюент: МеОН/scCO₂; градиент: 1 мин 15% МеОН, 15-20% МеОН в 6 мин, 20-50% МеОН в 1 мин, 1,5 мин 50% МеОН; поток: 100 мл/мин) и затем препаративной ЖХВД (Gilson gx-281. Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мм. Поток: 30 мл/мин. Градиент: 5-100% В в 20 мин; А=0,1% ТФК в H₂O, В=CH₃CN. Определение: УФ) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,06 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 446,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40-8,18 (м, 1H), 7,44-7,15 (м, 5H), 6,40 (с, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,80-1,59 (м, 1H), 1,10-0,64 (м, 4H).

Пример 123. Этил 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-карбоксилат



Стадия 1. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 1 примера 119, но с применением 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-

6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 10 примера 3, 341 мг, 0,870 ммоль). Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 2 мин 0% MeOH, 0-10% MeOH в 11 мин; 2 мин 10% MeOH; поток: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (247 мг, 92% чистота) в виде желтого твердого вещества. Rt: 0,95 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 472,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

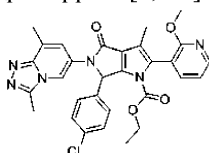
Стадия 2. Этил 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 1, 245 мг, 0,520 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют NEt₃ (0,218 мл, 1,561 ммоль) и этилхлороформиат (0,075 мл, 0,781 ммоль) под аргоном. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при КТ, разбавляют водой (75 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Органические слои объединяют, промывают водой (100 мл), сушат на Na₂SO₄ и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-5% MeOH в 13 мин; 0,8 мин 5% MeOH; поток: 18 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (201 мг) в виде желтого твердого вещества. Rt: 1,13 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 544,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. Этил 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-карбоксилат.

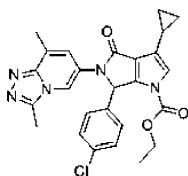
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 119, но с применением этил 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-карбоксилата (стадия 2, 100 мг, 0,184 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 2 ч при 100°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-10% MeOH в 15 мин, 3 мин 10% MeOH; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают СЖХ (колонка: PFP 250×30 мм, 5 мкм, 120 А, ES Industries; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 15% MeOH, 15-20% MeOH в 6 мин, 20-50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,06 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 546,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (с, 1H), 7,39-7,06 (м, 5H), 6,54 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,26-3,99 (м, 5H), 3,80-3,63 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,15-0,92 (м, 4H).

Пример 124. Этил 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 119, но с применением этил 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-карбоксилата (стадия 2 примера 123, 100 мг, 0,184 ммоль), 2-метокси-3-пиридинебороновой кислоты (56,4 мг, 0,368 ммоль), K₃PO₄ (156 мг, 0,737 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 2 ч при 100°C. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-10% MeOH в 15 мин, 0,3 мин 10% MeOH; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают препаративной ЖХВД (Gilson gx-281. Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент: 5-100% В в 20 мин; А=0,1% ТФК в H₂O, В=CH₃CN. Определение: УФ) и затем СЖХ (колонка: ППМ 250×30 мм, 5 мкм, 101 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 20% MeOH, 20-25% MeOH в 6 мин, 25-50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,10 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 571,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50-8,33 (м, 1H), 8,26-8,08 (м, 1H), 7,80-7,56 (м, 1H), 7,43-7,18 (м, 5H), 7,12-7,01 (м, 1H), 6,77-6,50 (м, 1H), 4,08-3,83 (м, 2H), 3,82-3,65 (м, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,12-1,94 (м, 3H), 0,93-0,67 (м, 3H).

Пример 125. Этил 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-карбоксилат



Стадия 1. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(гидроксиметил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

К перемешиваемому раствору этил 2-((4-хлорфенил) ((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-4-циклопропил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1 примера 15, 380 мг, 0,639 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляют хлорид диметилалюминия в гексане (3,84 мл, 3,84 ммоль) при КТ под аргоном. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при 120°C, разбавляют насыщенным водным раствором Сегнетовой соли (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Органические слои объединяют, промывают водой (100 мл), сушат на Na₂SO₄ и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на силикагеле на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-10% MeOH в 15 мин, 4,7 мин 10% MeOH; поток: 18 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (206 мг, 80% чистота). Rt: 0,89 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 448,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

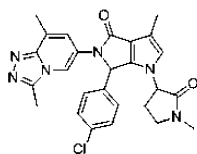
Стадия 2. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

К перемешиваемому раствору 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(гидроксиметил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 1, 205 мг, 0,458 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют водный 1N NaOH (4,58 мл, 4,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, разбавляют водным 1N NaOH (75 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Органические слои объединяют, сушат на Na₂SO₄ и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-10% MeOH в 12 мин, 0,1 мин 10% MeOH; поток: 18 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 80% чистота) в виде коричневого твердого вещества. Rt: 0,93 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 418,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. Этил 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4H)-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 примера 123, но с применением 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 2, 110 мг, 0,263 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-9% MeOH в 11,6 мин; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают СЖХ (колонка: Reprosil 70 NH₂ 250×30 мм, 5 мкм, 70 Å, Dr Maisch; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 16% MeOH, 16-21% MeOH в 6 мин, 21-50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) и затем препаративной ЖХВД (Gilson gx-281. Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент: 5-100% В в 20 мин; А=0,1% ТФК в H₂O, В=CH₃CN. Определение: УФ) с получением указанного в заголовке соединения (26 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,14 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 490,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,36-7,13 (м, 6H), 6,55 (с, 1H), 4,17 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,99-1,82 (м, 1H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,02-0,78 (м, 4H).

Пример 126. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-1-(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



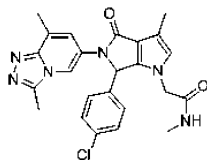
К перемешиваемому раствору 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 10 примера 3, 100 мг, 0,255 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляют NaH (13,27 мг, 0,332 ммоль) под Ar. Через 30 мин при КТ добавляют 3-бром-1-метилпирролидин-2-он (54,5 мг, 0,306 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, гасят насыщенным водным раствором NaHCO₃ (75 мл) и экстрагируют EtOAc (2×75 мл). Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (75 мл), сушат на Na₂SO₄ и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-10% MeOH в 12 мин, 2 мин 10% MeOH; поток: 18 мл/мин) и затем СЖХ с получением 12 мг диастереомера А и 25 мг диастереомера В.

Диастереомер А. Rt: 0,84 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 489,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); Rf: 0,29 (ДХМ/MeOH 9:1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,36 (с, 1H), 7,41-7,30 (м, 3H), 7,25-7,10 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,81 (т, J=9,7 Гц, 1H), 3,22-3,08 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,69-2,55 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,33-2,20 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 0,95-0,78 (м, 1H).

Диастереомер В. Rt: 0,8 3 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 489,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); Rf: 0,36 (ДХМ/MeOH 9:1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,43-7,19 (м, 5H), 6,68 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,56 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,24-3,08 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,11-1,95 (м, 2H).

Пример 127. 2-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-

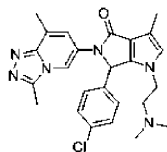
оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-ил)-N-метилацетамид



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 126, но с применением бром-N-метилацетамида (42,7 мг, 0,281 ммоль, 1,1 экв.).

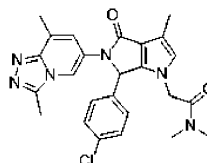
Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-10% MeOH в 12 мин, 3,9 мин 10% MeOH; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают СЖХ (колонка: ППМ 250×30 мм, 5 мкм, 100 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 21% MeOH, 21-26% MeOH в 6 мин, 26-50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) и затем растирают в диэтиловом эфире с получением (14 мг) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,75 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 463,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,79-7,66 (м, 1H), 7,36 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,33-7,22 (м, 4H), 6,64 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,36 (д, J=16,5 Гц, 1H), 3,89 (д, J=16,5 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,52-2,49 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

Пример 128. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 126, но с применением гидробромида диметиламиноэтила (71,3 мг, 0,306 ммоль, 1,2 экв.) и 3 экв. NaH. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-10% MeOH в 12 мин, 3,6 мин 10% MeOH; поток: 18 мл/мин) и затем растирают полученный продукт в диэтиловом эфире с получением (65 мг) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,62 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 463,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,42-7,26 (м, 5H), 6,71 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 3,72-3,57 (м, 1H), 3,57-3,44 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,29-2,18 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,08-1,91 (м, 7H).

Пример 129. 2-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-ил)-N,N-диметилацетамид



Стадия 1. Этил 2-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-ил)ацетат.

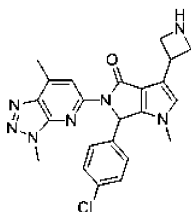
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана в примере 126, но с применением этилбромацетата (0,056 мл, 0,505 ммоль, 1,1 экв.). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-9,1% MeOH в 12,3 мин; поток: 18 мл/мин) с получением (182 мг, 93% чистота) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Rt: 0,97 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 478,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 2-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-ил)-N,N-диметилацетамид.

В 2-мл МВ колбу вводят этил 2-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-ил)ацетат (стадия 1, 180 мг, 0,377 ммоль) и 5,6 М диметиламин в этаноле (3363 мкл, 18,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 100°C под МВ и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-8,7% MeOH в 11,5 мин; поток: 18 мл/мин). Полученный продукт затем очищают СЖХ (колонка: ППМ 250×30 мм, 5 мкм, 100 А, Princeton; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 21% MeOH, 201-25% MeOH в 6 мин, 25-50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) и затем растирают в диэтиловом эфире с получением (48 мг) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,83 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z:

477,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,35 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 3H), 7,24 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,77 (д, J=17,0 Гц, 1H), 4,08 (д, J=17,0 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

Пример 130. 3-(Азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. Этил 4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 9 примера 1, но с применением этил 4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 4 примера 117, 400 мг, 0,891 ммоль) и 3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-амина (стадия 5 примера 1, 160 мг, 0,980 ммоль). Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/EtOAc; градиент: 0-6,2% MeOH в 15,6 мин; поток: 30 мл/мин). Полученный продукт затем очищают препаративной ЖХВД (Gilson gx-281. Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент: 5-100% В в 20 мин; А=0,1% ТФК в H₂O, В=CH₃CN. Определение: УФ) с получением указанного в заголовке соединения (163 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,35 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 594,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 4-(1-(трет-Бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 6 примера 117, но с применением этил 4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 1, 160 мг, 0,269 ммоль). Rt: 1,16 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 566,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

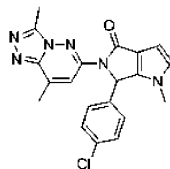
Стадия 3. трет-бутил 3-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)азетидине-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 7 примера 117, но с применением 4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 2, 150 мг, 0,265 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 20 ч при КТ. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/Гексан; градиент: 0-100% EtOAc в 13 мин, 1 мин 100% EtOAc; поток: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,30 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 548,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. 3-(Азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 8 примера 117, но с применением трет-бутил 3-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)азетидине-1-карбоксилата (стадия 3, 110 мг, 0,201 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-10% MeOH в 12 мин, 1,9 мин 10% MeOH; поток: 18 мл/мин) и затем растирают полученный продукт в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (62 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,82 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 448,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,41-8,20 (м, 1H), 7,51-7,27 (м, 4H), 6,97-6,58 (м, 2H), 4,18-4,00 (м, 5H), 3,98-3,88 (м, 2H), 3,76-3,42 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,65 (с, 3H).

Пример 131. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Стадия 1. 6-Хлор-3-гидразинил-4-метилпиридазин.

Смесь 3,6-дихлор-4-метилпиридазина (24,8 г, 152 ммоль) и гидрата гидразина (113 мл, 2282 ммоль) перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOH и механически перемешивают в течение 6 ч. Полученное твердое вещество собирают вакуумной фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (6,96 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,32 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 159,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 6-Хлор-3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин.

6-Хлор-3-гидразинил-4-метилпиридазин (стадия 1, 6,96 г, 41,3 ммоль) в AcOH (50 мл) перемешивают в течение 1 ч при 100°C, охлаждают до КТ, разбавляют ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO₃ и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: ДХМ/MeOH; градиент: 0-6% MeOH в 33,3 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (7,214 г) в виде бледно-розового твердого вещества. Rt: 0,59 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 183,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. Метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору метил пиррол-3-карбоксилата (2,5 г, 19,98 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляют под аргоном KOH (1,681 г, 30,0 ммоль). Через 10 мин добавляют метилйодид (1,874 мл, 30,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ, гасят водным 1N HCl (200 мл) и экстрагируют EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×200 мл), сушат Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/Гексан; градиент: 0-3% EtOAc в 5,6 мин, 3-16% EtOAc в 16 мин, 16% EtOAc 5 мин; поток: 85 мл/мин) и затем растирают полученный продукт в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (2,74 г) в виде бесцветного масла. Rt: 0,65 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 140,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. Метил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 8 примера 1, но с применением метил 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 3, 2,74 г, 19,69 ммоль). Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/Гексан; градиент: 0-2% EtOAc в 2 мин, 2-9,4% EtOAc в 9,8 мин, 9,4-20,8% EtOAc в 6 мин, 20,8% EtOAc 0,5 мин, 20,8-25% EtOAc в 2,2 мин, 25% EtOAc 2,2 мин; поток: 85 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (4,95 г, 92% чистота) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,06 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 262,1 [M-17]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 5. Метил 2-(азидо(4-хлорфенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

1-Хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (2,020 мл, 15,27 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору метил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 4, 2,847 г, 10,18 ммоль) в ДХМ (60 мл) при КТ. Смесь перемешивают в течение 5 ч и охлаждают до 0°C. После добавления триэтиламина (4,26 мл, 30,5 ммоль) и азидо тетрабутиламмония (3,47 г, 12,21 ммоль), реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 15 ч, разбавляют ДХМ/водой и экстрагируют один раз ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: EtOAc/Гексан; градиент: от 0% до 7,3% EtOAc в 12,2 мин; поток: 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,561 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,27 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 277,1 [M-27]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 6. Метил 2-(амино(4-хлорфенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

Смесь метил 2-(азидо(4-хлорфенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 5, 2,56 г, 8,40 ммоль) и Ra-Ni (Degussa, 0,72 г) в MeOH (50 мл) перемешивают в течение 5 ч при КТ в атмосфере водорода (0,1 бар). Добавляют еще Ra-Ni (Degussa, 0,5 г). Реакционную смесь перемешивают в течение еще 5 ч при КТ, фильтруют над целитом и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (2,26 г) в виде красноватого масла. Rf=0,19 (50% EtOAc/гексан); Rt: 0,72 мин (ЖХ-МС 1); МС m/z: 279,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 7. 6-(4-Хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

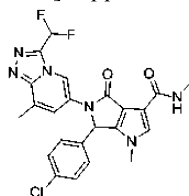
Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 10 примера 1, но с применением метил 2-(амино(4-хлорфенил)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (стадия 6, 2,26 г, 7,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при 110°C, разбавляют насыщенным водным раствором Сегнетовой соли, перемешивают в течение 2 ч при КТ и экстрагируют ДХМ. Неочищенный продукт растирают в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (1,768 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,79 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 247,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 8. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

Смесь 6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-она (стадия 7, 100 мг,

0,405 ммоль), 6-хлор-3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (стадия 2, 148 мг, 0,811 ммоль), Pd₂dba₃ (37,1 мг, 0,041 ммоль), Xantphos (46,9 мг, 0,081 ммоль) и карбоната цезия (264 мг, 0,811 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивают под аргоном в микроволновой пробирке в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток фильтруют через картридж Varian PL-Thiol MP SPE (для удаления металлических примесей), элюируя MeOH. После концентрации полученный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 0-5,5% MeOH в 12,6 мин; поток: 30 мл/мин). Полученный продукт затем очищают препаративной ахиральной СЖХ (колонка: Reprosil 70 NH₂ (250×30 мм, 5 мкм, 70 Å, Dr Maisch; элюент: MeOH/scCO₂; градиент: 1 мин 13% MeOH, 13-18% MeOH в 6 мин, 18-50% MeOH в 1 мин, 1,5 мин 50% MeOH; поток: 100 мл/мин) и затем растирают в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (55 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,95 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 393,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (кв, J=1,2 Гц, 1H), 7,39-7,46 (м, 4H), 7,01 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,42 (д, J=2,9 Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,61-2,53 (м, 6H).

Пример 132. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоксамид



Стадия 1. Диэтил 2-((4-хлорфенил) ((3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогичной той, которая описана на стадии 3 примера 93, но с применением диэтил 2-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоксилата (стадия 2 примера 93, 3,96 г, 10,28 ммоль) и 3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-амин (стадия 3 примера 107, 2,038 г, 10,28 ммоль). После добавления 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламина, реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при КТ. После добавления 3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-амин реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при КТ. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 0-4,4% MeOH в 22,7 мин; поток: 85 мл/мин) и затем растирают полученный продукт в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,16 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 546,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. 2-((4-Хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоновая кислота и 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, аналогичной той, которая описана на стадии 4 примера 93, но с применением диэтил 2-((4-хлорфенил) ((3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоксилата (стадия 1, 3,5 г, 6,41 ммоль).

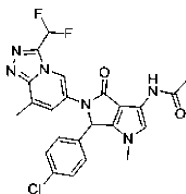
Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 100°C. После подкисления полученный осадок собирают фильтрацией с получением 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновой кислоты (467 мг, 76% чистота). Rt: 0,87 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 472,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1). Фильтрат дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток растирают в диэтиловом эфире с получением 2-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоновой кислоты (2,235 г) в виде бежевого твердого вещества. Rt: 0,75 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 490,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоксамид.

Смесь 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 2, 200 мг, 0,322 ммоль), гидрохлорида метиламина (109 мг, 1,611 ммоль), ТБТУ (134 мг, 0,419 ммоль) и ДИЭА (0,281 мл, 1,611 ммоль) в ДМФ (3 мл) перемешивают в течение 15 мин при КТ под аргоном, разбавляют EtOAc/водой и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенный органический экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: (20% аммиак/MeOH)/ДХМ; градиент: 0-7% (20% аммиак/MeOH) в 16 мин; поток: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (122 мг). Rt: 0,92 мин (ЖХ-МС 1);

ИЭР-МС m/z : 485,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Пример 133. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)ацетамид



Стадия 1. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоновая кислота.

1-Хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (0,894 мл, 6,76 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии 2-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиррол-3,4-дикарбоновой кислоты (стадия 2 примера 132, 2,23 г, 4,51 ммоль) в ДХМ при КТ под аргоном. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при КТ и концентрируют. Остаток растирают в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (2,35 г, 90% чистота) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,87 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 472,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 2. Азид 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбонила.

Азид натрия (0,350 г, 5,38 ммоль) и ДИЭА (3,13 мл, 17,93 ммоль) последовательно добавляют к перемешиваемой суспензии 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбоновой кислоты (стадия 1, 2,35 г, 4,48 ммоль) и ТБТУ (2,015 г, 6,28 ммоль) в ДМФ (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при КТ. Добавляют азид натрия (0,350 г, 5,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ, разбавляют EtOAc/водой и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток растирают в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (2 г) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 1,02 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 497,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 3. трет-Бутил (6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)карбамат.

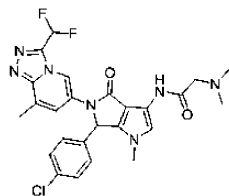
трет-Бутанол (4 мл) добавляют к перемешиваемой суспензии азид 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-карбонила (стадия 2, 2 г, 3,82 ммоль) в толуоле (40 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 100°C и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 0-5% MeOH в 20 мин; поток: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (983 мг) в виде бледно-розового твердого вещества. Rt: 1,18 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 543,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 4. 3-Амино-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он.

HCl (4N в диоксане, 15 мл, 60,0 ммоль) добавляют к охлажденному (0-5°C, на ледяной бане) трет-бутил (6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)карбамату (стадия 3, 980 мг, 1,805 ммоль) под аргоном. Через 5 мин ледяную баню удаляют. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (995 мг, 94% чистота) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,81 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 443,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

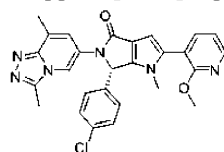
Стадия 5. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)ацетамид Ac_2O (0,048 мл, 0,511 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 3-амино-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-она (стадия 4, 150 мг, 0,255 ммоль) в триэтиламин (0,178 мл, 1,277 ммоль) и ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при КТ, разбавляют ДХМ/водой и дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: MeOH/ДХМ; градиент: 0-5,4% MeOH в 14,5 мин; поток: 30 мл/мин) и затем растирают полученный продукт в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (96 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,92 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 485,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,81 (с, 1H), 8,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85-7,53 (м, 2H), 7,43-7,31 (м, 4H), 7,27 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

Пример 134. N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)-2-(диметиламино)ацетамид



ДИЭА (0,178 мл, 1,021 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии 3-амино-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-она (стадия 4 примера 133, 150 мг, 0,255 ммоль), ТБТУ (107 мг, 0,332 ммоль) и N,N-диметилглицина (29,0 мг, 0,281 ммоль) в ДМФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при КТ, разбавляют EtOAc/водой и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем на Combiflash Isco (элюент: (20%аммиак/MeOH)/ДХМ; градиент: 0-7% (20%аммиак/MeOH) в 14,5 мин; поток: 30 мл/мин) и затем растирают полученный продукт в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (76 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Rt: 0,76 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 528,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,33 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,86-7,51 (м, 2H), 7,38 (с, 4H), 7,31 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,14-2,99 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,29 (с, 6H).

Пример 135. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он

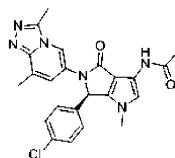


Указанное в заголовке соединение получают хиральным разделением соединения, описанного в примере 30.

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он: t_R : 23,00 мин (система: LaChrome Analytical HPLC; колонка: Chiralpak AD 5 мкм, 4,6×250 мм; подвижная фаза: MeOH/EtOH 50/50; поток: 0,9 мл/мин; определение УФ: 210 нм); Rt: 1,00 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 499,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он: t_R : 9,99 мин (система: LaChrome Analytical HPLC; колонка: Chiralpak AD 5 мкм, 4,6×250 мм; подвижная фаза: MeOH/EtOH 1:1; поток: 0,9 мл/мин; определение УФ: 210 нм).

Пример 136. (R)-N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)ацетамид

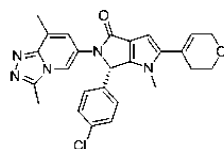


Указанное в заголовке соединение получают хиральным разделением соединения в примере 103.

(R)-N-(6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)ацетамид: t_R : 17,47 мин (колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/MeOH/EtOH 50/25/25; поток: 0,9 мл/мин; определение УФ: 220 нм); Rt: 0,79 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z: 449,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 1).

(S)-N-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-б]пиррол-3-ил)ацетамид: t_R : 4,93 мин (колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/MeOH/EtOH 50/25/25; поток: 0,9 мл/мин; определение УФ: 220 нм).

Пример 137. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получают СЖХ хиральным разделением соединения, описанного в примере 31 и последующей очисткой каждого энантиомера ахиральной СЖХ и растирают в Et_2O .

(R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он: t_R : 5,41 мин (система: Waters Investigator SFC: Chiracel OD-H 5 мкм, 4,6×250 мм; подвижная фаза: $scCO_2$ /MeOH 70/30; поток: 4 мл/мин; определение ДМД: 250-300 нм); R_t : 0,93 мин (ЖХ-МС 1); ИЭР-МС m/z : 474,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1H)-он: t_R : 3,63 мин (система: Waters Investigator SFC: Chiracel OD-H 5 мкм, 4,6×250 мм; подвижная фаза: $scCO_2$ /MeOH 70/30; поток: 4 мл/мин; определение ДМД: 250-300 нм).

Анализы

Активность соединения в соответствии с данным изобретением может быть оценена следующими способами.

BP-РПЭФ in-vitro анализ связывания для BRD2, BRD3 и BRD4

Все анализы проводят в 384-луночных микротитровальных планшетах. Каждый планшет для анализа содержит 8-кратные серийные разведения для 40 тестируемых соединений плюс 16 высоких и 16 низких контролей. Стадии обработки жидкостью и инкубирования проводят с применением Innovadyne Nanodrop Express, оборудованного механическим манипулятором (Thermo CatX, Perkin Elmer/Caliper Twister II) и инкубатором (Liconic STX40, Thermo Cytomat 2C450). Аналитические планшеты получают добавлением 50 нл на лунку раствора соединения в 90% ДМСО нанодиспенсере HummingBird (Zinsser Analytic). Анализ начинают постепенным добавлением 4,5 мкл на лунку белка бромодомена (50 mM HEPES, pH 7.5, 0,005% Tween20, 0,1% АБС, 50 mM NaCl, 45 nM His-Brd2(60-472) или 45 nM His-Brd3(20-477) или 45 nM His-Brd4(44-477) все белки получают в лаборатории) и 4,5 мкл на лунку пептидного раствора (50 mM HEPES, pH 7.5, 0,005% Tween20, 0,1% АБС, 50 mM NaCl, 60 nM ацетил-гистон H4 (AcK 5, 8, 12, 16) (Biosyntan GmbH)). Реакционные смеси инкубируют при 30°C в течение 35 мин. Затем добавляют 4,5 мкл на лунку диагностической смеси (50 mM HEPES, pH 7.5, 0,005% Tween20, 0,1% АБС, 50 mM NaCl, 3 nM Eu-меченое анти-His6 антитело, 21 nM стрептавидин-аллофикоцианин). Через 35 мин инкубирования при 30°C, планшеты измеряют на многозначном ридере Perkin Elmer Envision. Концентрации, вызывающие 50% ингибирование (значения IC_{50}) определяют из значений процента ингибирования при различных концентрациях соединения нелинейным регрессионным анализом.

AlphaScreen in-vitro анализ связывания для CREBBP

Для оценки селективности к бромодомену проводят анализ связывания с применением бромодомена, кодированного геном CREBBP. Соединения тестируют в анализе CREBBP по похожему протоколу, однако, с применением AlphaScreen (гомогенный анализ усиленной за счёт эффекта близости люминесценции, Perkin Elmer) в качестве считывателя определения вместо BP-РПЭФ. Анализ начинают постепенным добавлением 4,5 мкл на лунку белка бромодомена (50 mM HEPES, pH 7.5, 0,005% Tween20, 0,02% АБС, 150 mM NaCl, 324 nM His-CREBBP(1081-1197) (единичное производство Viva Biotech Ltd.)) и 4,5 мкл на лунку пептидного раствора (50 mM HEPES, pH 7.5, 0,005% Tween20, 0,02% АБС, 150 mM NaCl, 120 nM ацетил-гистон H4 (AcK 5, 8, 12) (Biosyntan GmbH)). Реакционные смеси инкубируют при 30°C в течение 35 мин. Затем добавляют 4,5 мкл на лунку диагностической смеси (50 mM HEPES, pH 7.5, 0,005% Tween20, 0,02% АБС, 150 mM NaCl, 45 мкг/мл шариков Ni-хелатного акцептора, 45 мкг/мл шариков стрептавидинового донора) (Perkin Elmer)). Через 60 мин инкубирования при комнатной температуре, планшеты измеряют на многозначном ридере Perkin Elmer Envision. Значения IC_{50} определяют из значения процента ингибирования для различных концентрация соединения нелинейным регрессионным анализом.

Для дальнейшего анализа селективности к бромодомену, проводят дополнительную панель методов определения с применением аналогичных протоколов с незначительными модификациями, характерными для конкретного анализа, с применением BP-РПЭФ или AlphaScreen для определения.

Получение разведений соединения

Тестируемые соединения растворяют в ДМСО (10 mM) и переносят в 1,4 мл плоскодонные или V-образные пробирки Matrix, имеющие уникальную 2D матрицу. Исходные растворы хранят при +2°C, если их не применяют сразу же. Для тестирования пробирки размораживают и идентифицируют сканером, в то же время создавая расписание, которое регулирует все последующие стадии обработки.

Разведения соединения проводят в 96-луночных планшетах. Этот формат позволяет анализировать максимум 40 отдельных тестируемых соединений в 8 концентрациях (одноточечные), включая 4 ссылочных соединения, при желании (известные ингибиторы ВЕТ известного уровня техники, для этих и других анализов описанного здесь типа). Протокол разведения включает получение "планшеты до разведения", "базовые планшеты" и "планшеты для анализа".

Планшеты до разведения: полипропиленовые 96-луночные планшеты применяют в качестве планшетов до разведения. Все готовят 4 планшета до разведения, включающие 10 тестируемых соединений, каждое в положениях планшета A1-A10, одно стандартное соединение в положении A11 и один ДМСО контроль в положении A12. Все стадии разведения проводят с применением робота HamiltonSTAR.

Базовые планшеты: 30 мкл отдельных разведений соединений, включая стандартное соединение и

контроли из 4 "планшетов перед разведением" переносят в 384-луночный "базовый планшет", включающий следующие концентрации 10000, 3003, 1000, 300, 100, 30, 10 и 3 мкм, соответственно, в 90% ДМСО.

Планшеты для анализа: идентичные "планшеты для анализа" затем получают пипетированием 50 нл каждого разведения соединения из "базовых планшетов" в 384-луночные "планшеты для исследований" с помощью 384-канального дозатора HummingBird. Эти планшеты применяют непосредственно для анализа, который проводят при общем объеме 13,55 мкл. Это дает конечную концентрацию соединения 37, 11, 3,7, 1,1, 0,37, 0,11, 0,037 и 0,011 мкм и конечные концентрации ДМСО 0,37% в анализе.

Анализ ингибирования роста клеток

Колонии клеток лейкоза человека MV-4-11, THP-1 и K-562 применяют для анализа действия ингибиторов ВЕТ на пролиферацию и жизнеспособность клеток. Клетки получают от American Type Culture Collection (ATCC) и культивируют при 37°C в увлажненном 5% CO₂ инкубаторе в следующей среде: MV-4-11: ДМЭМ с высоким содержанием глюкозы (Animed #1-26F01-I), 10% ФТС (Animed #2-01F26-I), 4 mM L-Глутамин (Animed #5-10K50), 1 mM пирувата натрия (Animed #G03625P), 1× пенициллин-стрептомицин (Animed #F12478P); K-562: МПС по Исков (Animed #1-28F16-I), 10% ФТС (Animed #2-01F26-I), 4 mM L-Глутамин (Animed #5-10K50), 1× пенициллин-стрептомицин (Animed #F12478P); THP-1: RPMI-1640 (Animed #1-41F01-I), 10% ФТС (Animed #2-01F26-I), 2 mM L-Глутамин (Animed #5-10K50), 10 mM HEPES (Animed #5-31F100), 1 mM пирувата натрия (Animed #G03625P), 1× пенициллин-стрептомицин (Animed #F12478P). Колонии ОМЛ MV-4-11 и THP-1 очень чувствительны к ингибиторам ВЕТ и демонстрируют массовую гибель клеток при ингибировании ВЕТ (Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524-8). Медирированное соединение подавление пролиферации/жизнеспособности клеток оценивают количественным анализом уровней АТФ в клетках с применением реагента CellTiter-Glo (CTG) (Promega). Коротко, клетки высевает в 20 мкл свежей среды в 384-луночные планшеты, затем добавляют 5 мкл среды, содержащей разведения соединений, 5-кратные от их конечных предполагаемых концентраций. Эффект доза-реакция оценивают на 3-кратных серийных разведениях тестируемого соединения, начиная с 10 мкм. После инкубирования клеток в течение 4 дней при 37°C и 5% CO₂, действие ингибиторов на жизнеспособность клеток оценивают после добавления 20 мкл CTG и количественного анализа люминесценции (время интегрирования: 100 мс) по инструкции поставщика, с применением соответствующим образом оборудованного мультимодального планшетного ридера Tecan M200 (TECAN, Switzerland). Для анализа данных определяют фоновое аналитическое значение в лунках, содержащих среду, но без клеток, вычитаемое из всех полученных данных. Для дифференциации цитотоксических и цитостатических соединений количество жизнеспособных клеток оценивают по отношению к количеству, имеющемуся в момент добавления соединения с применением отдельного планшета для клеток (день 0). Действие конкретного тестируемого соединения на пролиферацию/жизнеспособность клеток выражают как процент от скорректированных на фоновые и 0 дня значений люминесценции, полученных для клеток, обработанных только носителем (ДМСО, конечная концентрация 0,1%), которые принимают за 100%, в то время как значения люминесценции для лунок, содержащих среду, принимают за -100%. Концентрации соединений, дающих половину от максимального (IC₅₀) и полное ингибирование роста (ПИР) определяют с применением подбора стандартной параметрической кривой по четырем точкам.

Анализ образования ЯБЯ-очагов

Клетки ЯБЯ срединной карциномы HCC2494 (экспрессирующие BRD4-ЯБЯ-слияние) получают от University of Texas Southwestern и культивируют в среде RPMI-1640, содержащей 10% фетальную телячью сыворотку при 37°C в увлажненном 5% CO₂ инкубаторе.

Медирированное соединение ингибирование активности BRD4 может отслеживаться количественным анализом количества и интенсивности ядерных очагов BRD4-ЯБЯ с применением автоматизированной иммунофлуоресцентной микроскопии. Коротко, 5000 клеток в 20 мкл свежей среды высевает в предварительно покрытые Поли-D-Лизином 384-луночные планшеты и инкубируют в течение ночи при 37°C и 5% CO₂, затем добавляют 5 мкл среды, содержащей разведения соединений в 5-кратном объеме от их конечной предполагаемой концентрации. Эффект доза-реакция оценивают на 3-кратных серийных разведениях тестируемого соединения, начиная с 10 мкм. После инкубирования клеток в течение 24 ч при 37°C и 5% CO₂, клетки фиксируют инкубированием с 3,7% формальдегидом в течение 10 мин, затем проводят иммунофлуоресцентное окрашивание с применением кроличьего анти-ЯБЯ (Cell Signaling Technologies, Cat#3625) в качестве первичного, и AlexaFluor488-меченного козляного анти-кроличьего (Invitrogen, Cat#A11008) в качестве вторичного антитела (последнее с добавлением 1 мкг/мл Hoechst33342 в качестве ДНК красителя). Планшеты для анализа могут быть визуализированы применением подходящих наборов фильтров на автоматизированной платформе для флуоресцентной микроскопии Cellomics VTI (ThermoFisher Scientific) и средние показатели численности популяции ЯБЯ-очагов на ядро подсчитывают с применением алгоритма анализа изображения Cellomics Spot Detection BioApplication (ThermoFisher Scientific). Действие концентрации конкретного тестируемого соединения на количество и интенсивность ЯБЯ-очагов выражают как процент от значения, полученного для клеток, обработанных только носителем (ДМСО, конечная концентрация 0,1%), которое определяют как 100. Концентрации соединений, дающие половину максимального (IC₅₀) ингибирования указанных выше параметров

определяют с применением подбора стандартной параметрической кривой по четырем точкам.

Таблица 1. Биохимические значения IC₅₀

Пример	IC ₅₀ (мкМ)			
	BRD4	BRD2	BRD3	CREBBP
1				
2	0,012	0,023	0,016	>37
3	0,014	0,024	0,016	8,2
4				
5	0,024	0,045	0,025	6,3
6	0,017	0,04	0,023	6
7	0,017	0,032	0,016	7,6
8	0,018	0,041	0,034	5,1
9	0,024	0,028	0,015	6
10	0,033	0,055	0,034	14,5
11	0,038	0,039	0,05	7,3
12	0,054	0,08	0,052	23,9
13	0,062	0,071	0,067	13,7
14	0,022	0,023	0,025	6,6
15				
16	0,014	0,014	0,019	5
17	<0,011	<0,011	<0,011	4,1
18	0,012	0,014	0,014	
19				
20	0,016	0,023	0,02	>37
21	0,047	0,082	0,053	5,1
22	0,025	0,038	0,026	12,5
23	0,052	0,085	0,039	4,2
24	0,08	0,22	0,087	13,3
25	0,017	0,038	0,023	4,4
26	0,06	0,078	0,052	4
27	0,017	0,037	0,021	
28	0,016	0,02	0,021	1,9
29				
30	0,04	0,05	0,047	1,3
31	0,036	0,062	0,047	3,1
32	0,11	0,16	0,1	>37
33	0,031	0,036	0,035	10,1
34	0,043	0,037	0,032	1,9
35	0,018	0,019	0,015	6,1
36	0,013	0,018	0,015	4,1
37	0,037	0,038	0,032	1,9
38	0,047	0,3225	0,059	0,205
39	0,305	0,28	0,22	1,2
40	0,078	0,0725	0,054	0,365
41	0,085	0,083	0,0655	0,535
42	0,27		0,053	0,31

43	0,12	0,09	0,077	0,69
44	0,066	0,054	0,041	0,31
45	0,0245	0,022	0,0185	0,37
46	0,014	0,019	0,016	0,28
47	0,14	0,11	0,082	0,69
48	0,11	0,091	0,076	
49	0,083	0,076	0,075	
50	0,046	0,037	0,042	
51	0,033	0,032	0,038	
52	0,0553333	0,067	0,054	0,72
53	0,04	0,041	0,039	
54	0,045	0,027	0,028	0,091
55	0,052	0,053	0,05	
56	0,0283333	0,03	0,022	0,13
57	0,059	0,05	0,054	
58	0,042	0,04	0,034	
59	0,072	0,08	0,078	0,94
60				
61	0,068	0,068	0,053	
62	0,17	0,14	0,13	0,27
63	0,12	0,1	0,085	0,18
64	0,085	0,05	0,082	1,5
65	0,22	0,12	0,2	
66	0,095	0,052	0,095	0,24
67	0,088	0,042	0,085	0,3
68	0,0632	0,0672	0,0522	0,62
69	0,1213333	0,159	0,087	1,2
72	0,0896714	0,1705	0,09075	1,4333333
74	0,023			
75	0,0853333	0,1353333	0,0533333	0,79
76	0,037			
77	0,1086667	0,1985	0,0945	1,3
78	0,15			
79	0,434	0,66	0,2225	26,8

029269

80	0,1535	0,2916667	0,147	1,5
81	0,131	0,1263333	0,08125	4,5
82	0,195	0,23	0,14	4,7
83	0,3225	0,2733333	0,2	7,15
84	0,23	0,196	0,161	4,7
85	0,695	0,74	0,56	
86	0,4366667	0,4333333	0,2766667	18,4
87	0,1196667	0,1083333	0,0763333	4,1
88	0,33	0,2866667	0,19	7,6
89	0,3566667	0,23	0,21	10,65
90	0,2666667	0,265	0,1963333	1,45
91	1,0833333	0,83	0,6666667	11,1
92	0,89	0,85	0,69	
93	0,013	0,015	0,014	>37
94	0,012	0,017	0,013	>37
95	0,016	0,034	0,026	>37
96	0,016	0,036	0,017	>37
97	0,035	0,015	<0,011	>37
98	<0,011		0,012	6,7
99	<0,011	0,016	0,013	>37
100	0,03	0,04	0,047	>37
101	0,041	0,054	0,042	30,6
102	0,032	0,044	0,034	3,2
103	0,023	0,031	0,023	5,2
104	0,021	0,035	0,021	14,8
105	<0,011	0,013	0,012	14,1
106	0,012	0,013	0,012	
107	0,017		0,021	27,9
108	0,016		0,019	>37
109	0,023		0,02	>37
110	0,03		0,037	>37
111	<0,011		0,019	>37
112	0,12		0,064	17,3
113	0,013		0,015	1,6

114	0,034		0,038	1,3
115	0,026		0,036	3,9
116	0,026		0,034	4,2
117	0,014		0,017	13,7
118	0,021		0,022	32,3
119	<0,011		<0,011	1,7
120	<0,011		<0,011	1,6
121	0,056		0,044	0,64
122	0,012		0,015	4,5
123	<0,011		0,011	2,8
124	0,011		0,014	1,5
125	0,015		0,015	13,7
126	0,043		0,048	12,9
127	0,085		0,081	7,5
128	0,045		0,046	27,6
129	0,054		0,058	8,1
130	0,012		0,013	12,8
131	0,033		0,027	>37
132	0,016		0,023	14,1
133	0,029		0,032	13,9
134	0,022		0,029	>37
135	0,014		0,021	0,47
136	0,021		0,019	1,4
137	<0,011		0,013	0,59

*Значения, полученные при единичном определении или $n \geq 2$ независимых определений

Таблица 2. Клеточные значения IC_{50}

Пример	MV-4-11 GI50 (мкм)	MV-4-11 ПИР (мкм)	THP-1 GI50 (мкм)	THP-1 ПИР (мкм)	K-562 GI50 (мкм)	K-562 ПИР (мкм)	HCS Brd4-ЯВЯ IC_{50} (мкм)
1							
2	0,007655	0,0197	0,0151	0,0347	0,06215	>10	
3	0,00768	0,01875	0,01565	0,0369	0,0554	>10	
4							
5	0,0063	0,01305	0,01205	0,0362	0,0478	>10	
6	0,00674	0,0214	0,010615	0,02925	0,05055	>10	
7	0,0502	0,1358	0,1955	0,4495	2,06	>10	
8	0,0252	0,03775	0,04165	0,09395	0,1321	>10	
9	0,013	0,02675	0,01705	0,0433	0,0787	>10	
10	0,0194	0,03625	0,02975	0,06985	0,10155	>10	
11	0,0187	0,03155	0,026	0,05895	0,11275	>10	
12	0,07485	0,149	0,219	0,6185	1,0475	>10	
13	0,0127	0,02485	0,01755	0,0389	0,0736	>10	
14	0,01455	0,03085	0,0356	0,08155	0,11505	>10	
15							
16	0,003815	0,0124	0,0117	0,0355	0,0452	>10	
17	0,01111	0,03485	0,0433	0,168	0,2295	>10	

18	0,002865	0,00813	0,00463	0,01335	0,01645	>10	
19							
20	0,007895	0,02125	0,01295	0,038	0,06335	>10	
21	0,04525	0,08105	0,0633	0,178	0,2465	>10	
22	0,0468	0,08615	0,06015	0,13	0,2255	>10	
23	0,029	0,0547	0,0392	0,1017	0,206	>10	
24	0,09275	0,152	0,0964	0,2675	0,527	>10	
25	0,0368	0,05815	0,03925	0,0949	0,156	>10	
26	0,06995	0,1185	0,1355	0,34	0,839	>10	
27	0,0225	0,0377	0,03435	0,088	0,108	>10	
28	0,01284	0,02635	0,01925	0,03815	0,0556	>10	
29							
30	0,01121	0,0213	0,0198	0,03905	0,05725	>10	
31	0,0133	0,0237	0,0309	0,0525	0,0572	>10	
32	0,11065	0,2035	0,1735	0,343	0,4295	>10	
33	0,007705	0,02005	0,01745	0,0356	0,09745	>10	0,00955
34	0,0194	0,0483	0,0438	0,0994	0,241	>10	0,0268
35	0,00408	0,00867	0,00894	0,01785	0,04585	>10	
36	0,002145	0,00622	0,00336	0,010915	0,01795	>10	
37	0,0213	0,03855	0,0449	0,09815	0,18	>10	
38	0,0294	0,0515	0,0375	0,0727	0,154	>10	0,07245
39	0,0786	0,105	0,128	0,238	0,55	>10	
40	0,0839	0,127	0,0919	0,137	0,326	>10	
41	0,0787	0,128	0,167	0,307	0,517	>10	
42	0,227	0,348	0,811	1,47	3,19	>10	4,97
43	0,183	0,31	0,276	0,492	0,934	>10	
44	0,264	0,391	1,42	2,7	2,59	>10	
45	0,0559	0,0967	0,109	0,213	0,345	>10	0,0973
46	0,165	0,292	0,525	1,07	1,6	>10	
47	0,0984	0,156	0,195	0,351	0,698	>10	
48	0,15	0,27	0,711	1,16	1,68	>10	
49	0,0923	0,134	0,169	0,301	0,386	>10	
50	0,0208	0,033	0,0316	0,0649	0,105	>10	0,0733
51	0,0881	0,116	0,104	0,165	0,449	>10	
52	0,8715	2,355	0,7755	2,63	2,75	>10	
53							
54	0,0089	0,018	0,0233	0,0415	0,0483	>10	0,0267
55	0,0345	0,0542	0,0763	0,13	0,231	>10	0,1456
56	0,0248	0,0445	0,0303	0,0507	0,103	>10	0,03915
57	0,0376	0,0598	0,076	0,126	0,2	>10	
58	0,0181	0,0338	0,0332	0,0704	0,133	>10	
59	0,074	0,106	0,0863	0,136	0,297	>10	
60							
61	0,0616	0,106	0,102	0,224	0,421	>10	0,1355

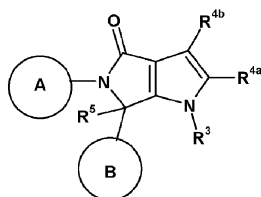
62	0,226	0,329	0,758	1,19	1,03	>10	
63	0,0944	0,16	0,426	0,788	0,68	>10	
64	0,1175	0,196	0,10945	0,2155	0,353	>10	
65	0,08045	0,1285	0,09625	0,1675	0,2705	>10	
66	0,04385	0,08745	0,0764	0,135	0,25	>10	
67	0,0667	0,118	0,143	0,353	0,4045	>10	
68	0,0287	0,0517	0,0468	0,096	0,148	>10	
69	0,0378	0,0843	0,065	0,144	0,236	>10	
72	0,0764	0,125	0,159	0,301	0,294	>10	
74	0,09005	0,142	0,0927	0,1715	0,273	>10	
75	0,0548	0,102	0,0743	0,167	0,289	>10	0,0112
76	0,1075	0,178	0,1185	0,238	0,3675	>10	
77	0,0576	0,0963	0,0889	0,146	0,342	>10	0,0101
78	0,4865	0,7945	0,573	1,35	1,61	>10	0,729
79	0,295	0,496	0,396	0,904	1,79	>10	
80	0,1485	0,267	0,1465	0,3695	0,455	>10	
81	0,0798	0,121	0,149	0,3	0,721	>10	
82	0,104	0,189	0,206	0,397	0,618	>10	
83	0,326	0,636	0,634	1,27	1,13	>10	
84	0,1575	0,3385	0,167	0,4195	0,548	>10	
85							
86	0,3375	0,642	0,392	0,7955	1,105	>10	
87	0,0753	0,151	0,0839	0,255	0,266	>10	
88	0,21	0,359	0,321	0,683	0,715	>10	
89	0,4025	0,785	0,598	2,015	1,91	>10	
90	0,2215	0,4075	0,2185	0,4465	0,618	>10	
91	0,371	0,6415	0,466	1,0025	1,715	>10	
92	0,655	1,495	0,68	2,405	2,87	>10	
93	0,002545	0,01049	0,00312	0,011245	0,02745	>10	
94	0,008195	0,02195	0,01245	0,02985	0,03465	>10	
95	0,03145	0,0631	0,03485	0,0815	0,1229	>10	
96	0,010945	0,0212	0,0112	0,02125	0,0328	>10	
97	0,01365	0,02495	0,0179	0,03345	0,0487	>10	
98	0,004946	0,012532	0,0055725	0,015972	0,03734	>8,2	
99	0,0136	0,0383	0,02775	0,096	0,138	>10	
100	0,1285	0,3685	0,5175	2,135	2,045	>10	
101	0,05735	0,1605	0,15	0,4505	1,295	>10	
102	0,0373	0,0904	0,0533	0,118	0,185	>10	
103	0,0199	0,0526	0,045	0,119	0,241	>10	
104	0,00298	0,011	0,00631	0,0184	0,0365	>10	
105	0,000341	0,00243	0,0006745	0,00238	0,00476	>10	
106	0,000522	0,00223	0,001164	0,003335	0,005675	>10	
107	0,007205	0,02295	0,01535	0,022	0,197	>10	
108	0,0432	0,07835	0,03235	0,07275	0,322	>10	

109	0,0194	0,04075	0,0173	0,0386	0,11395	>10	
110	0,01	0,0255	0,257	0,2935	0,211	5,64	
111	0,0132	0,0312	0,0107	0,0301	0,113	>10	
112	0,01945	0,03475	0,0393	0,09595	0,409	>10	
113	0,0136	0,02725	0,0129	0,03035	0,07205	>10	
114	0,02675	0,066	0,02705	0,1052	0,499	>10	
115	0,0161	0,0257	0,0293	0,079	0,15655	>10	
116	0,03775	0,08745	0,05955	0,123	0,288	>10	
117	0,124	0,2175	0,1845	0,354	1,487	>10	
118	0,3745	0,5915	0,9565	1,81	3,83	>10	
119	0,00124	0,00376	0,00157	0,003665	0,0116633	3,74	
120	0,003025	0,0050533	0,003665	0,0055033	0,0253667	>7	
121	0,05495	0,0893	0,04473	0,0862	0,1635	>10	
122	0,00911	0,0129667	0,00604	0,0119333	0,0410333	>7	
123	0,00514	0,009695	0,00603	0,0135	0,03755	>10	
124	0,006575	0,0132	0,00756	0,0158	0,0416	>10	
125	0,01205	0,01925	0,01505	0,0284	0,1154	>10	
126	0,07455	0,18	0,1128	0,3155	0,6285	>10	
127	0,4125	0,64	0,8235	1,129	2,32	>10	
128	0,0395	0,0629	0,03765	0,10515	0,203	>10	
129	0,0963	0,143	0,1885	0,4395	0,4915	>10	
130	<0,003	0,00621	0,012945	0,031	0,07635	3,5	
131	0,00921	0,0215	0,00976	0,03025	0,0671	>10	
132	0,009575	0,02315	0,010085	0,026	0,0586	>10	
133	0,0246	0,0497	0,02995	0,07425	0,0927	>10	
134	0,0315	0,065	0,0342	0,0824	0,181	>10	
135	0,006085	0,012445	0,0064	0,01495	0,02135	>10	
136	0,01985	0,0395	0,0337	0,0792	0,119	>10	
137	0,010035	0,01875	0,01105	0,02275	0,03105	>10	

*Значения, полученные при единичном определении или $n \geq 2$ независимых определений

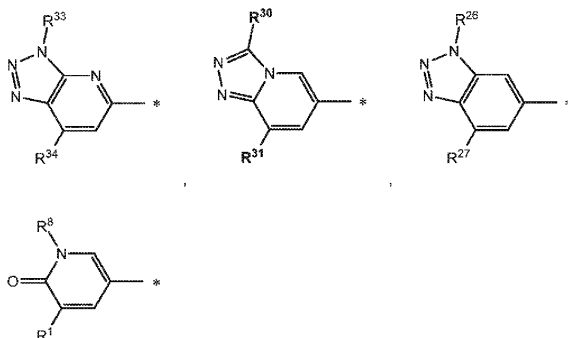
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

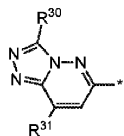
1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



(I)

где А выбирают из





или А является

R^{26} является метилом;

R^{27} является метилом;

R^{30} является метилом или CHF_2 ;

R^{31} является метилом;

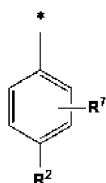
R^{33} является метилом;

R^{34} является метилом;

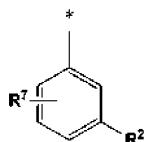
R^8 является $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилом;

R^1 выбирают из Н, хлора и метила;

В выбирают из



и



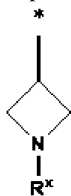
;

R^2 выбирают из галогена, метокси, циано, метила и Н;

R^5 является Н;

R^7 выбирают из Н и галогена;

R^3 выбирают из Н, метила, этила, метоксиэтила, гидроксиметила, метоксиметила, гидроксипропила, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, циклопропила, изопропила,

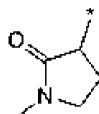


и



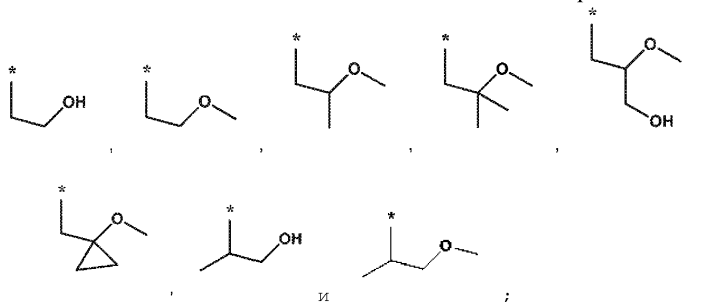
;

или R^3 выбирают из $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{алкил-NR}^9\text{R}^{10}$ и



;

R^x выбирают из Н, метила, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{алкила}$, этила, изопропила, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{алкила}$, где указанный $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{алкил}$ необязательно замещен метокси или R^x выбирают из



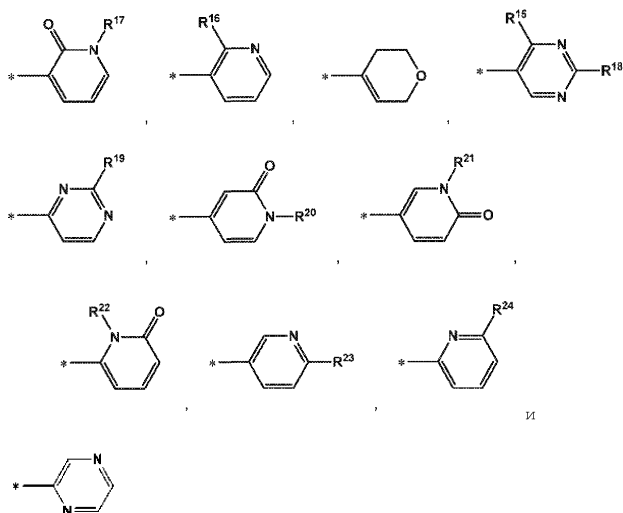
и

;

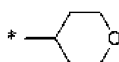
R^9 выбирают из Н и метила;

R^{10} выбирают из Н и метила;

R^{4a} выбирают из Н, метила, циклопропила,



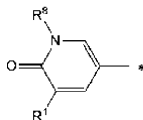
или R^{4a} является



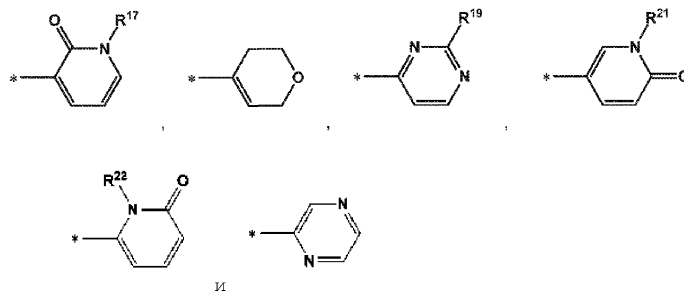
R^{4b} выбирают из H, циклопропила, метила, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)OH, -NHC(O)-O-(C₁-C₄алкила), -NHC(O)-(C₁-C₄алкила) и NR⁹R¹⁰; или R^{4b} выбирают из -NHC(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)NH(C₁-C₂алкил)-NR⁹R¹⁰, -NHC(O)-(C₁-C₂алкил)-NR⁹R¹⁰



R^{15} выбирают из метокси и H;
 R^{16} выбирают из метокси и гидроксигруппы;
 R^{17} является метилом;
 R^{18} выбирают из метокси и $-NR^9R^{10}$;
 R^{19} выбирают из метокси и CF_3 ;
 R^{20} является метилом;
 R^{21} является метилом;
 R^{22} является метилом;
 R^{23} выбирают из $-NR^9R^{10}$ и метокси;
 R^{24} выбирают из $-NR^9R^{10}$, H и метокси;
 R^{k1} выбирают из H, метила и $-C(O)-(C_1-C_2)$ алкила; и
 * означает место присоединения к остальной молекуле;
 при условии, что если A является:



и R³ выбирают из этила, циклопропила и изопропила, тогда R^{4a} выбирают из

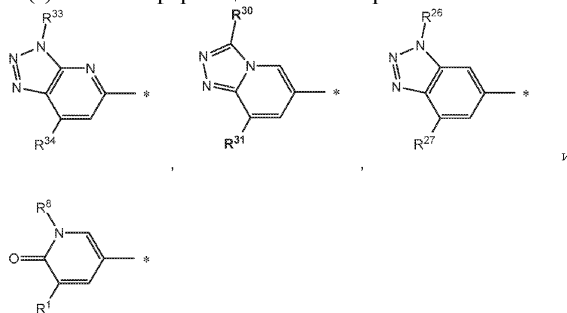


или R^{4a} является

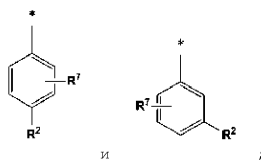


и оставшиеся заместители такие, как определены выше.

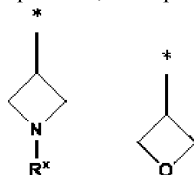
2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где А выбирают из



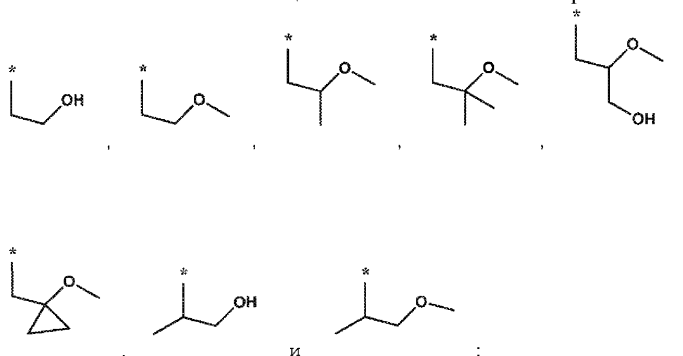
R^{26} является метилом;
 R^{27} является метилом;
 R^{30} является метилом или CF_2 ;
 R^{31} является метилом;
 R^{33} является метилом;
 R^{34} является метилом;
 R^8 является (C_1-C_4) алкилом;
 R^1 выбирают из H, хлора и метила;
В выбирают из



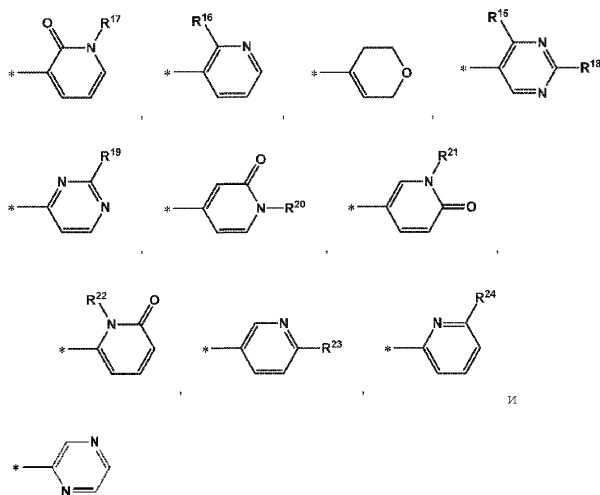
R^2 выбирают из галогена, метокси, циано, метила и H;
 R^5 является H;
 R^7 выбирают из H и галогена;
 R^3 выбирают из H, метила, этила, метоксиэтила, гидроксиметила, метоксиметила, гидроксипропила, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ алкила, $-C(O)NR^9R^{10}$, циклопропила, изопропила,



R^x выбирают из H, метила, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ алкила, этила, изопропила, $-C(O)-(C_1-C_2)$ алкила, где указанный $-C(O)-(C_1-C_2)$ алкил необязательно замещен метокси или R^x выбирают из



R^9 выбирают из H и метила;
 R^{10} выбирают из H и метила;
 R^{4a} выбирают из H, метила, циклопропила,



R^{4b} выбирают из H, циклопропила, метила, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)OH$, $-NHC(O)-O-(C_1-C_4\text{алкила})$, $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{алкила})$ и NR^9R^{10} ;

R^{15} выбирают из метокси и H;

R^{16} выбирают из метокси и гидроксид;

R^{17} является метилом;

R^{18} выбирают из метокси и $-NR^9R^{10}$;

R^{19} выбирают из метокси и CF_3 ;

R^{20} является метилом;

R^{21} является метилом;

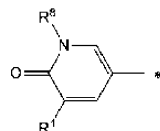
R^{22} является метилом;

R^{23} выбирают из $-NR^9R^{10}$ и метокси;

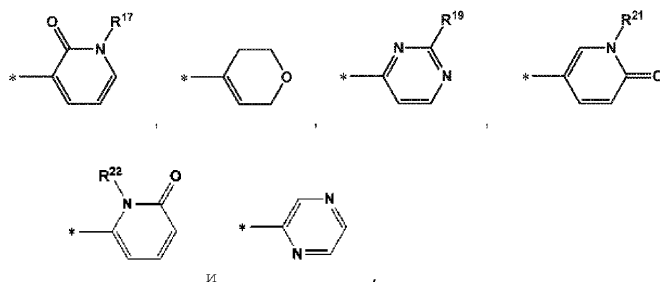
R^{24} выбирают из $-NR^9R^{10}$, H и метокси; и

* означает место присоединения к остальной молекуле;

при условии, что если A является

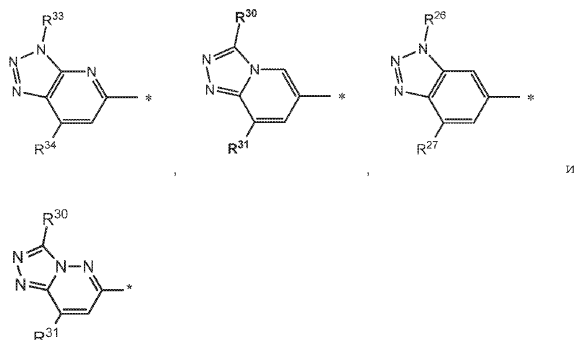


и R^3 выбирают из этила, циклопропила и изопропила, то R^{4a} выбирают из

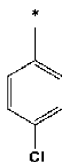


и оставшиеся заместители такие, как определены выше.

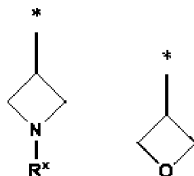
3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где A выбирают из



4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где B является:



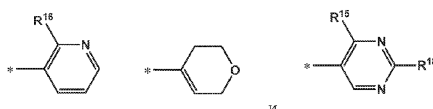
5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, где R^3 является метилом, $-C(O)O-CH_2CH_3$,



И

6. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, где R^x выбирают из метила, $-C(O)-CH_3$ и $-C(O)O-CH_2CH_3$.

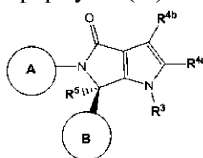
7. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-6, где R^{4a} выбирают из H



И

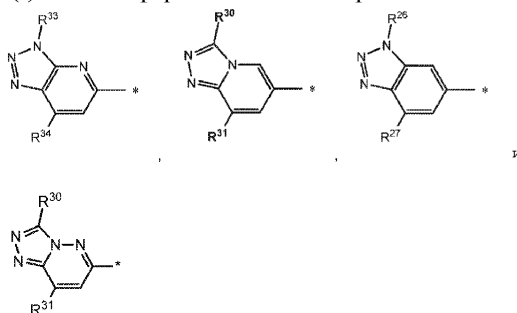
8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1 или 3-7, где R^{4b} выбирают из $-C(O)NR^9R^{10}$, циклопропила, метила, H, $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{алкила})$, $-C(O)NH(C_1-C_2\text{алкил})-NR^9R^{10}$ и $-NHC(O)-(C_1-C_2\text{алкил})-NR^9R^{10}$.

9. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-8, где соединение формулы (I) имеет стереохимию формулы (Ic)



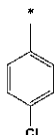
(Ic)

10. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где A является



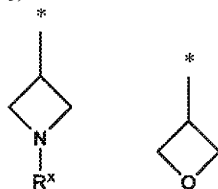
И

В является



;

R^3 является метилом, $-C(O)O-CH_2CH_3$,

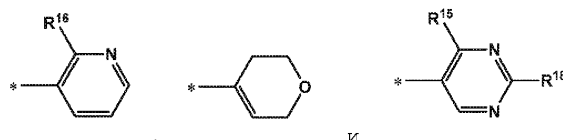


ИЛИ

;

R^x выбирают из метила, $-C(O)-CH_3$ и $-C(O)O-CH_2CH_3$;

R^{4a} выбирают из H,



и R^{4b} выбирают из -C(O)NR⁹R¹⁰, циклопропила, метила, H, -NHC(O)-(C₁-C₄алкила), -C(O)NH(C₁-C₂алкил)-NR⁹R¹⁰ и -NHC(O)-(C₁-C₂алкил)-NR⁹R¹⁰.

11. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, которое выбирают из следующих:

пример 1: 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-(гидроксиметил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 2: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-(метоксиметил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 3: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 4: 1-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 5: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-1-(1-метилазетидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 6: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 7: 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 8: этил 3-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4Н)-ил)азетидин-1-карбоксилат;

пример 9: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-N,3-диметил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4Н)-карбоксамид;

пример 10: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-N,N,3-триметил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4Н)-карбоксамид;

пример 11: этил 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4Н)-карбоксилат;

пример 12: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(1-(2-метоксиацетил)азетидин-3-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 13: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 14: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 15: 1-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 16: 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 17: 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 18: 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 19: 1-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 20: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-3-метил-1-(1-метилазетидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 21: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 22: этил 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4Н)-карбоксилат;

пример 23: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-N-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4Н)-карбоксамид;

пример 24: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-N,N-диметил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-1(4Н)-карбоксамид;

пример 25: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-б]пиррол-4(1Н)-он;

пример 26: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-гидрокси-

[illegible]

[illegible]

пиридин-3-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-карбоксилат;

пример 125: этил 6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-карбоксилат;

пример 126: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-3-метил-1-(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он;

пример 127: 2-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-ил)-N-метилацетамид;

пример 128: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он;

пример 129: 2-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-3-метил-4-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-1(4H)-ил)-N,N-диметилацетамид;

пример 130: 3-(азетидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он;

пример 131: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он;

пример 132: 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-N,1-диметил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-карбоксамид;

пример 133: N-(6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил)ацетамид;

пример 134: N-(6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил)-2-(диметиламино)ацетамид;

пример 135: (R)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-2-(2-метокси-пиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он;

пример 136: (R)-N-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-метил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3-ил)ацетамид и

пример 137: (R)-6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-b]пиррол-4(1H)-он.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемую соль, и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

13. Способ ингибирования активности ВЕТ белка у пациента, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Способ лечения рака, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Применение соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака.

16. Применение соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака.

