

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 027130

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.06.30

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201491423

(22) Дата подачи заявки
2013.01.25

(54) СОЕДИНЕНИЯ ИМИДАЗОПИРРОЛИДИНОНОВ

(31) 61/591,001; 61/669,902; PCT/
CN2012/086703

(56) US-A1-2003153580
US-A1-2011230457

(32) 2012.01.26; 2012.07.10; 2012.12.14

(33) US; US; CN

(43) 2014.11.28

(86) PCT/IB2013/050655

(87) WO 2013/111105 2013.08.01

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

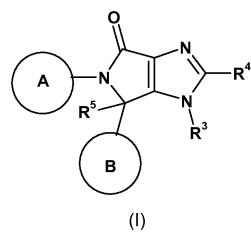
(72) Изобретатель:

**Фюре Паскаль, Гуанъяно Вито,
Хольцер Филипп, Каллен Йорг (CH),
Ляо Лв (CN), Max Роберт (CH), Мао
Лян (CN), Масуя Кеинити, Шлапбах
Ахим, Штутц Штефан, Фаупель
Андреа (CH)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к описанным здесь соединениям формулы (I), фармацевтическим препаратам, содержащим такие соединения, применению и способам применения таких соединений при лечении расстройства или заболевания, опосредованного активностью MDM2 и/или MDM4, и комбинациям, содержащим такие соединения.



B1

027130

027130
B1

Настоящее изобретение относится к новым соединениям имидазопирролидинонов, способным ингибировать взаимодействие между p53 или его вариантами и MDM2 и/или MDM4 или их вариантами, соответственно, в частности связывание с MDM2 и/или MDM4 или их вариантами, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, к применению и способам применения таких соединений при лечении (включая терапию и/или профилактику) и/или к связанному с ними предмету изобретения, как определено ниже. p53 относится ко всем генам и/или белкам, кодируемым ими, с названиями TP53, p53, TP73, p73, TP63, TP73L, p63. MDM2 относится ко всем генам и/или белкам, кодируемым ими, с названиями MDM2, Mdm2, HDM2, Hdm2. MDM4 относится ко всем генам и/или белкам, кодируемым ими, с названиями MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX, HdmX.

Белок p53 известен как белок-супрессор опухолей, который помогает регулировать клеточную целостность и предотвращает пролиферацию постоянно поврежденных клеток путем инициации, среди других реакций, остановки роста или апоптоза (регулируемой гибели клеток). p53 опосредует свои эффекты тем, что он представляет собой транскрипционный фактор, способный регулировать ряд генов, которые регулируют, например, клеточный цикл и апоптоз. Таким образом, p53 представляет собой важный ингибитор клеточного цикла. Эти виды активности вплотную регулируются MDM2, важным негативным регулятором супрессора опухолей p53. "MDM2" (исходно от онкогена "мышиный двойной микро-2") относится и к названию гена, а также к белку, кодируемому этим геном. Белок MDM2 функционирует и как E3 убиквитин-лигаза, которая распознает N-концевой трансактивационный домен (TAD) супрессора опухолей p53, и, таким образом, опосредует убиквитин-зависимое разрушение p53, и как ингибитор транскрипционной активации p53.

Исходный мышиный онкоген, который кодирует белок MDM2, первоначально клонировали из линии трансформированных мышиных клеток. Позднее был идентифицирован человеческий гомолог этого белка, и его иногда также называют HDM2 (аббревиатура "человеческого двойного микро-2"). Дополнительно, подтверждая роль MDM2 в качестве онкогена, было показано, что при нескольких типах человеческих опухолей и пролиферативных заболеваний имеются повышенные уровни MDM2, включая, наряду с другими, саркомы мягких тканей, рак костей, например остеосаркомы, опухоли молочных желез, рак мочевого пузыря, синдром Ли-Фраумени, опухоль мозга, рабдомиосаркому и карциному коры надпочечников и т.п. Другой белок, относящийся к семейству MDM2, представляет собой MDM4, также известный как MDMX.

Нарушение регуляции соотношения MDM2/p53, например, вследствие мутаций, полиморфизмов или молекулярных дефектов в пораженных клетках можно, таким образом, обнаружить при многих пролиферативных заболеваниях. MDM2 в связи с его указанными выше воздействиями способен ингибировать активность белка-супрессора опухолей p53, таким образом приводя к утрате p53 активности подавления опухолей и ингибированию регуляторных механизмов, которые препятствуют неконтролируемой пролиферации клеток. Как следствие, может происходить неконтролируемая пролиферация, ведущая к злокачественным заболеваниям, таким как опухоли, лейкозы или другие пролиферативные заболевания.

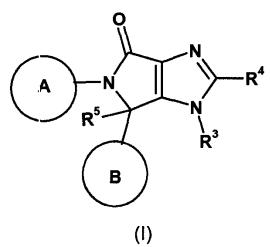
Существует потребность в новых лекарственных средствах, которые способны препятствовать взаимодействию между p53 и MDM2 или, в частности, их онкогенными вариантами и, таким образом, обеспечить возможность p53 оказывать его благоприятный эффект против неконтролируемого роста опухоли, позволяя ему, например, аккумулироваться, останавливать клеточный цикл и/или вызывать апоптоз пораженных клеток.

В настоящее время было обнаружено, что новый класс соединений имидазопирролидинонов проявляет ингибирование взаимодействия MDM2/p53 и/или MDM4/p53 (причем этот термин включает, в частности, взаимодействие Hdm2/p53 и Hdm4/p5) и, в частности, мощное ингибирование взаимодействия MDM2/p53. В частности, представленные здесь соединения по изобретению действуют в качестве ингибиторов взаимодействия MDM2 с p53 связыванием с MDM2 и/или действуют в качестве ингибиторов взаимодействия MDM4 с p53 связыванием с MDM4.

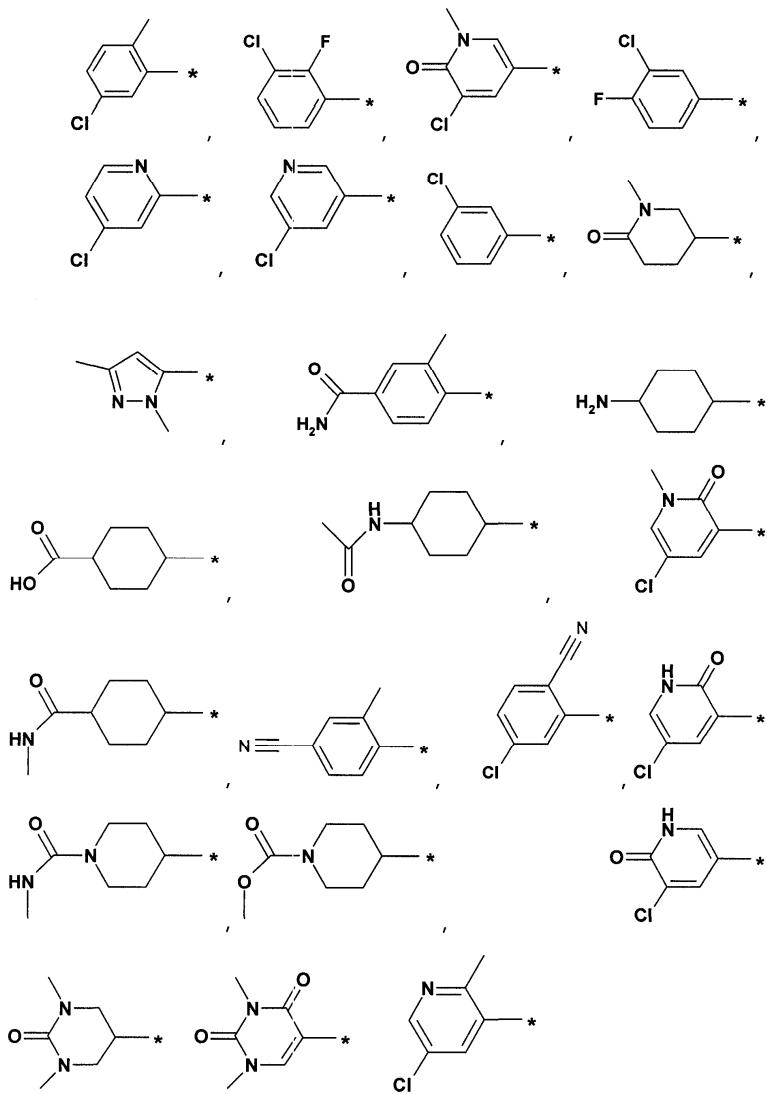
Таким образом, соответствующие соединения представляют новый тип соединений, которые полезны при лечении ряда расстройств, таких как пролиферативные заболевания, в частности рак. Поэтому изобретение относится к этим соединениям в качестве лекарственных средств, а также к другим вариантам осуществления изобретения, указанным в настоящем описании.

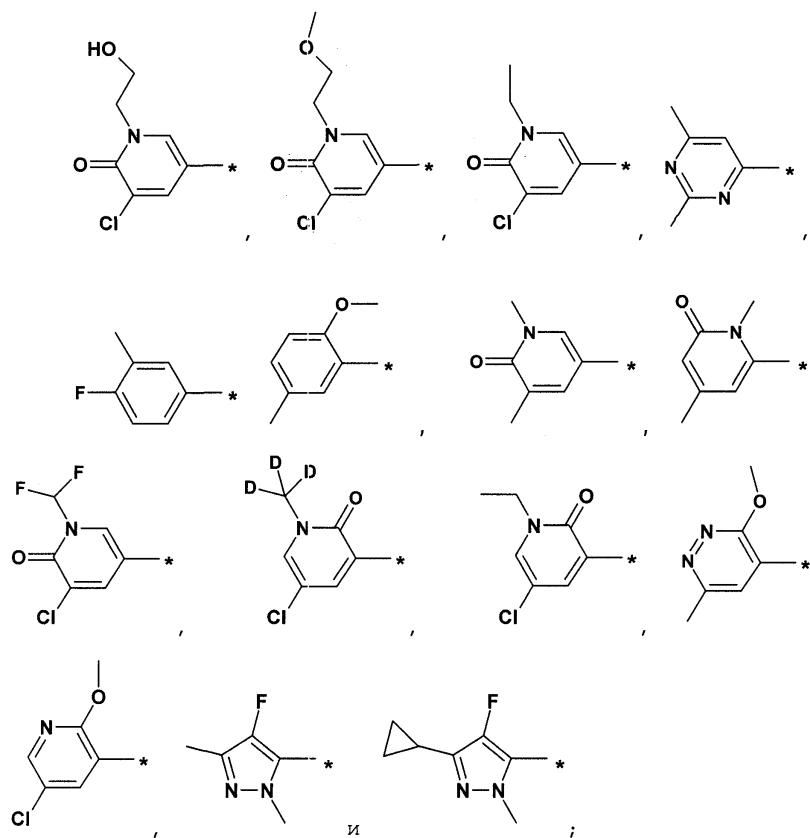
Представляющие особый интерес соединения по настоящему изобретению являются высокоактивными при ингибировании p53-Hdm2 в описанном здесь анализе (TR-FRET). Представляющие особый интерес соединения обладают благоприятными фармакокинетическими свойствами. Они должны быть нетоксичными и проявлять небольшое число побочных эффектов. Кроме того, идеальное перспективное лекарственное средство должно существовать в физической форме, которая является устойчивой, не гигроскопичной и легко включаемой в состав препартивных форм.

В соответствии с первым аспектом изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:

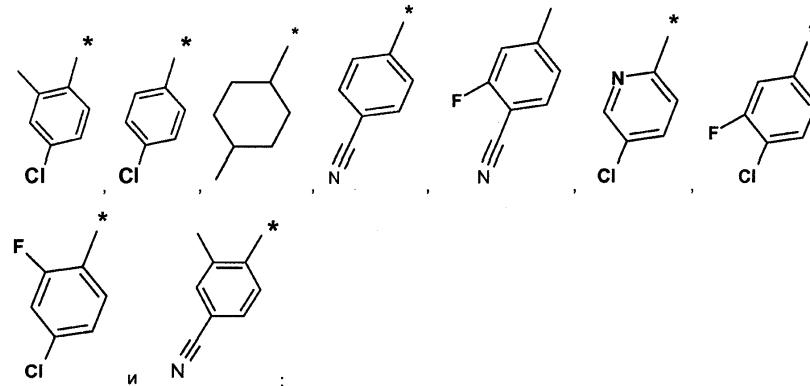


где группа А выбрана из:



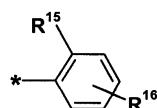


группа В выбрана из:



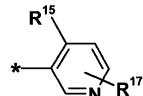
R^3 выбран из изопропила, циклобутила, циклопропила, 2-метокси-1-метилэтила, 2-гидрокси-1-метилэтила. R^4 выбран из:

a)



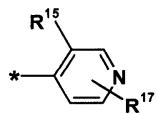
где R^{15} представляет собой метокси, трифторметокси, этил, гидрокси или H и R^{16} представляет собой фтор, H, CN, диметиламинокарбонил, метиламинокарбонил, аминокарбонил, гидроксиметиламино-карбонил, изопропиламинокарбонил, морфолин-4-илкарбонил, 3-гидроксиазетидин-1-илкарбонил, аминометил, метилкарбониламинометил, гидроксиметил, цианометил, 2-метилимидазол-4-ил, метиламино-карбонилметил-, диметиламинокарбонилметил-, метоксикарбонилметил-, гидроксикарбонилметил-, гидроксикарбонил-, гидроксиметилкарбониламинометил-, 1-гидрокси-2-метилпропил- или 1-гидроксиэтил-;

b)



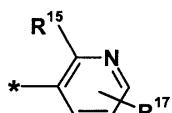
где R^{15} представляет собой метокси и R^{17} представляет собой H;

c)



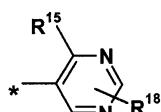
где R¹⁵ представляет собой метокси и R¹⁷ представляет собой H, цианометил или метиламинокарбонилметил-;

d)



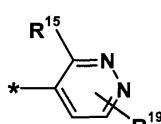
где R¹⁵ представляет собой метокси или этил и R¹⁷ представляет собой H, метокси, цианометил или этоксикарбонилметил-, гидроксикарбонилметил- или метиламинокарбонилметил-;

e)

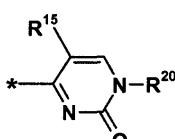


где R¹⁵ представляет собой метокси, H или OH и R¹⁸ представляет собой метокси, H, метиламино-, диметиламино-, амино, гидроксиэтил(метил)амино-, гидроксиэтиламино, 3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил, 3-гидроксиазетидин-1-ил, OH, 1,1-диоксо-1-тиоморфолин-4-ил или 3-гидроксипиперидин-1-ил;

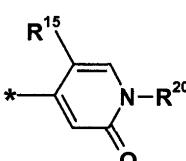
f)



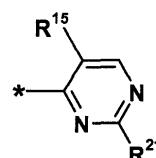
где R¹⁵ представляет собой метокси и R¹⁹ представляет собой метокси или диметиламинокарбонил;



где R¹⁵ представляет собой метокси и R²⁰ представляет собой H;

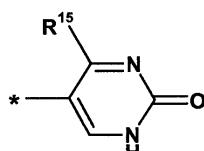


где R¹⁵ представляет собой метокси и R²⁰ представляет собой метил или этил;



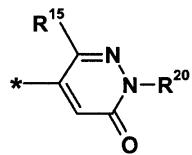
где R¹⁵ представляет собой метокси и R²¹ представляет собой метокси, гидроксиэтил(метил)амино, аминокарбонил или диметиламино, диметиламинокарбонил, циано,

k)



где R¹⁵ представляет собой метокси;

1)

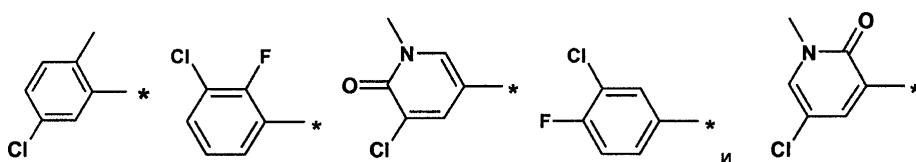


где R¹⁵ представляет собой метокси и R²⁰ представляет собой метил;
R⁵ выбран из H, этексикарбонила и метила.

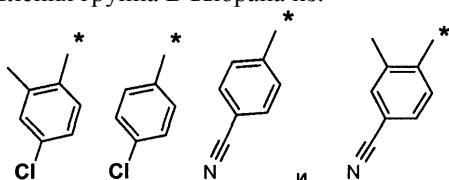
Пока нет других определений, термины "соединения по настоящему изобретению" или "соединение формулы (I)" относятся к соединениям формулы (I) и их субформулам, их фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам соединений или солей, всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), а также неотъемлемо образуемым составляющим (например, полиморфы, сольваты и/или гидраты).

Здесь описаны различные варианты осуществления изобретения. Следует понимать, что признаки, определенные в каждом варианте осуществления, могут комбинироваться с другими определенными признаками для обеспечения дополнительных вариантов осуществления. В целях интерпретации настоящего описания термины, используемые в единственном числе, также включают множественное число, и наоборот.

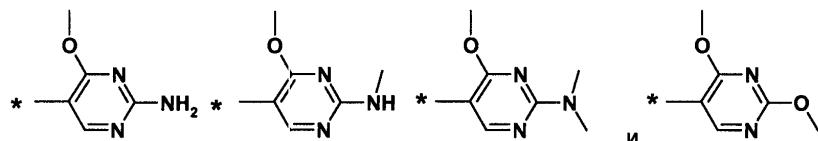
В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где группа А выбрана из:



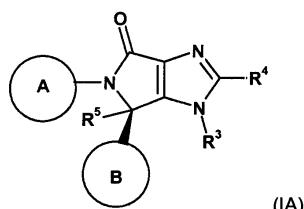
В другом варианте осуществления группа В выбрана из:



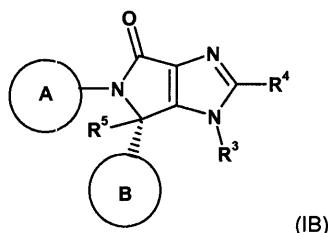
В другом варианте осуществления R⁴ выбран из



В другом варианте осуществления R⁵ представляет собой H. В другом варианте осуществления соединение формулы (I) имеет стереохимию, показанную в формуле (IA)



В другом варианте осуществления соединение формулы (I) имеет стереохимию, показанную в формуле (IB)



В следующем варианте осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из:

- 1: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)-1-изопропил-4-оксо-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она
- 2: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(6-фтор-2-метоксифенил)-1-изопропил-4-оксо-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она
- 3: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-трифторметоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она
- 4: 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил-4-метоксибензонитрила
- 5: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она
- 6: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(4-метоксифенил-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она
- 7: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она
- 8: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она
- 9: 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида
- 10: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-4-метокси-N-метилбензамида
- 11: 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензамида

- 12: 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-N-изопропил-4-метоксибензамида
- 13: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-[метокси-5-(морфолин-4-карбонил)фенил]-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 14: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-[5-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-2-метоксифенил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 15: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(3-метоксипиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 16: 2-(5-Аминометил-2-метоксилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 17: N-{3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензил}ацетамида
- 18: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 19: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 20: 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 21: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(4-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 22: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(4-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 23: 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида

- 24: 3 - [5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 6 - (4 - хлорфенил) - 1 - изопропил - 4 - оксо - 1 , 4 , 5 , 6 - тетрагидропирроло [3 , 4 - d] имидазол - 2 - ил] - 4 - метоксибензонитрила
- 25: 5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 6 - (4 - хлорфенил) - 1 - изопропил - 2 - [2 - метокси - 5 - (морфолин - 4 - карбонил) фенил] - 5 , 6 - дигидро - 1H - пирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - она
- 24: 4 - [5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 6 - (4 - хлорфенил) - 1 - изопропил - 4 - оксо - 1 , 4 , 5 , 6 - тетрагидропирроло [3 , 4 - d] имидазол - 2 - ил] - 3 - метоксибензонитрила
- 27: 5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 6 - (4 - хлорфенил) - 2 - (2 , 4 - диметоксициримидин - 5 - ил) - 1 - изопропил - 5 , 6 - дигидро - 1H - пирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - она
- 28: 5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 6 - (4 - хлорфенил) - 2 - (3 , 6 - пирадазин - 4 - ил) - 1 - изопропил - 5 , 6 - дигидро - 1H - пирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - она
- 29: 5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 6 - (4 - хлор - 2 - метилфенил) - 2 - (2 , 6 - диметоксициридин - 3 - ил) - 1 - изопропил - 5 , 6 - дигидро - 1H - пирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - она
- 30: 5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 6 - (4 - хлор - 2 - метилфенил) - 1 - изопропил - 2 - (4 - метоксициримидин - 5 - ил) - 5 , 6 - дигидро - 1H - пирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - она
- 31: 5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 6 - (4 - хлорфенил) - 1 - изопропил - 2 - (4 - метокси - 2 - метиламиноциримидин - 5 - ил) - 5 , 6 - дигидро - 1H - пирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - она
- 32: 5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 6 - (4 - хлорфенил) - 2 - (2 , 6 - диметоксициридин - 3 - ил) - 1 - изопропил - 5 , 6 - дигидро - 1H - пирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - она
- 34: 3 - [5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 6 - (4 - хлорфенил) - 1 - изопропил - 4 - оксо - 1 , 4 , 5 , 6 - тетрагидропирроло [3 , 4 - d] имидазол - 2 - ил] - 4 - этилбензонитрила
- 35: 5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 6 - (4 - хлор - 2 - метилфенил) - 2 - (2 - диметиламино - 4 - метоксициримидин - 5 - ил) - 1 - изопропил - 5 , 6 - дигидро - 1H - пирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - она
- 36: 5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 6 - (4 - хлорфенил) - 2 - (2 - диметиламино - 4 - метоксициримидин - 5 - ил) - 1 - изопропил - 5 , 6 - дигидро - 1H - пирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - она

- 37: 2- (2-Амино-4-метоксипирамидин-5-ил) -5- (5-хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-d]имидазол-4-она
- 38: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -2- {2- [(2-гидроксиэтил) метиламино] -4-метоксипирамидин-5-ил} -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-d]имидазол-4-она
- 39: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -2- [(2-гидроксиэтиламино) -4-метоксипирамидин-5-ил] -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-d]имидазол-4-она
- 40: 4- [2- (2-Амино-4-метоксипирамидин-5-ил) -5- (хлор-2-метилфенил) -3-изопропил-6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила
- 41: 4- [5- (5-Хлор-2-метилфенил) -3-изопропил-2- (4-метокси-2-метиламинопирамидин-5-ил) -6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила
- 42: 4- [5- (5-Хлор-2-метилфенил) -2- (2-диметиламино-4-метоксипирамидин-5-ил) -3-изопропил-6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила
- 43: 4- [5- (5-Хлор-1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-3-ил) -2- (2-диметиламино-4-метоксипирамидин-5-ил) -3-изопропил-6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила
- 44: 4- [5- (5-Хлор-1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-3-ил) -3-изопропил-2- (4-метокси-2-метиламинопирамидин-5-ил) -6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила
- 45: 4- [2- (2-Амино-4-метоксипирамидин-5-ил) -5- (5-хлор-1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-3-ил) -3-изопропил-6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила
- 46: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлор-2-метилфенил) -1-изопропил-2- (4-метокси-2-метиламинопирамидин-5-ил) -5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-d]имидазол-4-она
- 47: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлор-2-метилфенил) -2- (2-этил-6-метоксипиридин-3-ил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-d]имидазол-4-она
- 48: 2- (2-Амино-4-метоксипирамидин-5-ил) -5- (5-хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлор-2-метилфенил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-d]имидазол-4-она

49: 3- [5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлор-2-метилфенил) -1-изопропил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-d] имидазол-2-ил] -4-этилбензонитрила

50: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-2-(4-метоксициримидин-5-ил) -5, 6-дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

51: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлор-2-метилфенил) -2-[2-[(2-гидроксиэтил) метиламино] -4-метоксициримидин-5-ил] -1-изопропил-5, 6-дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

52: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлор-2-метилфенил) -2 [2-(2-гидроксиэтиламино) -4-метоксициримидин-5-ил] -1-изопропил-5, 6-дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

53: 4- [2- (2-Амино-4-метоксициримидин-5-ил) -5- (3-хлор-2-фторфенил) -3-изопропил-6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-d] имидазол-4-ил] бензонитрила

54: 4- [5- (3-Хлор-2-фторфенил) -3-изопропил-2- (4-метокси-2-метиламинопирамидин-5-ил) -6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-d] имидазол-4-ил] бензонитрила

55: 4- [5- (3-Хлор-2-фторфенил) -2- (2-диметиламино-4-метоксициримидин-5-ил) -3-изопропил-6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-d] имидазол-4-ил] бензонитрила

56: 4- [2- (2-Амино-4-метоксициримидин-5-ил) -5- (3-хлор-4-фторфенил) -3-изопропил-6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-d] имидазол-4-ил] -4-бензенитрила

57: 4- [5- (3-Хлор-4-фторфенил) -3-изопропил-2- (4-метокси-2-метиламинопирамидин-5-ил) -6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-d] имидазол-4-ил] бензенитрила

58: 4- [5- (3-Хлор-4-фторфенил) -2- (2-диметиламино-4-метоксициримидин-5-ил) -3-изопропил-6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-d] имидазол-4-ил] бензенитрила

59: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -2- [2- (3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил) -4-метоксициримидин-5-ил] -1-изопропил-5, 6-дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

60: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлор-2-метилфенил) -2- [2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил) -4-метоксициримидин-5-ил] -1-изопропил-5, 6-дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

- 61: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -2- [2- (3-гидроксиазетидин-1-ил) -4-метоксипиrimидин-5-ил] -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она
- 62: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлор-2-метилфенил) -2- [2- (3-гидроксиазетидин-1-ил) -4-метоксипиrimидин-5-ил] -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она
- 63: 2- (4-Аминометил-2-метоксифенил-5- (5-хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она
- 64: 5- (3-Хлор-2-фторфенил) -6- (4-хлор-2-метилфенил) -1-изопропил-2- (2-метоксифенил) -5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она
- 65: 5- (5-Хлор-1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2, 4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она
- 66: 5- (5-Хлор-1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она
- 67: 2- (2-Амино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -5- (5-хлор-1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она
- 68: 3- [5- (5-Хлор-1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-d] имидазол-2-ил] -4-метокси-N, N-диметилбензамида
- 69: 5- (3-хлор-2-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-2- [2-метокси-5- (морфолин-4-карбонил) фенил] -5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она
- 70: 3- [5- (3-хлор-2-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-d] имидазол-2-ил] -4-метокси-N, N-диметилбензамида
- 71: 6- (4-Хлор-2-метилфенил) -5- (4-хлорпиrimидин-2-ил) -1-изопропил-2- (2-метоксифенил) -5, 6, -дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она
- 72: 6- (4-хлорфенил) -5- (5-хлорпиридин-3-ил) -2- (2, 4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-

пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

73: 3-[5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида

74: 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида

75: (S)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

76: (R)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-,дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

77: 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-3-изопропил-2-(2-метоксифенил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрила

78: 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2-гидроксифенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрила

79: 4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрила

80: 4-[5-(3-хлор-4-фторфенил)-3-изопропил-2-(2-метоксифенил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрила

81: 3-[5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида

82: 4-[5-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрила

83: 6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

84: 6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-5-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5,6-дигидро-1H-

пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

85: 5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-цикlobутил-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

86: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-цикlobутил-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

87: 4-[5-(3-хлор-4-фторфенил)-3-цикlobутил-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрила

88: 5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-цикlopропил-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

89: (S)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

90: (R)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

91: 6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипирамидин-5-ил)-5-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

92: 6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-5-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

93: {4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-5-метоксипиридин-2-ил}ацетонитрила

94: 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]-3-метилбензамида

95: 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]-3-метилбензамида

96: 5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-2-оксо-1,2-дигидропирамидин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-

пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

97: 5 - (4-Аминоциклогексил) -6 - (4-хлорфенил) -2 - (2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

98: 4 - [6 - (4-хлорфенил) -2 - (2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил] -циклогексанкарбоновой кислоты

99: N-{4 - [6 - (4-хлорфенил) -2 - (2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил] -циклогексил}ацетамида

100: 4 - [5 - (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -2 - (2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила

101: 5 - (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6 - (4-хлорфенил) -2 - (2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

102: (S)-5 - (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6 - (4-хлорфенил) -2 - (2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

103: (R)-5 - (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6 - (4-хлорфенил) -2 - (2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

104: Метиламида 4 - [6 - (4-хлорфенил) -2 - (2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил] -циклогексанкарбоновой кислоты

105: 5 - (3-хлор-4-фторфенил) -6 - (4-хлорфенил) -1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил) -5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

106: {4 - [5 - (5-Хлор-2-метилфенил) -6 - (4-хлор-2-метилфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -5-метоксипиридин-2-ил} ацетонитрила

107: {4 - [5 - (5-Хлор-2-метилфенил) -6 - (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -5-метоксипиридин-2-ил} ацетонитрила

108: {4 - [5 - (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6 - (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-5-метоксиридин-2-ил}ацетонитрила

109: 5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

110: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

111: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксириimidин-5-ил)-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

112: 5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-5-метоксириimidин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

113: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2-диметиламино-4-метоксириimidин-5-ил)-1-((R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

114: 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-5-метоксириimidин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

115: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксириimidин-5-ил)-1-изопропил-6-(4-метилциклогексил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

116: Сложного этилового эфира 4-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксириimidин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-карбоновой кислоты

117: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксириimidин-5-ил)-1-((R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

118: 4-[2-(2-Амино-4-метоксириimidин-5-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]-3-метилбензонитрила

119: 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксириimidин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]-3-метилбензонитрила

120: 4-хлор-2-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-5-ил]бензонитрила

121: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-5-метоксипirimидин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она

122: 5-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она

123: Метиламида 4-[6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-5-ил]пиридин-1-карбоновой кислоты

124: 4-[5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-4-ил]бензонитрила

125: Сложного метилового эфира 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-5-ил]-пиридин-1-карбоновой кислоты

126: 2-{4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-пирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-5-метоксипиридин-2-ил}-N-метилацетамид

127: 5-(5-Хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она

128: 2-(2-Амино-4-метоксипirimидин-5-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,3-диметил-2-оксо-гексагидропиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она

129: 6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипirimидин-5-ил)-5-(1,3-диметил-2-оксо-гексагидропиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она

130: 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(5-цианометил-2-метоксифенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-4-ил]бензонитрила

131: 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(5-цианометил-2-метоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-4-ил]бензонитрила

- 132: 4- [5- (3-Хлор-2-фторфенил) -2- (5-цианометил-2-метоксипиридин-3-ил) -3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила
- 133: {5- [5- (3-Хлор-2-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -6-метоксипиридин-3-ил} ацетонитрила
- 134: 4- [5- (3-Хлор-2-фторфенил) -2- (2-цианометил-5-метоксипиридин-4-ил) -3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила
- 135: 4- [5- (5-Хлор-2-метилфенил) -2- (2-цианометил-5-метоксипиридин-4-ил) -3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бенzonитрила
- 136: {4- [5- (3-Хлор-2-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -5-метоксипиридин-2-ил} ацетонитрила
- 137: Сложного этилового эфира {5- [5- (5-хлор-2-метилфенил) -6- (4-цианофенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -6-метоксипиридин-3-ил} уксусной кислоты
- 138: {5- [5- (3-хлор-2-фторфенил) -6- (4-цианофенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -6-метоксипиридин-3-ил} уксусной кислоты
- 139: Амида 4- [5- (5-хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -5-метоксипиримидин-2-карбоновой кислоты
- 140: {5- [5- (3-Хлор-2-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -6-метоксипиридин-3-ил} уксусной кислоты
- 142: 4- [(S)-2- (2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил) -5- (3-хлор-2-фторфенил) -3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бенzonитрила
- 143: 4- [(R)-2- (2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил) -5- (3-хлор-2-фторфенил) -3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бенzonитрила
- 144: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-2- [3- (2-метил-3Н-имидазол-4-ил) фенил] -5,6-дигидро-1Н-

пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

145: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-5-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

146: {5-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил}уксусной кислоты

147: 2-{5-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил}-N-метилацетамида

148: 2-{5-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил}-N-метилацетамида

149: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-((S)-2-гидрокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

150: Сложного этилового эфира {5-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил}уксусной кислоты

151: 2-{5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил}-N-метилацетамида

152: Сложного этилового эфира {5-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил}уксусной кислоты

153: 6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-6-метил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

154: 2-{3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксифенил}-N-метилацетамида

155: 2-{3-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксифенил}-N,N-ди-метилацетамида

- 156: 5 - (5-Хлор-2-метилфенил) -6 - (4-хлорфенил) -2 - (2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1 - ((S)-2-метокси-1-метилэтил) -5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 157: 2 - {3 - [5 - (3-Хлор-2-фторфенил) -6 - (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -4-метоксифенил} -N-метилацетамида
- 158: 5 - (5-Хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6 - (4-хлорфенил) -2 - (2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 159: 2 - (2-Амино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -5 - (5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6 - (4-хлорфенил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 160: 4 - [(S)-5 - (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -2 - (2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила
- 161: 4 - [(R)-5 - (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -2 - (2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила
- 162: {3 - [5 - (3-хлор-2-фторфенил) -6 - (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -4-метоксифенил} уксусной кислоты
- 163: (R)-5 - (5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6 - (4-хлорфенил) -2 - (2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 164: (S)-5 - (5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6 - (4-хлорфенил) -2 - (2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 165: Сложного метилового эфира {3 - [5 - (3-хлор-2-фторфенил) -6 - (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -4-метоксифенил} уксусной кислоты
- 166: 4 - [(R)-5 - (3-хлор-2-фторфенил) -2 - (2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила
- 167: 4 - [5 - (3-Хлор-4-фторфенил) -2 - (2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-

а] имидазол-4-ил] -2-фторбензонитрила

168: (R) -5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2, 4-диметоксиpirимидин-5-ил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-а]имидазол-4-она

169: (S) -5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2, 4-диметоксиpirимидин-5-ил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-а]имидазол-4-она

170: 4- [5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-а]имидазол-2-ил] -5-метоксиpirимидин-2-карбонитрила

171: 5- (3-Хлор-2-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2-диметиламино-5-метоксиpirимидин-4-ил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-а]имидазол-4-она

172: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2-диметиламино-5-метоксиpirимидин-4-ил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-а]имидазол-4-она

173: 3- [5- (3-Хлор-4-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-а]имидазол-2-ил] -4-метоксибензамида

174: 3- [5- (3-Хлор-2-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-а]имидазол-2-ил] -4-метоксибензамида

175: 3- [5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-а]имидазол-2-ил] -4-метоксибензамида

176: 3- [5- (5-Хлор-1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-а]имидазол-2-ил] -4-метоксибензамида

177: 5- (5-Хлор-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-2- (4-метокси-2-метиламинопиримидин-5-ил) -5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-а]имидазол-4-она

178: 5- [6- (4-Хлорфенил) -2- (2, 4-диметоксиpirимидин-5-ил) -1-изопропил-4-оксо-4, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-а]имидазол-5-ил] -1, 3-диметил-1Н-пиридин-2, 4-диона

179: 5- [6- (4-Хлорфенил) -2- (2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил) -1-изопропил-4-оксо-4, 6-дигидро-1Н-

пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]-1,3-диметил-1H-пиrimидин-2,4-диона

180: 5-[2-(2-Амино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]-1,3-диметил-1H-пиrimидин-2,4-диона

181: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклогексипропил-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

182: 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-3-метилбензонитрила

183: 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-2-(2-метоксифенил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-3-метилбензонитрила

184: 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

185: 5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

186: 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-циано-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида

187: 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(1-этил-5-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрила

188: 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-3-метилбензонитрила

189: 3-[(R)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида

190: 3-[(S)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида

191: 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-3-изопропил-2-(2-метоксифенил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-

4-ил] -3-метилбензонитрила

192: 2- (2-Амино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -5- (3-хлор-2-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-d]имидазол-4-она

193: 2- (2-Амино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -5- (3-хлор-4-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-d]имидазол-4-она

194: 3- [5- (3-Хлор-4-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-d]имидазол-2-ил] -4-метоксибензонитрила

195: 5- (3-Хлор-4-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-2-[2-метокси-5- (морфолин-4-карбонил) фенил] -5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-d]имидазол-4-она

196: 5- (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-d]имидазол-4-она

197: 3- [5- (3-Хлор-4-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-d]имидазол-2-ил] -4-метокси-N, N-диметилбензамида

198: 5- (3-Хлор-4-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2, 4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-d]имидазол-4-она

199: 4- [(S)-5- (3-Хлор-2-фторфенил) -2- (2, 4-диметоксипиrimидин-5-ил) -3-изопропил-6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила

200: 3- [5- (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло[3, 4-d]имидазол-2-ил] -4-метокси-N, N-диметилбензамида

201: 5- (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -2- [2- (3-гидроксиазетидин-1-ил) -4-метоксипиrimидин-5-ил] -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-d]имидазол-4-она

202: 5- (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-2- (4-метокси-2-метиламинопиrimидин-5-ил) -5, 6-дигидро-1Н-пирроло[3, 4-d]имидазол-4-она

203: (S)-2-(2-Амино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

204: (R)-2-(2-Амино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

205: (S)-2-(2-Амино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

206: (R)-2-(2-Амино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

207: 3-[6-(4-Хлорфенил)-5-(5-хлорпиридин-3-ил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида

208: 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

209: 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-N-изопропил-4-метоксибензамида

210: 5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

211: 3-[5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензонитрила

212: 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-3-метоксибензойной кислоты

213: 6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(3-хлорфенил)-1-изопропил-2-[2-метокси-5-(морфолин-4-карбонил)фенил]-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

214: 6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(3-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

- 215: 3- [6- (4-Хлор-2-метилфенил) -5- (3-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -4-метоксибензонитрила
- 216: 4- [5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -3-метоксибензонитрила
- 217: 3- [(R)-6- (4-Хлор-2-метилфенил) -5- (5-хлор-2-метилфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -N- (2-гидроксиэтил) -4-метоксибензамида
- 218: 3- [(S)-6- (4-хлор-2-метилфенил) -5- (5-хлор-2-метилфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -N- (2-гидроксиэтил) -4-метоксибензамида
- 219: 4- [6- (4-Хлор-2-метилфенил) -5- (5-хлор-2-метилфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -N- (2-гидроксиэтил) -3-метоксибензамида
- 220: 4- [6- (4-Хлор-2-метилфенил) -5- (5-хлор-2-метилфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -N-изопропил-3-метоксибензамида
- 221: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлор-2-метилфенил) -2-(2-этил-фенил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 222: 3- [(R)-6- (4-хлор-2-метилфенил) -5- (5-хлор-2-метилфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -4-метокси-N,N-диметилбензамида
- 223: 3- [(S)-6- (4-Хлор-2-метилфенил) -5- (5-хлор-2-метилфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -4-метокси-N,N-диметилбензамида
- 224: 6- (4-Хлор-2-метилфенил) -5- (4-хлорпиридин-2-ил) -2- (5-гидроксиметил-2-метоксифенил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 225: 3- [(R)-6- (4-хлор-2-метилфенил) -5- (5-хлор-2-метилфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -N-изопропил-4-метоксибензамида
- 226: 3- [(S)-6- (4-хлор-2-метилфенил) -5- (5-хлор-2-метил^{henyl}) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -N-изопропил-4-метоксибензамида

227: 6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метил-пиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

228: N-[3-[6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензил]-2-гидроксиацетамида

229: 5-[5-Хлор-1-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

230: 5-[5-Хлор-1-(2-метоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

231: 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

232: 5-(5-Хлор-1-этап-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

233: 2-(2-Аминопиридин-4-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

234: 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-[5-(1-гидрокси-2-метилпропил)-2-метоксифенил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

235: 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-[5-(1-гидроксиэтил)-2-метоксифенил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

236: 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(4-метоксиридин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

237: 5-(5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил)-6-метокси-N,N-диметилпиридин-3-карбоксамида

238: 2-(4-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил)-5-метоксиридин-2-

ил) ацетонитрила

239: 4 - (5 - (3 - Хлор - 2 - фторфенил) - 2 - (2 - (цианометил) - 5 -
метоксициридин - 4 - ил) - 3 - изопропил - 6 - оксо - 3 , 4 , 5 , 6 -
тетрагидропирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - ил) - 3 - метилбензонитрила

240: 4 - (5 - (3 - Хлор - 4 - фторфенил) - 2 - (2 - (цианометил) - 5 -
метоксициридин - 4 - ил) - 3 - изопропил - 6 - оксо - 3 , 4 , 5 , 6 -
тетрагидропирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - ил) бензонитрила

241: { 4 - [5 - (3 - Хлор - 4 - фторфенил) - 6 - (4 - хлорфенил) - 1 -
изопропил - 4 - оксо - 1 , 4 , 5 , 6 - тетрагидропирроло [3 , 4 - d] имидазол - 2 -
ил] - 5 - метоксициридин - 2 - ил} ацетонитрила

242: 4 - [5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 2 - (2 - цианометил - 5 -
метоксициридин - 4 - ил) - 3 - изопропил - 6 - оксо - 3 , 4 , 5 , 6 -
тетрагидропирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - ил] - 3 - метилбензонитрила

243: 6 - (4 - Хлорфенил) - 5 - (2 , 6 - диметил - пиrimидин - 4 - ил) - 1 -
изопропил - 2 - (5 - метокси - 1 - метил - 2 - оксо - 1 , 2 - дигидропиридин - 4 - ил) -
5 , 6 - дигидро - 1H - пирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - она

244: 5 - (3 - Хлор - 2 - фторфенил) - 6 - (4 - хлорфенил) - 1 - изопропил - 2 -
(3 - метокси - 1 - метил - 6 - оксо - 1 , 6 - дигидропиридазин - 4 - ил) - 5 , 6 -
дигидро - 1H - пирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - она

245: 5 - (5 - Хлор - 2 - метилфенил) - 6 - (5 - хлорпиридин - 2 - ил) - 2 - (2 -
диметиламино - 4 - метоксициримидин - 5 - ил) - 1 - изопропил - 5 , 6 - дигидро -
1H - пирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - она

246: 4 - [5 - (3 - Хлор - 2 - фторфенил) - 3 - изопропил - 2 - (4 - метокси - 2 -
метиламинопиридин - 5 - ил) - 6 - оксо - 3 , 4 , 5 , 6 - тетрагидропирроло [3 , 4 -
d] имидазол - 4 - ил] - 2 - фторбензонитрила

247: 4 - [5 - (3 - Хлор - 2 - фторфенил) - 2 - (2 - диметиламино - 4 -
метоксициримидин - 5 - ил) - 3 - изопропил - 6 - оксо - 3 , 4 , 5 , 6 -
тетрагидропирроло [3 , 4 - d] имидазол - 4 - ил] - 2 - фторбензонитрила

248: 4 - [5 - (3 - Хлор - 2 - фторфенил) - 2 - (2 , 4 - диметоксициримидин -
5 - ил) - 3 - изопропил - 6 - оксо - 3 , 4 , 5 , 6 - тетрагидропирроло [3 , 4 -
d] имидазол - 4 - ил] - 2 - фторбензонитрила

249: Диметиламида 4 - [5 - (3 - Хлор - 2 - фторфенил) - 6 - (4 -
хлорфенил) - 1 - изопропил - 4 - оксо - 1 , 4 , 5 , 6 - тетрагидропирроло [3 , 4 -
d] имидазол - 2 - ил] - 5 - метоксициримидин - 2 - карбоновой кислоты

250: { 4 - [(S) - 5 - (3 - Хлор - 2 - фторфенил) - 6 - (4 - хлорфенил) - 1 -
изопропил - 4 - оксо - 1 , 4 , 5 , 6 - тетрагидропирроло [3 , 4 - d] имидазол - 2 -

ил] -5-метоксиридин-2-ил} ацетонитрила

251: {4- [(R)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] -5-метоксиридин-2-ил} ацетонитрила

252: 4- [(S)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2-цианометил-5-метоксиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила

253: 4- [(R)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2-цианометил-5-метоксиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила

254: 4- [(S)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2-цианометил-5-метоксиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила

255: 4- [(R)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2-цианометил-5-метоксиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила

256: 4- [5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиридин-5-ил)-3-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила

257: 4- [5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксиридин-5-ил)-3-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] бензонитрила

258: 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиридин-5-ил)-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

259: 5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиридин-5-ил)-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

260: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиридин-5-ил)-5-(4-фтор-3-метилфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

261: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиридин-5-ил)-1-изопропил-5-(2-метокси-5-метилфенил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

262: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиридин-5-ил)-5-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-

пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

263: (S)-2-(2-Амино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

264: (R)-2-(2-Амино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

265: (S)-2-(2-Амино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

266: (R)-2-(2-Амино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

267: 6-(4-Хлорфенил)-5-(4-фтор-3-метилфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

268: 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(2-метокси-5-метилфенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

269: 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиrimидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

270: 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

271: 6-(4-Хлор-2-фенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиrimидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

272: 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

273: 6-(4-Хлор-2-фенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

274: 6-(4-Хлор-2-фенил)-1-цикlobутил-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-

дигидропиридин-3-ил) -5 , 6 -дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

275: 5 - (5-Хлор-2-метилфенил) -6 - (5-хлорпиридин-2-ил) -2 - (2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5 , 6 -дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

276: 5 - (5-Хлор-2-метилфенил) -6 - (5-хлорпиридин-2-ил) -2 - (2, 4 -диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5 , 6 -дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

277: 4 - [5 - (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -2 - (2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -3-изопропил-6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-d] имидазол-4-ил] -2 - фторбензонитрил

278: 4 - [5 - (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -2 - (2, 4 -диметоксипиrimидин-5-ил) -3-изопропил-6-оксо-3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-d] имидазол-4-ил] -2 - фторбензонитрила

279: (S) -5 - (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -6 - (4-хлорфенил) -2 - (2, 4 -дигидроксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5 , 6 -дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

280: (R) -5 - (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -6 - (4-хлорфенил) -2 - (2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5 , 6 -дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

281: (S) -5 - (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -6 - (4-хлорфенил) -2 - (2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5 , 6 -дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

282: (S) -5 - (5-Хлор-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -6 - (4-хлорфенил) -2 - (2, 4 -диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5 , 6 -дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

283: (R) -5 - (5-Хлор-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -6 - (4-хлорфенил) -2 - (2, 4 -диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5 , 6 -дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

284: 6 - (4-Хлор-3-фторфенил) -5 - (5-хлор-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -2 - (2, 4 -диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5 , 6 -дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

285: 6 - (4-Хлор-3-фторфенил) -5 - (5-хлор-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -2 - (2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5 , 6 -дигидро-1H-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

- 286: 5- (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2,4-диметоксипирамидин-5-ил) -1-изопропил-6- метил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 287: 6- (4-Хлор-3-фторфенил) -5- (5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6- дигидропиридин-3-ил) -2- (2-диметиламино-4-метоксипирамидин-5- ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 288: 4- [(R)-5- (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3- ил) -2- (2-диметиламино-4-метоксипирамидин-5-ил) -3-изопропил-6- оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] -2- фторбензонитрила
- 289: 4- [(S)-5- (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3- ил) -2- (2-диметиламино-4-метоксипирамидин-5-ил) -3-изопропил-6- оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил] -2- фторбензонитрила
- 290: 6- (4-Хлор-3-фторфенил) -5- (5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6- дигидропиридин-3-ил) -2- (2,4-диметоксипирамидин-5-ил) -1- изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 291: 6- (4-Хлорфенил) -2- (2,4-диметоксипирамидин-5-ил) -5- (1,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил) -1-изопропил-5,6- дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 292: 6- (4-Хлорфенил) -2- (2,4-диметоксипирамидин-5-ил) -5- (1,5-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -1-изопропил-5,6- дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 293: 6- (4-Хлорфенил) -2- (2-диметиламино-4-метоксипирамидин-5-ил) -5- (1,5-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -1- изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 294: 5- (5-Хлор-1-диформетил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3- ил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2,4-диметоксипирамидин-5-ил) -1- изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 295: 5- (5-Хлор-1-метил-d3-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2,4-диметоксипирамидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 296: 5- (5-Хлор-1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2,4-диметоксипирамидин-5-ил) -1-изопропил-5,6- дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она
- 297: 5- (5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6-

(4-хлор-2-метилфенил) -2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

298: 5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6-(4-хлорфенил) -1-изопропил-2-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиrimидин-5-ил) -5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

299: 6-(4-Хлорфенил) -5-(2,6-диметил-пиrimидин-4-ил) -1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил) -5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

300: 6-(4-Хлорфенил) -2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5-(3-метокси-6-метилпиридазин-4-ил) -5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

301: 5-(5-Хлор-2-метоксипиридин-3-ил) -6-(4-хлорфенил) -2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

302: 6-(4-Хлорфенил) -2-(2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5-(3-метокси-6-метилпиридазин-4-ил) -5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

303: 6-(4-Хлор-2-фторфенил) -5-(3-хлор-2-фторфенил) -2-(2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

304: 6-(4-Хлор-2-фторфенил) -5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

305: 6-(4-Хлор-2-фторфенил) -5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -2-(2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

306: 6-(4-Хлорфенил) -2-(2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил) -5-(4-фтор-2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

307: (S)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил) -6-(4-хлорфенил) -2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

308: (R)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил) -6-(4-хлорфенил) -2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

309: 6-(4-Хлорфенил)-5-(5-циклогексил-4-фтор-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

310: 6-(4-Хлорфенил)-5-(5-циклогексил-4-фтор-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

311: 4-{5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-[2-(1,1-диоксо-1-тиоморфолин-4-ил)-4-метоксипирамидин-5-ил]-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил}бензонитрила

312: 4-{5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-[2-((S)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-4-метоксипирамидин-5-ил]-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил}бензонитрила

313: 2-(2-Амино-4-метоксипирамидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-она

314: 2-(2-амино-4-метоксипирамидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-она

315: (R)-5-(3-Хлор-2-фтор-фенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-она

316: (S)-5-(3-Хлор-2-фтор-фенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-она

317: (S)-5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-она

318: (R)-5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-она

319: 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-она

320: 5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-она

метоксипропан-2-ил) -5 , 6 -дигидропирроло [3 , 4 -d] имидазол-4 (1H) -она

321: 5 - (5 -Хлор-1 -метил-6 -оксо-1 , 6 -дигидропиридин-3 -ил) -6 -

(4 -хлорфенил) -2 - (2 - (диметиламино) -4 -метоксипirimидин-5 -ил) -1 -

((R) -1 -метоксипропан-2 -ил) -5 , 6 -дигидропирроло [3 , 4 -d] имидазол-

4 (1H) -она

322: (S) -5 - (5 -Хлор-1 -метил-2 -оксо-1 , 2 -дигидропиридин-3 -

ил) -6 - (4 -хлорфенил) -2 - (2 , 4 -диметокси-6 -пиримидин-5 -ил) -1 - ((R) -

1 -метоксипропан-2 -ил) -5 , 6 -дигидропирроло [3 , 4 -d] имидазол-4 (1H) -

она

323: (S) -5 - (5 -Хлор-1 -метил-6 -оксо-1 , 6 -дигидропиридин-3 -

ил) -6 - (4 -хлорфенил) -2 - (2 , 4 -диметоксипirimидин-5 -ил) -1 - ((R) -1 -

метоксипропан-2 -ил) -5 , 6 -дигидропирроло [3 , 4 -d] имидазол-4 (1H) -она

324: (R) -5 - (5 -Хлор-1 -метил-6 -оксо-1 , 6 -дигидропиридин-3 -

ил) -6 - (4 -хлорфенил) -2 - (2 , 4 -диметоксипirimидин-5 -ил) -1 - ((R) -1 -

метоксипропан-2 -ил) -5 , 6 -дигидропирроло [3 , 4 -d] имидазол-4 (1H) -она

325: (S) -5 - (5 -Хлор-1 -метил-6 -оксо-1 , 6 -дигидропиридин-3 -

ил) -6 - (4 -хлорфенил) -2 - (2 - (диметиламино) -4 -метоксипirimидин-5 -

ил) -1 - ((R) -1 -метоксипропан-2 -ил) -5 , 6 -дигидропирроло [3 , 4 -

d] имидазол-4 (1H) -она

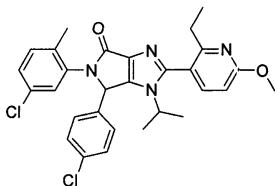
326: (R) -5 - (5 -Хлор-1 -метил-6 -оксо-1 , 6 -дигидропиридин-3 -

ил) -6 - (4 -хлорфенил) -2 - (2 - (диметиламино) -4 -метоксипirimидин-5 -

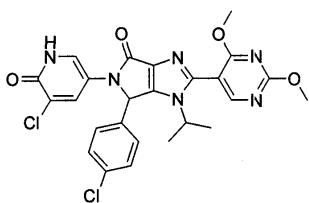
ил) -1 - ((R) -1 -метоксипропан-2 -ил) -5 , 6 -дигидропирроло [3 , 4 -

d] имидазол-4 (1H) -она

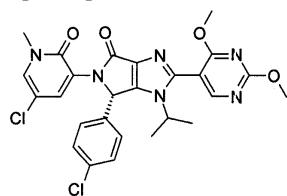
33:



141:

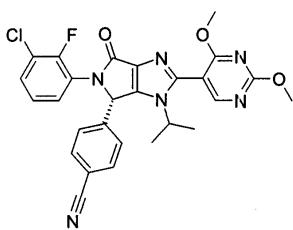


В одном из вариантов осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



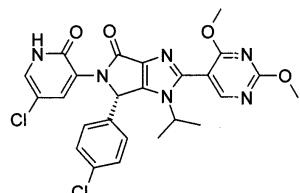
или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой 4-[(S)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



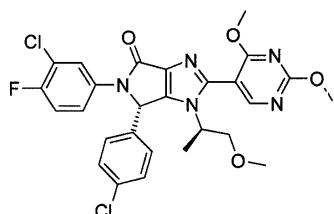
или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой (S)-5-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-он



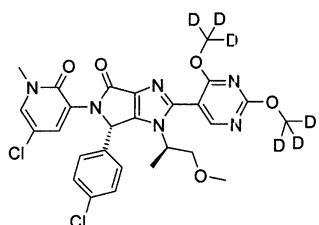
или его фармацевтически приемлемую соль.

В следующем варианте осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой (S)-5-(3-хлор-4-фторменил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1Н)-он



или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметокси-d₆-пирамидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1Н)-он



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к кристаллической форме А 4-[5-(3-хлор-2-фторменил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-д]имидазол-4-ил]бензонитрила, характеризуемой типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 тета величин, выбранных из группы, состоящей из $6,54 \pm 0,2$, $14,29 \pm 0,2$, $15,72 \pm 0,2$, $16,78 \pm 0,2$, $17,82 \pm 0,2$, $19,41 \pm 0,2$, $20,10 \pm 0,2$, $20,67 \pm 0,2$, $23,65 \pm 0,2$ и $25,82 \pm 0,2$, при температуре примерно 22°C .

В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической форме А 4-[(S)-5-(3-хлор-2-фторменил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-д]имидазол-4-ил]бензонитрила, характеризуемой типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 тета величин, выбранных из группы, состоящей из $6,25 \pm 0,2$, $10,34 \pm 0,2$, $14,83 \pm 0,2$, $15,33 \pm 0,2$, $15,84 \pm 0,2$, $19,16 \pm 0,2$, $19,50 \pm 0,2$, $20,94 \pm 0,2$, $22,32 \pm 0,2$, $25,05 \pm 0,2$ и $25,74 \pm 0,2$, при температуре примерно 22°C .

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической форме А (этанольный сольват) (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-она, характеризуемой типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 тета величин, выбранных из группы, состоящей из $9,89 \pm 0,2$, $12,33 \pm 0,2$, $14,61 \pm 0,2$, $16,21 \pm 0,2$, $16,66 \pm 0,2$, $17,50 \pm 0,2$, $17,78 \pm 0,2$, $19,83 \pm 0,2$, $20,56 \pm 0,2$, $22,35 \pm 0,2$, $22,98 \pm 0,2$ при температуре примерно 22°C .

В следующем варианте осуществления изобретение относится к кристаллической форме В (сокристалл янтарной кислоты) (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она, характеризуемой типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 тета величин, выбранных из группы, состоящей из $9,04\pm0,2$, $17,27\pm0,2$, $19,52\pm0,2$, $20,85\pm0,2$, $21,14\pm0,2$, $23,42\pm0,2$, $23,67\pm0,2$, $24,54\pm0,2$, $26,95\pm0,2$ при температуре примерно 22°C

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической форме С (гидрат) (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она, характеризуемой типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 тета величин, выбранных из группы, состоящей из $10,09\pm0,2$, $14,52\pm0,2$, $14,88\pm0,2$, $16,93\pm0,2$, $17,56\pm0,2$, $19,18\pm0,2$, $20,46\pm0,2$, $20,87\pm0,2$, $21,86\pm0,2$, $21,3,00\pm0,2$, $25,68\pm0,2$, $28,57\pm0,2$, $32,17\pm0,2$ при температуре примерно 22°C .

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической форме А (S)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имиазол-4(1Н)-она, характеризуемой типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 тета величин, выбранных из группы, состоящей из $9,98\pm0,2$, $12,56\pm0,2$, $14,58\pm0,2$, $14,95\pm0,2$, $15,55\pm0,2$, $17,08\pm0,2$, $17,44\pm0,2$, $19,72\pm0,2$, $23,83\pm0,2$, $25,78\pm0,2$, $26,26\pm0,2$ при температуре примерно 22°C .

В указанных выше определениях галоген означает фтор, хлор или бром, в частности фтор или хлор.

Алкильные и алcoxигруппы, содержащие указанное число атомов углерода, могут быть неразветвленными или разветвленными. Примеры алкила включают без ограничения метил, этил, н-пропил, пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Примеры алcoxис включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

=О означает оксозаместитель.

Определенные предпочтительные соединения в соответствии с изобретением представляют собой те, которые перечислены ниже в разделе "Примеры".

Когда имеется несколько групп R одинакового типа в соединении формулы (I), то каждая может быть выбрана независимо от другой; они не должны представлять собой одинаковую группу или атом.

Используемый здесь термин "изомеры" относится к различным соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но отличаются расположением и конфигурацией атомов. Также используемый здесь термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения по настоящему изобретению, и включает геометрические изомеры. Понятно, что заместитель может быть присоединен в хиральном центре атома углерода. Термин "хиральные" относится к молекулам, которые обладают свойством несовпадения с представляющим их зеркальное изображение партнером, тогда как термин "ахиральные" относится к молекулам, которые являются совпадающими с представляющим их зеркальное изображение партнером. Поэтому изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения. "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются не налагающимися зеркальными изображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. При целесообразности, этот термин используется для обозначения рацемической смеси. "Диастереомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными изображениями друг друга. Абсолютную стереохимию определяют в соответствии с системой Кана-Ингольда-Прелога R-S. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, то стереохимию у каждого хирального углерода можно определить или R, или S. Разделенные соединения, чья абсолютная конфигурация неизвестна, могут обозначаться (+) или (-), в зависимости от направления (право- или левовращающие), в котором они вращают поляризованный в плоскости свет при длине волн линии D натрия. Определенные описанные здесь соединения содержат один или несколько асимметричных центров или осей и, таким образом, могут вызвать образование энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур, соединения могут присутствовать в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров или в виде изомерных смесей, таких как рацематы и диастереоизомерные смеси, в зависимости от числа асимметричных атомов углерода. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделяться с использованием обычных методик. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E- и Z-конфигурации. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, то циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Подразумевается, что также включены все таутомерные формы.

Используемые здесь термины "соль" или "соли" относятся к кислотно-аддитивной и основно-аддитивной соли соединения по изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению, и, которые обычно не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли ввиду присутствия амино- и/или карбоксильных групп или групп, подобных им.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами, например, ацетат, аспартат, бензоат, бесилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гидрохлорид, хлортрофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, месилат, метилсульфат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, тартрат, тозилат и трифторацетат.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористо-водородную кислоту, бромисто-водородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликоловую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензоевую кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из колонок с I по XII Периодической таблицы. В определенных вариантах осуществления соли получают из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно пригодные соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая естественно встречающиеся замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Определенные органические амины включают изопропиламин,ベンзатин, холинат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из основной или кислотной составляющей обычными химическими способами. В целом, такие соли могут быть получены взаимодействием форм свободных кислот этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K, или тому подобные) или взаимодействием форм свободных оснований этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводятся в воде или в органическом растворителе, или в смеси этих двух растворителей. В целом, когда это осуществимо, желательно использование неводных средств, таких как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни дополнительных пригодных солей можно найти, например, в руководствах "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

p53 относится к человеческому белку как таковому, как описано Matlashewski et al. in EMBO J. 3, 3257-62 (1984), или к родственным членам семейства (например, p73, как описано в публикации Kaghad et al. in Cell, 90, 809-19 (1997), и p63, как описано в публикации Yang et al. in Mol. Cell 2, 305-16 (1998) (также именуемый здесь p53 дикого типа), или к любому его варианту (например, сплайсовому варианту, мутантну, фрагменту или изоформе вследствие делеции, вставки и/или обмена одной или нескольких, например от одной до 200, аминокислот), который еще способен сохранять предпочтительно по меньшей мере 1%, предпочтительнее по меньшей мере 5%, еще предпочтительнее по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50 или более чем 50% активности p53 в подавлении роста, например в анализе подавления роста, описанном в публикации Pielenpol et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91., 1998-2002 (1994), и по сравнению с соответствующей последовательностью p53 дикого типа проявляет идентичность по меньшей мере 20%, предпочтительнее по меньшей мере идентичность 25% с полной последовательностью, например идентичность по меньшей мере 90% с его частичной последовательностью. Пока нет иных указаний, p53 в целом относится к TP53, p53, TP73, p73, TP63, TP73L, p63 или соответственно к их вариантам, именно как определено.

Как уже указывалось выше, MDM2 (в частности, при указании MDM2 или их вариантов) в целом относится ко всем генам и/или белкам, кодируемым ими, с названиями MDM2, Mdm2, HDM2, Hdm2 или к их варианту. MDM4 (в частности, при указании на них как на MDM4 или его варианты) относится ко

всем генам и/или белкам, кодируемым ими, с названиями MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX, HdmX или к их варианту.

MDM2, в частности, относится к MDM2, как описано в публикации EMBO J. 10, 1565-9, Fakharzadeh et al., 1991, его вариант относится к его варианту, который все же связывается с p53 в аналитической системе, описанной ниже (например, сплайсовому варианту, изоформе, фрагменту, мутанту или онкогену вследствие делеции, вставки и/или обмена одной или нескольких, например, от одной до 430 аминокислот), соответствующей белкам полной длины, как описано первоначально, предпочтительно, с аффинитетом по меньшей мере 0,5%, предпочтительнее по меньшей мере 5, 10, 20, 30, 40 или, в частности, 50% или более аффинитета MDM2 к p53, и имеют идентичность последовательности по меньшей мере 20%, предпочтительнее по меньшей мере 25% с MDM2 или с HDM2, как описано ранее, или как определено указано ниже. При отсутствии иных указаний, MDM2 в целом относится к MDM2, Mdm2, HDM2 или Hdm2 или к их вариантам, соответственно, именно как определено.

MDM4, в частности, относится к MDM4, как описано в публикации Genomics 43, 34-42, Shvarts et al., 1997, его вариант относится к его варианту, который все же связывается с p53 в аналитической системе, описанной ниже (например, сплайсовому варианту, изоформе, фрагменту, мутанту или онкогену вследствие делеции, вставки и/или обмена одной или нескольких, например, от одной до 430 аминокислот), соответствующей белкам полной длины, как описано первоначально, предпочтительно, с аффинитетом по меньшей мере 0,5%, предпочтительнее по меньшей мере 5, 10, 20, 30, 40 или, в частности, 50% или более аффинитета MDM4 к p53, и имеют идентичность последовательности по меньшей мере 20%, предпочтительнее по меньшей мере 25% с MDM4, с MDMX, с HDM4 или с HDM2, как описано ранее, или как определено ниже. При отсутствии иных указаний, MDM4 в целом относится к MDM4, Mdm4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX или HdmX или к их вариантам, соответственно, именно как определено.

Идентичность последовательностей в процентах, часто также именуемая гомологией, между белком и его вариантом предпочтительно определяют компьютерной программой, обычно используемой для этой цели, такой как программа Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wisconsin, USA, в которой используется алгоритм, описанный в публикации Smith and Waterman (Adv. Appl. Math. 2: 482-489 (1981), в частности, с использованием поиска аффинного гэпа со штрафом за открытый гэп 12 и штрафом за расширение гэпа 1.

При указании на их "варианты" подразумевается один или несколько вариант(ов).

Протоонкоген представляет собой нормальный ген, который может стать онкогеном или после мутации, или вследствие повышенной экспрессии. Протоонкогены кодируют белки, которые помогают регулировать рост и дифференциацию клеток. Протоонкогены часто вовлекаются в передачу сигналов и исполнение митогенных сигналов, обычно посредством их белковых продуктов. После активации протоонкоген (или его продукт) становится вызывающим опухоль агентом, онкогеном.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает любой и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические агенты, агенты, задерживающие всасывание, соли, консерванты, лекарственные стабилизаторы, связывающие агенты, экстракты, разрыхлители, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы и тому подобные и их комбинации, как известно специалистам в данной области (см., например, руководство Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, р. 1289-1329). За исключением случаев, когда обычный носитель несовместим с активным ингредиентом, его использование предусмотрено в терапевтических или фармацевтических композициях.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое вызывает биологический или медицинский ответ у индивида, например снижение или ингибирование активности фермента или белка, или позволяет смягчить симптоматику, облегчить состояние, замедлить или задержать прогрессирование заболевания, или предотвратить заболевание и т.д. В одном не ограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении индивиду эффективно (1) по меньшей мере, для частичного смягчения, ингибирования, предотвращения и/или облегчения состояния или расстройства или заболевания (i) опосредованных MDM2 и/или MDM4, или (ii) связанных с активностью MDM2 и/или MDM4, или (iii) характеризуемых активностью (нормальной или патологической) MDM2 и/или MDM4, или (2) снижения или ингибирования активности MDM2 и/или MDM4, или (3) снижения или ингибирования экспрессии MDM2 и/или MDM4. В другом не ограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку или ткань или в неклеточный биологический материал или среду эффективно, по меньшей мере, для частичного снижения или ингибирования активности MDM2 и/или MDM4 или, по меньшей мере, для частичного снижения или ингибирования экспрессии MDM2 и/или MDM4.

В дополнительном варианте осуществления соединения формулы (I) особенно полезны для лечения расстройств или заболеваний, связанных с активностью MDM2.

Используемый здесь термин "индивиду" относится к животному. Обычно животное представляет со-

бой млекопитающее. Индивид также относится, например, к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и тому подобным. В определенных вариантах осуществления индивид представляет собой примата. В еще одних вариантах осуществления индивид представляет собой человека.

Используемый здесь термин "ингибировать" или "ингибирование" относится к снижению или давлению данного состояния, симптома или расстройства или заболевания или к значительному уменьшению исходной биологической активности или процесса.

Используемый здесь термин "лечить" или "лечение" любого заболевания или расстройства относится в одном варианте осуществления к облегчению течения заболевания или расстройства (т.е. к замедлению и остановке или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить" или "лечение" относится к облегчению или смягчению по меньшей мере одного физического параметра, включая те, которые могут не определяться пациентом. В еще одном варианте осуществления термины "лечить" или "лечение" относятся к модулированию течения заболевания или расстройства, или физически (например, к стабилизации выраженного симптома), физиологически (например, к стабилизации физического параметра) или к обоим указанным эффектам. В еще одном варианте осуществления термины "лечить" или "лечение" относятся к предотвращению или задержке начала или развития или прогрессирования заболевания или расстройства.

Используемая здесь фраза "индивиду, нуждающийся в лечении" означает, что у данного индивида от такого лечения будет получен биологический, медицинский благоприятный эффект или улучшение качества жизни.

Пока нет других указаний, или контекст ясно не диктует иного, то все описанные здесь способы могут выполняться в любом подходящем порядке. Использование здесь любого и всех примеров или примерной формулировки (например, "такие как") предназначено просто для лучшего освещения изобретения и не устанавливает ограничения объема заявляемого изобретения.

Любой асимметричный атом (например, атом углерода или тому подобные) соединения (соединений) по настоящему изобретению может присутствовать в рацемической или энантиомерно обогащенной, например, (R)-, (S)- или (R,S)конфигурации.

В определенных вариантах осуществления каждый асимметричный атом имеет энантиомерный избыток (R)- или (S)конфигурации по меньшей мере 50%, энантиомерный избыток по меньшей мере 60%, энантиомерный избыток по меньшей мере 70%, энантиомерный избыток по меньшей мере 80%, энантиомерный избыток по меньшей мере 90%, энантиомерный избыток по меньшей мере 95% или энантиомерный избыток по меньшей мере 99%. Заместители на атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если возможно, присутствовать в цис-(Z)- или транс-(E)-форме.

Соответственно, используемое здесь соединение по настоящему изобретению может быть в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по существу чистых геометрических (цис- или транс-) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные в результате смеси изомеров можно разделить на основе физико-химических различий ингредиентов на чистые или по существу чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, хроматографией и/или фракционной кристаллизацией.

Любые полученные в результате рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений можно разделить на оптические антиподы известными способами, например разделением их диастереомерных солей, полученных оптически активной кислотой или основанием, и освобождением оптически активных кислотных или основных соединений. В частности, основную составляющую можно, таким образом, использовать для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, фракционной кристаллизацией соли, образованной с оптически активной кислотой, например винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-O,O'-паратолуолвинной кислотой, миндалевой кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты можно также разделить хиральной хроматографией, например высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), с использованием хирального адсорбента.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, включая их соли, можно также получить в форме их гидратов, или они включают другие растворители, используемые для их кристаллизации. Соединениям по настоящему изобретению присущее свойство или они в результате конструирования могут образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); поэтому предполагается, что изобретение охватывает и сольваты и несольватированные формы. Термин "солват" относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой те, которые обычно используются в фармацевтической области, которые, как известно, безвредны для реципиента, например вода, этанол и т.п. Термин "гидрат" относится к комплексу, где молекула растворителя представляет собой воду. Соединениям по настоящему изобретению, включая их соли, гидраты и сольваты, присущее свойство или они в результате конструирования могут

образовывать полиморфы. Сольваты или гидраты могут быть полезны в получении кристаллических форм соединения формулы (I).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено здесь, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтическая композиция может быть составлена для определенных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение и т.д. Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть получена в твердой форме (включая без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать инертные разбавители, смазывающие агенты или забуферивающие агенты, а также адьюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы и буферы и т.д. Обычно фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе:

- а) с разбавителями, например лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;
- б) со смазывающими веществами, например диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее солью магния или кальция и/или полиэтиленгликолем; для таблеток также
- в) со связывающими агентами, например силикатом магния алюминия, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном; при желании,
- г) с разрыхлителями, например крахмалами, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и/или
- д) с абсорбентами, красящими агентами, отдушками и подсластителями.

Таблетки могут быть покрыты или пленочным покрытием, или энтеросолубильным покрытием в соответствии со способами, известными в данной области.

Подходящие композиции для перорального введения включают эффективное количество соединения по изобретению 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 применения, получают в соответствии с любым способом, известным в области производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизирующих агентов, красящих агентов и консервирующих агентов, для обеспечения фармацевтически и органолептически совершенных препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые пригодны для производства таблеток. Эти эксципиенты представляют собой, 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, связывающие агенты, например крахмал, желатин или акацио; и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки являются непокрытыми или покрыты известными технологиями для задержки разрушения и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, посредством этого, для обеспечения продолжительного действия в течение более длительного периода. Например, можно использовать задерживающий время всасывания материал, такой как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат. Препартивные формы 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 смешивают с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Определенные композиции для инъекций представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, и суппозитории преимущественно получают из жировых эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованными и/или содержать адьюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, агенты, содействующие растворению, если для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества. Указанные композиции получают в соответствии с обычными способами смешивания, гранулирования или покрытия, соответственно, и они содержат примерно 0,1-75% или содержат примерно 1-50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального нанесения включают эффективное количество соединения по изобретению с подходящим носителем. Носители, пригодные для трансдермальной доставки, включают всасываемые фармакологически приемлемые растворители для содействия прохождению

через кожу хозяина. Например, трансдермальные устройства представлены в форме повязки, включающей опорный элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно, с носителями, необязательно, с регулирующим скорость всасывания барьером, для доставки соединения с кожи хозяина с регулируемой и заданной скоростью в течение продолжительного периода времени, и средство для фиксации устройства к коже.

Композиции, пригодные для топического нанесения, например, на кожу и глаза включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые препартивные формы, например, для доставки аэрозолем или т.п. Такие системы топической доставки, в частности, целесообразны для дермального нанесения, например для лечения рака кожи, например для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, спреях и т.п. Таким образом, они, в частности, подходят для применения в топических, включая косметические, препартивных формах, хорошо известны в данной области. Они могут содержать солюбилизирующие вещества, стабилизаторы, повышающие тоничность агенты, буферы и консерванты.

Используемый здесь термин "топическое применение" может также относиться к ингаляции или к интраназальному нанесению. Они могут подходящим образом доставляться в форме сухого порошка (или отдельно, в виде смеси, например сухой смеси с лактозой, или смешанных частиц компонентов, например с фосфолипидами) из ингалятора сухого порошка или подачей аэрозольного спрея из аэрозольного контейнера, насоса, спрея, распылителя или небулайзера с использованием подходящего пропеллента или без него.

Лекарственные формы для топического или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, трансдермальные системы и ингаляционные формы. Активное соединение может смешиваться в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть желательны.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к активному соединению по изобретению, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полистиленгликоли, силиконы, бентониты, кремневая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к соединению по изобретению, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремневая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфтоглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные системы имеют дополнительное преимущество обеспечения контролируемой доставки соединения по настоящему изобретению в организме. Такие лекарственные формы могут быть получены растворением или диспергированием соединения в соответствующей среде. Усилители всасывания можно также использовать для увеличения тока соединения через кожу. Скорость такого тока можно регулировать или обеспечением регулирующей скорости мембранны, или диспергированием активного соединения в полимерной матрице или геле.

Предусмотрено также, что в объем настоящего изобретения включены офтальмологические препартивные формы, глазные мази, порошки, растворы и т.п.

Настоящее изобретение дополнительно относится к безводным фармацевтическим композициям и лекарственным формам, содержащим соединения по настоящему изобретению в качестве активных ингредиентов, поскольку вода может содействовать разрушению определенных соединений.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению могут быть получены с использованием безводной или имеющих низкое содержание влаги ингредиентов и условий низкого содержания влаги или низкой влажности. Безводную фармацевтическую композицию можно получить и хранить так, чтобы поддерживалась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции упаковывают с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды с тем, чтобы их можно было включить в пригодные формулярные наборы. Примеры пригодной упаковки включают без ограничения герметично запаянную фольгу, пластиковые материалы, контейнеры стандартных доз (например, флаконы), блистерные упаковки и контурные безъячейковые упаковки.

Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям и лекарственным формам, которые содержат одно или несколько средств, которые снижают скорость, с которой разрушается соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Такие средства, которые именуются здесь "стабилизаторами", включают без ограничения антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, буферы pH или солевые буферы и т.д.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть представлена в стандартной дозировке примерно 1-1000 мг активного ингредиента (ингредиентов) для индивида с массой тела примерно 50-70 кг, или примерно 1-500 мг, или примерно 1-250 мг, или примерно 1-150 мг, или примерно 0,5-100 мг, или примерно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида, к которому относится индивид, массы тела, возраста и состояния индивида, подлежащего лечению расстройства или

заболевания, или их тяжести. Врач, клиницист или ветеринар средней квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предотвращения, лечения или ингибиования прогрессирования расстройства или заболевания.

Указанные выше свойства дозировки можно продемонстрировать в тестах *in vitro* и *in vivo*, предпочтительно с использованием млекопитающих, например мышей, крыс, собак, обезьян или изолированных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в форме растворов, например водных растворов, и *in vivo* энтерально, парентерально, предпочтительно внутривенно, например, в виде суспензии или в водном растворе. Дозировка *in vitro* может находиться в диапазоне молярных концентраций примерно от 10^{-3} до 10^{-9} . Терапевтически эффективное количество *in vivo* может в зависимости от пути введения находиться в диапазоне примерно от 0,1 до 500 мг/кг или примерно от 1 до 100 мг/кг.

Активность соединения в соответствии с настоящим изобретением можно оценить следующими способами *in vitro* и *in vivo*.

Соединения формулы I в свободной форме или в солевой форме проявляют ценные фармакологические свойства, например свойства модулирования MDM2 и/или MDM4, например, как указано в тестах, описанных в следующих разделах, и поэтому они показаны для лечения.

Имея отношение к их ингибиторному эффекту на p53/MDM2 и/или взаимодействие p53/MDM4, соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли можно применять при лечении состояний, которые опосредуются активностью (включая нормальную активность или, в частности, сверх активность) MDM2 и/или MDM4 или их вариантов соответственно, как описано, таких как пролиферативные и/или воспалительные состояния, например активацией взаимодействия P53/MDM2, и/или которые ответственны (имея в виду, в частности, терапевтически благоприятным образом) за ингибирование взаимодействия p53/MDM2, наиболее предпочтительно заболевания или расстройства, указанного ниже в настоящем описании.

Считают, что соединения по изобретению полезны при лечении заболевания, основанного на нарушении регуляции клеточного цикла, такого как пролиферативное расстройство или заболевание, например, рака или опухолевых заболеваний. В частности, такие заболевания или расстройства включают доброкачественные или злокачественные опухоли, саркому мягких тканей или саркомы, такие как липосаркома, рабдомиосаркома или рак костей, например остеосаркомы, карциномы, такие как карциномы мозга, почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочных желез, желудка, яичников, ободочной кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища или щитовидной железы, глиобластома, менингиома, глиома, мезотелиома, множественная миелома, рак желудочно-кишечного тракта, в частности, карцинома толстого кишечника или колоректальная аденома, опухоль головы и шеи, меланома, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз или В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфома, такая как В- или Т-клеточного происхождения, и метастазы в другие органы), вирусные инфекции (например герпес, папиллома, ВИЧ, Капоши, вирусный гепатит).

Конкретными видами применения являются лечение доброкачественных или злокачественных опухолей, саркомы мягких тканей или саркомы, такой как липосаркома, рабдомиосаркома или рак костей, например остеосаркомы, карцинома, такая как карцинома почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочных желез, желудка, яичников, ободочной кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища или щитовидной железы, мезотелиома, множественная миелома, рак желудочно-кишечного тракта, в частности, карцинома толстого кишечника или колоректальная аденома, опухоль головы и шеи, меланома, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз или В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфома, такая как В- или Т-клеточного происхождения, и метастазы в другие органы.

Считают также, что соединения по изобретению полезны при лечении расстройства или заболевания, вовлекающего иммунную систему, в частности аутоиммунные заболевания или иммунные заболевания в результате трансплантации (такие как ревматоидный артрит, болезнь трансплантата против хозяина, системная красная волчанка, синдром Шегрена, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото, полимиозит), хронические воспалительные состояния, такие как астма, остеоартрит, атеросклероз, болезнь Крона или воспалительные или аллергические состояния кожи, например, псориаз, контактный дерматит, атопический дерматит, гнездное облысение, мультиформная эритема, герпетiformный дерматит, склеродермия, витилиго, ангиит вследствие гиперчувствительности, сыпь, буллезная псевдопузырчатка, пузырчатка, приобретенный буллезный эпидермолиз или другие воспалительные или аллергические состояния кожи или гиперпролиферативные расстройства (например, синдром Ли-Фраумени).

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь, для применения в качестве фармацевтического средства.

Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь, для применения при лечении расстройства

или заболевания, опосредованного активностью MDM2 и/или MDM4.

Еще один вариант осуществления относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь, для производства лекарственного препарата для лечения у индивида расстройства или заболевания, опосредованного активностью MDM2 и/или MDM4.

В качестве дополнительного варианта осуществления настоящего изобретение относится к применению соединения формулы (I) при лечении. В дополнительном варианте осуществления лечения направлено на заболевание, которое можно лечить ингибированием MDM2/p53 и/или взаимодействием MDM4/p53, в частности заболеваний или расстройств, перечисленных здесь. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой пролиферативное заболевание, в частности рак. Конкретнее, рак представляет собой один из типов рака, описанных здесь.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, которое лечится ингибированием MDM2/p53 и/или взаимодействия MDM4/p53, включающему введение терапевтически приемлемого количества соединения формулы (I) или его соли, в частности к способу лечения заболеваний или расстройств, перечисленных здесь.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, опосредованного активностью MDM2 и/или MDM4, включающему стадию введения индивиду терапевтически приемлемого количества соединения формулы (I) или его соли, как определено здесь, в частности к способу лечения заболеваний или расстройств, перечисленных здесь.

Дополнительный вариант осуществления относится к способу модулирования активности MDM2 и/или MDM4 у индивида, включающему стадию введения индивиду терапевтически приемлемого количества соединения формулы (I) или его соли, как определено здесь.

Соединения формулы (I) имеют преимущественные фармакологические свойства и нарушают взаимодействие связывания (также именуемое здесь взаимодействием p53/MDM2 и p53/MDM4 или только взаимодействием p53/MDM2) между p53, с одной стороны, и MDM2 и/или MDM4 или (в частности, онкогенных) их вариантов, которые все же способны связываться с p53, с другой стороны. Нарушение образования комплекса p53-MDM2 или p53-MDM4 вызвано связыванием ингибиторной молекулы с участком связывания p53 MDM2 или MDM4.

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) (или к фармацевтической препаративной форме, содержащей соединение формулы (I)) при лечении одного или нескольких заболеваний, указанных выше и ниже, где заболевание (заболевания) реагирует (реагируют) благоприятным образом, например частичным или полным устранением одного или нескольких из его (их) симптомов до полного излечения или ремиссии) на ингибирование взаимодействие MDM2/p53 и/или MDM4/p53, в частности, где вовлеченный в процесс MDM2 или MDM4 и/или вариант проявляет (например, в контексте других регуляторных механизмов, вследствие сверх экспрессии, мутации или т.п.) неадекватно высокую или более высокую, чем нормальная, активность.

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) для вызова замедления клеточного цикла или предпочтительно его остановки и/или апоптоза в клетках, содержащих p53, или их вариантах, которые еще являются функциональными, для сенсибилизации клеток к одному или нескольким дополнительным фармацевтически активным средствам, таким как индукторы апоптоза и/или замедления или остановки клеточного цикла и для химиопротекции нормальных клеток посредством индукции замедления или остановки клеточного цикла перед лечением одним или несколькими другими химиотерапевтическими средствами, для применения в придании нормальным клеткам устойчивости к химиотерапевтическим средствам и/или способам лечения и/или к применению при защите клеток от токсических побочных эффектов химиотерапевтических средств или способов лечения, таких как побочные эффекты, приводящие к мукозиту, стоматиту, ксеростомии, желудочно-кишечным расстройствам и/или облысению.

Соединение формулы (I) можно также преимущественно применять в комбинации с другими антипролиферативными соединениями. Такие антипролиферативные соединения включают без ограничения ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, действующие на микротрубочки; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, которые вызывают процессы клеточной дифференциации; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR, такие как RAD001; антинеопластические антиметаболиты; соединения платины; соединения, нацеленные/снижающие активность протеин- или липидкиназы, и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые нацелены, снижают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; антиандрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; бисфосфонаты; модификаторы биологических реакций; антипролиферативные антитела, такие как HCD122; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасомы; соединения, применяемые при лечении гематологических злокачественных заболеваний, такие как флударабин; соединения, которые нацелены, снижают или ингибируют активность Flt-3, такие как PKC412; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 от компании Conforma Therapeutics и AUY922; темозоломид

(TEMODAL™); ингибиторы белка кинезинового членка, такие как SB715992 или SB743921 от компании GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин от компании CombinatoRx; ингибиторы PI3K, такие как BEZ235; ингибиторы RAF (рекомбинантного активированного фактора), такие как RAF265; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 от компании Array PioPharma, AZD6244 от компании AstraZeneca, PD181461 от компании Pfizer, лейковорин, агенты, связывающие EDG, противолейкозные соединения, ингибиторы рибонуклеотидредуктазы, ингибиторы S-аденозилметиониндекарбоксилазы, регуляторы апоптоза, антиплифративные антитела или другие химиотерапевтические соединения. Кроме того, альтернативно или дополнительно, их можно применять в комбинации с другими подходами к лечению опухолей, включая хирургию, ионизирующую излучение, фотодинамическую терапию, имплантаты, например с кортикоэстерионами, гормонами, или их можно применять в качестве радиосенсибилизаторов. Также при противовоспалительном и/или антиплифративном лечении включаются комбинации с противовоспалительными лекарственными средствами. Возможна также комбинация с антигистаминными лекарственными веществами, бронхолитическими средствами, NSAID (нестероидными противовоспалительными средствами) или антагонистами хемокиновых рецепторов.

Используемый здесь термин "ингибиторы ароматазы" относится к соединению, которое ингибирует продукцию эстрогенов, т.е. превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, соответственно. Термин включает без ограничения стEROиды, в частности атаместан, экзаместан и форместан, и нестероиды, в частности аминоглютетимид, роглетимид, пиродоглютетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Экземестан можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой АРОМАСИН. Форместан можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ЛЕНТАРОН. Фадрозол можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой АФЕМА. Анастрозол можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой АРИМИДЕКС. Летрозол можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ФЕМАРА или ФЕМАР. Аминоглютетимид можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ОРИМЕТЕН. Комбинация по изобретению, содержащая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой ингибитор ароматазы, особенно полезно для лечения опухолей, положительных в отношении рецепторов гормонов, например, опухолей молочных желез.

Используемый здесь термин "антиэстроген" относится к соединению, которое является антагонистом воздействия эстрогенов на уровне рецепторов эстрогенов. Термин включает без ограничения тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и ралоксифен гидрохлорид. Тамоксифен можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой НОЛВАДЕКС. Ралоксифен гидрохлорид можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ЭВИСТА. Фулвестрант можно составлять, как описано в патенте США № 4659516, или его можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ФАСЛОДЕКС. Комбинация по изобретению, содержащая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой антиэстроген, особенно полезно для лечения опухолей, положительных в отношении рецепторов гормонов, например опухолей молочных желез.

Используемый здесь термин "антиандроген" относится к любому веществу, которое способно ингибировать биологические эффекты андрогенных гормонов, и включает без ограничения бикалутамид (КАСОДЕКС™), который можно составлять, как описано, например, в патенте США № 4636505. Используемый здесь термин "агонист гонадорелина" включает без ограничения абареликс, гoserelin и гoserelin ацетат. Госерелин описан в патенте США № 4100274 и его можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ЗОЛАДЕКС. Абареликс можно составлять, как описано, например, в патенте США № 5843901.

Используемый здесь термин "ингибитор топоизомеразы I" включает без ограничения топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148 (соединение A1 в Международном патенте WO 99/17804). Иринотекан можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой КАМПТОСАР. Топотекан можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ГИКАМТИН.

Используемый здесь термин "ингибитор топоизомеразы II" включает без ограничения антрациклины, такие как доксорубицин (включая липосомальную препаративную форму, например ЦЕЛИКС), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны митоксантрон и лозоксантрон и подофиллоксины этопозид и тенипозид. Этопозид можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ЭТОПОФОС. Тенипозид можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой VM 26-БРИСТОЛ. Доксорубицин можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой АДРИБЛАСТИН или АДРИАМИЦИН. Эпирубицин можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ФАРМОРУБИЦИН. Идарубицин мож-

но вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ЗАВЕДОС. Митоксантрон можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой НОВАНТРОН.

Термин "соединение, действующее на микротрубочки" относится к стабилизирующим микротрубочки, дестабилизирующим микротрубочки соединениям и ингибиторам полимеризации микротубулина, включая без ограничения таксаны, например паклитаксел и доцетаксел, алкалоиды винки, например винblastин, в частности винblastин сульфат, винкристин, в частности винкристин сульфат, и винорелбин, дискодермолид, кохицины и эпотилоны и их производные, например эпотилон В или Д или их производные. Паклитаксел можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ТАКСОЛTM. Доцетаксел можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ТАКСОТЕРЕ. Винblastин сульфат можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ВИНБЛАСТИН R.P. Винкристин сульфат можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ФАРМИСТИН. Дискодермолид можно получить, например, как описано в патенте США № 5010099. Включены также производные эпотилона, которые описаны в Международном патенте WO 98/10121, патенте США № 6194181, в Международных патентах WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 и WO 00/31247. Особенно предпочтительными являются Эпотилон А и/или В.

Используемый здесь термин "алкилирующее соединение" включает без ограничения циклофосфамид, ifосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или глиадел). Циклофосфамид можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ЦИКЛОСТИН. Ифосфамид можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ГОЛОКСАН.

Термин "антионкологические антиметаболиты" включает без ограничения, 5-фторурацил или 5-FU, капецитабин, гемцитабин, соединения, деметилирующие ДНК, такие как 5-азаситидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой КСЕЛОДА. Гемцитабин можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ГЕМЗАР.

Используемый здесь термин "соединение платины" включает без ограничения карбоплатин, цисплатин, цисплатину и оксалиплатин. Карбоплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой КАРБОПЛАТ. Оксалиплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ЭЛОКСАТИН.

Используемые здесь термины "соединения, нацеленные/снижающие активность протеин- или липидкиназы" или "активность протеин- или липидкиназы"; или "другие антиангиогенные соединения" включают без ограничения ингибиторы протеинкиназы и/или серин- и/или треонинкиназы или ингибиторы липидкиназы, например:

a) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность происходящих из тромбоцитов рецепторов фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые нацелены на, снижающие или ингибирующие активность PDGFR, в частности соединения, которые ингибируют рецептор PDGF, например производное N-фенил-2-пиридинамина, например иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111;

b) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR);

c) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность рецептора I инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), такие как соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность IGF-IR, в частности, соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора IGF-I, такие как соединения, раскрытое в Международном патенте WO 02/092599, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен рецептора IGF-I, или его факторы роста;

d) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназы рецептора Trk, или ингибиторы эфрина B4;

e) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназы рецептора Axl;

f) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Ret;

g) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Kit/SCFR, т.е. тирозинкиназа рецептора C-kit - (части семейства PDGFR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность семейства тирозинкиназы рецептора c-Kit, в частности соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, например иматиниб;

h) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность членов семейства с-Abl, продукты слияния их генов (например, BCR-Abl киназа) и мутанты, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность членов семейства с-Abl и продукты слияния их генов, например производное N-фенил-2-пиридинамина, например иматиниб или нилотиниб (AMN107);

PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 от компании ParkeDavis; или дасатиниб (BMS-354825);

i) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность членов семейства протеинкиназы С (РКС) и семейства Raf серин/треонинкиназ, членов семейств МЕК, SRC, JAK, FAK, PDK1, РКВ/Akt и Ras/MAPK и/или членов семейства циклин-зависимой киназы (CDK) и представляют собой, в частности, те производные стауроспорина, которые раскрыты в патенте США № 5093330, например мидостаурин; примеры дополнительных соединений включают, например, UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, Бриостатин 1, Перифозин; Илмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Изис 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения, такие как соединения, раскрыты в международном патенте WO 00/09495; FTIs; BEZ235 (ингибитор PI3K) или AT7519 (ингибитор CDK);

j) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтиrozинкиназы, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтиrozинкиназы, включающие иматиниб месилат (ГЛИВЕК™) или тирфостин. Тирфостин представляет собой предпочтительно соединение с низкой молекулярной массой ($M_r < 1500$) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности соединение, выбранное из класса бензилиденмалонитрила или класса соединений S-арилбензомалонитрила или бисубстрата хинолина, конкретнее, любое соединение, выбранное из группы, состоящей из Тирфостины A23/RG-50810; AG 99; Тирфостины AG 213; Тирфостины AG 1748; Тирфостины AG 490; Тирфостины B44; (+) энантиомера Тирфостины B44; Тирфостины AG 555; AG 494; Тирфостины AG 556, AG957 и адафостины (сложный адамантоловый эфир 4-{{[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостины);

k) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность семейства эпидермального фактора роста тирозинкиназ рецепторов (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров), и их мутанты, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность семейства эпидермального фактора роста, представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют членов семейства тирозинкиназы рецепторов EGF, например рецептора EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4 или связываются с EGF или с родственными EGF лигандами, и, в частности, представляют собой те соединения, белки или моноклональные антитела, которые генерически и определенно раскрыты в международном патенте WO 97/02266, например соединение примера 39, или в Европейском патенте EP 0564409, международном патенте WO 99/03854, Европейских патентах EP 0520722, EP 0566226, EP 0787722, EP 0837063, патенте США № 5747498, международных патентах WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 и, в частности, в международном патенте WO 96/30347 (например, соединение, известное как СР 358774), в международном патенте WO 96/33980 (например, соединение ZD 1839) и в международном патенте WO 95/03283 (например, соединение ZM105180); например трастузумаб (Герцептин™), цетуксимаб (Эрбитукс™), Иресса, Тарцева, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3, и производные 7Н-пирроло-[2,3-*d*]пиридинина, которые также раскрыты в Международном патенте WO 03/013541; и

l) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность рецептора c-Met, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность c-Met, в частности соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора c-Met, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен c-Met или связываются с HGF;

m) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность PI3K, такие как BEZ235 или BKM120;

n) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность семейства циклинзависимой киназы, такие как PD 0332991.

Другие антиангидиогенные соединения включают соединения, имеющие другой механизм их активности, например не связанные с белком или ингибированием липидкиназы, например талидомид (ТАЛОМИД) и TNP-470.

Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы, представляют собой, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2А или CDC25, например окадаевую кислоту или ее производное.

Соединения, которые вызывают процессы клеточной дифференциации, представляют собой, например, ретиноевую кислоту, α -, γ - или δ -токоферол или α -, γ - или δ -токотриенол.

Используемый здесь термин "ингибитор циклооксигеназы" включает без ограничения, например, ингибиторы Cox-2, 5-алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и производные, такие как целекоксиб (ЦЕЛЕБРЕКС™), рофекоксиб (ВИОКС™), эторикоксиб, вальдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусную кислоту, например 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фтораналино)фенилуксусную кислоту, лумиракоксиб.

Используемый здесь термин "бисфосфонаты" включает без ограничения этридановую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алэндроновую, ибандроновую, ризедроновую и золедроновую кислоту. "Этридановую кислоту" можно вводить, например, в той форме, в которой она имеется в продаже, например, под торговой маркой ДИДРОНЕЛ.

"Клодроновую кислоту" можно вводить, например, в той форме, в которой она имеется в продаже, например, под торговой маркой БОНЕФОС. "Тилудроновую кислоту" можно вводить, например, в той форме, в которой она имеется в продаже, например, под торговой маркой СКЕЛИД. "Памидроновую кислоту" можно вводить, например, в той форме, в которой она имеется в продаже, например, под торговой маркой АРЕДИА. "Алендроновую кислоту" можно вводить, например, в той форме, в которой она имеется в продаже, например, под торговой маркой ФОСАМАКС. "Ибандроновую кислоту" можно вводить, например, в той форме, в которой она имеется в продаже, например, под торговой маркой БОНДРАНАТ. "Ризедроновую кислоту" можно вводить, например, в той форме, в которой она имеется в продаже, например, под торговой маркой АКТОНЕЛ. "Золедроновую кислоту" можно вводить, например, в той форме, в которой она имеется в продаже, например, под торговой маркой ЗОМЕТА.

Термин "ингибиторы mTOR" относится к соединениям, которые ингибируют мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) и которые обладают антитромбоцитарной активностью, такие как сиролимус (РапамьюнTM), эверолимус (ЦертиканTM или АфиниторTM), CCI-779 и ABT578.

Используемый здесь термин "ингибитор гепараназы" относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют разрушение гепарина сульфата. Термин включает без ограничения, PI-88.

Используемый здесь термин "модификатор биологической реакции" относится к лимфокину или интерферонам, например, интерферону- γ .

Используемый здесь термин "ингибитор онкогенных изоформ Ras", например H-Ras, K-Ras или N-Ras, относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют онкогенную активность Ras, например, "ингибитор фарнезилтрансферазы", например L-744832, DK8G557 или R115777 (Зарнестра).

Используемый здесь термин "ингибитор теломеразы" относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, представляют собой, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, например теломестатин.

Используемый здесь термин "ингибитор аминопептидазы" относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы, представляют собой, например, бенгамид или его производное.

Используемый здесь термин "ингибитор протеасомы" относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеасомы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеасомы, включают, например, Бортезомид (ВелкадеTM) и MLN 341.

Используемый здесь термин "ингибитор матричной металлопротеиназы" или (ингибитор "ММР") включает без ограничения пептидомиметические и непептидомиметические ингибиторы коллагена, производные тетразолила, например пептидомиметический ингибитор гидроксамата и его перорально биодоступный аналог маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MM1270B или AAJ996.

Используемый здесь термин "соединения, применяемые при лечении гематологических злокачественных заболеваний" включает без ограничения подобные FMS ингибиторы тирозинкиназы, например соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов подобных FMS ингибиторов тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1-b-D-арабинофураносилцитозин (ара-С) и бисульфан; и ингибиторы ALK, например, соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют киназу анатомическую лимфому.

Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R) представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют членов семейства киназы Flt-3R рецепторов, например PKC412, TKI258, мидостаурин, производное стауроспорина, SU1248 и MLN518.

Используемый здесь термин "ингибиторы HSP90" включает без ограничения соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность эндогенной АТФазы HSP90; разрушающие, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие клиентские белки HSP90 через убиквитин-протеосомный путь. Соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность эндогенной АТФазы HSP90 представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют активность АТФазы HSP90, например, 17-аллиламино,17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие связанные с гелданамицином соединения; ингибиторы радицикола и HDAC (гистондеацетилазы). Примером ингибитора HSP90 является AUY922.

Используемый здесь термин "регуляторы апоптоза" включает без ограничения соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность членов семейства Bcl2 (такие как ABT-263) и членов семейства IAP (такие как AEG40826) или индуцирующие апоптоз известным(и) или неизвестным(и) механизмом(ами) действия (например, антитело TRAIL, антитело DR5).

Используемый здесь термин "антитромбоцитарные антитела" включает без ограничения трастузум-

маб (ГерцептинTM), Трастузумаб-DM1, эрбитукс, бевацизумаб (АвастинTM), ритуксимаб (РитуксанTM), PR064553 (анти-CD40), Антитело 2C4 и антитело HCD122 (анти-CD40). Под антителами подразумеваются, например, интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, образованные по меньшей мере из двух интактных антител, и фрагменты антител, пока они проявляют желаемую биологическую активность.

Для лечения острого миелоидного лейкоза (AML) соединения формулы (I) можно применять в комбинации со стандартными схемами лечения лейкоза, в частности в комбинации со способами лечения, применяемыми для лечения AML. В частности, соединения формулы (I) можно вводить в комбинации, например, с ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, полезными для лечения AML, такими как даунорубицин, адриамицин, Ara-C, VP-16, тенипозид, митоксантрон, ида-рубицин, карбоплатин и РКС412.

Термин "противолейкозные соединения" включает, например, Ara-C, аналог пиримидина, который представляет собой 2'-альфа-гидроксирибозное (арабинозидное) производное деоксицитидина.

Включен также пуриновый аналог гипоксантина, 6-меркаптопурин (6-MP) и флударабин фосфат.

Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность гистондеацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и субероиланилид гидроксамовая кислота (SAHA), ингибируют активность ферментов, известных как гистондеацетилазы. Определенные ингибиторы HDAC включают MS275, SAHA, FK228 (ранее, FR901228), трихостатин А, LDH589, раскрытый в международном патенте WO 02/22577, и соединения, раскрытые в патенте США № 6552065, в частности, N-гидрокси-3-[4-[[2-(2-метил-1Н-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемая соль и N-гидрокси-3-[4-[[2-(гидроксигидро)ил]2-(1Н-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемая соль, в частности лактат.

Используемые здесь antagonисты рецепторов соматостатина относятся к соединениям, которые нацелены на, лечат или ингибируют рецепторы соматостатина, таким как октреотид и SOM230 (пасиреотид).

Подходы, направленные на повреждение опухолевых клеток, относятся к таким подходам как ионизирующее излучение. Указанный здесь выше и ниже термин "ионизирующее излучение" означает ионизирующее излучение, которое происходит в виде или электромагнитных лучей (таких как рентгеновские лучи и гамма-лучи) или частиц (таких как альфа и бета частицы). Ионизирующее излучение обеспечивается без ограничения при лучевой терапии и известно в данной области. См. Руководство Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, DeVita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, p. 248-275 (1993).

Используемый здесь термин "средства, связывающие EDG" относится к классу иммуносуппрессантов, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, таких как FTY720.

Термин "ингибиторы рибонуклеотидредуктазы" относится к аналогам пиримидина или пуриннуклеозида, включая без ограничения флударабин и/или цитозинарабинозид (ara-C), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в частности, в комбинации с ара-C против ALL) и/или пентостатин. Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы представляют собой, в частности, гидроксимочевину или производные 2-гидрокси-1Н-изоиндол-1,3-диона, такие как PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 или PL-8, указанные в публикации Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, p. 953-961 (1994).

Используемый здесь термин "ингибиторы S-аденозилметиониндекарбоксилазы" включает без ограничения соединения, раскрытые в патенте США № 5461076.

Включены также, в частности, те соединения, белки или моноклональные антитела VEGF, которые раскрыты в международном патенте WO 98/35958, например 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемая соль, например, сукцинат, или в Международных патентах WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 и в Европейском патенте EP 0769947; те, которые описаны в публикациях Prewett et al., Cancer Res, Vol. 59, p. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 93, p. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, p. 3209-3214 (1998) и Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, p. 14-21 (1999); в международных патентах WO 00/37502 и WO 94/10202; АНГИОСТАТИН, описанный O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, p. 315-328 (1994); ЭНДОСТАТИН, описанный O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, p. 277-285 (1997); амиды антракиновой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб или анти-VEGF антитела или антитела к рецепторам VEGF, например rhuMAb и RHUFab, аптомер VEGF, например Макугон; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, IgG1 антитело к VEGFR-2, Ангиозим (RPI 4610) и Бевацизумаб (АвастинTM), акситиниб, (N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтинил]-1Н-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид, также известный как AG013736 и описанный в опубликованной заявке на международный патент РСТ № WO 01/002369), бриваниб аланинат ((S)-(R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-ил)2-аминопропаноат, также известный как BMS-582664), мотесаниб (N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1Н-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)-амино]-3-пиридинкарбоксамид, и описанный в опубликованной заявке на международный патент РСТ № WO 02/066470), пасиреотид (также известный как SOM230 и описанный в опубликованной заявке на

Международный патент РСТ № WO 02/010192), сорафениб (продаваемый под торговым названием Нексавар Nexavar®).

Используемый здесь термин "фотодинамическая терапия" относится к лечению, в котором применяют определенные химические вещества, известные как фотосенсибилизирующие соединения для лечения или предотвращения злокачественных заболеваний. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями, как, например, ВИСУДИН™ и порфимер натрий.

Используемый здесь термин "ангиостатические стероиды" относится к соединениям, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, такие как, например, анекортав, триамисинолон, гидрокортизон, 11- α -эпигидрокортизол, кортексолон, 17 α -гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстерон и дексаметазон.

Термин "имплантаты", содержащие кортикоиды, относится к таким соединениям как, например, флуоцинолон, дексаметазон.

"Другие химиотерапевтические соединения" включают без ограничения растительные алкалоиды, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологических реакций, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; shРНК (малая шпилечная РНК) или siРНК (малая интерферирующая РНК) или разные соединения или соединения с другим или неизвестным механизмом действия.

Структуру активных соединений, идентифицированных кодовыми номерами, генерическими или торговыми названиями, можно взять из фактического издания стандартного справочника "The Merck Index" или из базы данных, например Patents International (например, IMS World Publications).

Ни одну из цитируемых ссылок, приведенных в настоящем описании, не следует понимать как доказательство того, что приведенные ссылки представляют собой уровень техники, что оказало бы негативное воздействие на патентоспособность настоящего изобретения.

Указанные выше соединения, которые можно применять в комбинации с соединением формулы (I), можно получить и вводить, как описано в данной области, например в приведенных выше документах.

Соединение формулы (I) можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими соединениями, причем возможная комбинированная терапия принимает форму фиксированных комбинаций, или введение соединения по изобретению и одного или нескольких других терапевтических (включая профилактические) соединений смещено по времени или производится независимо друг от друга, или в виде комбинированного введения фиксированных комбинаций и одного или нескольких других терапевтических соединений. Соединение формулы (I) можно, кроме того или дополнительно, вводить, в частности, для лечения опухолей в комбинации с химиотерапией, лучевой терапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. Длительное лечение равным образом возможно в качестве адьювантной терапии в контексте других стратегий лечения, как описано выше. Другие возможные способы лечения представляют собой лечение для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже химиопревентивной терапии, например, у пациентов с риском заболевания.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, как определено здесь, в комбинации с одним или несколькими терапевтически активными средствами. В частности, другое терапевтическое средство выбрано из одного или нескольких описанных здесь ингредиентов комбинации.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить или одновременно, или до или после одного или нескольких других терапевтических средств. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно тем же или другим путем введения или вместе в той же фармацевтической композиции, что и другие средства.

В одном варианте осуществления изобретение относится к продукту, содержащему соединение формулы (I) и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного ингибированием MDM2/p53 и/или взаимодействием MDM4/p53. Продукты, обеспеченные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I) и другое терапевтическое средство (средства) вместе в одной и той же фармацевтической композицией или соединение формулы (I) и другое терапевтическое средство (средства) в отдельной форме, например в форме набора.

В одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и другое терапевтическое средство (средства). Необязательно, фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый эксципиент, как описано выше.

В одном варианте осуществления изобретение относится к набору, включающему две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I). В одном варианте осуществления набор включает средство для отдельного удерживания указанных композиций, такое как контейнер, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Примером

такого набора является блистерная упаковка, которая обычно используется для упаковки таблеток, капсул и т.п. лекарственных форм.

Набор по изобретению можно использовать для введения различных лекарственных форм, например пероральной и парентеральной, для введения отдельных композиций через различные интервалы дозировки или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Для содействия соблюдению предписанной схемы лечения набор по изобретению обычно включает инструкции по введению.

При комбинированных способах лечения по изобретению соединение по изобретению и другое терапевтическое средство могут выпускаться и/или составляться в препартивную форму одним и тем же или различными производителями. Кроме того, соединение по изобретению и другое терапевтическое средство могут объединяться в комбинированную терапию (i) перед отпуском комбинированного продукта врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под руководством врача) незадолго до введения; (iii) у самих пациентов, например, во время последовательного введения соединения по изобретению и другого терапевтического средства.

Соответственно, изобретение относится к применению соединения формулы (I) для лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибирированием MDM2/p53 и/или взаимодействием MDM4/p53, где лекарственный препарат получают для введения с другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к применению другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибирированием MDM2/p53 и/или взаимодействием MDM4/p53, где лекарственный препарат вводят с соединением формулы (I).

Изобретение также относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибирированием MDM2/p53 и/или взаимодействием MDM4/p53, причем соединение формулы (I) получают для введения с другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к другому терапевтическому средству для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибирированием MDM2/p53 и/или взаимодействием MDM4/p53, причем другое терапевтическое средство получают для введения с соединением формулы (I). Изобретение также относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибирированием MDM2/p53 и/или взаимодействием MDM4/p53, причем соединение формулы (I) вводится с другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибирированием MDM2/p53 и/или взаимодействием MDM4/p53, причем другое терапевтическое средство вводят с соединением формулы (I). В частности, заболевание или состояние, опосредованное ингибирированием MDM2/p53 и/или взаимодействием MDM4/p53 представляет собой пролиферативное заболевание, предпочтительно рак, предпочтительнее один из типов рака, описанных здесь.

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) для лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибирированием MDM2/p53 и/или взаимодействием MDM4/p53, причем пациент ранее (например, в пределах 24 ч) получал лечение другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к применению другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибирированием MDM2/p53 и/или взаимодействием MDM4/p53, причем пациент ранее (например, в пределах 24 ч) получал лечение соединением формулы (I).

Синтетические способы.

Обычно соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со схемами, промежуточными процессами и примерами, представленными ниже. Специалисту в данной области известно, что такие способы можно модифицировать с использованием способов, известных в данной области. Например, хиральное разделение может происходить раньше или позже в ходе синтеза. Реагенты или их количества могут изменяться или оптимизироваться, и реакции могут модифицироваться для обеспечения возможности проведения реакций, выполняемых в одном реакционном сосуде без выделения промежуточных соединений.

Аббревиатуры

Ac	ацетил
AcOH	уксусная кислота
AlCl ₃	трихлорид алюминия
водн.	водный
API	ионизация при атмосферном давлении
Boc	трет-бутоксикарбонил
brine	Рассол насыщенный (при комнатной температуре) раствор хлорида натрия
bs	широкий синглет
ⁿ BuOH	н-бутанол
^t Bu	трет-бутил
CDI	карбонил димидазол
Celite	Целит торговая марка корпорации Celite Corp. (World Minerals Inc.), Santa Barbara, CA, USA, для фильтрующих вспомогательных средств на основе кизельгуря
CH ₃ CN	ацетонитрил
конц.	концентрированный
d	дублет
DCM	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DIEIA	N,N-диэтилизопропиламин

DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
ES-MS	электрораспылительная масс спектрометрия
Et	этил
Et ₃ N	триэтиламин
Et ₂ O	простой диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
экв.	эквиваленты
ч	час (ы)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N'-тетраметилуруний гексафторfosфаат
HBr	гидробромид
HCl	гидрохлорид
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IPAm	изопропиламин
iPr	изопропил
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KHMDS	гексаметилдисилазид кальция
KO ^t Bu	трет-бутоxилият калия
KOH	гидроксид калия
K ₃ PO ₄	фосфат калия
LAH	гидрид лития алюминия
LC	жидкостная хроматография
LDA	дизопропиламид лития
LiOH	гидроксид лития
Me	метил
MeI	метилиодид
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
м	мультиплет
мин	минута (минуты)

мл	миллилитр (ы)
MS	Масс спектрометрия
MsCl	метансульфонил хлорид
Ms ₂ O	ангидрид метансульфоновой кислоты
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOMe	метоксид натрия
NaOEt	этоксид натрия
NaO ^t Bu	трет-бутилоксид натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинид
NCS	N-хлорсукцинид
n.d.	не определялось
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
NIS	N-йодсукцинид
NMM	4-N-метилморфолин
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Ph	фенил
POCl ₃	оксихлорид фосфора (III)
к.т. (или К.Т.)	комнатная температура
R _f	фактор удерживания ТСХ
s	синглет
scCO ₂	сверхкритический CO ₂
sep	септет
t	триплет
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBAHS	гидросульфат тетрабутиламмония
TBME	простой трет-бутилметиловый эфир
TBTU	тетрафторборат O- (бензотриазол-1-ил) - N,N,N',N'-тетраметиламмония
TEA	триэтиламин
TFA	трифтормукусная кислота
TFAA	трифтормукусный ангидрид
THF	тетрагидрофуран
TCX	тонкослойная хроматография
TMS	триметилсилик
TMSCl	тримтилсилилхлорид
t _r	время удерживания
TsCl	p-толуолсульфонилхлорид
TsOH	p-толуолсульфоновая кислота
УФ	ультрафиолетовое излучение

Измерения ¹H-ЯМР выполняли на спектрометре Bruker Ultrashield™ 400 (400 МГц), Bruker U1trashield™ 600 (600 МГц) или 500 МГц DRX Bruker CryoProbe (500 МГц) с использованием триметилсилина в качестве внутреннего стандарта или без него. Химические сдвиги (d-величины) представлены в м.д. ниже по полю от тетраметилсилина, константы взаимодействия (J) представлены в герцах, тип рас-

щепления спектров обозначен в виде синглета (с), дублета (д), дублета дуплетов (дд.), триплета (т), квадруплета (кв), мультиплета или более перекрывающихся сигналов (м), широкого сигнала (шир). Растворители представлены в скобках.

ТХ вы полняли предварительно покрытыми силикагелем 60 F₂₅₄ стеклянными пластиинами (Merck, Darmstadt, Germany) с использованием соответственно названных систем растворителей. Визуализацию обычно проводили ультрафиолетовым светом (254 нм).

Условия ВЭЖХ.

ЖХ-МС 1.:

Колонка: Ascentis Express C18 2,1×30 мм, 2,7 мкм. Поток: 1,2 мл/мин. Температура колонки: 50°C. Градиент: от 2 до 98% В за 1,4 мин, 98% В в течение 0,75 мин, от 98 до 2% В за 0,04 мин, 98% В в течение 0,01 мин; А = вода + 0,05% муравьиная кислота + 0,05% ацетат аммония, В = ацетонитрил + 0,04% муравьиная кислота.

Полный скан выявления: 215-350 нМ.

ЖХ-МС 2.

Колонка: Acquity HSS T3 2,1×50 мм, 1,8 мкм. Поток: 1,2 мл/мин. Температура колонки: 50°C. Градиент: от 2 до 98% В за 1,4 мин, 98% В в течение 0,75 мин, от 98 до 2% В за 0,04 мин, 2% В в течение 0,01 мин; А = вода + 0,05% муравьиная кислота + 3,75 мМ ацетата аммония, В = ацетонитрил + 0,04% муравьиная кислота.

Полный скан выявления: 215-350 нМ.

ЖХ-МС 3.

Колонка: Acquity HSS T3 2,1×50 мм, 1,8 мкм. Поток: 1,2 мл/мин. Температура колонки: 50°C. Градиент: от 2 до 98% В за 1,4 мин, 98% В в течение 0,75 мин, от 98 до 2% В за 0,04 мин, 2% В в течение 0,01 мин; А = вода + 0,05% муравьиная кислота + 0,05% ацетат аммония, В = ацетонитрил + 0,04% муравьиная кислота.

Полный скан выявления: 215-350 нМ.

ЖХ-МС 4.

Колонка: Acquity HSS T3 2,1×50 мм, 1,8 мкм. Поток: 1,0 мл/мин. Температура колонки: 60°C. Градиент: от 5 до 98% В за 1,4 мин, 98% В в течение 0,75 мин, от 98 до 2% В за 0,04 мин, 2% В в течение 0,01 мин; А = вода + 0,05% муравьиная кислота + 3,75 мМ ацетата аммония, В = ацетонитрил + 0,04% муравьиная кислота.

Полный скан выявления: 215-350 нМ.

Способы ВЭЖХ.

ВЭЖХ 1.

Колонка: Waters Chromolith Performance RP-18e 100-4,6. Поток: 2 мл/мин. Температура колонки: R_t. Градиент: 2% В в течение 1 мин, от 2 до 100% В за 8 мин, 100% В в течение 2 мин, А = 0,1% HCOOH в воде, В = ацетонитрил 0,1% HCOOH.

ВЭЖХ 2.

Колонка: Nucleosil 100-3 C18 HD, 4,0×70 мм. Поток: 1 мл/мин. Температура колонки: 30°C. Градиент: от 2 до 100% В за 5 мин, 100% В в течение 1,5 мин, от 100 до 2% В за 0,5 мин; А = 0,01% TFA в воде, В = 0,01% TFA в ацетонитриле.

Способы масс спектроскопии (МС).

MS 1.

Масс-спектры электрораспылительной ионизации. Положительное и отрицательное чередование.

DAD-UV 210-400 нМ.

Диапазон скана 100-1600 Да за 0,4 с.

Схема реакции 1

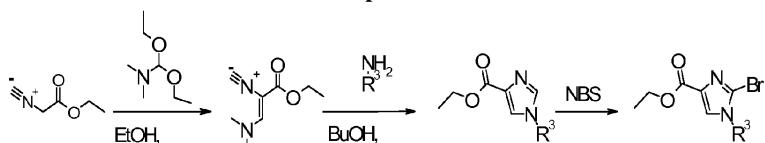


Схема 1 иллюстрирует один репрезентативный способ получения промежуточных соединений сложного эфира 2-бром-N-алкил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (например, промежуточное соединение A). Иллюстрируемый способ проводят, соблюдая процедуру, описанную в литературе (Org. Lett. 2002, 4(23), 4133) для получения сложного этилового эфира (Z)-3-диметиламино-2-изоцианоакриловой кислоты [CAS 72130-97-3], и последующей реакцией циклизации с первичными аминами для построения имидазольного каркаса, обычно проводимой при кипячении н-бутинала в сосуде с обратным холодильником. Следующую стадию бромирования обычно выполняют при комнатной температуре с использованием N-бромууксусного имидита в THF, ацетонитриле, уксусной кислоте или их смесях в качестве систем растворителя.

Схема реакции 2

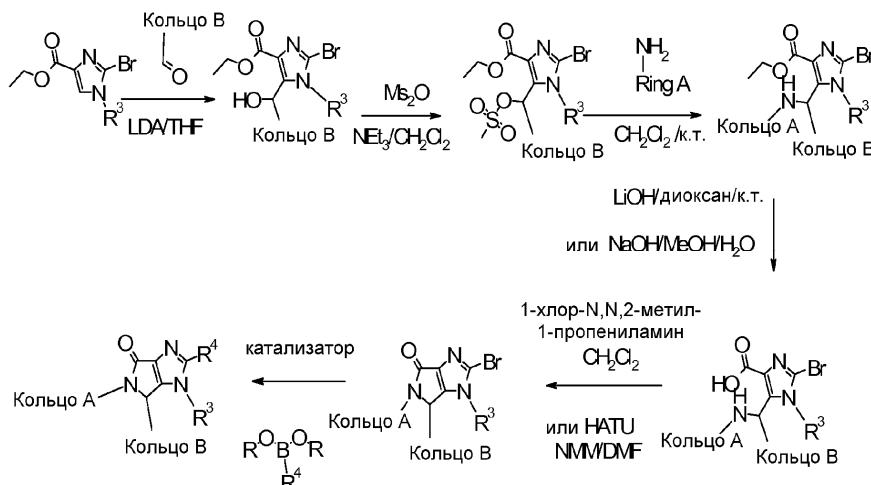


Схема 2 иллюстрирует один способ получения соединения по изобретению (см. пример 1). Сложный эфир 2-бромимидазол-4-карбоновой кислоты металлизируют при низкой температуре (обычно LDA (дизопропиламидом лития)), при температуре от 70 до -80°C; THF и гасят добавлением репрезентативного бензальдегида. Полученные спиртовые продукты превращаются в соответствующие производные мезилатов обработкой мезилангидридом в присутствии основания, такого как триэтиламин в таком растворителе как дихлорметан в диапазоне температуры от 0 до 10°C. Мезилаты подвергают *in situ* нуклеофильному замещению добавлением соответствующих первичных аминов или анилинов, где реакции обычно дают возможность прийти к завершению при окружающей температуре. Гидролиз сложного эфира карбоновой кислоты достигается обработкой щелочным основанием, таким как гидроксид лития или натрия, в смеси растворителей THF/метанол/вода при окружающей или слегка повышенной температуре. Замыкание кольца для построения бициклического ядра осуществляется внутримолекулярным амидным соединением с использованием таких реагентов как HATU или TBTU в присутствии органического основания (например, NMM; основание Хунига), обычно с использованием DMF в качестве растворителя или с использованием 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламина в CH₂Cl₂, или POCl₃, или POBr₃ для образования хлорида или бромида кислоты, соответственно, которые могут подвергаться циклизации. Конечные реакции перекрестного соединения полученных промежуточных соединений 2-бромимидазопирролидинона со сложными эфирами арил- или гетероарилбороновых кислот или кислотами проводят в условиях типа Сузуки, используя катализаторы, такие как Pd(PPh₃)₄ или комплекс Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ в присутствии избытка неорганического основания (например, K₃PO₄ или KF) в системах растворителей, таких как диоксан/вода, в диапазоне температуры от 80 до 100°C.

Схема реакции 3

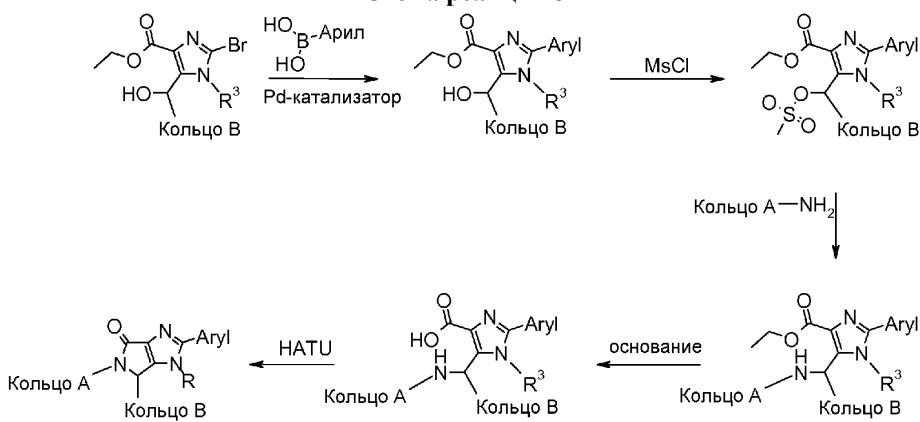


Схема 3 иллюстрирует альтернативный способ получения соединения по изобретению (см. пример 64) обратным порядком стадий. Спиртовые промежуточные соединения, полученные таким же способом, как описано выше, подвергают катализируемым палладием реакциям перекрестного соединения с арил-боронатами или борными кислотами. Спиртовую функциональную группу полученных продуктов затем мезилируют и подвергают реакциям нуклеофильного замещения соответствующими аминами с использованием подобных или идентичных условий (MsCl или Ms₂O), как описано выше. Наконец, бициклический имидазопирролидиноновый каркас конструируют гидролизом сложного эфира и снова внутримолекулярным образованием амидной связи с использованием HATU в качестве реагента соединения в растворителе, таком как DMF, при слегка повышенной температуре (60-80°C).

Схема реакции 4

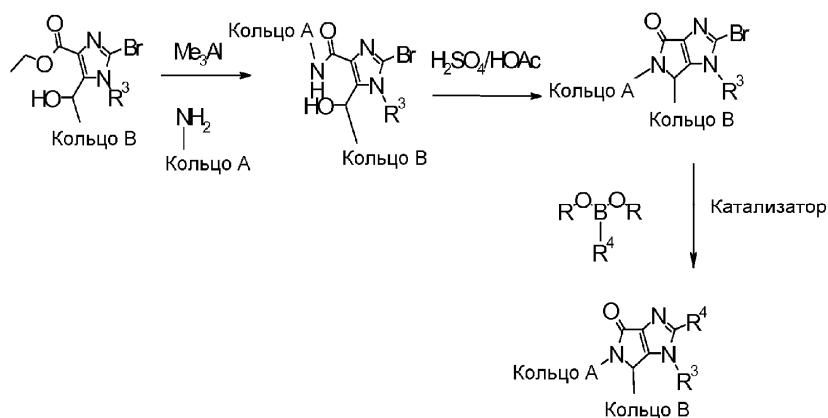
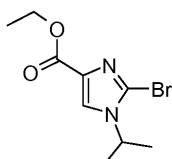


Схема 4 иллюстрирует другой альтернативный путь получения соединения по настоящему изобретению (см. примеры 85/86). В данном случае прямое амидирование сложноэфирных промежуточных имидазосоединений осуществляют триметилалюминием с последующим построением бицикла 5/5 посредством внутримолекулярного замещения бензилового спирта в кислотных условиях (например, H_2SO_4). Конечные стадии соединения с арилбороновой кислотой или сложными эфирами выполняют в соответствии с описанными выше последовательностями операций.

Пока нет других указаний, все реакции выполняют в инертной атмосфере (аргон).

Промежуточное соединение А. Сложный этиловый эфир 2-бром-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



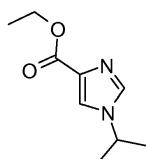
NBS (38,9 г, 218 ммоль) добавляли к раствору сложного этилового эфира 1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия A1; 30,6 г, 168 ммоль) в THF (500 мл) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, дважды промывали 30% водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и водой и повторно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили и выпаривали. Оставшийся неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (силикагель, гептаны/EtOAc, 100:0→25:75).

t_{R} : 0,81 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 261,3/263,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 600 МГц) δ (м.д.) 8,20 (с, 1H), 4,46 (септет, 1H), 4,23 (квинтет, 2H), 1,42 (д, 6H), 1,26 (т, 3H).

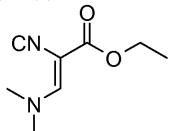
Стадия A1. Сложный этиловый эфир 1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



Пропан-2-амин (161 мл, 189 ммоль) добавляли к раствору ((Z)-2-N,N-диметиламино-1-этоксикарбонилвинил)метилидинаммоний (стадия A2; 32 г, 189 ммоль) в n-BuOH (250 мл) и перемешивали в течение 15 ч при 130°C. Растворитель выпаривали под пониженным давлением, и остающийся неочищенный материал очищали фланш-хроматографией (гептаны/EtOAc, 100:0→20:80).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 7,96 (с, 1H), 781 (с, 1H), 4,44 (септет, 1H), 4,19 (квинтет, 2H), 1,40 (д, 6H), 1,23 (т, 3H).

Стадия A2. Сложный этиловый эфир (Z)-3-диметиламино-2-изоцианоакриловой кислоты



К раствору этил-2-изоцианата (575 г, 5083 ммоль) в EtOH (6,5 л) при 0°C по каплям добавляли 1,1-диэтокси-N,N-диметанамин (1,2 л, 6608 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 30 ч. Реакционную смесь разбавляли ТВМЕ (1,5 л), фиксировали на силикагеле и фильтровали. Маточный раствор концентрировали. Остаток очищали ЖХСД (ЖХСД, жидкостной хроматографией среднего давления) (колонка 880×150 мм, 7 кг силикагель, поток 1000 мл/мин, гептан/EtOAc, 85:15→0:100).

t_R : 0,74 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 169,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ (м.д.) 7,15 (с, 2H), 4,18 (кв., 2H), 3,20 (шир.с, 6H), 1,26 (т, 3H).

Промежуточное соединение В. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



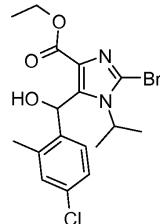
LDA (63 мл, 2 М раствора в THF, 126 ммоль) медленно (в течение 30 мин) добавляли к раствору сложного этилового эфира 2-бром-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение А; 11,0 г, 42,1 ммоль) в THF (200 мл) при -78°C. После 2 ч при -78°C, медленно добавляли раствор 4-хлорбензальдегида (8,9 г, 63,2 ммоль) в THF (10 мл) и реакционной смеси давали возможность согреться до -20°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили при -20°C 6 мл уксусной кислоты, концентрировали и растворяли в EtOAc/воде, дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и рассолом, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (гексан/EtOAc, 60:40) для получения оранжевой пены. Ее обрабатывали 100 мл 10% Et₂O/гексаном в течение ночи, и полученное твердое вещество фильтровали и промывали гексаном для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

ESI-MS: 403,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 0,90 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,26 (т, J=7,04 Гц, 3H), 1,45 (д, J=7,04 Гц, 3H), 4,25 (кв.д, J=7,04, 3,13 Гц, 2H), 4,69 (квинт., J=7,04 Гц, 1H), 6,73 (д, J=4,30 Гц, 1H), 6,83 (д, J=4,30 Гц, 1H), 7,27 (м, J=8,60 Гц, 2H), 7,41 (м, J=8,60 Гц, 2H);

R_f : 0,15 (гексан/EtOAc, 60:40).

Промежуточное соединение С. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлор-2-метилфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

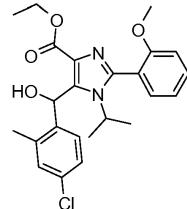


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В с использованием 4-хлор-2-метилбензальдегида.

ESI-MS: 417,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,46 (д, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,77 (септет, 1H), 4,25 (кв., 2H), 2,09 (с, 3H), 1,47 (д, 3H), 1,26 (т, 3H), 1,02 (д, 3H).

Промежуточное соединение D. Сложный этиловый эфир 5-[(4-хлор-2-метилфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



К раствору сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлор-2-метилфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение С; 3,5 г, 8,4 ммоль) в диоксане (80 мл)/H₂O (20 мл) добавляли 2-метоксифенилбороновой кислоты (2,0 г, 13,2 ммоль), K₂CO₃ (3 г, 21,7 ммоль). Смесь дегазировали в течение 5 мин и затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (1/7 г, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч для получения полного превращения. Диоксан удаляли под по-

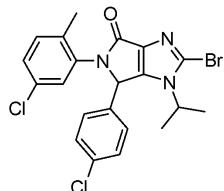
ниженным давлением. Остаточный материал растворяли в EtOAc и экстрагировали рассолом. Водный слой промывали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Продукт фиксировали на силикагеле и очищали фланш-хроматографией (силикагель, растворитель: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 100:0→80:20) для получения указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

t_{R} : 1,27 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS 433,3 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,56-7,48(м, 2H), 7,29-7,05 (м, 3H), 7,34-7,29(м, 1H), 7,10-7,96 (м, 1H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,52 (д, 1H), 4,58-4,52 (м, 1H), 4,24 (кв., 2H), 3,73/3,68 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,27 (т, 3H), 1,05 (д, 3H), 0,58 (д, 3H).

Промежуточное соединение Е. 2-Бром-5-[(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имиазол-4-он

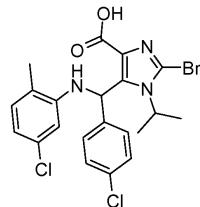


2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-5-хлор-2-метилфениламино]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновую кислоту (стадия Е1; 4,7 г, 9,4 ммоль), TBTU (3,6 г, 11,3 ммоль), DIEA (3,6 г, 28,2 ммоль) растворяли в DMF (50 мл) и перемешивали при 80°C в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляли к EtOAc/воде, дважды экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный материал очищали фланш-хроматографией (силикагель, гексаны/EtOAc, 100:0→40:60) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

ESI-MS: 479,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 0,74 (д, $J=6,65$ Гц, 3H), 1,25 (д, $J=6,65$ Гц, 1H), 1,30-1,46 (м, 3H), 1,84 (шир.с, 2H), 4,52 (дт, $J=13,39, 6,79$ Гц, 1H), 6,55 (шир.с, 1H), 7,03-7,30 (м, 4H), 7,36 (д, $J=7,82$ Гц, 2H), 7,72 (д, $J=1,56$ Гц, 1H).

Стадия Е1. 2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-5-хлор-2-метилфениламино]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

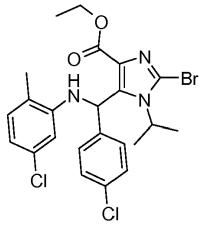


NaOH (100 мл, 2 М водный раствор, 200 ммоль) добавляли к раствору сложному этиловому эфиру 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-5-хлор-2-метилфениламино]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты (стадия Е2; 5,0 г, 9,6 ммоль) в THF (100 мл) и MeOH (100 мл) при комнатной температуре и реагенты перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. THF и MeOH выпаривали, затем смесь разбавляли в EtOAc/H₂O и pH доводили до 5 разбавленной HCl. Водный слой однократно экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили (Na_2SO_4) и концентрировали для получения не совсем белой пены.

ESI-MS: 598,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 1,20 (д, $J=18,38$ Гц, 3H), 1,44 (д, $J=6,65$ Гц, 3H), 2,16 (с, 3H), 4,97 (д, $J=7,04$ Гц, 1H), 6,62 (дд, $J=7,82, 1,95$ Гц, 2H), 6,78 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=7,82$ Гц, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,42 (м, $J=8,60$ Гц, 2H).

Стадия Е2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-5-хлор-2-метилфениламино]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты



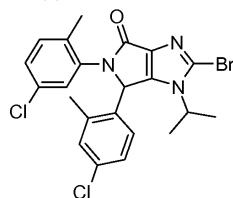
Ms_2O (3,6 г, 20,9 ммоль) добавляли к перемешанному раствору сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное со-

единение В; 4,2 г, 20,9 ммоль) и TEA (5,3 г, 52,0 ммоль) в DCM (80 мл) при 5°C и реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 15 мин. Затем добавляли 5-хлор-2-метиланилин (2,2 г, 15,7 ммоль). Реакционной смеси давали возможность достичь комнатной температуры за 45 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли в DCM/воде, дважды экстрагировали DCM и объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (силикагель, EtOAc/гексаны 2:8) для получения указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

ESI-MS: 526,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 1,15 (дд, J=9,97, 4,11 Гц, 2H), 1,15 (с, 1H), 1,24 (т, J=7,23 Гц, 3H) 1,45 (д, J=7,04 Гц, 3H), 2,17 (с, 3H), 4,24 (квинт., J=6,74 Гц, 2H), 4,83-5,04 (м, 1H), 5,92 (д, J=5,47 Гц, 1H), 6,47 (шир.с, 1H), 6,63 (дд, J=7,82, 1,95 Гц, 1H), 6,79 (шир.с, 1H), 7,04 (д, J=8,21 Гц, 1H), 7,26 (м, J=8,60 Гц, 2H), 7,43 (м, J=8,60 Гц, 2H).

Промежуточное соединение F. 2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-он

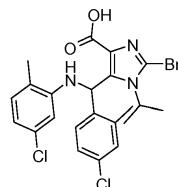


Продукт со стадии F1 (4,6 г, 7,1 ммоль) растворяли в DMF (100 мл) и добавляли NMM (2,2 г, 2,3 мл, 21,3 ммоль) и НАТУ (2,8 г, 7,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения температуру поднимали до 80°C и перемешивание продолжали в течение 3 ч. DMF удаляли под пониженным давлением и остаточный материал растворяли в EtOAc. Органический раствор промывали водным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушими (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный материал кристаллизовали в гексанах/EtOAc для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

*t*_r: 1,27 мин (ЖХ-МС 1);

ESI-MS: 491,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия F1. 2-Бром-5-[(4-хлор-2-метилфенил)-5-хлор-2-метилфениламино]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

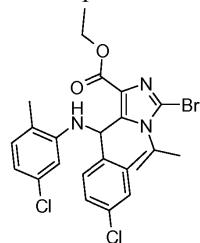


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, с использованием продукта со стадии F2 в качестве исходного материала.

ESI-MS: 512,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,28 (с, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,95-6,88 (м, 2H), 6,69 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,84-4,79 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,03 (3H), 1,50 (шир.с, 3H), 1,29 (шир.с, 3H).

Стадия F2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлор-2-метилфенил)-5-хлор-2-метилфениламино]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлор-2-метилфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение С) и 2-метил-5-хлоранилина в качестве исходных материалов.

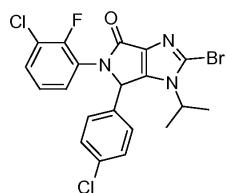
*t*_r: 1,46 мин (ЖХ-МС 1);

ESI-MS: 540,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,36 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 6,97 (дд, 2H), 6,73 (шир.с, 1H), 6,58 (д, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,91 (д, 1H), 5,02 (септет, 1H), 4,21 (квинтет, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,38 (д, 3H),

1,31 (д, 3H), 1,22 (т, 3H).

Промежуточное соединение G. 2-Бром-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

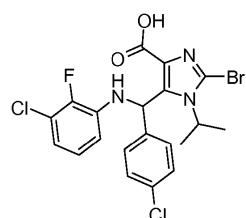


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии G1 в качестве исходного материала.

t_R : 1,19 мин (ЖХ-МС 1);

ESI-MS: 484,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия G1. 2-Бром-5-[(3-хлор-2-фторфенил)-4-хлорфениламино]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

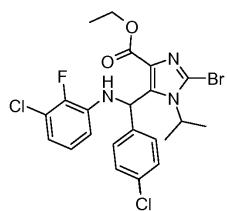


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, с использованием продукта со стадии G2 в качестве исходного материала.

ESI-MS: 502,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,46 (д, 2H), 7,29 (д, 2H), 6,99 (дд, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,73-6,69 (м, 2H), 4,82 (септет, 1H), 1,45 (д, 3H), 1,18 (д, 3H).

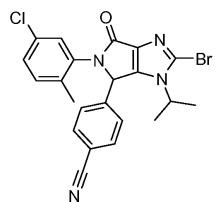
Стадия G2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-2-фторфенил)-4-хлорфениламино]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение В) и 2-фтор-3-хлоранилина в качестве исходных материалов.

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,46 (д, 2H), 7,30 (д, 2H), 6,98 (дд, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,73-6,69 (м, 2H), 4,82 (септ., 1H), 4,26 (квинтет, 2H), 1,45 (д, 3H), 1,24 (т, 3H), 1,17 (д, 3H).

Промежуточное соединение H. 4-[2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил

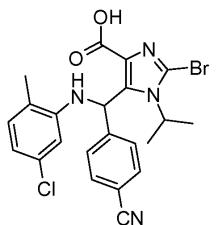


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Е с использованием продукта со стадии H1 в качестве исходного материала.

t_R : 1,09 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 469,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия H1. 2-Бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

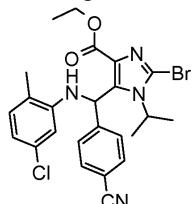


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, с использованием продукта со стадии H2 в качестве исходного материала.

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 486,9 [M-H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия H2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



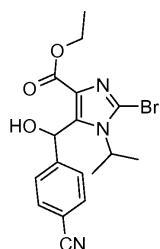
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-цианофенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия H3) и 5-хлор-2-метиланилина в качестве исходных материалов.

t_R : 1,35 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 515,2 [M-H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,16 (гексан/EtOAc, 3:1).

Стадия H3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-цианофенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



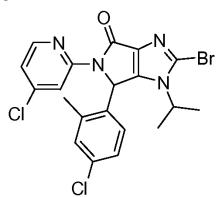
LDA (2 М в THF, 53,6 мл, 107 ммоль) медленно добавляли (в течение 30 мин) в холодный (-78°C) раствор промежуточного соединения A (20 г, 77 ммоль) в THF (400 мл) (во время добавления, -70°C). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Медленно добавляли раствор 4-цианобензальдегида (14 г, 107 ммоль) в THF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C, давали возможность согреться до -20°C в течение 1 ч, гасили добавлением уксусной кислоты (10 мл), разбавляли EtOAc/водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой и рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 1:1) с последующим истиранием в порошок EtOAc для получения 20,1 г указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,99 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 392,2/394,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,29 (гексан/EtOAc, 1:1).

Промежуточное соединение I. 2-Бром-6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(4-хлорпиридинил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



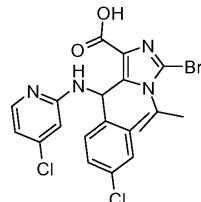
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии II в качестве исходного материала.

t_R : 1,38 мин (ЖХ-МС 1);

ESI-MS: 481,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,27 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,75 (д, 1H), 4,49 (септет, 1H), 2,80 (с, 3H); 1,36 (д, 3H), 0,69 (д, 3H).

Стадия II. 2-Бром-5-[(4-хлор-2-метилфенил)-(4-хлорпиридин-2-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота



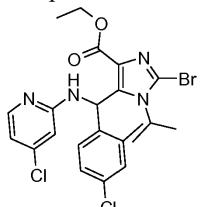
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, с использованием продукта со стадии 12 в качестве исходного материала.

t_R: 1,24 мин (ЖХ-МС 1);

ESI-MS: 499,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,91 (д, 1H), 7,57 (шир.с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,11 (шир.с, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,63 (д, 1H), 4,72 (септет, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,43 (д, 3H), 0,99 (д, 3H).

Стадия 12. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлор-2-метилфенил)-(4-хлорпиридин-2-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты

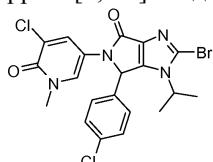


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлор-2-метилфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение С) и 2-амино-4-хлорпиридины в качестве исходных материалов.

t_R: 1,42 мин (ЖХ-МС 1);

ESI-MS: 527,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1);

Промежуточное соединение J. 2-Бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имиазол-4-он



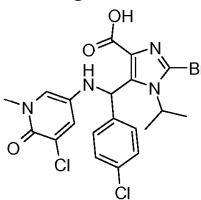
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии J1 в качестве исходного материала.

t_R: 0,97 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 497,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,88 (с, 2H), 7,46 (д, 2H), 7,24 (д, 2H), 6,43 (с, 1H), 4,55 (септет, 1H), 3,45 (с, 3H), 1,42 (д, 3H), 0,68 (д, 3H).

Стадия J1. 2-Бром-5-[(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)-4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота



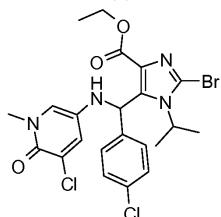
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, с использованием продукта со стадии J2.

t_R: 0,94 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 515,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,64 (с, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,33 (д, 2H), 6,47 (шир.с, 1H), 4,61 (септет, 1H), 3,47 (с, 3H), 1,34 (д, 3H), 1,27 (д, 3H).

Стадия J2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)-4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

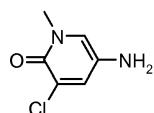


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение В) и продукта со стадии J3 в качестве исходных материалов.

*t*_R: 1,09 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 543,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия J3. 5-Амино-3-хлор-1-метил-1Н-пиридин-2-он



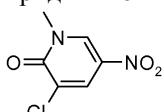
Смесь соединений, полученных на стадии J4 (3,4 г, 18,1 ммоль), железный порошок (3 г, 54,3 ммоль), EtOH (68 мл) и насыщенный водный раствор NH₄Cl (17 мл) перемешивали в течение 1 ч при кипячении в сосуде с обратным холодильником. Реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры, фильтровали через подушку целита и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) для получения 2,7 г указанного в заголовке соединения.

ESI-MS: 159 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f=0,06 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,36 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,42 (шир.с, 2H), 3,36 (с, 3H).

Стадия J4. 3-Хлор-1-метил-5-нитро-1Н-пиридин-2-он



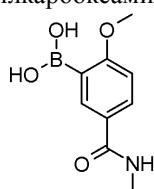
Метилйодид (0,12 мл, 1,73 ммоль) добавляли к холодной (0°C) смеси 3-хлор-2-гидрокси-5-нитропиридина (0,2 г, 1,15 ммоль) и K₂CO₃ (0,32 г, 2,23 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч, гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 9:1) для получения 0,136 г указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 0,64 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 189 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,50 (гексан/EtOAc, 1:1).

Промежуточное соединение К. 5-N-Метилкарбоксамидо-2-метоксифенилбороновая кислота

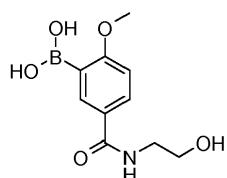


5-Карбокси-2-метоксифенилбороновую кислоту (200 мг, 1,0 ммоль) растворяли в DMF (6 мл) и добавляли метиламин (2 М раствор в THF, 2,0 ммоль) с последующим добавлением HATU (430 мг, 1,1 ммоль) и NMM (450 мкЛ, 4,0 ммоль). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 дней и концентрировали. Остаток разбавляли в EtOAc и органическую фазу промывали рассолом, сушили и концентрировали для получения неочищенного продукта, который перекристаллизовывали в DCM для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

ESI-MS: 210,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,23 (шир.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,73 (с, 3H).

Промежуточное соединение L. 5-N-(2-Гидроксиэтил)карбоксамидо-2-метоксифенилбороновая кислота

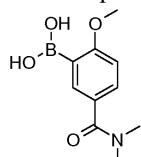


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения K, с использованием 5-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и этианоламина.

ESI-MS: 240,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,60 (шир.с., 1H), 8,30 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,55-3,48 (м, 2H), 3,35-3,30 (м, 2H).

Промежуточное соединение M. 5-N,N-Диметилкарбоксамидо-2-метоксифенилбороновая кислота

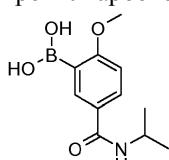


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения K, с использованием 5-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и диметиламина (2 М раствора в THF).

ESI-MS: 223,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 7,83 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,51 (с, 6H).

Промежуточное соединение N. 5-N-Изопропилкарбоксамидо-2-метоксифенилбороновая кислота

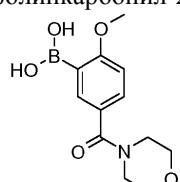


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения K, с использованием 5-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и изопропиламина.

ESI-MS: 238,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,08 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 4,21 (септет, 1H), 3,84 (с, 3H), 1,15 (д, 6H).

Промежуточное соединение O. 5-Морфолинкарбонил-2-метоксифенилбороновая кислота

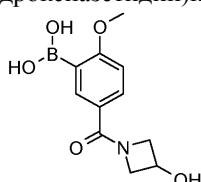


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения K, с использованием 5-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и морфолина.

ESI-MS: 266,5 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 7,84 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,62-3,60 (м, 4H), 3,49-3,42 (м, 4H).

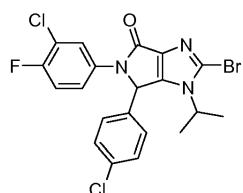
Промежуточное соединение P. 5-(3-Гидроксиазетидин)карбонил-2-метоксифенилбороновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения K, с использованием 5-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и 2-гидроксиазетидина.

t_R : 0,45 мин (ЖХ-МС 2);
ESI-MS: 254,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

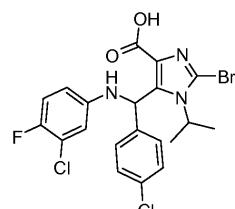
Промежуточное соединение Q. 2-Бром-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии Q1.

t_R : 1,21 мин (ЖХ-МС 2);
ESI-MS: 484,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия Q1. 2-Бром-5-[(3-хлор-4-фторфенил)-4-хлорфениламино]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

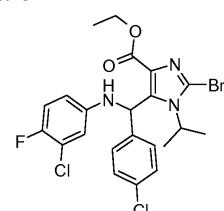


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1.

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);
ESI-MS: 502,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,46 (д, 2H), 7,32 (д, 2H), 7,09 (дд, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 4,57 (шир.с, 1H), 4,01 (септет, 1H), 1,36 (д, 3H), 1,17 (д, 3H).

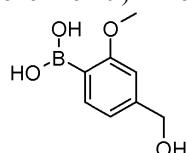
Стадия Q2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-4-фторфенил)-4-хлорфениламино]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение В) и 3-хлор-4-фторанилина в качестве исходных материалов.

t_R : 1,38 мин (ЖХ-МС 2);
ESI-MS: 530,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

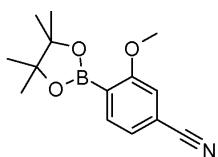
Промежуточное соединение R. 4-(Гидроксиметил)-2-метоксифенилбороновую кислоту



4-Карбокси-2-метоксифенилбороновую кислоту (500 мг, 2,5 ммоль) растворяли в THF (25 мл) и охлаждали до 0°C. При этой температуре по каплям добавляли LAH (2M раствор в THF; 3,3 мл, 6,6 ммоль) и реакционной смеси давали возможность перемешиваться в течение 1 ч при 0°C и затем давали возможность согреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C и гасили добавлением MeOH. Добавляли целит и Na₂SO₄, перемешивали в течение 15 мин и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток сушили в высоком вакууме для получения указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

t_R : 0,46 мин (ЖХ-МС 2).

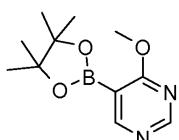
Промежуточное соединение S. 3-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензонитрил



4-Бром-3-метоксибензонитрил (300 мг, 1,4 ммоль) растворяли в диоксане (2,5 мл), и раствор продували аргоном. Добавляли бис-пинаколатодибор (719 мг, 2,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (58 мг, 0,07 ммоль) и KOAc (417 мг, 4,2 ммоль) и реакционную смесь согревали до 100°C и перемешивали при этой температуре в течение 19 ч. Затем ей давали возможность охладиться до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаточный неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (силикагелевый картридж 25 г, гексаны/EtOAc, 100:0→60:40) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,68 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,32 (с, 12H).

Промежуточное соединение Т. 4-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиrimидин

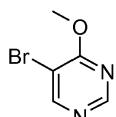


Смесь соединений, полученных на стадии Т1 (3 г, 15,9 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (4,43 г, 17,5 ммоль), комплекса PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,648 г, 0,794 ммоль) и KOAc (4,67 г, 47,6 ммоль) в DMSO (2 мл) нагревали до 100°C в атмосфере аргона и перемешивали в течение 2 ч, давали возможность охладиться до комнатной температуры, разбавляли EtOAc/водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток кипятили в Et₂O и фильтровали. Фильтрат концентрировали, истирали в порошок в гексане и фильтровали для получения 1,19 г указанного в заголовке соединения. Для соответствующей бороновой кислоты.

t_R: 0,36 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 155,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

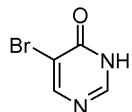
Стадия Т1. 5-Бром-4-метоксикиримидин



Смесь соединений, полученных на стадии Т2 (3,13 г, 17,9 ммоль) и POCl₃ (16,7 мл, 179 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при 80°C и концентрировали. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (30 мл) и охлаждали до 5°C. Добавляли MeOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток истирали в порошок в CH₂Cl₂ для получения 3,2 г указанного в заголовке соединения.

API-MS: 189,0 [M+H]⁺.

Стадия Т2. 5-Бром-3Н-пиrimидин-4-он

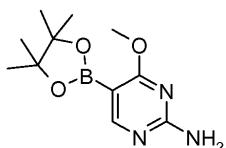


Смесь 3Н-пиrimидин-4-она (11 г, 114 ммоль), брома (6,5 мл, 126 ммоль) и KOAc (33,7 г, 343 ммоль) в AcOH (100 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученный осадок собирали фильтрацией для получения 30 г белого твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в CH₂Cl₂/воде, экстрагировали CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали для получения 3,1 г указанного в заголовке соединения (соединение было растворимо в воде и оставалось в водном слое, несмотря на повторные экстракции).

t_R: 0,35 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 175,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Промежуточное соединение U. 4-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-иламин

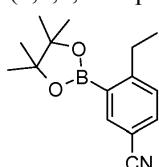


Смесь 5-бром-4-метоксипиримидин-2-амина (2,27 г, 11,1 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (3,1 г, 12,2 ммоль), комплекса PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (0,453 г, 0,555 ммоль) и KOAc (3,27 г, 33,3 ммоль) в диоксане (60 мл) перемешивали при 115°C в течение 20 ч в атмосфере аргона, давали возможность охладиться до комнатной температуры, разбавляли толуолом (60 мл), обрабатывали ультразвуком и фильтровали через подушку целита. Фильтровальную лепешку промывали горячим толуолом. Фильтрат концентрировали для получения 3,9 г (чистота 30%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без очистки. Для соответствующей бороновой кислоты.

*t*_R: 0,22 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 170,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Промежуточное соединение V. 4-Этил-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

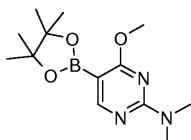


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения T, но с использованием 2 экв. 3-бром-4-этилбензонитрила (Wagner, P.J.; Wang, L. Organic Letters, 2006, 8, 645-647) и перемешиванием реакционной смеси в течение 4 ч при 100°C. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ и фильтровали через подушку целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 1:0→92:8) для получения указанного в заголовке соединения (чистота 75%).

*t*_R: 1,39 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 275,4 [M+18]⁺ (ЖХ-МС 2).

Промежуточное соединение W. [4-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]диметиламин

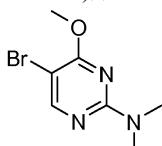


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения U, но с использованием соединения, полученного на стадии W1, 0,1 экв. комплекса PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ и перемешиванием реакционной смеси в течение 10 ч при 105°C. Реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры, разбавляли толуолом, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали горячим толуолом. Фильтрат концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (чистота 50%), которое использовали без очистки. Для соответствующей бороновой кислоты.

*t*_R: 0,40 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 198,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия W1. (5-Бром-4-метоксипиримидин-2-ил)диметиламин



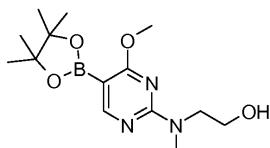
Смесь 5-бром-2-хлор-4-метоксипиримидина (3 г, 13,4 ммоль) и диметиламина (2 М в THF, 33,6 мл, 67,1 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 9:1) для получения 2,95 г указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 1,04 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 232,0/234,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,34 (гексан/EtOAc, 9:1).

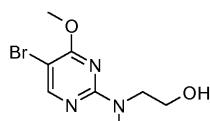
Промежуточное соединение X. 2-{[4-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]метиламино}этанол



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения U, но с использованием соединения, полученного на стадии X1, 0,15 экв. комплекса $PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 8 ч при 110°C. Реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры, разбавляли толуолом, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали горячим толуолом. Фильтрат концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (чистота 50%), которое использовали без очистки. Для соответствующей бороновой кислоты, t_R : 0,38 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 228,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия X1. 2-[(5-Бром-4-метоксирипидин-2-ил)метиламино]этанол



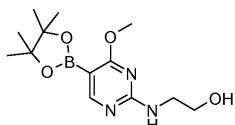
Смесь 5-бром-2-хлор-4-метоксирипидина (5 г, 22,4 ммоль) и 2-(метиламино)этанола (2,19 г, 29,1 ммоль) в THF (40 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 3:2) для получения 5,38 г указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,84 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 262,1/264,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,15 (гексан/EtOAc, 3:2).

Промежуточное соединение Y. 2-[4-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-иламино]этанол

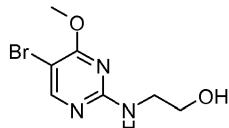


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения U, но с использованием соединения, полученного на стадии Y1, 0,15 экв. комплекса $PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 4 ч при 110°C. Реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры, разбавляли толуолом, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали горячим толуолом. Фильтрат концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (чистота 30%), которое использовали без очистки.

t_R : 0,38 мин (ЖХ-МС 2);

API-MS: 296,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия Y1. 2-(5-Бром-4-метоксирипидин-2-иламино)этанол



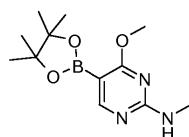
Смесь 5-бром-2-хлор-4-метоксирипидина (5 г, 22,4 ммоль) и 2-аминоэтанола (1,76 мл, 29,1 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Добавляли 2-аминоэтанол (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 3:2) для получения 4,08 г указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,70 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 248,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,06 (гексан/EtOAc, 3:2).

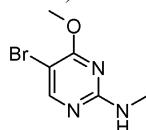
Промежуточное соединение Z. [4-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]метиламин



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения U, но с использованием соединения, полученного на стадии Z1, 0,1 экв. комплекса $PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$, и перемешивания реакционной смеси в течение 16 ч при 105°C. Реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры, разбавляли толуолом, обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин и фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали горячим толуолом. Фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли в гексане, обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин, фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (чистота 50%), которое использовали без очистки. Для соответствующей бороновой кислоты t_R : 0,35 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 184,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия Z1. (5-Бром-4-метоксирипидин-2-ил)метиламин



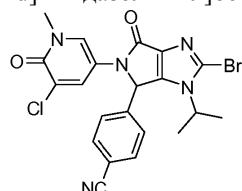
Смесь 5-бром-2-хлор-4-метоксирипидина (3 г, 13,4 ммоль) и метиламина (2 М в THF, 50 мл, 100 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали в течение 40 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 1:1) для получения 2,5 г указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,81 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 218/220,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,3 9 (гексан/EtOAc, 1:1).

Промежуточное соединение AA. 4-[2-Бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-6-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидаэол-4-ил]бензонитрил

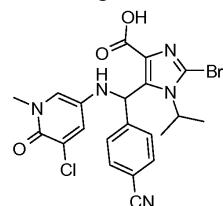


Смесь соединений, полученных на стадии AA1 (541 мг, 1,1 ммоль), TBTU (482 мг, 1,5 ммоль), DIEA (0,562 мл, 3,2 ммоль) в DMF (6 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде, дважды экстрагировали EtOAc и объединенные органические экстракты промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали истиранием в порошок в EtOAc для получения 385 мг указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,83 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 486,1/488,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия AA1. 2-Бром-5-[(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)-(4-цианофенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидаэол-4-карбоновая кислота

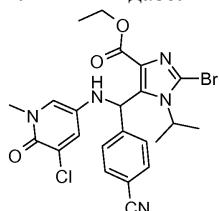


Смесь соединений, полученных на стадии AA2, (675 мг, 1,2 7 ммоль) и NaOH (2 М в воде, 5 мл, 10 ммоль) в THF (5 мл) и MeOH (5 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре THF и MeOH выпаривали. Полученную смесь разбавляли в EtOAc/воде и pH доводили до 5 разбавленной HCl. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали для обеспечения 545 мг указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,81 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 504,2/506,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия АА2. Сложный этиловый эфир 2-Бром-5-[(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)-(4-цианофенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



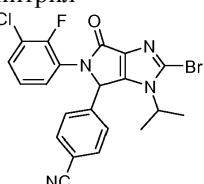
Ms_2O (1,05 г, 6,05 ммоль) добавляли к холодному (5°C) раствору соединения, полученного на стадии Н3 (1,19 г, 3,02 ммоль) и Et_3N (2,1 мл, 15,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 15 мин при 5°C . Добавляли соединение, полученное на стадии J3, (719 мг, 4,54 ммоль). Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 48 ч, разбавляли CH_2Cl_2 /водой и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 1:1) с последующим истирианием в порошок в Et_2O для обеспечения 681 мг указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 0,96 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 532,2/534,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,14 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 1:1).

Промежуточное соединение АВ. 4-[2-Бром-5-(3-хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4-ил]бензонитрил



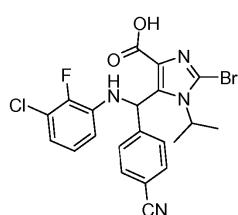
Смесь соединений, полученных на стадии АВ1 (2 г, 4,07 ммоль), ТВТУ (1,83 г, 5,69 ммоль), DIEA (2,1 мл, 12,2 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc /воде, дважды экстрагировали EtOAc и комбинированные органические экстракты промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт дважды очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 85:15→30:70) для получения 350 мг указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 473,2/475,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,23 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 85:15).

Стадия АВ1. 2-Бром-5-[(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

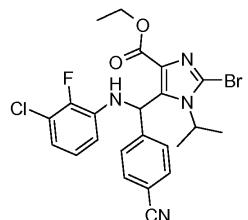


Смесь соединений, полученных на стадии АВ2 (4,92 г, 9,47 ммоль) и NaOH (2 М в вода, 30 мл, 60 ммоль) в THF (30 мл) и MeOH (30 мл) перемешивали в течение 30 ч при комнатной температуре THF и MeOH выпаривали. Полученную смесь разбавляли в EtOAc /воде и pH доводили до 5 разбавленной HCl. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток истириали в порошок в Et_2O для обеспечения 4,02 г указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,10 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 491,2/493,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия AB₂. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



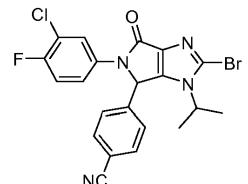
Ms_2O (3,55 г, 20,4 ммоль) добавляли к холодному (5°C) раствору соединения, полученного на стадии Н3 (4 г, 10,2 ммоль) и Et_3N (7,1 мл, 51 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 5°C . Добавляли 3-хлор-2-фторанилин (2,23 г, 15,3 ммоль). Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 40 ч, разбавляли CH_2Cl_2 /водой и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 7:3) с последующим истиранием в порошок в Et_2O для обеспечения 4,93 г указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,28 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 519,2/521,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,20 (гексан/ EtOAc , 7:3).

Промежуточное соединение АС. 4-[2-Бром-5-(3-хлор-4-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4-ил]бензонитрил



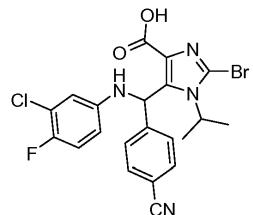
Смесь соединений, полученных на стадии АС1, (3,3 г, 6,71 ммоль), ТВТУ (3,02 г, 9,40 ммоль), DIEA (3,5 мл, 20,1 ммоль) в DMF (33 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc /воде, дважды экстрагировали EtOAc и комбинированные органические экстракты промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт дважды очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 30:70) с последующим истиранием в порошок в EtOAc , для получения 1,46 г указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,09 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 473,1/475,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,22 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 30:70).

Стадия АС1. 2-Бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

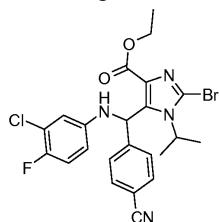


Смесь соединений, полученных на стадии АС2 (4,54 г, 8,73 ммоль) и NaOH (2М в воде, 30 мл, 60 ммоль) в THF (30 мл) и MeOH (30 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре THF и MeOH выпаривали. Полученную смесь разбавляли в EtOAc /воде и pH доводили до 5 разбавленной HCl. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток истирали в порошок в Et_2O для обеспечения 3,3 г указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,11 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 491,2/493,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия AC2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



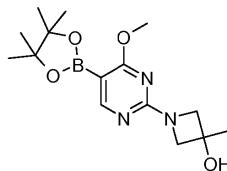
Ms_2O (3,55 г, 20,4 ммоль) добавляли к раствору соединения, полученного на стадии Н3 (4 г, 10,2 ммоль) и Et_3N (7,1 мл, 51 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли 3-хлор-4-фторанилин (2,23 г, 15,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 40 ч при к.т., разбавляли CH_2Cl_2 /водой и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 7:3) для обеспечения 4,60 г указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,25 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 519,2/521,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,16 (гексан/ EtOAc , 7:3).

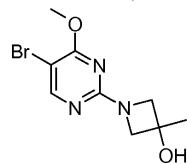
Промежуточное соединение AD. 1-[4-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиrimидин-2-ил]-3-метилазетидин-3-ол



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения U, но с использованием соединения, полученного на стадии AD1, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dpff})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, и перемешиванием реакционной смеси в течение 4 ч при 110°C. Реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры, разбавляли толуолом, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали горячим толуолом. Фильтрат концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (чистота 30%), которое использовали без очистки. Для борной кислоты t_{R} : 0,40 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 240,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия AD1. 1-(5-Бром-4-метоксиpirимидин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ол



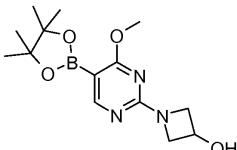
Смесь 5-бром-2-хлор-4-метоксиpirимидина (3,5 г, 15,7 ммоль), гидрохлорида 3-метилазетидин-3-ола (2,90 г, 23,5 ммоль) и Et_3N (4,4 мл, 31,3 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Добавляли гидрохлорид 3-метилазетидин-3-ола (1 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 1:1) для получения 2,5 г указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 0,81 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 274,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,25 (гексан/ EtOAc , 1:1).

Промежуточное соединение AE. 1-[4-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиrimидин-2-ил]азетидин-3-ол

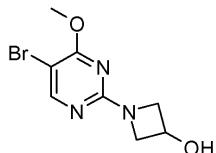


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения U, но с использованием соединения, полученного на стадии AE1, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dpff})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешивания реакционной смеси в течение 4 ч при 110°C. Реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры, разбавляли толуолом, обрабатывали ультра-

звуком и фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали горячим толуолом. Фильтрат концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (чистота 30%), которое использовали без очистки. Для бороновой кислоты t_R : 0,36 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 226,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия AE1. 1-(5-Бром-4-метоксипirimидин-2-ил)азетидин-3-ол



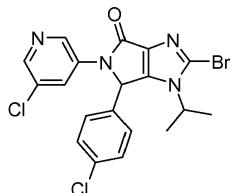
Смесь 5-бром-2-хлор-4-метоксипirimидина (3,3 г, 14,8 ммоль), гидрохлорида 3-гидроксиазетидина (3,2 г, 29,5 ммоль), и Et₃N (4,3 мл, 31,0 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Добавляли гидрохлорид 3-гидроксиазетидина (1 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток разбавляли в CH₂Cl₂/воде и экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушати (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 1:1) для получения 3 г указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,73 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 260,1/262,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f=0,18 (гексан/EtOAc, 1:1).

Промежуточное соединение AF. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(5-хлорпиритдин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



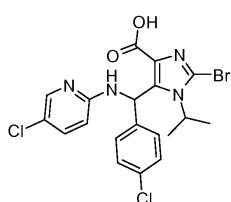
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии AF1 в качестве исходного материала.

t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС2);

ESI-MS: 465,1/467,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,76 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 4H), 6,87 (с, 1H), 4,56 (септет, 1H), 1,47 (д, 3H), 0,66 (д, 3H).

Стадия AF1. 2-Бром-5-[(4-хлор-2-метилфенил)-(5-хлорпиритдин-3-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота



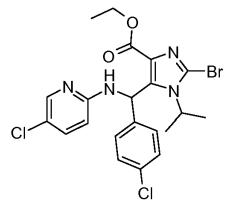
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии AA1, с использованием продукта со стадии AF2 в качестве исходного материала.

t_R : 1,03 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 483,0/485,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,19 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,59 (шир.с, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,26 (д, 2H), 7,23 (с, 2H), 6,95 (шир.с, 1H), 4,47 (септет, 1H), 1,37 (д, 3H), 1,17 (д, 3H).

Стадия AF2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-(5-хлорпиритдин-3-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



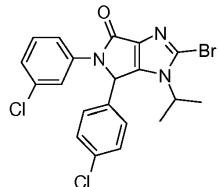
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение В) и 3-амино-5-хлорпиритдина в качестве

исходных материалов.

t_R : 1,31 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 511,1/513,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Промежуточное соединение AG. 2-Бром-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

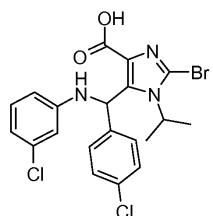


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии AG1 в качестве исходного материала.

t_R : 1,27 мин (ЖХ-МС2);

ESI-MS: 464,0/466,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия AG1. 2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-(3-хлор-2-фениламино)метил-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

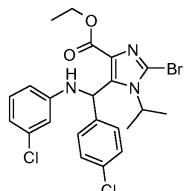


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии AA1, с использованием продукта со стадии AG2 в качестве исходного материала.

t_R : 1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 481,8/484,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия AG2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-(3-хлорфениламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

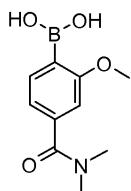


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение В) и 3-хлоранилина в качестве исходных материалов.

t_R : 1,45 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 510,1/512,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Промежуточное соединение AH. 4-N,N-Диметилкарбоксамидо-2-метоксифенилбороновая кислота

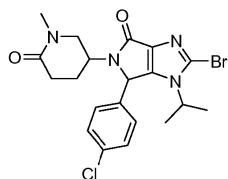


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения K с использованием 4-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и диметиламина (2 М раствора в THF).

t_R : 0,53 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 223,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Промежуточное соединение А1. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

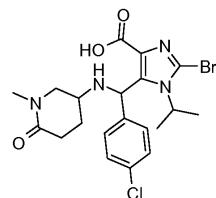


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Е, с использованием продукта со стадии АМ в качестве исходного материала.

t_r : 0,88 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 467,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия АН. 2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-(1-метил-6-оксопиперидин-3-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

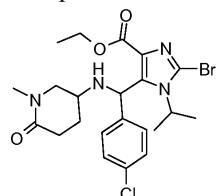


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, с использованием продукта со стадии А12 в качестве исходного материала.

t_r : 0,73 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 483,1 [M-H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия А12. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-(1-метил-6-оксопиперидин-3-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



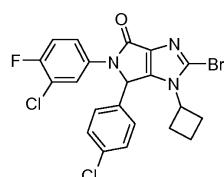
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е2 с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение В) и 5-амино-1-метилпиперидин-2-она (ChemBridge, свободное основание получали из закупленной соли HCl) в качестве исходных материалов. Неочищенную реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором NaHCO₃ и рассолом.

t_r : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 511,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,42 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 6,28 (NH, шир., 1H), 4,85-5,00 (м, 1H), 4,25 (квинтет, 2H), 3,15-3,05 (м, 2H), 2,84-2,75 (м, 1H), 2,72 (д, 3H), 2,38-1,85 (м, 4H), 1,75-1,58 (м, 1), 1,45 (д, 3H), 1,24 (т, 3H), 0,83 (т, 3H).

Промежуточное соединение АК. 2-Бром-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-цикlobутил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



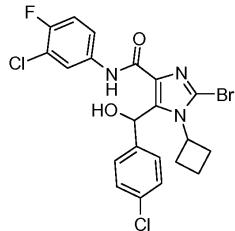
К перемешанному раствору (3-хлор-4-фторфенил)амида 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-цикlobутил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия АК1; 0,470 г, 0,907 ммоль) и AcOH (4,53 мл) добавляли H₂SO₄ 98% (0,592 мл, 10,88 ммоль). Раствор перемешивали в течение 7 ч при 110°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нейтрализовали 1 M NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×). Органические фазы промывали рассолом и сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 1:1), затем истирали в порошок в простом диизопропиловом эфире/гексане для получения указанного в заголовке соединения.

t_r : 1,29 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 496,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,79 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,38 (с, 4H), 7,35 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,73 (м, 1H), 2,45 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,42 (м, 2H).

Стадия АК1. (3-Хлор-4-фторфенил)амид 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-цикlobутил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

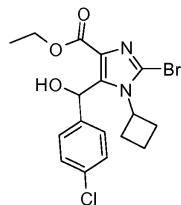


К перемешанному раствору триметиламмония (2 М в толуоле) (0,87 мл, 1,74 ммоль) по каплям добавляли раствор 3-хлор-4-фторанилина (0,267 г, 1,80 ммоль) и толуол (2,0 мл) при 0°C и затем температуру поднимали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Добавляли сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-цикlobутил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия АК2; 0,502 г, 1,20 моль) в толуоле (6,0 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь собирали в Тесас (40 мл), выливали на "Солевой раствор Рашеля" (1 М в воде) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Органическую фазу промывали рассолом и сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (EtOAc/гексан, 1:4), затем истирали в порошок в гексане для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,46 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 514,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия АК2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-цикlobутил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

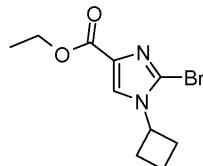


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-1-цикlobутил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия АК3) и 4-хлорбензальдегида.

t_R: 1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 415,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия АК3. Сложный этиловый эфир 2-бром-1-цикlobутил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения А, с использованием сложного этилового эфира 1-цикlobутил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия АК4).

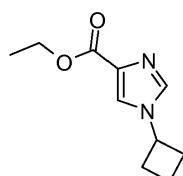
t_R: 0,89 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 273,1/275,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

TCX (EtOAc/н-гептан 1:5) R_f: 0,49;

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,25 (с, 1H), 4,68 (м, 1H), 4,20 (кв., 2H), 2,40 (м, 4H), 1,77 (м, 2H), 1,25 (т, 3H).

Стадия АК4. Сложный этиловый эфир 1-цикlobутил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



Перемешанную смесь сложного этилового эфира (Z)-3-диметиламино-2-изоцианоакриловой кислоты (17,0 г, 100 ммоль) и циклобутанамина (21,79 г, 300 ммоль) нагревали в течение 2,5 ч при 70°C. Реак-

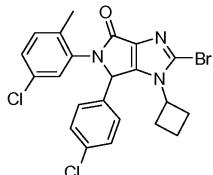
ционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (EtOAc/гексан, 5:1) для получения указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла.

t_R : 0,70 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 195,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,03 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 4,73 (м, 1H), 4,18 (кв., 2H), 2,36 (м, 4H), 1,74 (м, 2H), 1,24 (т, 3H).

Промежуточное соединение AL. 2-Бром-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-цикlobутил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имиазол-4-он

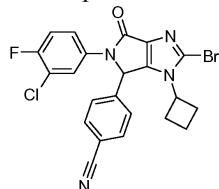


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения АК и стадии АК1, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-цикlobутил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты (стадия АК2) и 3-хлор-4-фторанилина.

t_R : 1,28 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 492,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Промежуточное соединение AM. 4-[2-Бром-5-(3-хлор-4-фторфенил)-3-цикlobутил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имиазол-4-ил]бензонитрил

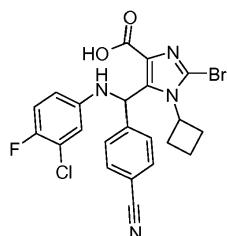


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием 2-бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-цикlobутил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты (стадия АМ1).

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 487,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия АМ1. 2-Бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-цикlobутил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

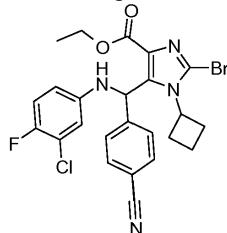


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии АВ1, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-цикlobутил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты (стадия АМ2).

t_R : 1,15 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 503,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия АМ2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-цикlobутил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты



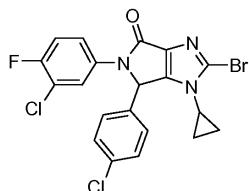
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии АВ2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-цикlobутил-1Н-

имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия AK2).

t_R : 1,33 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 533,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Промежуточное соединение AN. 2-Бром-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклогексил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

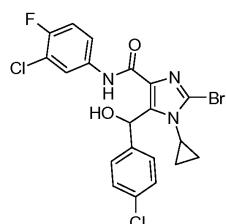


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения АК, с использованием (3-хлор-4-фторфенил)амида 2-бром-5-[4-хлорфенил]гидроксиметил]-1-циклогексил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия AN1).

t_R : 1,24 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 482,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия AN1. (3-Хлор-4-фторфенил)амид 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-циклогексил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

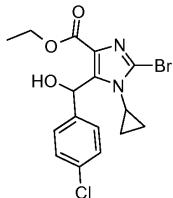


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии АК1, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[4-хлорфенил]гидроксиметил]-1-циклогексил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия AN2) и 3-хлор-4-фторфениламина.

t_R : 1,40 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 500,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия AN2. (3-Хлор-4-фторфенил)амид 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-циклогексил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

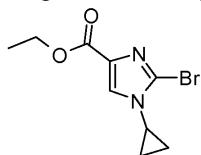


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В с использованием сложного этилового эфира 2-бром-1-циклогексил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия AN3) и 4-хлорбензальдегида.

t_R : 1,09 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 401,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия AN3. Сложный этиловый эфир 2-бром-1-циклогексил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения А, с использованием сложного этилового эфира 1-циклогексил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия AN4).

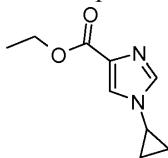
t_R : 0,79 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 259,1/261,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

TCX (EtOAc/н-гептан, 1:5) R_f : 0,49;

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,95 (с, 1H), 4,19 (квинтет, 2H), 3,37 (м, 1H), 1,23 (т, 3H), 1,03 (д, 4H).

Стадия AN4. Сложный этиловый эфир 1-циклогексил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



Перемешанную смесь сложного этилового эфира (*Z*)-3-диметиламино-2-изоцианоакриловой кислоты (17,0 г, 100 ммоль) и циклогексиламина (17,21 г, 300 ммоль) нагревали в течение 5 ч при 75°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Очистка остатка фланш-хроматографией (EtOAc/гексан, 5:1) давала указанное в заголовке соединение в виде оранжевого масла.

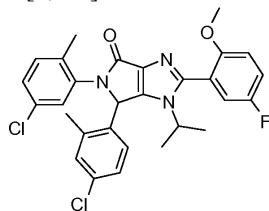
t_R : 0,61 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 181,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,85 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 4,18 (кв., 2H), 3,55 (м, 1H), 1,23 (т, 3H), 0,91-1,02 (м, 4H).

Другой вариант осуществления изобретения относится к новому промежуточному соединению, названному или описанному здесь структурной формулой. Такие соединения описаны как "промежуточные соединение" или "соединения стадий".

Пример 1. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)-1-изопропил-4-оксо-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

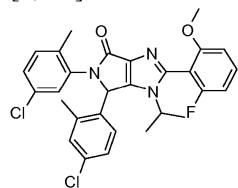


К раствору промежуточного соединения F (60 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (2 мл)/H₂O (1 мл) добавляли 5-фтор-2-метоксифенилбороновую кислоту (41 мг, 0,24 ммоль) и K₃PO₄ (103 мг, 0,48 ммоль). Смесь дегазировали в течение 5 мин и затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (28 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч до полного превращения. Диоксан удаляли под пониженным давлением. Остаточную суспензию разбавляли EtOAc и экстрагировали рассолом. Водный слой подвергали повторной обратной экстракции EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остающийся неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-70% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения в виде пены.

t_R : 1,33 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 538,2/540,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 2. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(6-фтор-2-метоксифенил)-1-изопропил-4-оксо-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

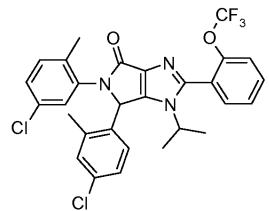


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 6-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты.

t_R : 1,32 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 538,3/540,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 3. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-трифторметоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

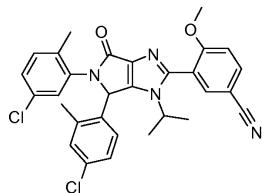


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2-трифторметоксифенилбороновой кислоты.

t_R : 1,38 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 574,3/576,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 4. 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксибензонитрил

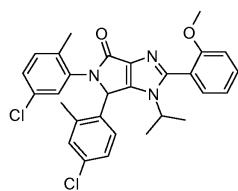


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2-метокси-5-цианофенилбороновой кислоты.

t_R : 1,27 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 545,3/547,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 5. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

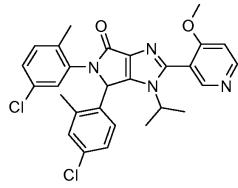


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2-метоксифенилбороновой кислоты.

t_R : 1,29/1,32 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 520,2/522,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 6. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(4-метоксипиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

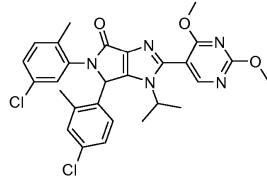


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2-метоксипиридин-4-илбороновой кислоты.

t_R : 1,25/1,28 мин (ЖХ-МС2);

ESI-MS: 521,2/523,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 7. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксипиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

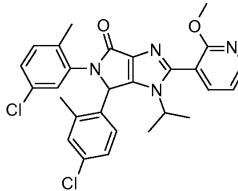


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2,4-диметоксипиридин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 1,23/1,26 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 552,3/554,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 8. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

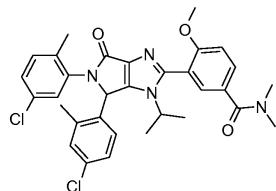


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2-метоксипиридин-3-илбороновой кислоты.

t_R : 1,28 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 521,4/523,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 9. 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

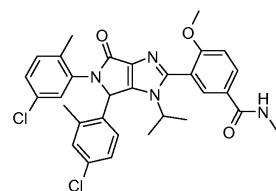


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения M.

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 591,3/593,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 10. 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метокси-N-метилбензамид

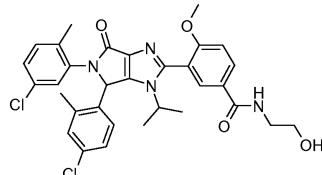


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения K.

t_R : 1,18 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 577,3/579,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 11. 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-N-(2-гидроксизтил)-4-метоксибензамид

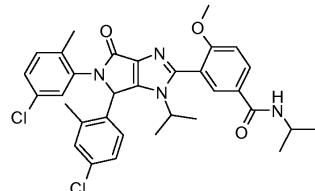


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения L.

t_R : 1,10/1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 607,3/609,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 12. 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-N-изопропил-4-метоксибензамид

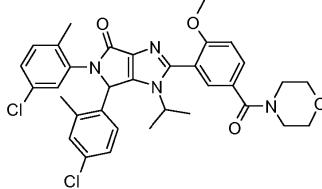


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения N.

t_R : 1,23/1,26 мин (ЖХ-МС); (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 605,3/607,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 13. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-[2-метокси-5-(морфолин-4-карбонил)фенил]-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



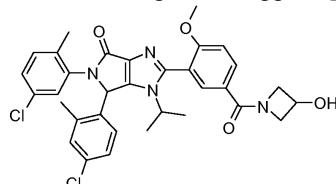
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с

использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения O.

t_R : 1,16/1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 633,3/635,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 14. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-[5-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-2-метоксифенил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

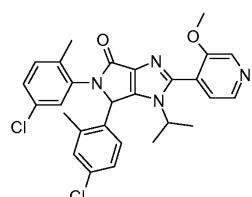


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения P.

t_R : 1,09/1,11 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 619,3/621,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 15. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(3-метоксициридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

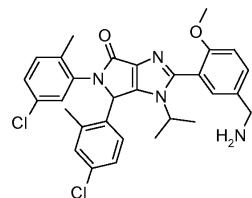


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2-метоксициридин-4-илбороновой кислоты.

t_R : 1,16/1,19 мин (ЖХ-МС);

ESI-MS: 521,3/523,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 16. 2-(5-Аминометил-2-метоксифенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

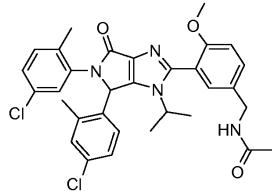


Продукт из примера 4 (135 мг, 0,25 ммоль) растворяли в THF (3,5 мл) и добавляли никель Ренея (27 мг, 0,31 ммоль) и водный раствор NH₄OH (30 мас.%; 0,81 мл). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 20 ч. Ее затем фильтровали через подушку целита и концентрировали под пониженным давлением. Остающийся неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм; 0,1% TFA/ацетонитрил, градиент ацетонитрила 40-60%).

t_R : 1,00/1,02 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 549,3/551,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 17. N-{3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензил}ацетамид

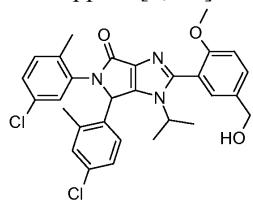


Продукт из примера 16 (30 мг, 0,05 ммоль) растворяли в THF (0,7 мл) и добавляли TEA (10 мл, 0,07 ммоль). Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и добавляли ацетилхлорид (5 мл, 0,06 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Ее затем разбавляли EtOAc и рассол и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остающийся неочищенный продукт истирали в порошок с ацетонитрилом для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, который выделяли фильтрацией и сушили под пониженным давлением.

t_R : 1,18/1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 591,2/593,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 18. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

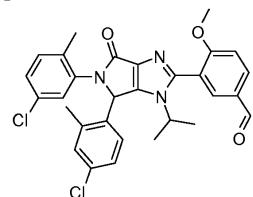


Продукт со стадии 18.1 (100 мг, 0,18 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл) при комнатной температуре и добавляли NaBH₄ (11 мг, 0,27 ммоль). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 0,5 ч и затем разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Водный слой экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаточный неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил, градиент ацетонитрила 50-70%, 16 мин).

t_R : 1,18/1,20 мин (ЖХ-МС2);

ESI-MS: 550,3/552,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 18.1. 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензальдегид

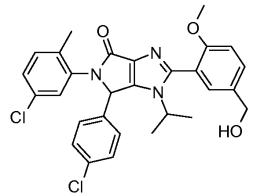


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 5-формил-2-метоксифенилбороновой кислоты.

t_R : 1,22/1,25 мин (ЖХ-МС2);

ESI-MS: 548,3/550,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 19. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

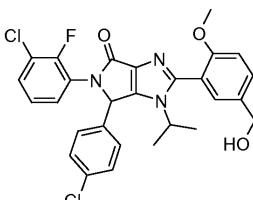


Указанное в заголовке соединение получали в 2 стадии по аналогии с процедурой, описанной для примера 18, с использованием промежуточного соединения E и 5-формил-2-метоксифенилбороновой кислоты.

t_R : 1,15 мин (ЖХ-МС2);

ESI-MS: 536,2/538,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 20. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

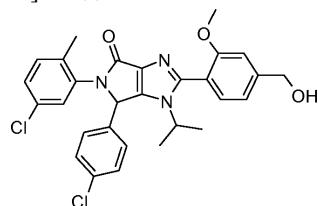


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с 2-стадийной процедурой, описанной для примера 18 с использованием промежуточного соединения G и 5-формил-2-метоксифенилбороновой кислоты.

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС2);

ESI-MS: 540,3/542,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 21. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(4-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

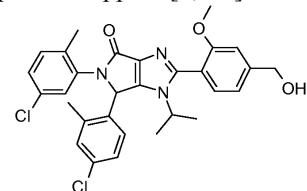


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения Е и промежуточного соединения R.

t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС2);

ESI-MS: 536,2/538,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 22. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(4-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

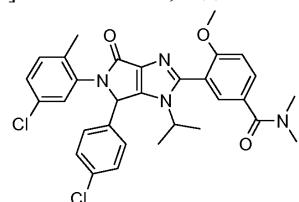


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с 2-стадийной процедурой, описанной для примера 18, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения R.

t_R : 1,17/1,20 мин (ЖХ-МС);

ESI-MS: 550,2/552,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 23. 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид



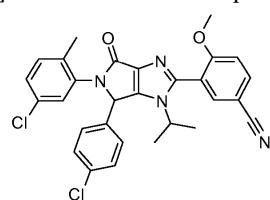
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, начиная с использования промежуточного соединения Е и промежуточного соединения M.

t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС);

ESI-MS: 577,2/579,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 7,79 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,31 (д, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,04 (септет, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,97 (с, 6H), 1,94 (с, 3H), 1,31 (д, 3H), 0,52 (шир.с, 3H).

Пример 24. 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензонитрил



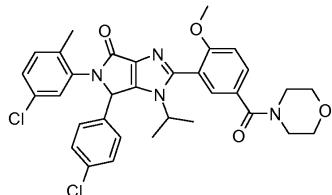
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, начиная с использования промежуточного соединения Е и 5-циано-2-метоксифенилбороновой кислоты.

t_R : 1,22 мин (ЖХ-МС2);

ESI-MS: 531,2/533,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,06 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,42-7,38 (м, 3H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,01 (септет, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,31 (д, 3H), 0,53 (шир.с, 3H).

Пример 25. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-[2-метокси-5-морфолин-4-карбонил)фенил]-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



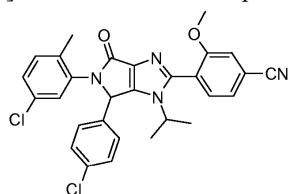
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, начиная с использования промежуточного соединения Е и промежуточного соединения О.

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 619,2/621,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,06 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,42-7,38 (м, 3H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,01 (септет, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,31 (д, 3H), 0,53 (шир.с, 3H).

Пример 26. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-3-метоксибензонитрил

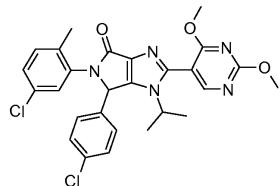


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, начиная с использования промежуточного соединения Е и промежуточного соединения S.

t_R : 1,23 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 531,1/533,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 27. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



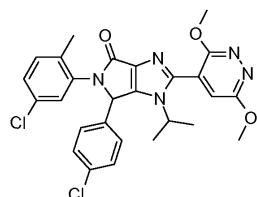
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, начиная с использования промежуточного соединения Е и 2,4-диметоксиpirимидин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 538,2/540,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,51 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,41-7,29 (м, 4H), 7,19-7,09 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 4,15 (септет, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 1,92 (с, 3H), 1,42 (д, 3H), 0,49 (д, 3H).

Пример 28. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-пиридазин-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

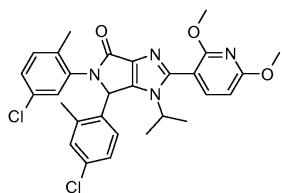


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения Е и 3,6-диметоксиpirидазин-4-илбороновой кислоты.

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 538,2/540,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 29. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2,6-диметоксиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



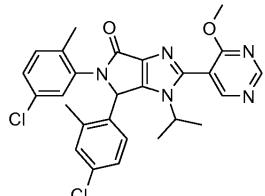
Комплекс $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (33,1 мг, 0,041 ммоль) добавляли к нагретой (80°C) смеси промежуточного соединения F (200 мг, 0,405 ммоль) и K_3PO_4 (344 мг, 1,62 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) в атмосфере аргона. Температуру увеличивали до 100°C и добавляли 2,6-диметоксиридин-3-илбороновую кислоту (89 мг, 0,487 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C , давали возможность охладиться до комнатной температуры, разбавляли EtOAc /водой и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 3:1) с последующим истиранием в порошок в Et_2O /гексане (4:1) для получения 85 мг указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,40 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 551,3/553,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,31 (гексан/ EtOAc , 3:1).

Пример 30. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(4-метоксиридин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



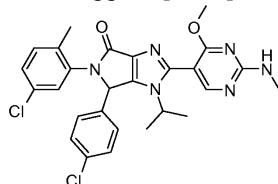
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения T (2,3 экв.) и перемешиванием реакционной смеси в течение 7 ч при 100°C . После фланш-хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) неочищенного продукта и последующего истирания в порошок в Et_2O , полученный материал дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-70% В за 30 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH_3CN).

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 522,2/524,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 31. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламинопиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



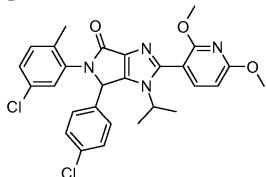
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения E, промежуточное соединение Z (2 экв.), 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 100°C . После фланш-хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) неочищенного продукта и последующего истирания в порошок в Et_2O , полученный материал дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 30 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH_3CN).

t_R : 1,22 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,2/539,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 32. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



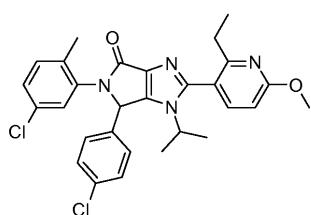
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Е, 1,5 экв. 2,6-диметоксипиридин-3-илбороновой кислоты, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 100°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 1:3) с последующим истиранием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,35 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,2/539,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,32 (гексан/EtOAc, 1:3).

Пример 33. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



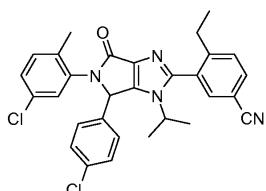
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Е, 1,5 экв. 2-этокси-6-метоксипиридин-3-илбороновой кислоты, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 100°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 1:3) с последующим истиранием в порошок в Et_2O /гексане (1:4).

t_R : 1,38 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 535,3/537,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,44 (гексан/EtOAc, 1:3).

Пример 34. 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-этилбензонитрил



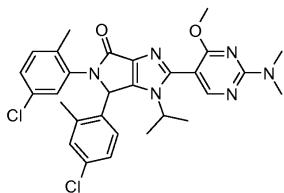
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Е, 1,8 экв. промежуточного соединения V, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 100°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 1:1) с последующим истиранием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,34 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 529,2/531,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,14 (гексан/EtOAc, 1:1).

Пример 35. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 2 экв. промежуточного соединения W, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 1 ч при 100°C. После фланш-хроматографии

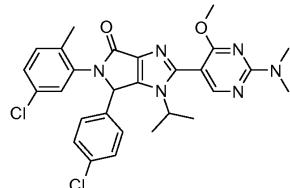
(CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) неочищенного продукта и последующего истирания в порошок в Et₂O полученный материал дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30 × 100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 30 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH₃CN).

t_R: 1,35/1,38 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 565,2/567,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,25 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

Пример 36. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксириимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения E, 2 экв. промежуточного соединения W, 0,15 экв. комплекса PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ и перемешиванием реакционной смеси в течение 1 ч при 100°C. После фланш-хроматографии (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) с последующим истиранием в порошок в Et₂O полученный материал дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 30 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH₃CN).

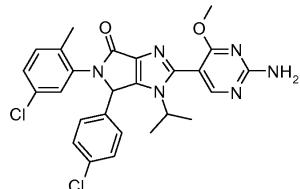
t_R: 1,33 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 551,2/553,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,28 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 0,54 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,30 (д, J=7,0 Гц, 3H), [1,94 (шир.с) и 2,24 (шир.с), 3H, ротамеры], 3,17 (с, 6H), 3,88 (с, 3H), 4,00-4,18 (м, 1H), [6,11 (шир.с) и 6,58 (шир.с), 1H, ротамеры], 7,10-7,40 (м, 6H), 7,75 (шир.с, 1H), 8,21 (с, 1H).

Пример 37. 2-(2-Амино-4-метоксириимидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения E, 2 экв. Промежуточного соединения U, 0,15 экв. комплекса PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ и перемешиванием реакционной смеси в течение 1 ч при 100°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) с последующим истиранием в порошок в Et₂O.

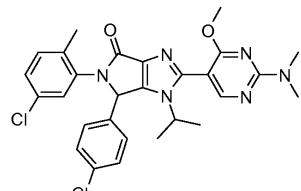
t_R: 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 523,2/525,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,13 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 0,55 (д, J=6,26 Гц, 3H), 1,30 (д, J=6,65 Гц, 3H), [1,94 (шир.с) и 2,24 (шир.с), 3H, ротамеры], 3,83 (с, 3H), 4,10 (кв.д, J=6,71, 6,5 Гц, 1H), [6,10 (шир.с) и 6,58 (шир.с), 1H, ротамеры], 7,00-7,45 (м, 8H), 7,76 (шир.с, 1H), 8,10 (с, 1H).

Пример 38. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-{2-[2-(гидроксиэтил)метиламино]-4-метоксириимидин-5-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения E, 1,5 экв. промежуточного соединения X, 0,15 экв. комплекса PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ и перемешиванием реакционной смеси в течение 2 ч при 110°C. Неочищенный продукт загружали на колонку VARIAN PL-Thiol MP-Resin (для удаления микро количеств металлов) и элюировали MeOH. Фильтрат концентрировали и дважды очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). Истирание в порошок полученного материала в Et₂O/гексане (1:1) обеспечило по-

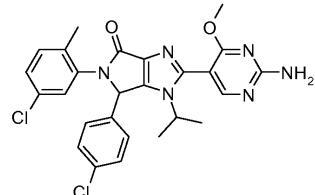
лучение указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 581,3/583,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 39. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-[2-(2-гидроксиэтиламино)-4-метоксипirimидин-5-ил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



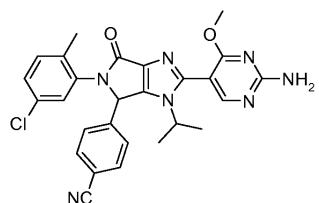
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Е, 1,5 экв. промежуточного соединения Y, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 1,5 ч при 110°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5) с последующей preparativной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 30 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN).

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 567,2/569,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,14 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Пример 40. 4-[2-(2-Амино-4-метоксипirimидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



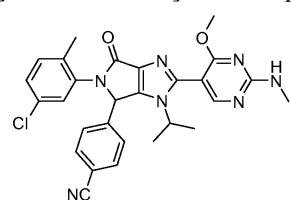
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Н, 2 экв. промежуточного соединения U, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 2 ч при 110°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5) с последующей preparativной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) и истиранием в порошок в Et_2O .

t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 514,3/516,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Пример 41. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-3-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламинопirimидин-5-ил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



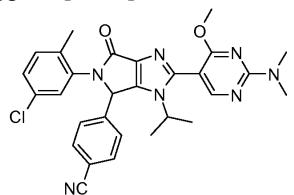
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Н, 2 экв. промежуточного соединения Z, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5), с последующей preparativной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) и истиранием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 528,3/530,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,33 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Пример 42. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-4-ил]бензонитрил



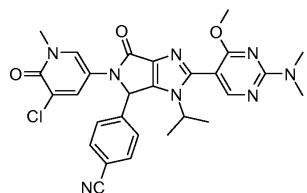
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения H, 2 экв. промежуточного соединения W, 0,15 экв. комплекса PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) с последующей preparative ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% B за 20 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH₃CN) и истиранием в порошок в Et₂O/гексане (1:1).

t_R: 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 542,3/544,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,25 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

Пример 43. 4-[5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-4-ил]бензонитрила



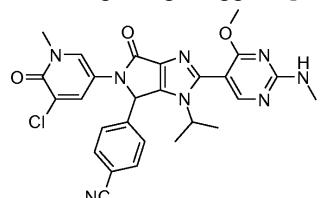
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения AA, 2 экв. промежуточного соединения W, 0,15 экв. комплекса PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂, и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5), с последующей preparative ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% B за 20 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH₃CN).

t_R: 0,94 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 559,3/561,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,24 (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5).

Пример 44. 4-[5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-2-(4-метокси-2-диметиламиноипиридин-5-ил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-4-ил]бензонитрил



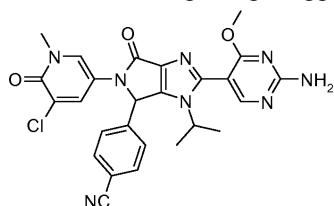
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения AA, 2 экв. промежуточного соединения Z, 0,15 экв. комплекса PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ и перемешиванием реакционной смеси в течение 15 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5), с последующей preparative ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 5-50% B за 18 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH₃CN) и истиранием в порошок в Et₂O.

t_R: 0,82 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 545,3/547,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,13 (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5).

Пример 45. 4-[2-(2-Амино-4-метоксириимидин-5-ил)-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил



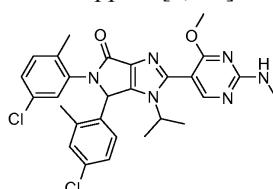
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АА, 2 экв. промежуточного соединения У, 0,15 экв. комплекса PdCl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 и перемешиванием реакционной смеси в течение 15 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5) с последующей препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 5-50% В за 18 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) и истиранием в порошок в Et_2O .

t_{R} : 0,73 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 531,3/533,3 [$\text{M}+\text{H}^+$] (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,09 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Пример 46. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламино-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



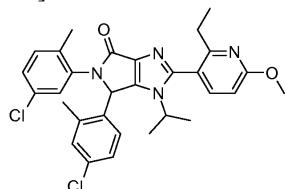
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 2 экв. промежуточного соединения У, 0,15 экв. комплекса PdCl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 , и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 100°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) с последующей препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 30 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) и истиранием в порошок в Et_2O .

t_{R} : 1,25/1,27 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 551,2/553,2 [$\text{M}+\text{H}^+$] (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 47. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2-этил-6-метоксириидин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



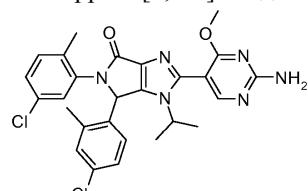
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 2-этил-6-метоксириидин-3-илбороновой кислоты и перемешиванием реакционной смеси в течение 1 ч при 100°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 1:3) с последующим истиранием в порошок в Et_2O /гексане (1:4).

t_{R} : 1,43 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 549,3/551,3 [$\text{M}+\text{H}^+$] (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,40 (гексан/ EtOAc , 1:3).

Пример 48. 2-(2-Амино-4-метоксириимидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 2 экв. промежуточного соединения У, 0,15 экв. комплекса PdCl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 и

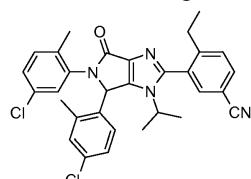
перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 100°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) с последующим истирианием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,15 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,3/539,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 49. 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имиазол-2-ил]-4-этилбензонитрил



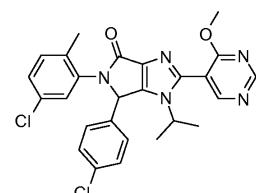
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 1,8 экв. промежуточного соединения V и 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 1:1) с последующим истирианием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,30/1,33 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 543,3/545,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,13 (гексан/ EtOAc , 1:1).

Пример 50. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(4-метоксиципимидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имиазол-4-он



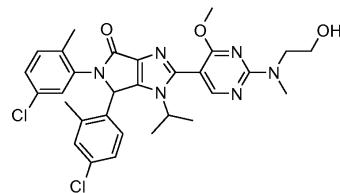
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения E, 2 экв. промежуточного соединения T, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 3 ч при 100°C. После флаш-хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) неочищенного продукта и последующего истириания в порошок в Et_2O , полученный материал дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% B за 30 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH_3CN) и истирианием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 508,2/510,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,26 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 51. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-{2-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-4-метоксиципимидин-5-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имиазол-4-он



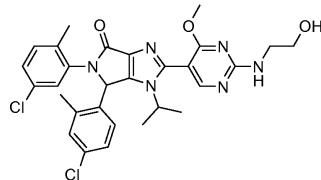
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 1,5 экв. промежуточного соединения X, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 2 ч при 110°C. Неочищенный продукт очищали флаш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) с последующей препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% B за 20 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH_3CN) и истирианием в порошок полученного материала в Et_2O /гексане, (1:1).

t_R : 1,22/1,25 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 595,3/597,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,14 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 52. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-[2-(2-гидроксиэтиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



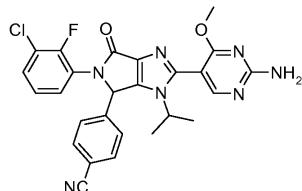
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 1,5 экв. промежуточного соединения Y, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 1 ч при 110°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5), с последующей препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 30 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH_3CN) и истиранием в порошок полученного материала в Et_2O /гексане (1:1).

t_R : 1,15/1,18 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 581,3/583,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,15 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Пример 53. 4-[2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



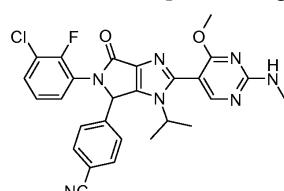
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения AB, 2 экв. промежуточного соединения U, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5) с последующей препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 20 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH_3CN) и истиранием в порошок в Et_2O .

t_R : 0,96 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 518,2/520,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Пример 54. 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламинопиримидин-5-ил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



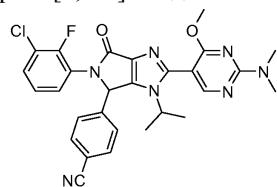
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения AB, 2 экв. промежуточного соединения Z, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) с последующей препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 20 мл/мин. Градиент 30-60% В за 20 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH_3CN) и истиранием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,03 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 532,3/534,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,23 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 55. 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



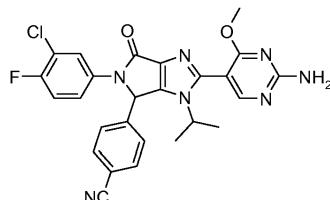
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АВ, 2 экв. промежуточного соединения В, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), с последующей preparativeной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) и истиранием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 546,3/548,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,39 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 56. 4-[2-(2-Амино-4-метоксирипимидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил



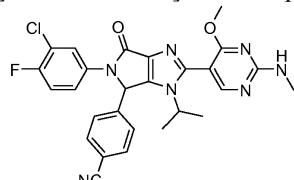
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АС, 2 экв. промежуточного соединения У, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5) с последующей preparativeной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN).

t_R : 0,99 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 518,3/520,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Пример 57. 4-[5-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламинопиримидин-5-ил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил



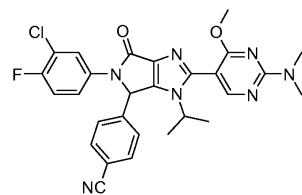
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АС, 2 экв. промежуточного соединения З, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5) с последующей preparativeной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 20 мл/мин. Градиент 30-60% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) и истиранием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 532,3/534,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Пример 58. 4-[5-(3-Хлор-4-фторфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксирипимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил



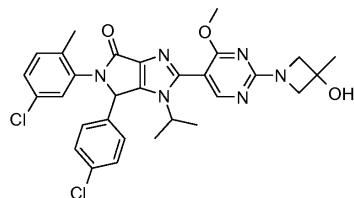
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АС, 2 экв. промежуточного соединения В, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) с последующей preparativeной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-70% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) и истиранием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 546,3/548,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 59. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-[2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-метоксипиримидин-5-ил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида́зол-4-он



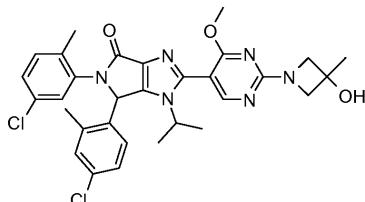
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Е, 1,5 экв. промежуточного соединения АД, 0,15 экв. комплекса PdCl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) с последующей препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) и истирианием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,15 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 593,3/595,3 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,11 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 60. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-[2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-метоксипиримидин-5-ил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида́зол-4-он



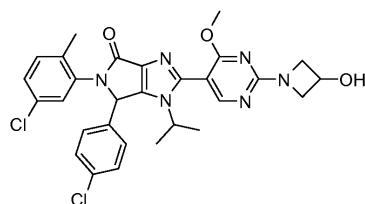
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 1,5 экв. промежуточного соединения АД, 0,15 экв. комплекса PdCl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) с последующей препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN).

t_R : 1,17/1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 607,3/609,3 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,09 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 61. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-[2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-4-метоксипиримидин-5-ил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида́зол-4-он



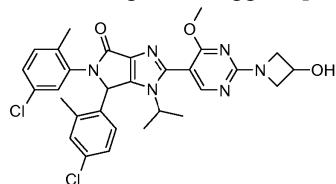
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Е, 1,5 экв. промежуточного соединения АЕ, 0,15 экв. комплекса PdCl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5) с последующей препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) и истирианием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,10 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 579,2/581,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,14 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Пример 62. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-[2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-4-метоксипиримидин-5-ил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



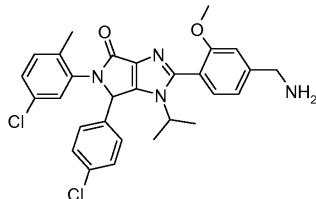
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 1,5 экв. промежуточного соединения АЕ, 0,15 экв. комплекса PdCl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5) с последующей препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 20-60% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN).

t_R : 1,14-1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 593,3/595,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,17 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Пример 63. 2-(4-Аминометил-2-метоксифенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

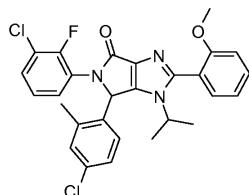


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для получения по примеру 16, с использованием продукта из примера 26 в качестве исходного материала.

t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 535,2/537,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 64. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

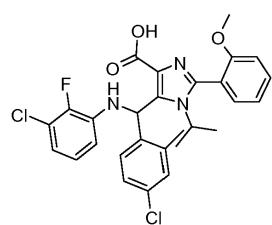


Продукт со стадии 64.1 (160 мг, 0,23 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и добавляли НАТУ (98 мг, 0,26 ммоль) и NMM (77 мкл, 0,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре и затем нагревали до 80°C в течение 2 ч. Ей давали возможность охладиться и концентрировали. Остаточный неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (колонка xBridge 30×100 мм; 0,08% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100%).

t_R : 1,29 мин (ЖХ-МС 2);

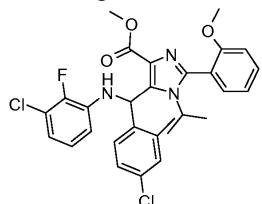
ESI-MS: 524,2/526,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 64.1. 5-(3-Хлор-2-фторфениламино)-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты



Продукт со стадии 64.2 (280 мг, 0,50 ммоль) растворяли в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл). Добавляли моногидрат LiOH (32 мг, 0,75 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Все летучие вещества удаляли в вакууме, и остаточный неочищенный материал непосредственно доставляли на следующую стадию.

Стадия 64.2. Сложный метиловый эфир 5-(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты

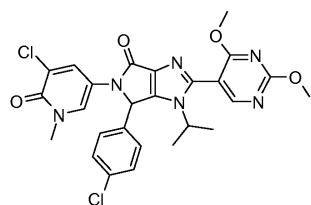


Промежуточное соединение D (620 мг, 1,45 ммоль) растворяли в DCM (15 мл). Добавляли TEA (366 мг, 0,5 мл, 3,61 ммоль) и MsCl (331 мг, 2,90 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Все летучие вещества удаляли под пониженным давлением и остаточный неочищенный мезилат повторно растворяли в DCM (10 мл). Добавляли 3-хлор-2-фторанилин (310 мг, 2,13 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривали под пониженным давлением. Добавляли EtOAc (10 мл) и TEA (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Белый осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали для получения неочищенного продукта, который очищали фланш-хроматографией (гептана/EtOAc, 100:0→1:1) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,42 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 556,3/558,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 65. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

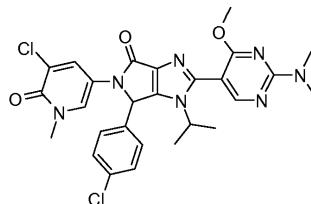


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения J и 2,4-диметоксиpirимидин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 0,95 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 555,4/557,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 66. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

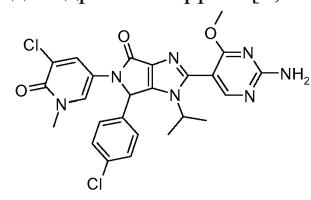


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения J и промежуточного соединения W.

t_R : 1,05 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 568,3/570,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 67. 2-(2-Амино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

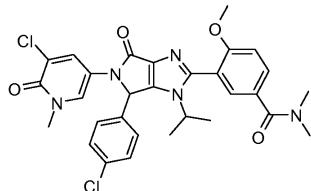


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения J и промежуточного соединения U.

t_R : 0,84 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 540,3/542,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 68. 3-[5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

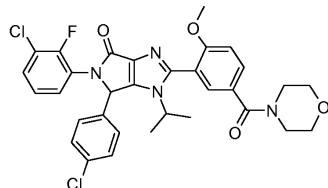


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения J и промежуточного соединения M.

t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 594,2/596,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 69. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-[2-метокси-5-(морфолин-4-карбонил)фенил]-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

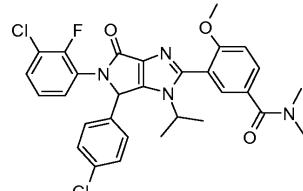


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения G и промежуточного соединения O.

t_R : 1,11 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 623,2/625,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 70. 3-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

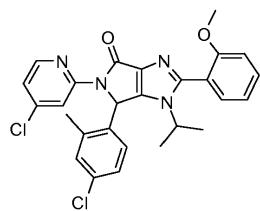


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения G и промежуточного соединения M.

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 581,2/583,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 71. 6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(4-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

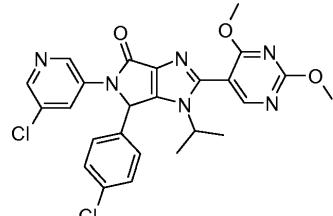


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения I и 2-метоксифенилбороновой кислоты.

t_R : 1,37/1,40 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 507,2/509,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 72. 6-(4-Хлорфенил)-5-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-(2,4-диметоксипиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



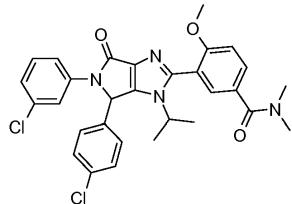
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с

использованием промежуточного соединения AF и 2,4-диметоксириимидин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 1,1 1 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 525,2/527,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 73. 3-[5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

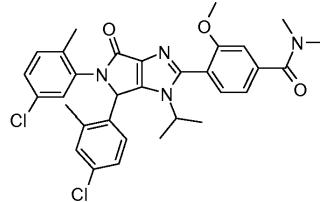


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения AG и промежуточного соединения M, за исключением использования Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,1 экв.) и Na₂CO₃ (3,0 экв. вместо K₃PO₄).

t_R : 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 563,2/565,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 74. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

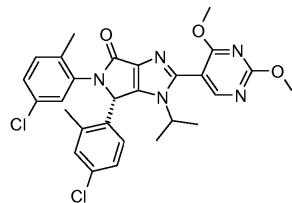


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения AH.

t_R : 1,17/1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 591,3/593,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 75. (S)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксириимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта промаркетивной хиальной ВЭЖХ по примеру 7 (колонка: Chiralcel OD 20 мкМ, 5×50 см, поток 80 мл/мин, гептаны/EtOH 65:35).

t_R : 5,80 мин;

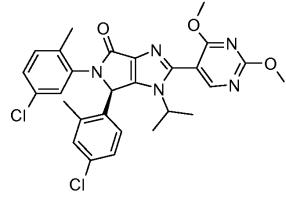
>99% ee (Колонка: Chiralcel OD H 5 мкМ 4,6×250 мм (DIACEL). Поток 1,0 мл/мин, гептаны /EtOH 65:35. Детектирование: УФ 210 нМ).

t_R : 1,22/1,26 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 552,3/554,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,54/8,52 (с, 1H; ротамеры), 7,95/7,88 (д, 1H; ротамеры), 7,26-7,23 (м, 3H), 7,16 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,87/6,67 (с, 1H; ротамеры), 4,16 (септет, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 2,34/2,30 (с, 3H; ротамеры); 1,92/1,90 (с, 3H; ротамеры), 1,30-1,26 (м, 3H; ротамеры), 0,68/0,59 (д, 3H; ротамеры).

Пример 76. (R)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксириимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препара-

тивной хиральной ВЭЖХ по примеру 7 (колонка: Chiralcel OD 20 5 M, 5×50 см, поток 80 мл/мин, гептана /EtOH 65:35).

t_R : 12,46 мин (Колонка: Chiralcel OD H 5 δ M 4,6×250 мм (DIACEL). Поток 1,0 мл/мин, гептана /EtOH 65:35. Детектирование: УФ 210 нМ);

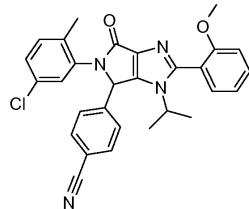
>99% ee (Колонка: Chiralcel OD H 5 δ M 4,6×250 мм (DIACEL). Поток 1,0 мл/мин, гептана /EtOH 65:35. Детектирование: УФ 210 нМ).

t_R : 1,22/1,26 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 552,3/554,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,54/8,52 (с, 1H; ротамеры), 7,95/7,88 (д, 1H; ротамеры), 7,26-7,23 (м, 3H), 7,16 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,87/6,67 (с, 1H; ротамеры), 4,16 (септет, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 2,34/2,30 (с, 3H; ротамеры); 1,92/1,90 (с, 3H; ротамеры), 1,30-1,26 (м, 3H; ротамеры), 0,68/0,59 (д, 3H; ротамеры).

Пример 77. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-3-изопропил-2-(2-метоксифенил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил

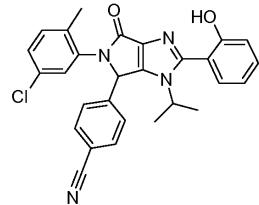


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения Н и 2-метоксифенилбороновой кислоты.

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 497,3/499,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 78. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2-гидроксифенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения Н и сложного пинаколового эфира 2-гидроксифенилбороновой кислоты.

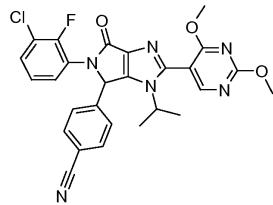
t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS:

483,3/485,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 10,05 (с, 1H), 7,79 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (м, 3H), 7,16 (м, 2H), 6,96 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 4,16 (м, 1H), 1,92 (с, 3H), 3,77 (м, 3H), 0,51 (м, 3H).

Пример 79. 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил

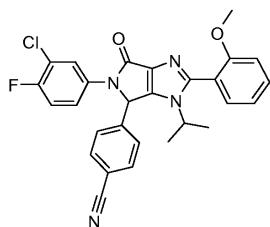


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения АВ и 2,4-диметоксиpirимидин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 1,03 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 533,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 80. 4-[5-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-изопропил-2-(2-метоксифенил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил

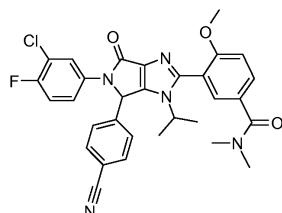


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения АС и 2-метоксифенилбороновой кислоты.

t_R : 1,11 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 501,3/503,5 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 81. 3-[5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид



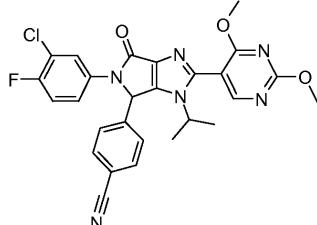
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения АС и промежуточного соединения М.

t_R : 1,00 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 572,3/574,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 7,83 (м, 3H), 7,62 (м, 3H), 7,53 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,95 (с, 6H), 1,37 (м, 3H), 0,42 (м, 3H).

Пример 82. 4-[5-(3-Хлор-4-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил



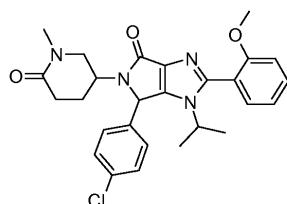
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения АС и 2,4-диметоксипирамидин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 533,3/535,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,46 (с, 1H), 7,83 (м, 3H), 7,63 (м, 2H), 7,52 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 1,36 (м, 3H), 0,45 (м, 3H).

Пример 83. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

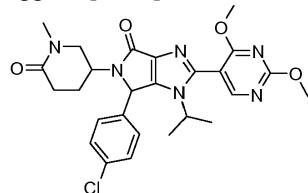


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения А1 и 2-метоксифенилбороновой кислоты.

t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 493,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 84. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксикиримидин-5-ил)-1-изопропил-5-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

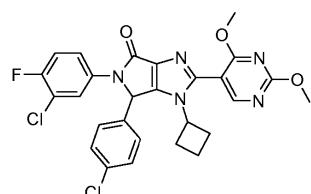


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения А1 и 2,4-диметоксикиримидин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 0,89 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 525,4/527,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 85. 5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-цикlobутил-2-(2,4-диметоксикиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

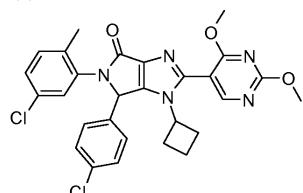


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения АК и 2,4-диметоксикиримидин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 1,24 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 554,2/556,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 86. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-цикlobутил-2-(2,4-диметоксикиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

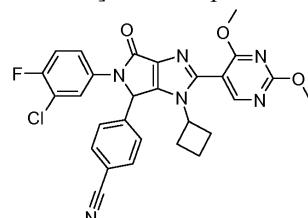


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения AL и 2,4-диметоксикиримидин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 1,27 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 550,0/552,0/552,7 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 87. 4-[5-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-цикlobутил-2-(2,4-диметоксикиримидин-5-ил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил

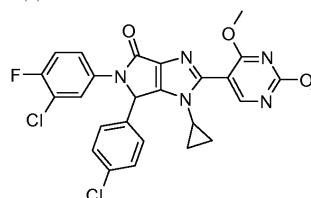


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения АМ и 2,4-диметоксикиримидин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 545,3/547,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 88. 5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклогексил-2-(2,4-диметоксикиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

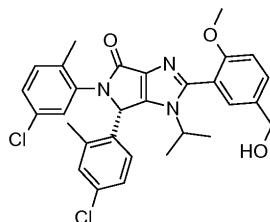


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения AN и 2,4-диметоксикиримидин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 540,2/542,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

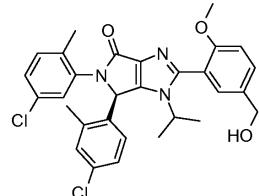
Пример 89. (S)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 18 (колонка: Chiralpak IA 250×30 мм×5 мкМ, поток 80 мл/мин, изократический 100% EtOH).

t_R : 1,75 мин (Колонка: Chiralpak IC 4,6×250 мм×20 мкМ. Поток: 1 мл/мин. Подвижная фаза: EtOH/MeOH: 50:50).

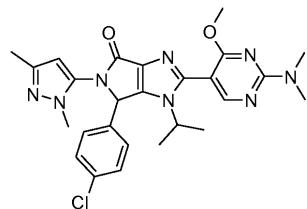
Пример 90. (R)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 18 (колонка: Chiralpak IA 250×30 мм×5 мкМ, поток 80 мл/мин, изократический 100% EtOH).

t_R : 2,65 мин (Колонка: Chiralpak IC 4,6×250 мм×20 мкМ. Поток: 1 мл/мин. Подвижная фаза: EtOH/MeOH: 50:50).

Пример 91. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксирипимидин-5-ил)-5-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



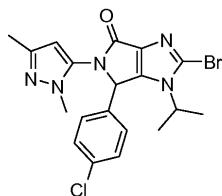
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 91.1 и промежуточного соединения W. После завершения водную фазу удаляли пипеткой. Реакционную смесь разбавляли в MeOH, затем фильтровали через картридж Stratosphere SPE (PL-Thiol MP SPE) и промывали MeOH. Остаток очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0→90:10). Остаток затем очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 5-100% B за 20 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH₃CN).

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 521,2/523., [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,20 (с, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,36 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,16 (с, 6H), 2,03 (с, 3H), 1,29 (м, 3H), 0,51 (м, 3H).

Стадия 91.1. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



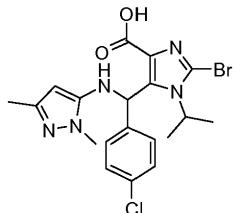
К раствору продукта со стадии 91.2 (315 мг, 0,675 ммоль) в CH₂Cl₂ (3,3 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2- trimetil-1-пропениламин (107 мкл, 0,810 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали во-

дой, затем рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

t_{R} : 0,97 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 448,1/450,1/452,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 91.2. 2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имида́зол-4-карбоновой кислоты

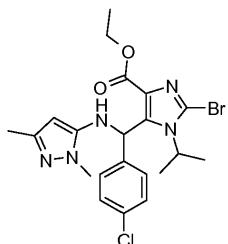


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, но с использованием продукта со стадии 91.3.

t_{R} : 0,90 мин (ЖХ-МС 3);

ESI-MS: 466,1/468,1/470,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 3).

Стадия 91.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имида́зол-4-карбоновой кислоты



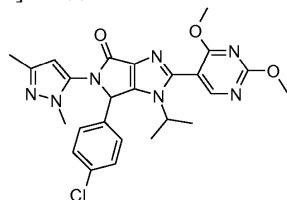
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е2, но с использованием 5-амино-1,3-диметилпиразол. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 100:0→80:20).

t_{R} : 1,10 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 494,1/496,1/498,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,17 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 3:2).

Пример 92. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксириимидин-5-ил)-5-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имида́зол-4-он



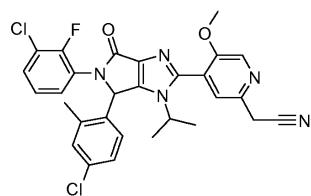
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 91, но с использованием 2,4-диметилриимидин-5-бороновой кислоты.

t_{R} : 0,97 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 508,2/510,3 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ м.д. 8,48 (с, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,30 (м, 3H), 0,52 (м, 3H).

Пример 93. {4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имида́зол-2-ил]-5-метоксириидин-2-ил}ацетонитрил



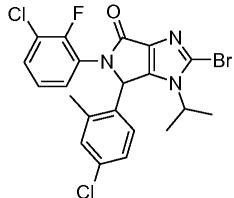
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продуктов со стадий 93.1 и 93.4. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали

EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 90:9:1 \rightarrow 0:95:5) для получения указанного в заголовке соединения в виде бежевой пены.

t_R : 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 564,1/566,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 93.1. 2-Бром-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

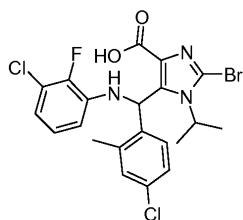


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 93.2. Реакцию выполняли за 30 мин. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали *EtOAc*. Органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток истирали в порошок в простом дизопропиловом эфире для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

t_R : 1,23 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 496,0/498,0/500,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 93.2. 2-Бром-5-[(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-хлор-2-метилфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

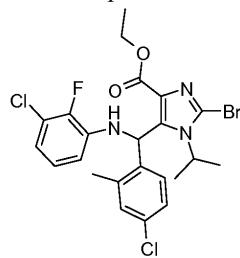


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 93.3. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли водный раствор лимонной кислоты (1 М) до достижения pH 4 и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

t_R : 1,26 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 514,0/516,0/518,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ ЖХ-МС 2).

Стадия 93.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-хлор-2-метилфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

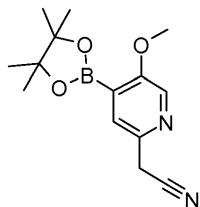


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения С и 3-хлор-2-фторанилина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали. Органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гексан/*EtOAc*, 90:1 \rightarrow 65:35). Остаток затем истирали в порошок в CH_2Cl_2 для получения указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

t_R : 1,4 5 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 542,0/544,0/546,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

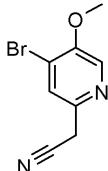
Стадия 93.4. [5-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения S, но с использованием продукта со стадии 93.5. Реакционную смесь растворяли в толуоле, фильтровали через Hyflo и маточный раствор концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (чистота 60%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 8,33 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,27 (с, 6H), 1,14 (с, 6H).

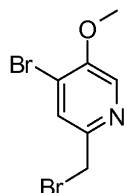
Стадия 93.5. (4-Бром-5-метоксиридин-2-ил)ацетонитрил



Суспензию продукта со стадии 93.6 (1,2 г, 4,3 ммоль), KCN (417 мг, 6,4 ммоль) и аликвот 336 (35 мг, 0,085 ммоль) в H₂O перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь растворяли в CH₂Cl₂, экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃, промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→1:1).

t_R: 3,83 мин (ВЭЖХ 1).

Стадия 93.6. 4-Бром-2-бромметил-5-метоксиридин

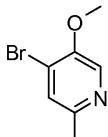


Раствор продукта со стадии 93.7 (1,9 г, 9,4 ммоль), NBS (1,8 г, 9,9 ммоль), AIBN (15 мг, 0,094 ммоль) и бензоилпероксид (23 мг, 0,094 ммоль) в CCl₄ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь растворяли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃, промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→70:30).

t_R: 0,90 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 279,9/281,9/283,9 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 93.7. 4-Бром-5-метокси-2-метилпиридин

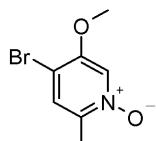


К раствору продукта со стадии 93.8 (150 мг, 0,7 ммоль) в CHCl₃ (2 мл) при 10°C по каплям добавляли PBr₃ (78 мкл, 0,826 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь растворяли в CH₂Cl₂ и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃, промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт кристаллизовали (CH₂Cl₂/TBME).

t_R: 0,69 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 202,0/204,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 93.8. 4-Бром-5-метокси-2-метилпиридин-1-оксид

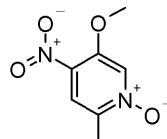


Продукт со стадии 93.9 (1,9 г, 10,3 ммоль) и ацетилбромид (22,9 мл, 310 ммоль) добавляли к AcOH (40 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали (1/3) и добавляли раствор NaOH. Полученную смесь экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт кристаллизовали (EtOAc/TBME).

t_R : 0,54 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 218,1/220,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 93.9. 5-Метокси-2-метил-4-нитропиридин-1-оксид

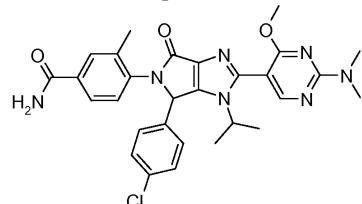


5-Метокси-2-метилпиридин-1-оксид (6 г, 43,1 ммоль) и азотную кислоту (18,4 мл, 431 ммоль, 1,48 г/мл) добавляли к AcOH (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали (1/4) и нейтрализовали при 0°C добавлением гидроксида аммония. Смесь экстрагировали EtOAc, промывали рассолом и водой, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт кристаллизовался во время концентрации.

t_R : 0,50 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 185,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 94. 4-[6-(4-Хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имиазол-5-ил]-3-метилбензамид

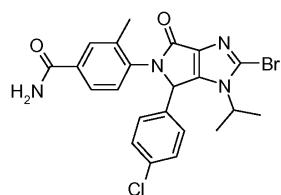


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 94.1 и промежуточного соединения W. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 20-40% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,01 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 560,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС-2).

Стадия 94.1. 4-[2-Бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имиазол-5-ил]-3-метилбензамид

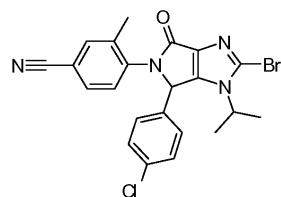


Раствор продукта со стадии 94.2 (1,4 г, 3,0 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (31,8 мл, 596 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь растворяли в EtOAc и H_2O , нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и фазы разделяли. Водную фазу промывали EtOAc. Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали.

t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 487,0/489,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 94.2. 4-[2-Бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имиазол-5-ил]-3-метилбензонитрил

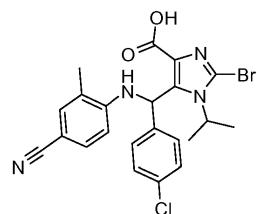


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 94.3. Продукт истирали в порошок в EtOAc и полученную суспензию фильтровали для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 469,2/471,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 94.3. 2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-(4-циано-2-метилфениламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

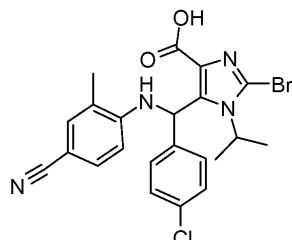


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, но с использованием продукта со стадии 94.4.

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 487,2/489,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 94.4. 2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-(4-циано-2-метилфениламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

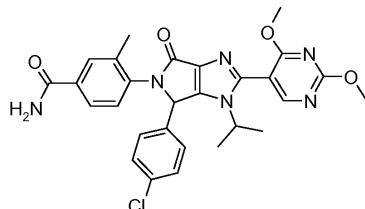


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е2, но с использованием промежуточного соединения В и 4-амино-3-метилбензонитрила. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь экстрагировали 1 М HCl и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт истирали в порошок в Et₂O, суспензию фильтровали и твердое вещество сушили в HV (высоком вакууме).

t_R : 1,30 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 515,2/517,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 95. 4-[6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаzол-5-ил]-3-метилбензамид

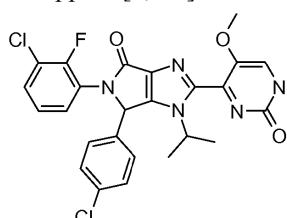


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 94.1 и 2,4-диметилпиримидин-5-бороновой кислоты. Остаток очищали ПЖХ (поверхностной жидкостной хроматографией, ПЖХ) (Колонка 2-ЕР, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 25-30% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 547,2/549,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 96. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаzол-4-он



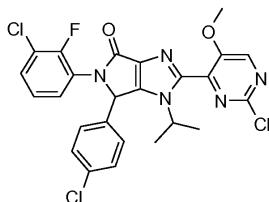
К раствору продукта со стадии 96.1 (20 мг, 0,04 ммоль) в диоксане/H₂O (800 мкл, 1:1) добавляли K₂CO₃ (9,1 мг, 0,07 ммоль) и DABCO (2,0 мг, 0,2 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Добавляли EtOAc и H₂O и фазы разделяли. Органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ПЖХ (Колонка 2-ЕР, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 18-23%

в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 528,2/530,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 96.1. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2-хлор-5-метоксипирамидин-4-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

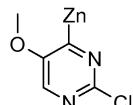


К раствору промежуточного соединения G (300 мг, 0,6 ммоль) в диоксане (6,4 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (144 мг, 0,1 ммоль), затем продукт со стадии 96.2 (487 мг, 1,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч и при 80°C еще в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O. Органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-70% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,22 мин (ЖХ-МС 2);

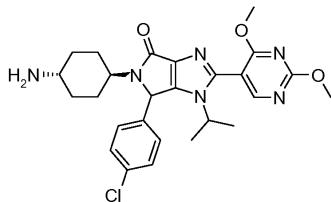
ESI-MS: 546,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 96.2. (2-Хлор-5-метоксипирамидин-4-ил)цинк



Раствор сухого ZnCl (400 мг, 2,9 ммоль) и комплекс 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагнийхлорида-хлорида лития, 1 М в THF (5,5 мл, 5,53 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем по каплям добавляли 2-хлор-5-метоксипирамидин (800 мг, 5,53 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Продукт использовали в качестве маточного раствора для следующей стадии.

Пример 97. 5-(4-Аминоциклогексил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

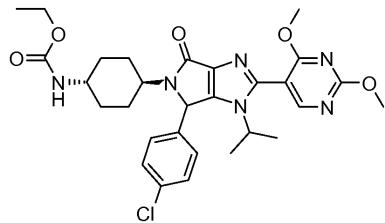


Раствор продукта со стадии 97.1 (158 мг, 0,2 ммоль) и TFA (359 мкл, 4,65 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. При 0°C, pH доводили до 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка Atlantis, Поток: 23 мл/мин. Градиент 5-100% В за 7 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = ацетонитрил) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,76 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 511,3/513,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 97.1. Сложный этиловый эфир {4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]циклогексил}карбаминовой кислоты



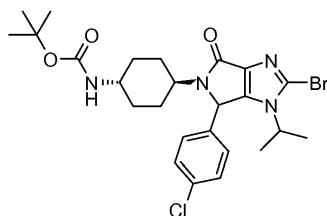
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 97.2 и 2,4-диметоксипирамидин-5-илбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали

флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 75:25→0:100).

t_R : 1,17 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 611,5/613,5 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 97.2. Сложный трет-бутиловый эфир {4-[2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-диimidазол-5-ил]циклогексил}карбаминовой кислоты

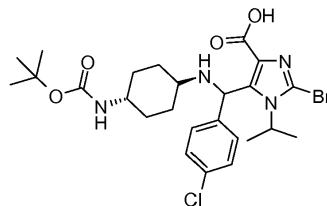


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 97.3. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 70:30→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 551,2/553,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 97.3. 2-Бром-5-[(4-трет-бутоxикарбониламиноциклогексиламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

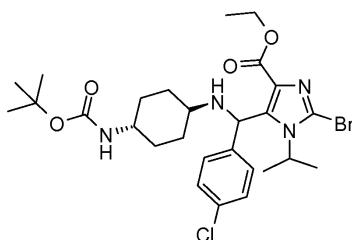


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 97.4.

t_R : 0,91 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 569,3/571,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 97.4. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-трет-бутоxикарбониламиноциклогексиламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

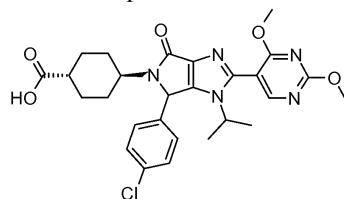


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения В и транс-1-Вос-амино-1,4-циклогександиамина. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и фазы разделяли. Органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 80:20→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,33 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 597,3/599,5 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 98. 4-[6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirimidin-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]циклогексанкарбоновая кислота

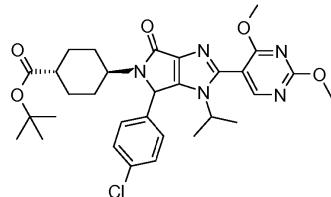


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 98.1. Остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 97:3→8:2).

t_R : 0,96 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 540,3/542,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 98.1. Сложный трет-бутиловый эфир 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]циклогексанкарбоновой кислоты

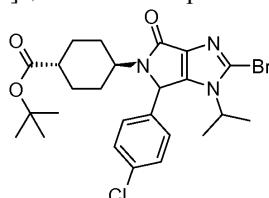


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 98.2 и 2,4-диметоксиpirимидин-5-илбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 80:20→0:100).

t_R : 1,28 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 596, 4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 98.2. Сложный трет-бутиловый эфир 4-[2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]циклогексанкарбоновой кислоты

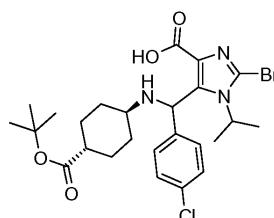


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1 но с использованием продукта со стадии 98.3. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 70:30→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,30 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 536,3/538,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 98.3. 2-Бром-5-[(4-трет-бутоxикарбонилциклогексиламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

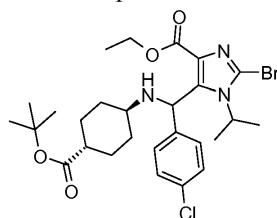


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 98.4. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 554,3/556,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 98.4. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-трет-бутоxикарбонилциклогексиламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты

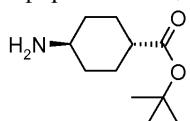


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 98.5. Реакцию выполняли при 45°C. Полученную смесь разбавляли H₂O и насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂. Органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→0:100).

t_R : 1,48 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 584,3/584,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 98.5. Сложный трет-бутиловый эфир 4-аминоциклогексанкарбоновой кислоты

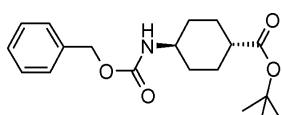


Смесь соединений, полученных на стадии 98.6 (1,3 г, 3,4 ммоль) и Pd/C 10% (113 мд) в MeOH (25 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через подушку целита, промывали THF и MeOH и концентрировали.

t_R: 0,14 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 200,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 98.6. Сложный трет-бутиловый эфир 4-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоновой кислоты

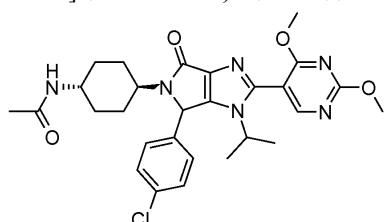


К суспензии (1*R*,4*R*)-4-бензоилкарбониламиноциклогексанкарбоновой кислоты (1 г, 3,6 ммоль) в толуоле (20 мл) при 40°C добавляли ди-трет-бутоксиметилдиметиламин (8,0 мл, 33,5 ммоль) и смесь перемешивали при 95°C в течение 10 ч. Реакционную смесь экстрагировали смесью насыщенного водного раствора NaHCO₃ и H₂O (1:1). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Водный слой промывали EtOAc. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки для следующей стадии.

t_R: 5,46 мин (ВЭЖХ 2);

ESI-MS: 332,1 [M-H]⁻ (MS 1).

Пример 99. N-{4-[6-(4-{лорфенил}-2-(2,4-диметоксиридин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида́зол-5-ил]циклогексил}ацетамид

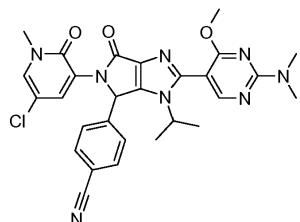


К раствору продукта из примера 97 (60 мг, 0,2 ммоль) и TEA (33 мкл, 0,2 ммоль) добавляли уксусный ангидрид (13 мкл, 0,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли в H₂O и EtOAc. Фазы разделяли и органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3→80:20) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,91 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 553,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 100. 4-[5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиридин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида́зол-4-ил]бензонитрил



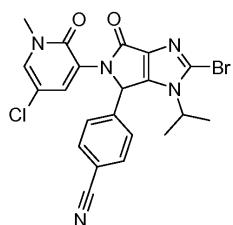
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 10.0.1 и промежуточного соединения W. Реакцию выполняли при 110°C. Продукт очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), затем остаток истирали в порошок в Et₂O для обеспечения получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,97 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 559,4/561,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,19 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,58-7,47 (м, 3H), 6,76 (с, 1H), 4,18-4,00 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,45-3,36 (м, 3H), 3,16 (с, 6H), 1,31 (д, 3H), 0,46 (д, 3H).

Стадия 100.1. 4-[2-Бром-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил

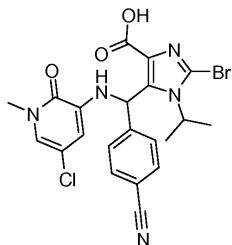


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения E, но с использованием продукта со стадии 100.2.

t_R : 0,87 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 486,1/488,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 100.2. 2-Бром-5-[(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-(4-цианофенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

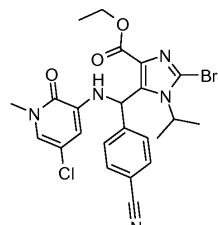


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 100.3. После экстракции остаток истирали в порошок в EtOAc для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,89 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 504,2/506,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 100.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-(4-цианофенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты

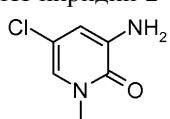


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения H3 и продукта со стадии 100.4. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. После фланш-хроматографии продукт истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,09 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 532,3/534,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 100.4. 3-Амино-5-хлор-1-метил-1Н-пиридин-2-он



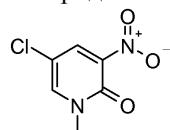
Смесь соединений, полученных на стадии 100.5 (1,7 г, 9 ммоль) и никель Ренея (300 мг) в MeOH (100 мл) и THF (30 мл) перемешивали в течение 16,5 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через подушку целинита и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 30:70) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,52 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 159,1/161,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,22 (гексан/EtOAc, 3:7).

Стадия 100.5. 5-Хлор-1-метил-3-нитро-1Н-пиридин-2-он

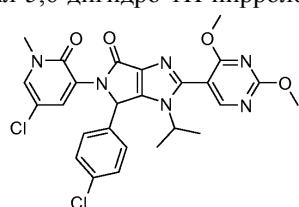


Смесь NaH (577 мг, 14,4 ммоль) и 5-хлор-2-гидрокси-3-нитропиридина (2,1 г, 12,0 ммоль) в DMF (21 мл) перемешивали в течение 1 ч при 5°C. Добавляли метилийодид (1,1 мл, 18,0 ммоль). Полученной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи, охлаждали до 0°C, гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток использовали без дополнительной очистки.

t_{R} : 0,61 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 189,1/191,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 101. 5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-он



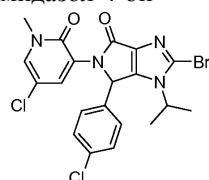
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 101.1 и 2,4-диметоксипirimидин-5-илбороновой кислоты. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), затем очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-80% В за 20 мин; A = 0,1%TFA в воде, B = CH_3CN) для получения указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,05 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 555,3/557,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f =0,19 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Стадия 101.1. 2-Бром-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-он

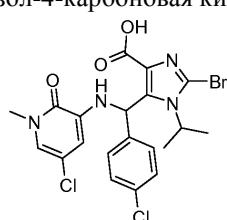


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Е, но с использованием продукта со стадии 101.2. После экстракции остаток истирали в порошок в EtOAc для получения указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 495,0/497,1/499,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 101.2. 2-Бром-5-[(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имида^зол-4-карбоновая кислота

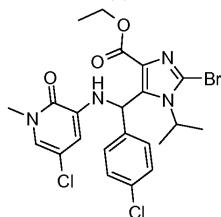


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, но с использованием продукта со стадии 101.3. Остаток истирали в порошок в Et_2O для получения указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,05 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 513,2/515,1/517,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 101.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

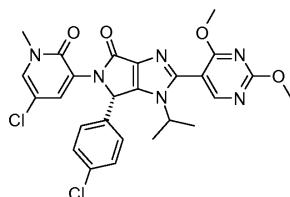


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 100.4. После экстракции остаток истирали в порошок в EtOAc для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,27 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,1/543,1/545,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 102. (S)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-он

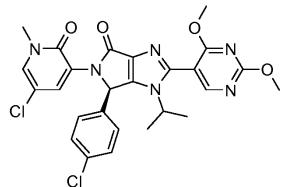


Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 101. (Колонка: Chiralpak AD, 76,5×390 мм. Поток 120 мл/мин, гексан/EtOH/MeOH 50:25:25).

t_R : 5,5 мин (Колонка: Chiralpak AD, 4,6×250 мм. Поток 1 мл/мин. гексан/EtOH/MeOH 50:25:25);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,49 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,33 (м, 2H), 6,71 (с, 1H), 4,10 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 1,33 (д, 3H), 0,51 (д, 3H).

Пример 103. (R)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-он

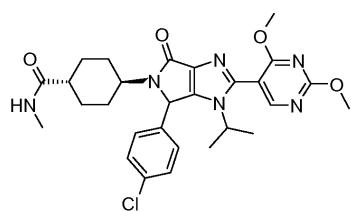


Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 101. (Колонка: Chiralpak AD, 76,5×390 мм. Поток 120 мл/мин. гексан/EtOH/MeOH 50:25:25).

t_R : 10,9 мин (Колонка: Chiralpak AD, 4,6×250 мм. Поток 1 мл/мин. гексан/EtOH/MeOH 50:25:25).

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,49 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 6,71 (с, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 1,33 (д, 3H), 0,51 (д, 3H).

Пример 104. Метиламид 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-5-ил]циклогексанкарбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения K, но с использованием продукта из примера 98 и N-метиламингидрохлорида. Реакцию выполняли при 50°C. После экстракции остаток очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3→80:20). Остаток истирали в порошок в простом изопропиловом эфире для получения указанного в заголовке соединения.

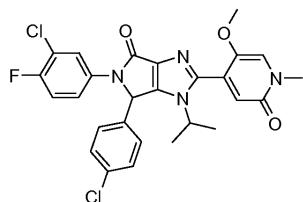
t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 553,4/555,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,42 (с, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,49 (м, 2H), 5,90 (с, 1H), 4,02 (м, 1H),

3,93 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,29 (м, 3H), 1,07-2,47 (м, 10H), 0,40 (м, 3H).

Пример 105. 5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

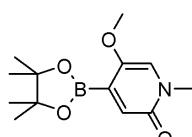


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 105.1 и промежуточного соединения Q.

t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

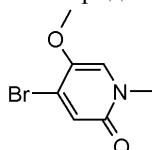
ESI-MS: 541,2/543,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 105.1. 5-Метокси-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 105.2. Реакцию выполняли при 110°C. После завершения реакции реакционную смесь суспензировали в толуоле и фильтровали. Полученное твердое вещество сушили для получения указанного в заголовке соединения.

Стадия 105.2. 4-Бром-5-метокси-1-метил-1Н-пиридин-2-он

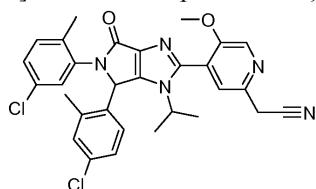


Раствор 4-бром-2-хлор-5-метоксиридинина (1 г, 4,5 ммоль) в диметилсульфате (1,9 мл, 19,5 ммоль) перемешивали при 120°C в течение 16 ч в герметично укупоренной пробирке. После охлаждения добавляли ацетонитрил и насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение субботы и воскресения. Добавляли DCM и экстрагировали. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,57 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 218,0/220,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 106. {4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиурроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-5-метоксиридин-2-ил}ацетонитрил

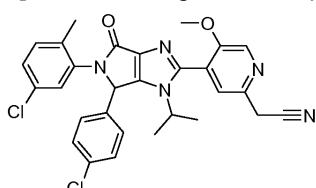


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 93.4 и промежуточного соединения F. Остаток очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 99,5:0,5→95:5).

t_R : 1,17-1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 560,2/562,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 107. {4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиурроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-5-метоксиридин-2-ил}ацетонитрил



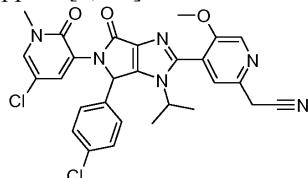
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29,

но с использованием продукта со стадии 93.4 и промежуточного соединения Е. Остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99,5:0,5→95:5).

t_R : 1,15 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 546,2/548,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 108. {4-[5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-5-метоксицирдин-2-ил}ацетонитрил

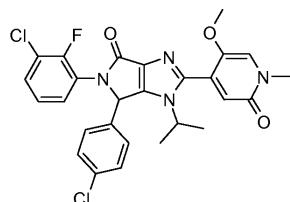


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продуктов со стадий 93.4 и 101.1. Остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99,5:0,5→90:10).

t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 563,2/565,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 109. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

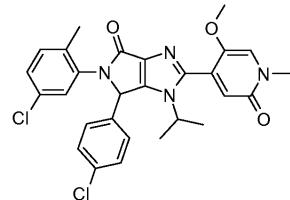


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 105.1 и промежуточного соединения Г.

t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,3/543,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 110. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

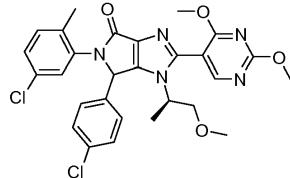


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 105.1 и промежуточного соединения Е. После первой очистки на preparative ВЭЖХ продукт очищали ПЖХ (Колонка DEAP, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 15-20% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,3/539,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 111. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксициримидин-5-ил)-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 97.1, но с использованием продукта со стадии 111.1. Остаток очищали флаш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 100:0→0:100).

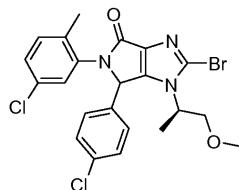
t_R : 1,17 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 568,2/570,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,33 (гептан/ EtOAc , 1:4);

¹Н-ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 8,45-8,42 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,42-7,13 (м, 6H), 6,63-6,50 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 3,98-3,93 (м, 6H), 3,54-3,50 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 1,98-1,90 (м, 3H), 0,56 (м, 3H).

Стадия 111.1. 2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



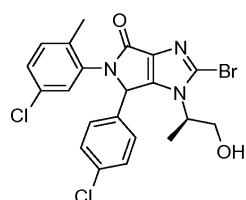
К раствору продукта со стадии 111.2 (122 мг, 0,2 ммоль) в DME (2,4 мл) добавляли оксид серебра (141 мг, 0,6 ммоль) и метилиодид (305 мкл, 4,9 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 40 ч. Добавляли MeOH и реакционную смесь концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→0:100).

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 508,0/510,0/512,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f. 0,33 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

Стадия 111.2. 2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

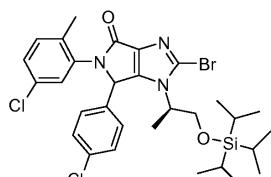


К раствору продукта со стадии 111.3 (417 мг, 0,6 ммоль) в THF (6 мл) при 0°C добавляли TBAF (1,2 мл, 1,2 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали 1 М раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 40:60→0:100).

t_R : 1,05 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 494,0/496,1/498,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 111.3. 2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((R)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

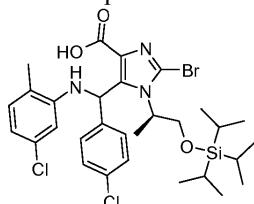


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 111.4. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→1:1). Остаток затем истирали в порошок в простом диизопропиловом эфире, фильтровали и концентрировали.

t_R : 1,63 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 650,3/652,3/654,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 111.4. 2-Бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-((R)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

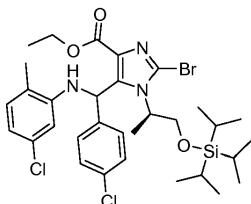


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 111.5. Продукт очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

t_R : 1,67 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 668,4/670,4/672,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 111.5. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-((R)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



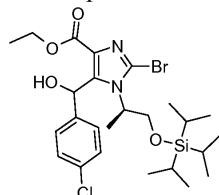
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.3, но с использованием продукта со стадии 111.6 и 5-хлор-2-метиланилина.

t_R : 1,80 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 696,4/698,4/700,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,33 (гептан/EtOAc, 4:1).

Стадия 111.6. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил-1-((R)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



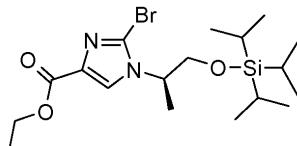
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием продукта со стадии 111.7. Реакцию гасили 1 М водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→60:40).

t_R : 1,63 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 573,3/575,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,18 (гептан/EtOAc, 3:1).

Стадия 111.7. Сложный этиловый эфир 2-бром-1-((R)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



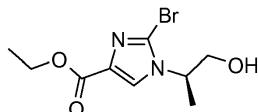
К раствору продукта со стадии 111.8 (1,5 г, 5,5 ммоль) в CH₂Cl₂ добавляли TIPS-Cl (1,8 мл, 8,3 ммоль) и имидазол (622 мг, 9,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в 1 М раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 4:1).

t_R : 1,50 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 433,4/435,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,17 (гептан/MeOH, 3:1).

Стадия 111.8. Сложный этиловый эфир 2-бром-1-((R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



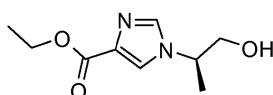
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения А, но с использованием продукта со стадии 111.9. Реакцию выполняли при комнатной температуре в течение 70 ч. Продукт очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

t_R : 0,61 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 277,0/279,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,27 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

Стадия 111.9. Сложный этиловый эфир 1-((R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



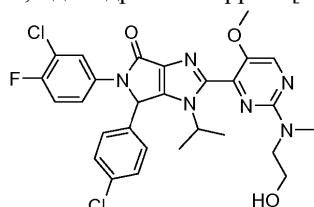
Раствор продукта со стадии А2 (18,1 г, 100 ммоль) и D-аланинол (17,3 г, 230 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 6 ч в герметично укупоренной пробирке. Реакционную смесь концентрировали и очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

t_R : 0,49 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 199,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,11 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 112. 5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-5-метоксикиримидин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

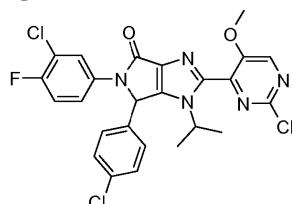


К раствору продукта со стадии 112.1 (50 мг, 0,05 ммоль) в NMP (0,6 мл) добавляли N-метилэтаноламин (0,5 мл, 0,05 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч в герметично укупоренной пробирке. Реакционную смесь растворяли в толуоле и H_2O и фазы разделяли. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали ПЖХ (Колонка Diol, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 18-23% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 585,3/587,3 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 112.1. 5-(3-Хлор-4-фторфенил)-2-(2-хлор-5-метоксикиримидин-4-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

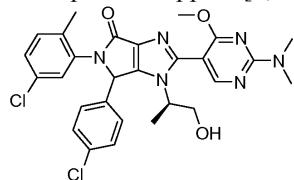


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 96.1, но с использованием промежуточного соединения Q. Реакцию выполняли при 85°C в течение 1 ч. Продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:0×90:10).

t_R : 1,24 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 546,4/548,4 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 113. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксикиримидин-5-ил)-1-((R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



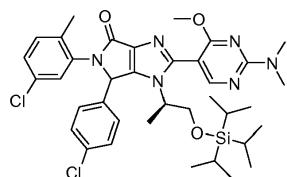
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.2, но с использованием продукта со стадии 113.1. Продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1→80:20).

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 567,1/569,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1).

Стадия 113.1. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-1-((R)-1-метил-2-триизопропилсилилоксил)этил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаол-4-он



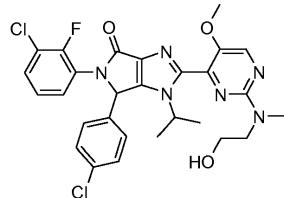
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 111.3 и промежуточного соединения W. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→0:100).

t_R : 1,65 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 725,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,12 (гептан/EtOAc, 1:2).

Пример 114. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-5-метоксипиридин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаол-4-он

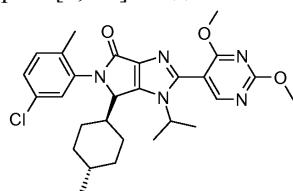


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 112, но с использованием продукта со стадии 96.1. Продукт очищали ПЖХ (Колонка Diol, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 17-22% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 585,3/587,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 115. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксипиридин-5-ил)-1-изопропил-6-(4-метилциклогексил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаол-4-он

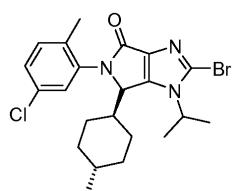


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 115.1 и 2,4-диметоксипиридин-5-илбороновой кислоты. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 5-100% В за 20 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH₃CN).

t_R : 1,31 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 524,4/526,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 115.1. 2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-6-(4-метилциклогексил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаол-4-он

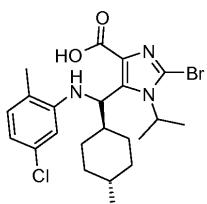


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 115.2. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток лиофилизировали для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

t_R : 1,35 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 464,3/466,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 115.2. 2-Бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-метилциклогексил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

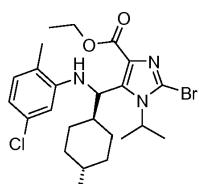


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 115.3. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→70:30) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,34 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 482,2/484,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 115.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-метилциклогексил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

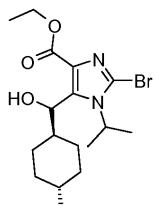


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.3, но с использованием продукта со стадии 115.4 и 5-хлор-2-метиланилина. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→70:30) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,55 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 510,3/512,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 115.4. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[гидрокси-(4-метилциклогексил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

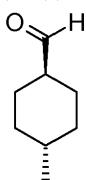


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием продукта со стадии 115.5. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→70:30) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,22 мин (ЖХ-МС 2);

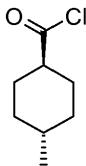
ESI-MS: 387,2/389,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 115.5. 4-Метилциклогексанкарбальдегид



Смесь соединений, полученных на стадии 115.6, (8,8 г, 54,7 ммоль) и Pd/C 10% (5,8 г, 54,7 ммоль) в THF (150 мл) и 2,6-лутидина (11,7 г, 109 ммоль) перемешивали в течение 15,5 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через подушку целинита. Неочищенный продукт растворяли в CH₂Cl₂ и экстрагировали 1н. HCl, затем насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали.

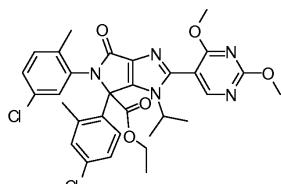
Стадия 115.6. 4-Метилциклогексанкарбонилхлорид



К раствору транс-4-метил-1-циклогексанкарбоновой кислоты (8,2 г, 56,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (350 мл)

при 0°C по каплям добавляли DMF (44 мкл, 0,6 ммоль) и оксалилхлорид (11,5 г, 90,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

Пример 116. Сложный этиловый эфир 4-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропиурроло[3,4-d]имиазол-4-карбоновой кислоты

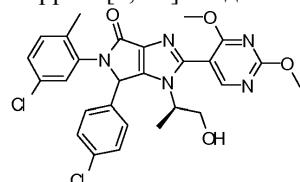


К раствору продукта из примера 76 (100 мг, 0,2 ммоль) в THF (3 мл) при -78°C добавляли NaHMDS (181 мкл, 0,2 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли этилкарбонохлоридат (86 мкл, 0,9 ммоль) при -78°C и смеси давали возможность согреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, затем разбавляли в EtOAc и экстрагировали рассолом. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 5-100% В за 20 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH₃CN).

t_R: 1,39 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 624,4/626,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 117. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-((R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пиурроло[3,4-d]имиазол-4-он



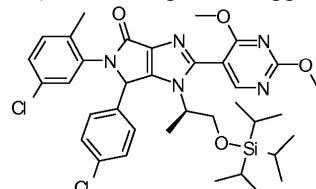
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.2, но с использованием продукта со стадии 117.1. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/MeOH, 80:19:1→8:88:4).

t_R: 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 554,3/556,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,05 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

Стадия 117.1. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-((R)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-5,6-дигидро-1Н-пиурроло[3,4-d]имиазол-4-он



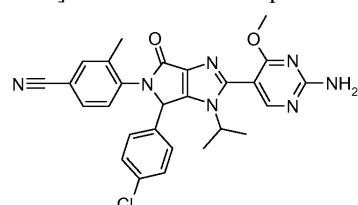
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 111.3 и 2,4-диметоксиpirимидин-5-илбороновой кислоты. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 70:30→0:100).

t_R: 1,58 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 710,5/712,5 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,33 (гептан/EtOAc, 1:4).

Пример 118. 4-[2-(2-Амино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пиурроло[3,4-d]имиазол-5-ил]-3-метилбензонитрил



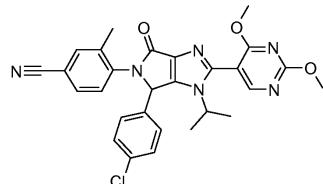
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 94.2 и промежуточного соединения U. Остаток очищали препа-

ративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 20-40% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,01 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 514,3/516,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 119. 4-[6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]-3-метилбензонитрил

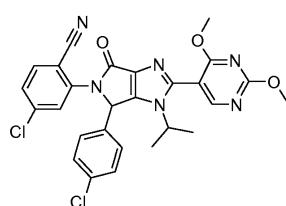


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 94.2 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-60% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 3);

ESI-MS: 529,2/531,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 3).

Пример 120. 4-Хлор-2-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]бензонитрил

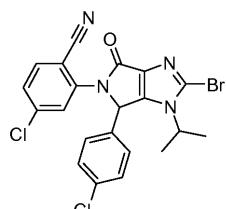


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 120.1 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. Остаток очищали ПЖХ (Колонка Diol, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 15-20% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,15 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 549,2/551,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 120.1. 2-[2-Бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]-4-хлорбензонитрил

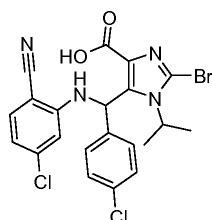


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 120.2. Продукт истирали в порошок в Et₂O и полученную суспензию фильтровали для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

t_R : 1,17 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 489,1/491,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 120.2. 2-Бром-5-[(5-хлор-2-цианофениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

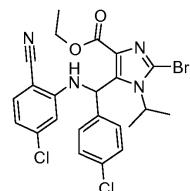


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 120.3.

t_R : 1,17 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 507,2/509,1/511,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 120.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-2-цианофениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

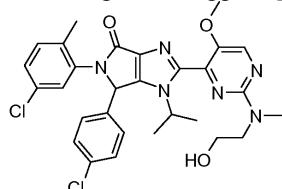


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения В и 2-амино-4-хлорбензонитрила. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь экстрагировали 1 М HCl и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт истирали в порошок в Et₂O, суспензию фильтровали и твердое вещество сушили в HV.

*t*_R: 1,36 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 535,2/537,2/539,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 121. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-5-метоксипirimидин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

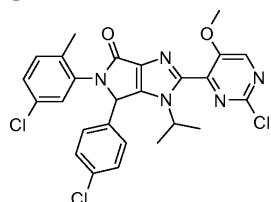


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 112, но с использованием продукта со стадии 121.1. Продукт очищали ПЖХ (Колонка 2-ЕР & 4-ЕР, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 17-22% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 1,15 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 581,3/583,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 121.1. 2-(2-Хлор-5-метоксипirimидин-4-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

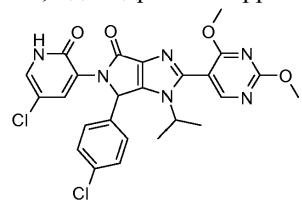


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 96.1, но с использованием промежуточного соединения Е.

*t*_R: 1,25 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 542,2/544,2/546,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 122. 5-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

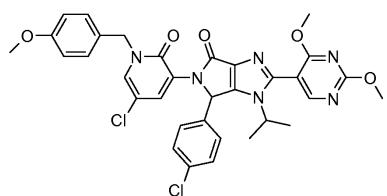


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 97, но с использованием продукта со стадии 122.1. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой промывали H₂O и рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). Остаток истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 0,94 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,3/543,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 122.1. 5-[5-Хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил]-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

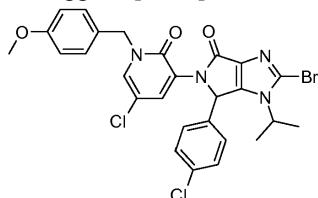


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 122.2 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. Реакцию выполняли при 110°C в течение 30 мин. Продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 1:1 и промывали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). Остаток очищали ПДХ (Колонка 2-этилпиридин, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 13-18%) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 661,4/663,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 122.2. 2-Бром-5-[5-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил]-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

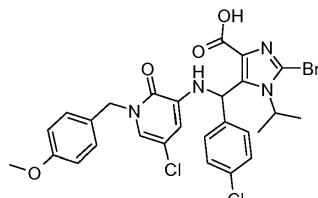


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 122.3. Остаток истирали в порошок в Et_2O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 601,2/603,3/605,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 122.3. 2-Бром-5-[5-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино1-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидацол-4-карбоновая кислота

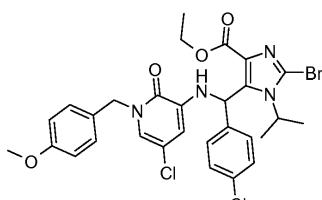


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 122.4. Остаток истирали в порошок в Et_2O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 619,3/621,3/623,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 122.4. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[5-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино1-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидацол-4-карбоновой кислоты

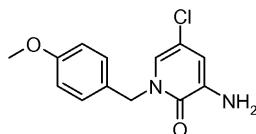


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 122.5. После обработки остаток истирали в порошок в EtOAc для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,39 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 647,2/649,3/651,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 122.5. 3-Амино-5-хлор-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиридин-2-он

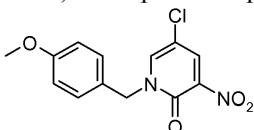


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 100.4, но с использованием продукта со стадии 122.6. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 1:1) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,86 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 265,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 122.6. 5-Хлор-1-(4-метоксибензил)-3-нитро-1Н-пиридин-2-он

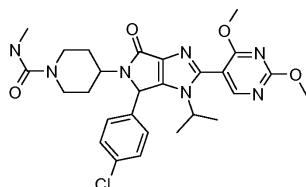


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 100.5, но с использованием 4-метоксибензилхлорида. Остаток истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 295,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 123. Метиламид 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксикиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты

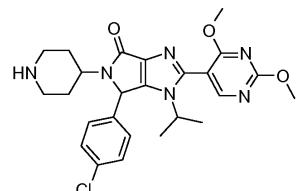


К раствору продукта со стадии 123.1 в CH₂Cl₂ (1,2 мл) в микроволновом флааконе добавляли Et₃N (88 мкл, 0,6 ммоль) и метилизоцианат (18 мг, 0,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (59 мг, 0,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 2 М метиламина в THF (837 мкл, 1,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил, градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин). Остаток очищали флаш-хроматографией (CH₂C₃I₂/MeOH, 100:0→90:10) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 554,6/556,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 123.1. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксикиримидин-5-ил)-1-изопропил-5-пиперидин-4-ил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

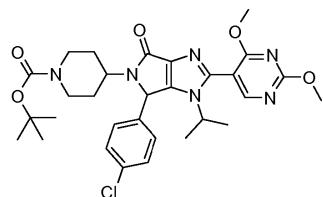


К раствору продукта со стадии 123.2 (500 мг, 0,8 ммоль) добавляли 4 М раствора HCl в диоксане (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч. При 0°C pH доводили до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой насыщали NaCl и экстрагировали THF/AcOEt 1:3. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,76 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 497,3/499,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 123.2. Сложный трет-бутиловый эфир 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксициримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты

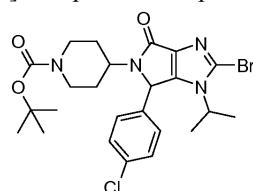


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 123.3. Остаток очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 80:20→0:100). Выполняли вторую фланш-хроматографию ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:0→90:10). Остаток очищали препаративной хроматографией (C18) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,18 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 597,4/599,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 123.3. Сложный трет-бутиловый эфир 4-[2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты

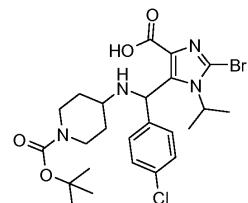


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 123.4. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 80:20→0:100).

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,3/539,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 123.4. Сложный трет-бутиловый эфир 4-{{[(2-бром-5-карбокси-3-изопропил-3Н-имиазол-4-ил)-(4-хлорфенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоновой кислоты

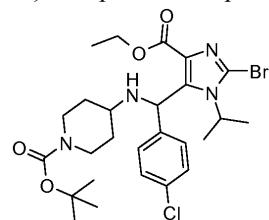


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 123.5.

t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 555,3/557,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 123.5. Сложный трет-бутиловый эфир 4-{{[(2-бром-5-этоксикарбонил-3-изопропил-3Н-имиазол-4-ил)-(4-хлорфенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоновой кислоты

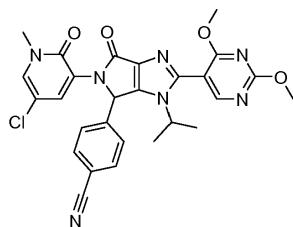


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.3, но с использованием промежуточного соединения В и N-(4-аминоциклогексил)пиваламида. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 80:20→0:100).

t_R : 1,41 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 583,3/585,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 124. 4-[5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2,4-диметоксириимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил

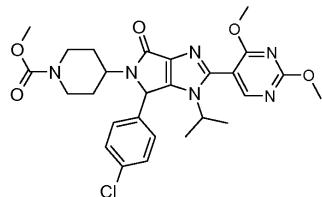


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 100.1 и 2,4-диметоксириимидин-5-илбороновой кислоты. Продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). Полученную пену очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 20-60% за 20 мин). Полученное твердое вещество очищали ПЖХ (Колонка Hilic silica, 100 мм, градиент 25-30%). Остаток истирали в порошок в Et_2O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,86 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 546,3/548,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 125. Сложный метиловый эфир 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксириимидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты



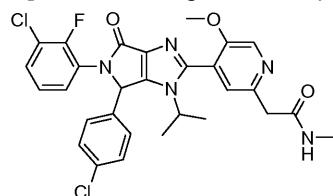
К раствору продукта со стадии 123.1 (118 мг, 0,2 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли Et_3N (168 мкл, 12 ммоль), и

метилкарбонохлоридат (37 мкл, 0,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь гасили H_2O и слои разделяли. Водный слой промывали CH_2Cl_2 . Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (C18).

t_R : 1,02 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 555,3/557,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

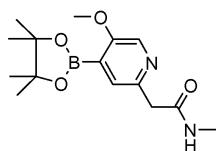
Пример 126. 2-{4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-5-метоксириимидин-2-ил}-N-метилацетамид



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 126.1 и промежуточного соединения G. Реакционную смесь разбавляли рассолом и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ водн., 200:10:1) t_R : 1,02 мин (ЖХ-МС 2);

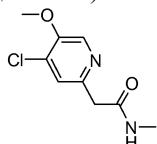
ESI-MS: 582,4/584,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 126.1. 2-[5-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил[1.3.2]диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-ил]-N-метилацетамид



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, но с использованием продукта со стадии 126.2. Реакцию выполняли при 90°C. Продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия 126.2. 2-(4-Хлор-5-метоксиридин-2-ил)-N-метилацетамид

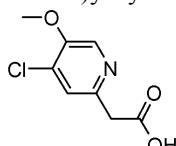


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, но с использованием продукта со стадии 126.3 и метанамина. Реакцию выполняли при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0→90:10). Остаток истирали в порошок в Et₂O и CH₂Cl₂ для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 0,58 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 215,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 126.3. (4-Хлор-5-метоксиридин-2-ил)уксусная кислота

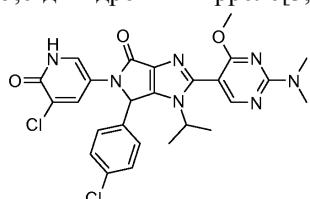


К суспензии 2-(4-хлор-5-метоксиридин-2-ил)ацетонитрила (150 мг, 0,8 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли раствор KOH (184 мг, 3,3 ммоль) в H₂O (2 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. При 0°C, pH доводили до 3-4 1 М HCl. Добавляли хлорид натрия, THF и EtOAc и фазы разделяли. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 0,59 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 202,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 127. 5-[5-Хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксирипимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

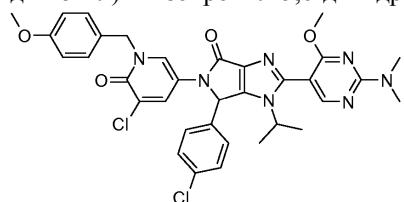


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 97, но с использованием продукта со стадии 127.1. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂ и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали H₂O и рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток истирали в порошок в CH₂Cl₂ для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 554,3/556,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 127.1. 5-[5-Хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксирипимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

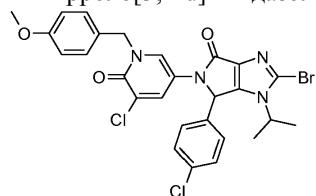


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 127.2 и промежуточного соединения W. Реакцию выполняли при 110°C. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-70% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH₃CN) для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 1,17 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 674,4/676,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 127.2. 2-Бром-5-[5-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

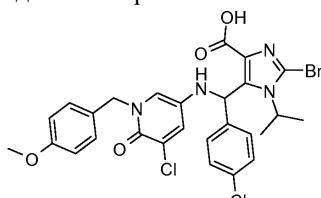


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Е, но с использованием продукта со стадии 127.3. После экстракции остаток истирали в порошок в EtOAc для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,10 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 601,3/603,3/605,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 127.3. 2-Бром-5-[[5-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино]-4-хлорфенил]метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

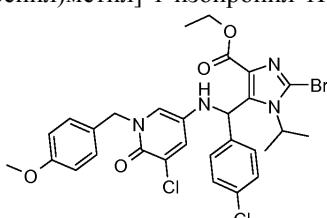


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, но с использованием продукта со стадии 127.4. После экстракции остаток истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 619,3/621,3/623,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 127.4. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[[5-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино]-4-хлорфенил]метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты

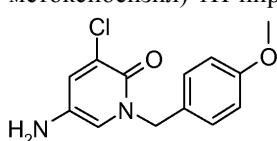


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е2, но с использованием промежуточного соединения В и продукта со стадии 127.5. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Остаток очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/EtOAc, 1:1). Продукт затем истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,23 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 647,3/649,4/651,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 127.5. 5-Амино-3-хлор-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиридин-2-он



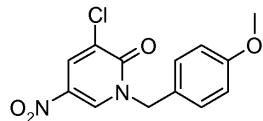
Насыщенный водный раствор NH₄Cl (99 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения, полученного на стадии 127.6 (6,8 г, 23,0 ммоль) в EtOH (300 мл). После 15-минутного перемешивания добавляли железный порошок (6,4 г, 115 ммоль), и полученную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником, перемешивали в течение 1 ч, концентрировали, разбавляли EtOH и фильтровали через подушку целита. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0→96,5:3,5).

t_R : 0,1 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 265,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,53 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

Стадия 127.6. 3-Хлор-1-(4-метоксибензил)-5-нитро-1Н-пиридин-2-он

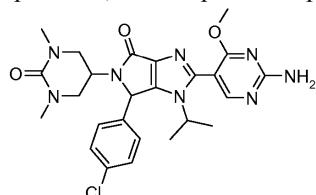


4-метоксибензилбромид (5,0 мл, 34,4 ммоль) добавляли к холодной (0°C) смеси 3-хлор-2-гидрокси-5-нитропиридина (5 г, 28,6 ммоль) и K₂CO₃ (7,9 г, 57,3 ммоль) в DMF (25 мл). Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч, гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали истиранием в порошок в EtOAc.

t_R: 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 295,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 128. 2-(2-Амино-4-метоксикиримидин-5-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имида́зол-4-он

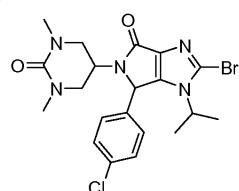


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 128.1 и промежуточного соединения U. После экстракции остаток очищали препаративной ВЭЖХ для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,80 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 525,4/527,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 128.1. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имида́зол-4-он

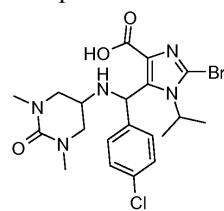


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения E, но с использованием продукта со стадии 128.2. Реакционную смесь разбавляли толуолом и экстрагировали H₂O и промывали рассолом. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток истирали в порошок в простом дизопропиловом эфире/EtOAc 10:1 для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,91 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 480/482,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 128.2. 2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиридин-5-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имида́зол-4-карбоновая кислота

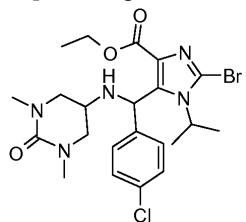


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 128.3.

t_R: 0,79 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 498,2/500,3/502,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 128.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиrimидин-5-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

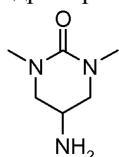


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения В и продукта со стадии 128.4. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/ EtOAc / Et_3N , 100:0:1 \rightarrow 0:100:1) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,11 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 526,3/528,3/530,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

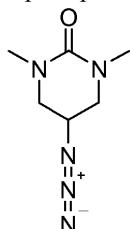
Стадия 128.4. 5-Амино-1,3-диметилтетрагидропиrimидин-2-он



Смесь соединений, полученных на стадии 128.5 (2,5 г, 11,1 ммоль) и Pd/C 10% (500 мг) в EtOH (70 мл) перемешивали в течение 13,5 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через подушку целината, промывали THF и MeOH и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и экстрагировали холодной 1н HCl . Водную фазу подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Полученную водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 /изопропанолом 3:1. Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали.

ESI-MS: 144,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (MS 1).

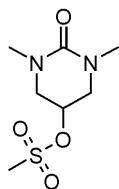
Стадия 128.5. 5-Азидо-1,3-диметилтетрагидропиrimидин-2-он



К раствору продукта со стадии 128.6 (3,2 г, 14,3 ммоль) в DMF (75 мл) при комнатной температуре добавляли азид натрия (1,9 г, 28,7 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 13 ч. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 /изопропанолом 3:1 и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали.

ESI-MS: 170,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (MS 1).

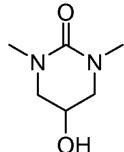
Стадия 128.6. Сложный 1,3-диметил-2-оксогексагидропиrimидин-5-иловый эфир метансульфоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 128.7. Реакционную смесь разбавляли H_2O и насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 /изопропанолом 3:1. Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали.

ESI-MS: 223,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (MS 1).

Стадия 128.7. 5-Гидрокси-1,3-диметилтетрагидропиrimидин-2-он

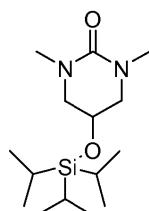


К раствору продукта со стадии 128.8 (9,1 г, 28 ммоль) в EtOH (70 мл) добавляли 1 М HCl; (140 мл, 140 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч при 70°C. Смесь концентрировали и pH полученной водной фазы доводили до 5 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой насыщали NaCl и экстрагировали CH₂Cl₂/изопропанолом 3:1. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 0,33 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 145,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 128.8. 1,3-Диметил-5-триизопропилокситетрагидропиrimидин-2-он

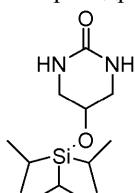


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 100.5, но с использованием продукта со стадии 128.9. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали толуолом. Водный слой промывали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток использовали без дополнительной очистки.

*t*_R: 1,33 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 301,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

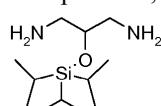
Стадия 128.9. 5-Триизопропилокситетрагидропиrimидин-2-он



К раствору продукта, полученного на стадии 128.10 (27,8 г, 113 ммоль), в MeOH (450 мл) добавляли S,S-диметилкарбонодитиоат (17,7 мл, 169 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0→5:1) для получения указанного в заголовке соединения.

ESI-MS: 273,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2-поточная инжекция).

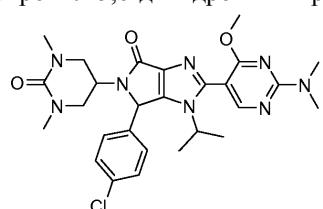
Стадия 128.10. 2-Триизопропилоксиланилоксипропан-1,3-диамин



К раствору 1,3-диаминопропан-2-ола (19,4 г, 215 ммоль) в CH₂Cl₂ (250 мл) при 0°C добавляли TIPS-Cl (50,2 мл, 237 ммоль) и Et₃N (90 мл, 646 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь разбавляли CH₂Cl₂. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

ESI-MS: 247,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2-поточная инжекция).

Пример 129. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-5-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имиазол-4-он

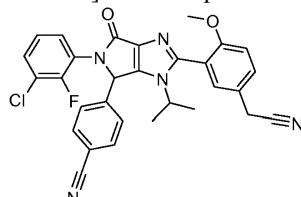


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 128.1 и промежуточного соединения W. После экстракции остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Остаток истирали в порошок в простом дизопропиловом эфире для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,00 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 553,4/555,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 130. 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(5-цианометил-2-метоксифенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил

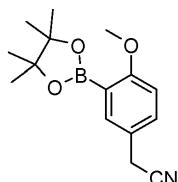


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 130.1 и промежуточного соединения АВ. Реакцию выполняли при 80°C. После экстракции остаток очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 80:20→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 540,4/542,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

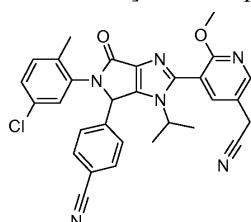
Стадия 130.1. [4-Метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения S, но с использованием (3-бром-4-метоксифенил)ацетонитрила. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали рассолом, затем промывали H_2O . Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 95:5→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,03 мин (ЖХ-МС 2).

Пример 131. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(5-цианометил-2-метоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил

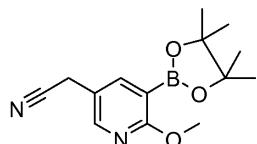


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Н и продукта со стадии 131.1. Реакционную смесь растворяли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→0:100).

t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,4/539,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 131.1. [6-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]ацетонитрил



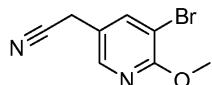
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения S, но с использованием продукта со стадии 131.2. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали рассолом, затем промывали H_2O . Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 70:30→0:100) для

получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 275,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

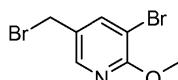
Стадия 131.2. (5-Бром-6-метоксипиридин-3-ил)ацетонитрил



К суспензии продукта со стадии 131.3 (3,9 г, 14,0 ммоль) в H₂O добавляли NaCN (750 мг, 15,3 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Добавляли CH₂Cl₂ и насыщенный водный раствор NaHCO₃ и фазы разделяли. Органический слой промывали H₂O и рассолом, сушати (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→0:100).

t_R : 0,88 мин (ЖХ-МС 2).

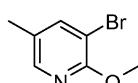
Стадия 131.3. 3-Бром-5-бромметил-2-метоксипиридин



К раствору продукта со стадии 131.4 (3,0 г, 14,7 ммоль), добавляли NBS (3,1 г, 17,6 ммоль) и AIBN (121 мг, 0,7 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Добавляли H₂O и CH₂Cl₂ и фазы разделяли. Органический слой сушати (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 95:5→0:100).

t_R : 1,10 мин (ЖХ-МС 2).

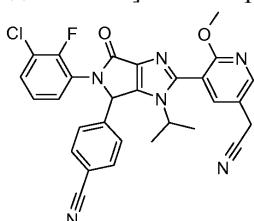
Стадия 131.4. 3-Бром-2-метокси-5-метилпиридин



К раствору 3-бром-2-хлор-5-метилпиридина (5 г, 24,2 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли раствор 5,4 М метоксида натрия в MeOH (25 мл, 135 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 32 ч. Полученную суспензию фильтровали и маточный раствор концентрировали. Добавляли Et₂O и H₂O и фазы разделяли. Органический слой промывали H₂O и рассолом, сушати (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc: 90:10→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,03 мин (ЖХ-МС 2).

Пример 132. 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(5-цианометил-2-метоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил

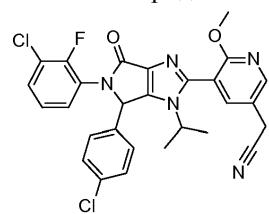


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АВ и продукта со стадии 131.1. Реакционную смесь растворяли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушати (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→0:100).

t_R : 1,03 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,3/543,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 133. {5-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил}ацетонитрил



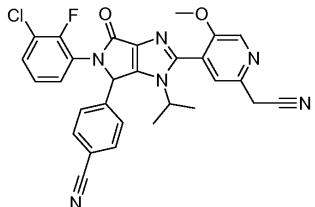
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения G и продукта со стадии 131.1. Реакционную смесь

растворяли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушими (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→0:100).

t_R: 1,17 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 550,3/552,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 134. 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2-цианометил-5-метоксиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил

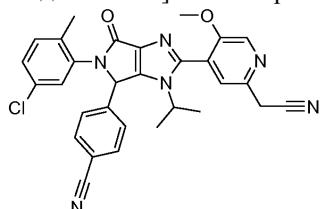


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АВ и продукта со стадии 93.4. Реакционную смесь выливали в рассол и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушими (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc/MeOH, 10:88:2→0:98:2).

t_R: 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,4/543,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 135. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2-цианометил-5-метоксиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил

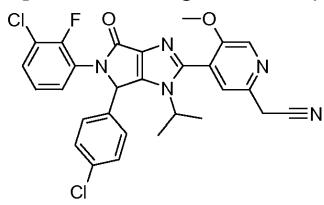


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Н и продукта со стадии 93.4. Реакционную смесь выливали в рассол и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушими (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc/MeOH, 10:88:2→0:98:2).

t_R: 1,00 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,4/539,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 136. {4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-5-метоксиридин-2-ил}ацетонитрил

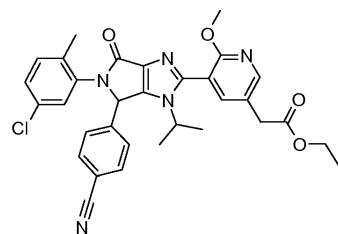


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения G и продукта со стадии 93.4. Реакционную смесь выливали в рассол и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушими (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc/MeOH, 10:88:2→0:98:2).

t_R: 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 550,2/552,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 137. Сложный этиловый эфир {5-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метоксиридин-3-ил)уксусной кислоты

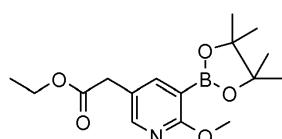


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения H и продукта со стадии 137.1. Реакцию выполняли при 80°C. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 1:4).

t_R: 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 584,3/586,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 137.1. Сложный этиловый эфир [6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты

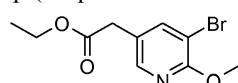


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения S, но с использованием продукта со стадии 137.2 и PdCl₂(PPh₃) ферроцен-CH₂Cl₂. Реакцию выполняли при 90°C. После экстракции остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,11 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 322,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 137.2. Сложный этиловый эфир (5-бром-6-метоксиридин-3-ил)уксусной кислоты

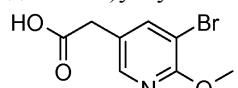


К раствору продукта со стадии 137.3 (400 мг, 1,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,8 мл) добавляли EtOH (285 л, 4,8 ммоль) DCC (18 мг, 0,09 ммоль) и DMAP (одна лопатка) и смесь перемешивали при комнатной температуре 15 ч. Добавляли H₂O и EtOAc и фазы разделяли. Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 85: 15→0:100).

t_R: 1,05 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 274,1/276,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 137.3. (5-Бром-6-метоксиридин-3-ил)уксусная кислота

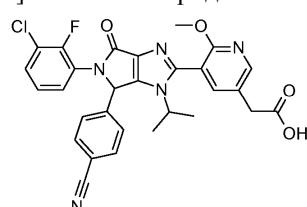


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 126.3, но с использованием продукта со стадии 131.2. После доведения pH до 3 1 M HCl, добавляли CH₂Cl₂ и фазы разделяли. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,75 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 243,9/245,9 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 138. {5-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиридин-3-ил}уксусная кислота

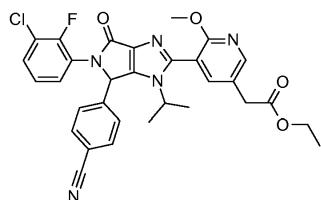


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 140, но с использованием продукта из примера 138.1.

t_R: 0,96 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 560,4/562,5 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 138.1. Сложный этиловый эфир {5-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиридин-3-ил}уксусной кислоты

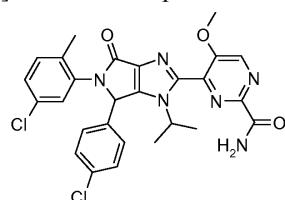


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АВ и продукта со стадии 137.1. Реакцию выполняли при 70°C. Реакционную смесь выливали в рассол и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→0:100).

t_R: 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 588, 4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 139. Амид 4-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-5-метоксиридин-2-карбоновой кислоты

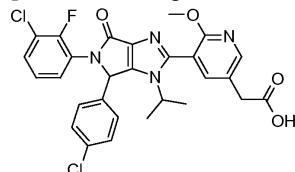


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 94.1, но с использованием продукта из примера 170. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-90% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,04 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 551,3/553,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 140. {5-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиридин-3-ил}уксусная кислота

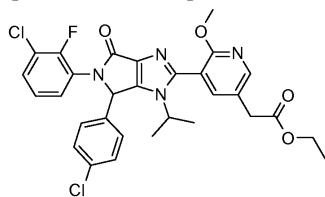


К раствору продукта со стадии 140.1 (119 мг, 0,2 ммоль) в THF/MeOH (0,8 мл, 1:1) добавляли LiOH (394 мкл, 0,8 ммоль, 2 М) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в 1 М раствор лимонной кислоты, добавляли H₂O и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,09 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 569, 3/571, 3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 140.1. Сложный этиловый эфир {5-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиридин-3-ил}уксусной кислоты

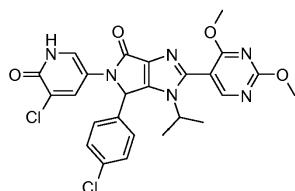


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 137.1 и промежуточного соединения G. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 4:1).

t_R: 1,26 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 597,3/599,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 141. {5-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиридин-3-ил}уксусная кислота



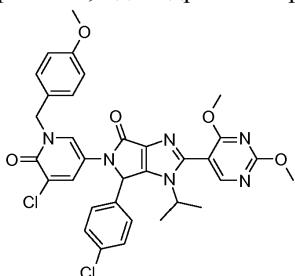
Раствор продукта со стадии 141.1 (115 мг, 0,17 ммоль) в TFA (1 мл) перемешивали в микроволновой печи при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли CH₂Cl₂ и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) затем истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,88 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,3/543,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,21 (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5).

Стадия 141.1. 5-[5-Хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



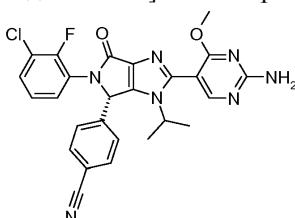
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 127.2 и 2,4-диметоксиридин-5-илбороновой кислоты. После экстракции остаток очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). Остаток затем очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 25-70% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH₃CN).

t_R: 1,08 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 661,5/663,5 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,10 (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5).

Пример 142. 4-[(S)-2-(2-Амино-4-метоксиридин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 53.

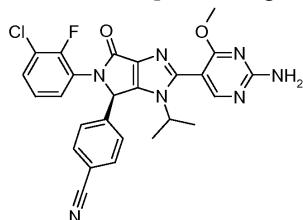
t_R: 12,90 мин (Колонка: Chiralpak AD-H, Поток 2,0 мл/мин. гептан/EtOH 1:1. Детектирование: УФ 210 нМ).

t_R: 0,92 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 518,4/520,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,10 (с, 1H), 4,83 (д, 2H), 7,52-7,44 (м, 4H), 7,19 (м, 1H), 7,08 (с, 2H), 6,60 (с, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,33 (д, 3H), 0,49 (д, 3H).

Пример 143. 4-[(R)-2-(2-Амино-4-метоксириимидин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта промежуточной хиральной ВЭЖХ по примеру 53.

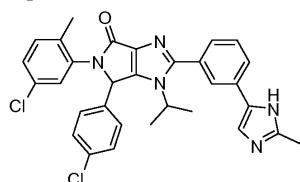
t_R : 8,92 мин (Колонка: Chiralpak AD-H, Поток 2,0 мл/мин. гептан/EtOH 1:1. Детектирование: УФ 210 нМ).

t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 518,4/520,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,10 (с, 1H), 4,83 (д, 2H), 7,52-7,44 (м, 4H), 7,19 (м, 1H), 7,08 (с, 2H), 6,60 (с, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,33 (д, 3H), 0,49 (д, 3H).

Пример 144. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-[3-(2-метил-3Н-имидазол-4-ил)фенил]-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

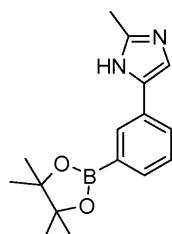


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 144.1 и промежуточного соединения Е. Остаток очищали промежуточной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30x100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 5-100% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH₃CN). Остаток истирали в порошок в простом длизопропиловом эфире для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,02 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 556,3/558,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 144.1. 2-Метил-5-[3-(4,4,5,5-тетраметил[1.3.2]диоксаборолан-2-ил)фенил-1Н-имидазол



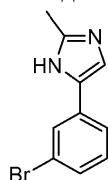
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения S, но с использованием продукта со стадии 144.2. Реакцию выполняли при 115°C. Реакционную смесь растворяли в толуоле, фильтровали через целин и маточный раствор концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (50% чистота).

t_R : 0,76 мин

(ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 285,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 144.2. 5-(3-Бромфенил)-2-метил-1Н-имидазол



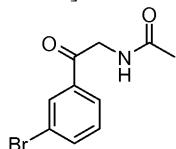
К раствору продукта со стадии 144.3 (2,3 г, 8,7 ммоль) в ксиоле (45 мл) добавляли ацетат аммония (3,4 г, 463,6 ммоль) и смесь перемешивали при 140°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептаны/EtOAc, 100:0→0:100) для получения указанного в

заголовке соединения.

t_R : 0,61 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 234,9/237,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 144.3. N-[2-(3-Бромфенил)-2-оксоэтил]ацетамид

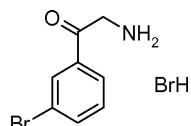


К раствору продукта со стадии 144,4 (4 г, 13,6 ммоль), AcOH (8 54 мкл, 14,9 ммоль) и НАТУ (6,2 г, 16,3 ммоль) в DMF (45 мл) добавляли DIEA (9,5 мл, 54,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O и рассолом. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептаны/EtOAc, 30:70→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,73 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 256,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 144.4. 2-Амино-1-(3-бромфенил)этанонгидробромид



К раствору HBr (18,2 мл, 161 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли продукт со стадии 144,5 (22,5 г, 53,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали и охлаждали до 0°C. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество сушили для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,49 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 213,9/216,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 144.5. 1-[2-(3-Бромфенил)-2-оксоэтил]-3,5,7-триаза-1-азониатрицикло[3.3.1.1*3.7*]декангидробромид

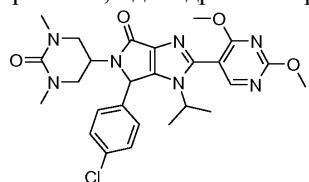


К раствору гексаметилентетрамина (8,2 г, 58,4 ммоль) в CHCl₃ (150 мл) добавляли 2,3'-дибромацетофенон (15,2 г, 53 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли TNME и полученное твердое вещество фильтровали, сушили в высоком вакууме для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,55 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 337,1/339,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 145. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-5-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

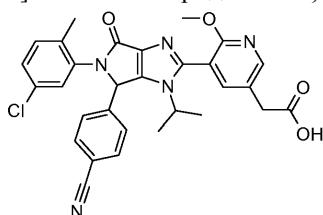


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 128.1 и 2,4-диметоксиpirимидин-5-илбороновой кислоты. После экстракции остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Остаток лиофилизировали в диоксане для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,91 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 540,4/542,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 146. {5-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиридин-3-ил}уксусная кислота

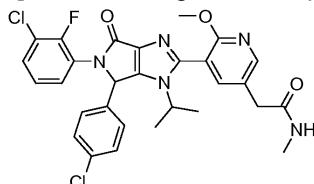


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 140, но с использованием продукта из примера 137. Продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 556,3/558,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 147. 2-{5-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиридин-3-ил}-N-метилацетамид

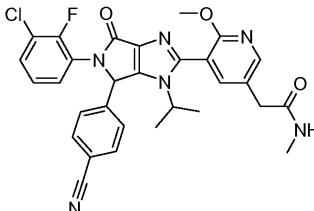


К суспензии продукта со стадии 140 (105 мг, 0,18 ммоль), EDC (44 мг, 0,23 ммоль) и НОВТ (21 мг, 0,14 ммоль) в DMF (1,8 мл) добавляли Et₃N (89 мкл, 0,64 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре 5 мин. Добавляли метиламин гидрохлорид (18 мг, 0,27 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре 20 ч. Реакционную смесь выливали в 1 М водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4→95:5) для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 582,4/584,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 148. 2-{5-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиридин-3-ил}-N-метилацетамид

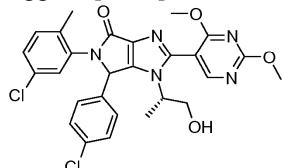


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 147, но с использованием продукта из примера 138.

*t*_R: 0,94 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 573,3/575,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 149. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксирипимидин-5-ил)-1-((S)-2-гидрокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



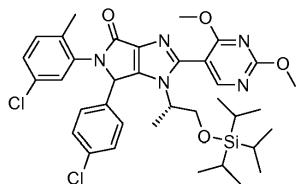
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.2, но с использованием продукта со стадии 149.1. Остаток очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0→95:5).

*t*_R: 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 554,3/556,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

*R*_f: 0,24 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

Стадия 149.1. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксициримидин-5-ил)-1-((S)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

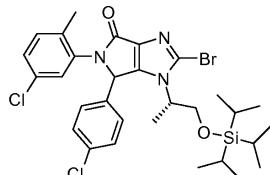


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 149.2 и 2,4-диметоксициримидин-5-илбороновой кислоты. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 60:40→0:100).

t_R : 1,59 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 710,5/712,5 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 149.2. 2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



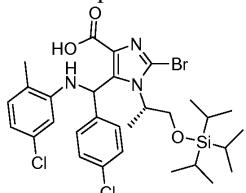
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 149.3. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 2:1). Остаток затем истирали в порошок в простом дихлорометиловом эфире, фильтровали и концентрировали.

t_R : 1,65 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 650,3/652,3/654,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,25 (гептан/EtOAc, 2:1).

Стадия 149.3. 2-Бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-((S)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

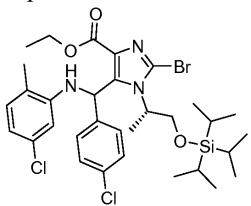


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 149.4. Продукт очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

t_R : 1,66 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 668,3/670,4/672,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 149.4. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-((S)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты



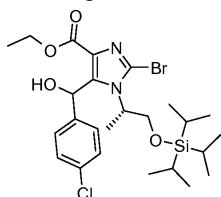
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.3, но с использованием продукта со стадии 149,5 и 5-хлор-2-метиланилина.

t_R : 1,81 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 696,4/698,4/700,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,33 (гептан/EtOAc, 4:1).

Стадия 149.5. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил-1-((S)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



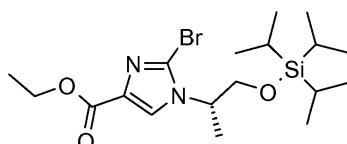
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием продукта со стадии 149.6 и 4-хлорбензальдегида. Реакцию гасили 1 М водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 4:1).

t_R : 1,65 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 573,3/575,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,18 (гептан/ EtOAc , 3:1).

Стадия 149.6. Сложный этиловый эфир 2-бром-1-((S)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



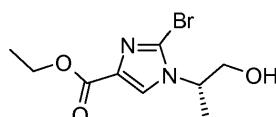
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.7, но с использованием продукта со стадии 149.7. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 5:1→3:1).

t_R : 1,49 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 433,3/435,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,17 (гептан/ EtOAc , 3:1).

Стадия 149.7. Сложный этиловый эфир 2-бром-1-((S)-2-гидрокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



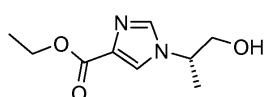
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения А, но с использованием продукта со стадии 149.8. Реакцию выполняли при комнатной температуре в течение 4 дней. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/ EtOAc/MeOH , 1:5:0→0:98:2). Остаток истирали в порошок в TBME, затем очищали фланш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 1:5).

t_R : 0,61 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 277,1/279,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,27 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Стадия 149.8. Сложный этиловый эфир 1-((S)-2-гидрокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

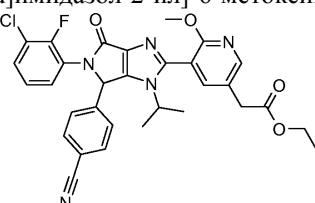


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.9, но с использованием L-аланинола.

t_R : 0,48 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 199,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 150. Сложный этиловый эфир {5-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метоксиридин-3-ил}уксусной кислоты



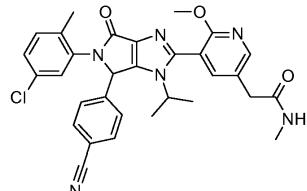
К раствору промежуточного соединения AB (80 мг, 0,17 ммоль) и продукта со стадии 137.1 (82 мг, 0,25 ммоль) в DME (1,7 мл) добавляли K₃PO₄ (71 мг, 0,33 ммоль), Pd(OAc)₂ (3 мг, 0,01 ммоль) и S-Phos (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) (10 мг, 0,02 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры, выливали в EtOAc и экстрагировали рассолом. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc: 80:20→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 588,4/590,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,21 (CH₂Cl₂/EtOAc, 1:4).

Пример 151. 2-{5-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиридин-3-ил)-N-метилацетамид



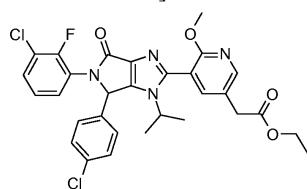
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 147, но с использованием продукта из примера 146 и метиламина гидрохлорида.

t_R: 0,97 мин

(ЖХ-МС 2); ESI-MS: 569,3/571,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,15 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

Пример 152. Сложный этиловый эфир {5-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиридин-3-ил}уксусной кислоты

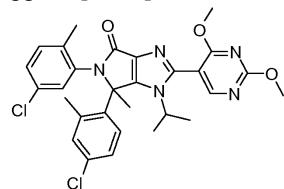


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения G и продукта со стадии 137.1. Реакцию выполняли при 80°C. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 1:4).

t_R: 1,26 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 597,3/599,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 153. 6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксирипимидин-5-ил)-1-изопропил-6-метил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

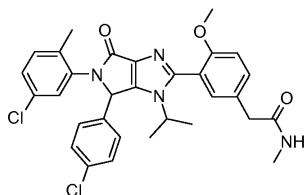


К раствору продукта из примера 76 (100 мг, 0,18 ммоль) в THF (2 мл) при -78°C добавляли KHMDS (217 мкл, 0,22 ммоль, 1 М в THF) и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли метилйодид (34 мкл, 0,54 ммоль) и смеси давали возможность согреться до комнатной температуры и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали 5% раствором лимонной кислоты. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, затем остаток лиофилизировали в диоксане.

t_R: 1,25 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 566,3/568,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 154. 2-{3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксифенил)-N-метилацетамид

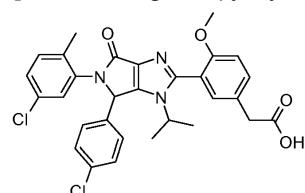


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, но с использованием продукта со стадии 154.1 и метиламина (2 М в THF). Реакцию выполняли при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-70% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 577,4/579,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 154.1. {3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксифенил}уксусная кислота

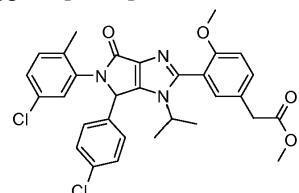


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 64.1, но с использованием продукта со стадии 154.2. Реакцию выполняли при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали 5% лимонной кислотой. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали.

t_R: 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 564,4/566,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 154.2. Сложный метиловый эфир {3-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксифенил}уксусной кислоты

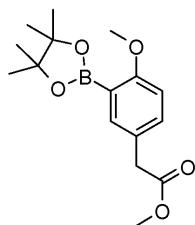


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения E и продукта со стадии 154.3.

t_R: 1,26 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 578,3/580,3 [M+H] (ЖХ-МС 2).

Стадия 154.3. Сложный метиловый эфир [4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]уксусной кислоты

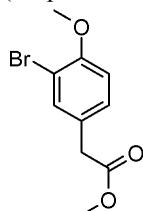


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения S, но с использованием продукта со стадии 154.4. Остаток очищали флюориметрией (гексан/EtOAc).

t_R: 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,47 (гексан/EtOAc, 2:1).

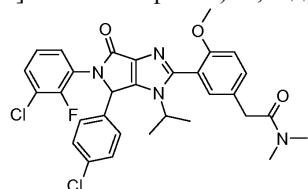
Стадия 154.3. Сложный метиловый эфир (3-бром-4-метоксифенил)уксусной кислоты



Раствор 3-бром-4-метоксифенилуксусной кислоты (7,5 г, 30,6 ммоль), MeOH (24 мл) и H₂SO₄ (0,8 мл) перемешивали при 75°C в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток выливали в H₂O и экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,99 мин (ЖХ-МС 2).

Пример 155. 2-{3-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-д]имиазол-2-ил]-4-метоксифенил)-N,N-диметилацетамид

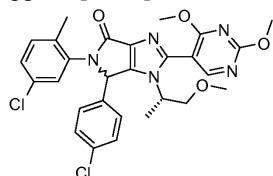


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, но с использованием продукта из примера 162 и диметиламина (2 М в THF). Реакцию выполняли при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-70% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 595,4/597,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 156. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-((S)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имиазол-4-он

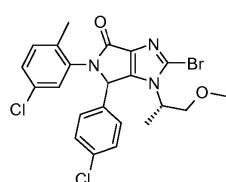


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 15.6.1. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→0:100).

t_R: 1,18 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 568,5/570,5 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 156.1. 2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имиазол-4-он

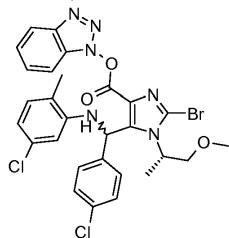


Раствор продукта со стадии 156.2 (850 мг, 1,3 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→60:40) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,19/1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 508,2/510,2/521,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 156.2. Сложный бензотриазол-1-иловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-((S)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

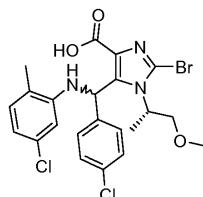


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Е, но с использованием продукта со стадии 156.3. Реакцию выполняли при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→60:40).

*t*_R: 1,45 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 643,3/645,1/647,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 156.3. 2-Бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-((S)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

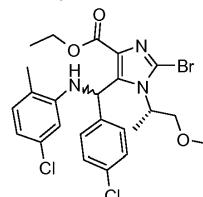


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, но с использованием продукта со стадии 156.4. Реакцию выполняли за EtOH при комнатной температуре в течение 20 ч. EtOH удаляли и при 0°C добавляли раствор лимонной кислоты, экстрагировали CH₂Cl₂, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали.

*t*_R: 1,25 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 526,1/528,1/530,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 156.4. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-((S)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

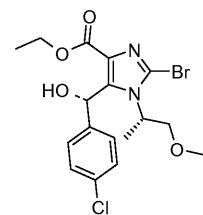


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е2, но с использованием продукта со стадии 156.5 и 5-хлор-2-метиланилина. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→70:30).

*t*_R: 1,44/1,47 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 554,2/556,3/558,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 156.5. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(S)-(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-((S)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

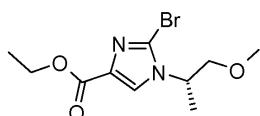


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием продукта со стадии 156.6. Реакцию гасили 1 М водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→60:40).

*t*_R: 1,11 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 431,2/433,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 156.6. Сложный этиловый эфир 2-бром-1-((S)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

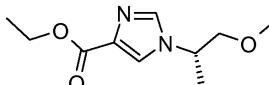


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения А, но с использованием продукта со стадии 156.7. Продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→1:1).

*t*_R: 0,76 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 291,2/293,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 156.7. Сложный этиловый эфир 1-((S)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

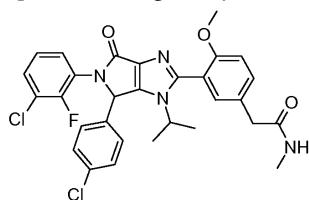


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.9, но с использованием (S)-1-метокси-2-пропиламина. Реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→0:100).

*t*_R: 0,59 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 213,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 157. 2-{3-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-д]имидазол-2-ил]-4-метоксифенил}-N-метилацетамид

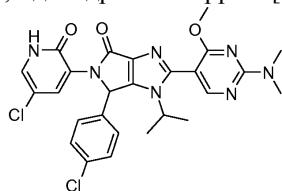


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, но с использованием продукта из примера 162 и метиламин (2 М в THF). Реакцию выполняли при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-70% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 1,11 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 581,3/583,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 158. 5-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-он



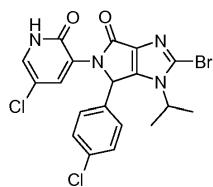
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 158.1 и промежуточного соединения W. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1→94:6). Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 554,2/556,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

*R*_f: 0,42 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Стадия 158.1. 2-Бром-5-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида́зол-4-он



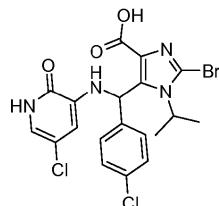
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Е, но с использованием продукта со стадии 158.2. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1→96:4). Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,95 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 481,1/483,1/485,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,33 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

Стадия 158.2. 2-Бром-5-[(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имида́зол-4-карбоновая кислота

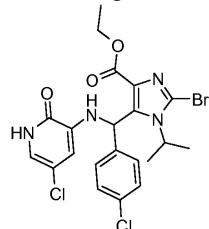


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, но с использованием продукта со стадии 158.3. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 499,1/501,1/503,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 158.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имида́зол-4-карбоновой кислоты



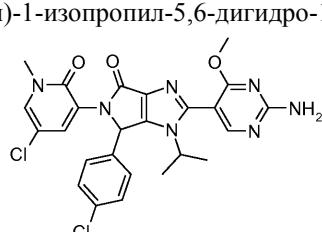
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е2, но с использованием промежуточного соединения В и 3-амино-5-хлор-пиридин-2-ола. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1→97:3).

t_R : 1,15-1,18 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 527,1/529,1/531,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,41 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

Пример 159. 2-(2-Амино-4-метоксирипимидин-5-ил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида́зол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 101.1 и промежуточного соединения U. Реакцию выполняли при 110°C в течение 30 мин. Продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,7:7,2). Остаток очищали preparative хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 20-60% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

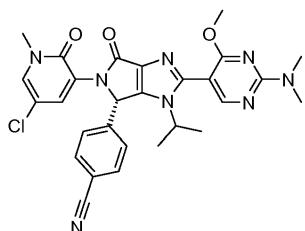
t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 540,2/542,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,10 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 92,7:7,5);

¹H-ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 8,08 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,06 (с, 2H), 6,68 (с, 1H), 4,10-4,04 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 1,31 (д, 3H), 0,50 (д, 3H).

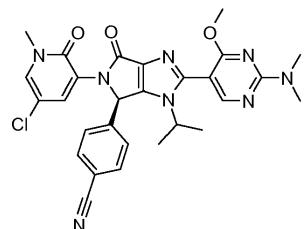
Пример 160. 4-[*(S*)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксикиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имиазол-4-ил]бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препартивной хиральной ВЭЖХ по примеру 100 (Колонка: Chiraldak iA, 20×250 мм. Поток 13 мл/мин. гексан/EtOH 50:50).

t_R : 29,2 мин (Колонка: Chiraldak iA, 4,6×250 мм. Поток 1 мл/мин. гексан/EtOH 50:50).

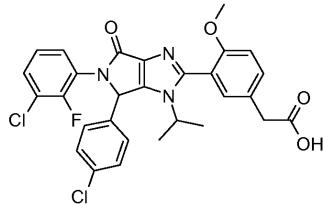
Пример 161. 4-[*(R*)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксикиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имиазол-4-ил]бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препартивной хиральной ВЭЖХ по примеру 100 (Колонка: Chiraldak iA, 20×250 мм. Поток 13 мл/мин. гексан/EtOH 50:50).

t_R : 6,4 мин (Колонка: Chiraldak iA, 4,6×250 мм. Поток 1 мл/мин. гексан/EtOH 50:50).

Пример 162. {3-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имиазол-2-ил]-4-метоксифенил}уксусная кислота

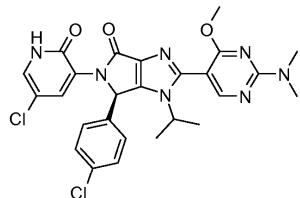


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 64.1, но с использованием продукта из примера 165. Реакцию выполняли при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали 5% лимонной кислотой. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали.

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 568,2/570,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

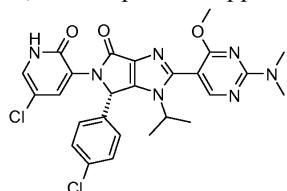
Пример 163. R-5-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта примера 158 препаративной хиальной ПЖХ. (Колонка: Chiralpak AS-H, 30×250 мм. Поток 80 мл/мин. scCO₂/MeOH 70:30).

t_R: 5,11 мин (Колонка: Chiralpak AS-H, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин. scCO₂ (сверхкритический диоксид углерода)/MeOH 70:30).

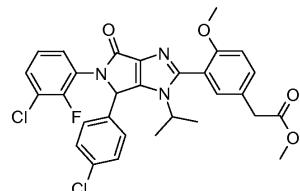
Пример 164. (S)-5-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиальной ВЭЖХ по примеру 158. (Колонка: Chiralpak AS-H, 30×250 мм. Поток 80 мл/мин. scCO₂/MeOH 70:30).

t_R: 1,69 мин (Колонка: Chiralpak AS-H, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин. scCO₂/MeOH 70:30).

Пример 165. Сложный метиловый эфир {3-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксифенил)уксусной кислоты

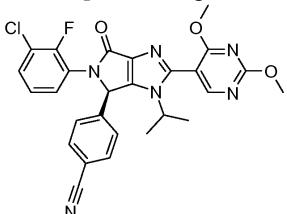


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения G и продукта со стадии 154.3.

t_R: 1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 582,3/584,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

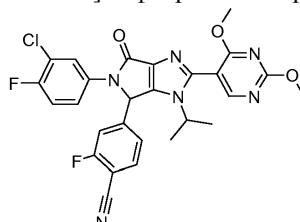
Пример 166. 4-[(R)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта примера 79. (Колонка: Chiralpak AD-H, 30×250 мм. Поток 100 мл/мин. scCO₂/EtOH 70:30).

t_R: 3,50 мин (Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин. scCO₂/EtOH 70:30).

Пример 167. 4-[5-(3-Хлор-4-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-2-фторбензонитрил

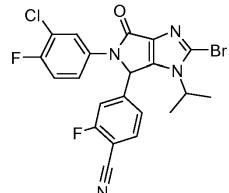


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 167.1 и 2,4-диметоксирипримидин-5-илбороновой кислоты. После очистки препаративной ВЭЖХ, остаток очищали препаративной ТСХ (EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,08 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 551,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 167.1. 4-[2-Бром-5-(3-хлор-4-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]-2-фторбензонитрил

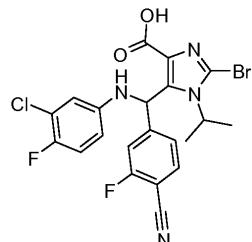


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 144.3, но с использованием продукта со стадии 167.2. Реакцию выполняли при 80°C в течение 5 ч. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептаны/EtOAc, 1:1→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,09 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 491,1/493,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 167.2. 2-Бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-циано-3-фторфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

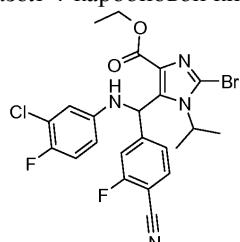


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, но с использованием продукта со стадии 167.3.

t_R : 1,09 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 509,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 167.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-циано-3-фторфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е2, но с использованием продукта со стадии 167.4 и 3-хлор-4-фторанилина. Смесь экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (тексан/EtOAc, 100:0→60:40).

t_R : 1,27 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,2/539,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 167.4. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-циано-3-фторфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты

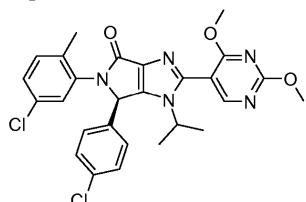


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием промежуточного соединения А и 4-циано-3-фторбензальдегида. Продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→0:100). Остаток затем истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

*t*_R: 1,03 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 410,1/412,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

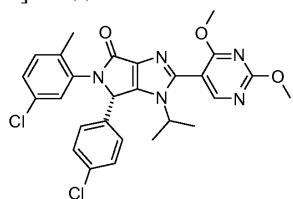
Пример 168. (R)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 27. (Колонка: Chiralpak OD-H, 30×250 мм. Поток 100 мл/мин. scCO₂/EtOH 65:35).

*t*_R: 2,39 мин (Колонка: Chiralpak OD-H, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин. scCO₂/EtOH 60:40).

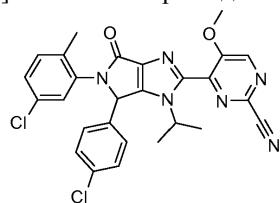
Пример 169. (S)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта примера 27. (Колонка: Chiralpak OD-H, 30×250 мм. Поток 100 мл/мин. scCO₂/EtOH 65:35).

*t*_R: 1,77 мин (Колонка: Chiralpak OD-H, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин. scCO₂/EtOH 60:40).

Пример 170. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-5-метоксипиримидин-2-карбонитрил

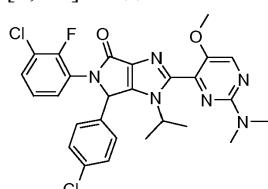


К раствору продукта со стадии 121.1 (115 мг, 0,2 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (73 мг, 0,06 ммоль) и Zn(CN)₂ (17 мг, 0,15 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток истирали в порошок в ацетонитриле и MeOH и фильтровали. Маточный раствор концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-90% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 533,2/535,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 171. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-5-метоксипиримидин-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



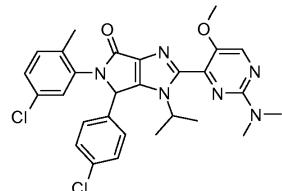
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии W1, но с использованием продукта со стадии 96.1. Реакцию выполняли при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали ПЖХ затем препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18,

30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 25–45% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,25 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 555,3/557,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 172. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-5-метоксикиримидин-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

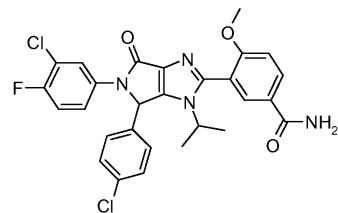


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 171, но с использованием продукта со стадии 121.1.

t_R : 1,28 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 551,3/553,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 173. 3-[5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензамид

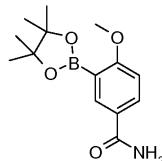


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 173.1 и промежуточного соединения Q. Продукт очищали ПЖХ (Колонка DEAP, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 23-28% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,08 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 553,3/555,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

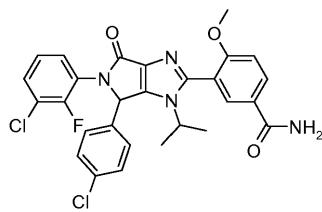
Стадия 173.1. 4-Метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксaborолан-2-ил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения U, но с использованием 3-бром-4-метоксибензамида. Реакцию выполняли при 100°C в течение 17 ч.

ESI-MS: 278,1 [M+H]⁺ (MS 1).

Пример 174. 3-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензамид

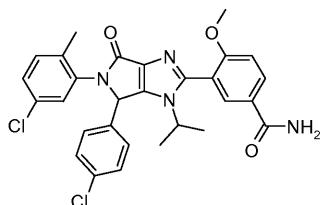


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 173.1 и промежуточного соединения G. Реакцию выполняли при 80°C в течение 3 ч. После водной обработки, продукт очищали ПЖХ (Колонка 2-ЕР, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 18-23% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 553,3/555,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 175. 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксибензамид

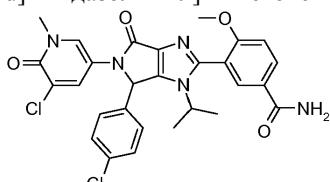


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 173.1 и промежуточного соединения Е. Реакцию выполняли при 80°C в течение 3 ч. После водной обработки, продукт очищали ПЖХ (Колонка 2-ЕР, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 18-23% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 553,3/555,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 176. 3-[5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксибензамид

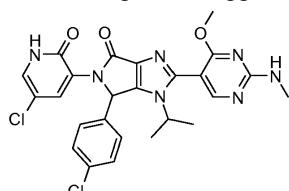


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 207, но с использованием продукта со стадии 173.1 и промежуточного соединения J. Реакцию выполняли при 110°C в течение 10 мин в условиях микроволнового облучения. Остаток очищали preparativной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 563,2/565,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 177. 5-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламинопиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 158.1 и промежуточного соединения Z. Остаток очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5), затем preparativной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 5-100% B за 20 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH_3CN).

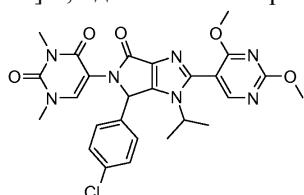
t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 540,3/542,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,13 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5);

¹H-ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 12,21 (с, 1H), 8,25-8,03 (м, 1H), 7,60-7,20 (м, 7H), 6,70 (с, 1H), 4,13-4,03 (м, 1H), 3,95-3,72 (м, 3H), 2,84 (с, 3H), 1,31 (д, 3H), 0,50 (д, 3H).

Пример 178. 5-[6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]-1,3-диметил-1Н-пиримидин-2,4-дион



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 178.1 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. Реакцию выполняли при 110°C в течение 30 мин. Продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). Остаток очищали preparativной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% B за 20 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH_3CN) для получения указанного в

заголовке соединения.

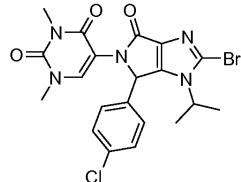
t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 552,3/554,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,17 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5);

¹Н-ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д. 8,48 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,35-7,20 (м, 2H), 6,10 (с, 1H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 1,29 (д, 3H), 0,51 (д, 3H).

Стадия 178.1. 5-[2-Бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-димиазол-5-ил]-1,3-диметил-1Н-пирамидин-2,4-дион

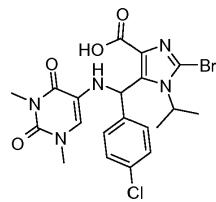


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера E, но с использованием продукта со стадии 178.2. После экстракции остаток истирали в порошок в EtOAc для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,92/0,95 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 492,2/494,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 178.2. 2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропирамидин-5-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

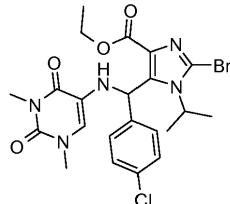


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 178.3. После экстракции остаток истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 510,2/512,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 178.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропирамидин-5-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты



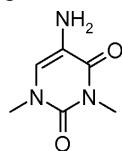
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения В и продукта со стадии 178.4. Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 18 ч. После экстракции остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 60:40).

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 538,2/540,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,22 (гексан/EtOAc, 4:6).

Стадия 178.4. 5-Амино-1,3-диметил-1Н-пирамидин-2,4-дион



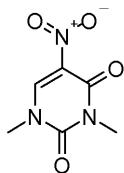
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 100.4, но с использованием продукта со стадии 178.5. Реакцию выполняли при комнатной температуре в течение 67,5 ч. Остаток очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 99:1:1→97:3:1).

t_R : 0,31 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 156,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,47 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

Стадия 178.5. 1,3-Диметил-5-нитро-1Н-пиrimидин-2,4-дион



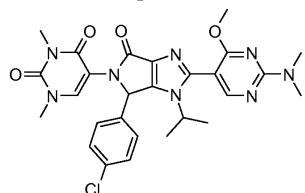
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 100.5, но с использованием 5-нитроурицила. Реакцию выполняли при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и истирали в порошок в CH_2Cl_2 . Полученную суспензию фильтровали, и твердое вещество очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 94:6).

t_{R} : 0,41 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 186,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,55 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

Пример 179. 5-[6-(4-Хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имиазол-5-ил]-1,3-диметил-1Н-пиrimидин-2,4-дион



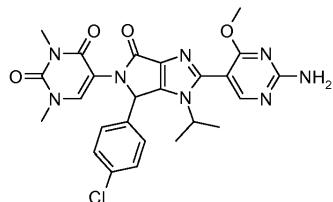
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 178.1 и промежуточного соединения W. Реакцию выполняли при 110°C в течение 30 мин. Продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-70% В за 20 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH_3CN) для получения указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,01 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 565,4/567,3 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,19 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 180. 5-[2-(2-Амино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имиазол-5-ил]-1,3-диметил-1Н-пиrimидин-2,4-дион



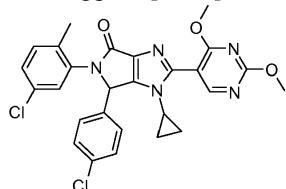
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 178.1 и промежуточного соединения U. Реакцию выполняли при 110°C в течение 30 мин. Продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 5-100% В за 20 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH_3CN), затем остаток истирали в порошок в Et_2O для получения указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 0,81 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,3/538,3 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Пример 181. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклогексил-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имиазол-4-он



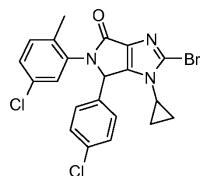
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 181.1. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 100:0→20:80).

t_{R} : 1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 536,4/538,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,52 (с, 1H), 7,41-7,21 (м, 6H), 6, 36 (с, 1H), 4,04 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,28 (м, 3H), 0,59 (м, 3H).

Стадия 181.1. 2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклогексил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-он

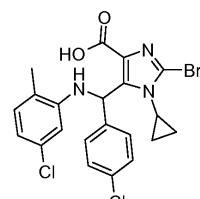


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Е, но с использованием продукта со стадии 181.2. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0-1:1).

t_R: 1,23 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 576,2/478,1/480,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 181.2. 2-Бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1циклогексил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

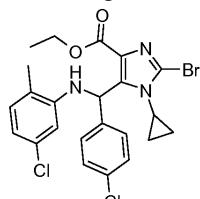


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 156.3, но с использованием продукта со стадии 181.3.

t_R: 1,27 при (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 494,2/496,2/498,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 181.3. Сложный этиловый эфир 2-брю-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1циклогексил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

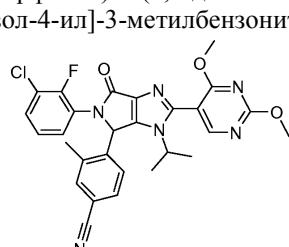


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии AN2 и 5-хлор-1-метиланилина. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃, промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→1:1).

t_R: 1,48 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 522,1/524,1/526,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 182. 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксикиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-д]имидазол-4-ил]-3-метилбензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 182.1 и 2,4-диметоксикиримидин-5-илбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-75% за 25 мин). Остаток очищали препаративной TCX (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1). Остаток

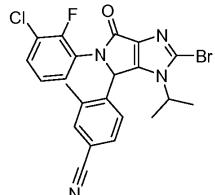
лиофилизировали в диоксане. Остаток истирали в порошок в простом диизопропиловом эфире для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 547,3/549,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,52 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

Стадия 182.1. 4-[2-Бром-5-(3-хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имиазол-4-ил]-3-метилбензонитрил



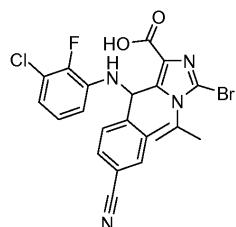
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 144.3, но с использованием продукта со стадии 182.2. Реакцию выполняли при 80°C в течение 3 ч. Остаток разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептаны/EtOAc, 1:1→10:90). Остаток лиофилизировали в диоксане для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,11 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 487,1/489,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,22 (гексан/EtOAc, 1:2).

Стадия 182.2. 2-Бром-5-[(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-циано-2-метил-фенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

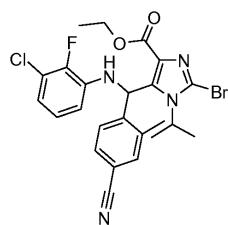


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 182.3.

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 505,0/507,2/509,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 182.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-циано-2-метил-фенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты

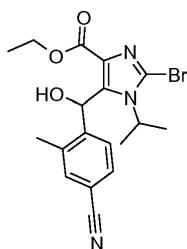


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 182.4. Полученную смесь экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 95:5→80:20).

t_R : 1,30 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 533,1/535,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2), R_f : 0,42 (гексан/EtOAc, 1:1).

Стадия 182.4. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-циано-2-метилфенил)гидроксиметил-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

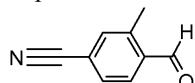


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения B, с использованием продукта со стадии 182.5. Полученное твердое вещество очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→60:40).

t_R : 1,01 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 406,1/408,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 182.5. 4-Формил-3-метилбензонитрил

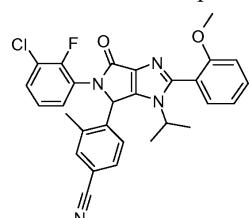


К раствору 4-бром-3-метилбензонитрила (20 г, 102 ммоль) в THF (500 мл) при -100°C медленно добавляли 1,6 М раствора н-Buli (н-бутиллития) в гексанах (70 мл, 112 ммоль). Затем добавляли DMF (11 мл, 143 ммоль) и смеси давали возможность согреться до -50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили рассолом. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали рассолом. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 80:20), остаток истирали в порошок в Et_2O /гексане 90:10 для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,86 мин (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,40 (гексан/EtOAc, 8:2).

Пример 183. 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-2-(2-метоксифенил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-3-метилбензонитрил

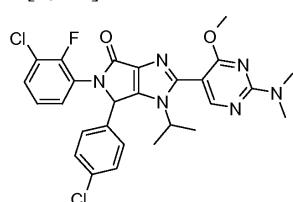


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 182.1 и 2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-75% за 25 мин).

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 515,3/516,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 184. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиимидазин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

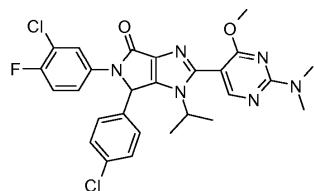


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения G и W. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-70% за 16 мин) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,26 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 555,3/557,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 185. 5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксириимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имиазол-4-он

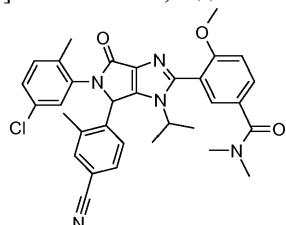


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Q и W. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-70% за 16 мин) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,25 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 555,3/557,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 186. 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-циано-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-д]имиазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

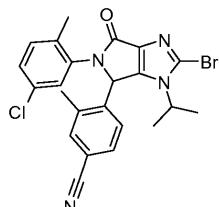


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 186.1 и промежуточного соединения M. Смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-75% за 25 мин) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,05 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 582,2/584,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 186.1. 4-[2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-д]имиазол-4-ил]-3-метилбензонитрил



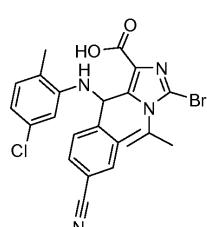
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 182.1, но с использованием продукта со стадии 186.2. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептаны/EtOAc, 7:3→3:7) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,10 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 483,1/485,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,69 (EtOAc).

Стадия 186.2. 2-Бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-циано-2-метилфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

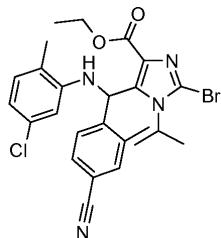


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 186.3.

t_R : 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 501,2/503,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 186.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-циано-2-метилфенил-метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

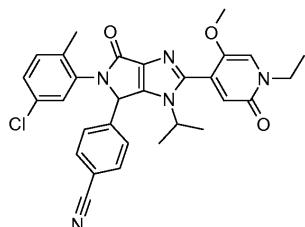


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 182.4. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Смесь экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 95:5→80:20) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,33 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 529,2/531,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 187. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(1-этил-5-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидаэол-4-ил]бензонитрил



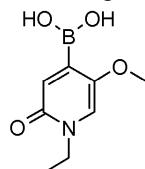
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения H и продукта со стадии 187.1. Реакцию выполняли при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь растворяли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,99 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 542,2/544,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2), R_f : 0,23 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1);

¹Н-ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) м.д. 7,88-7,74 (м, 3H), 7,58-7,41 (м, 3H), 7,28-7,03 (м, 2H), 6,69 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,19-4,05 (м, 1H), 4,00-3,86 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,97-1,83 (м, 3H), 1,36-1,21 (м, 6H), 0,60-0,40 (м, 3H).

Стадия 187.1. (1-Этил-5-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бороновая кислота

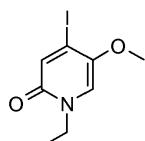


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения S, но с использованием продукта со стадии 187.2. Реакцию выполняли при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90:10) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,40 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 198,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 187.2. 1-Этил-4-йод-5-метокси-1Н-пиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 100.5, но с использованием продукта со стадии 187.3 и этилиодида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного

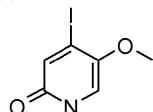
водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1→97:3) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,69 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 280,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f = 0,60 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

Стадия 187.3. 4-Йод-5-метокси-1Н-пиридин-2-он

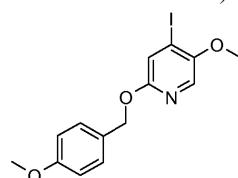


Раствор продукта со стадии 187.4 (440 мг, 1,2 ммоль) и TFA (457 мкл, 5,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Полученную суспензию фильтровали, и твердое вещество сушили для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,55 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 252,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 187.4. 4-Йод-5-метокси-2-(4-метоксибензилокси)пиридин



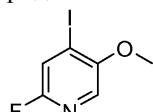
К раствору 4-метоксибензилового спирта (342 мг, 2,1 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли порциями NaN (108 мг, 2,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли продукт со стадии 187.5 (545 мг, 2,1 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 5 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 98:2→95:5) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,28 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 372,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,28 (гептан/ EtOAc , 9:1).

Стадия 187.5. 2-Фтор-4-йод-5-метоксипиридин

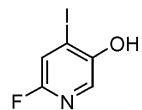


Раствор продукта со стадии 187.6 (730 мг, 3,0 ммоль), K_2CO_3 (1,3 г, 9,2 ммоль) и метилйодида (573 мкл, 9,2 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 97,5:2,5→95:5) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,32 (гептан/ EtOAc , 9:1).

Стадия 187.6. 6-Фтор-4-йод-пиридин-3-ол

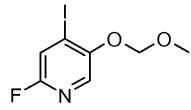


Раствор продукта со стадии 187.7 (886 мг, 3,1 ммоль) и HCl 6 M (3,1 мл, 18,8 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

t_R : 0,75 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 240,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 187.7. 2-Фтор-4-йод-5-метоксиметоксипиридин



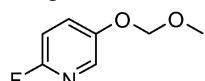
К раствору продукта со стадии 187.8 (1 г, 6,4 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C по каплям добавляли 1,7 М трет-бутиллитий в гексанах (7,5 мл, 12,7 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли йод (4,2 г, 9,5 ммоль) в THF (10 мл). Смеси давали возможность согреться и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили H₂O и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→95:5) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,97 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 284,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,31 (гептан/EtOAc, 9:1).

Стадия 187.8. 2-Фтор-5-метоксиметоксициридин



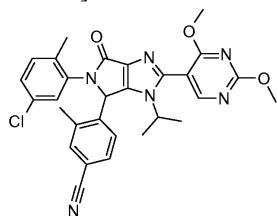
К раствору 5-фтор-2-гидроксициридина (4,9 г, 43,2 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C добавляли порциями NaH (2,3 г, 52,2 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. По каплям добавляли простой хлорметилметиловый эфир (3,6 мл, 47,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 97,5:2,5→92,5:7,5) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,71 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 158,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,33 (гептан/EtOAc, 9:1).

Пример 188. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксициримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]-3-метилбензонитрил

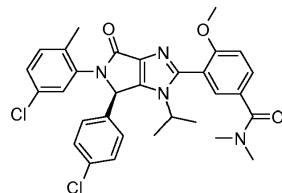


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 186.1 и 2,4-диметоксициримидин-5-илбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали препаративной ТСХ (EtOAc), затем препаративной ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-75% за 13 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,09 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 543,4/545,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2), R_f: 0,24 (EtOAc).

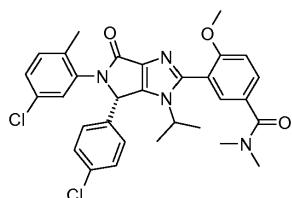
Пример 189. 3-[(R)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 23. (Колонка: AD-H, 20×200 мм. Поток 7 мл/мин. н-гептан/EtOH 50:50).

t_R: 9,1 мин (Колонка: AD-H, 4,6×250 мм. Поток 1 мл/мин. н-гептан/EtOH 50:50).

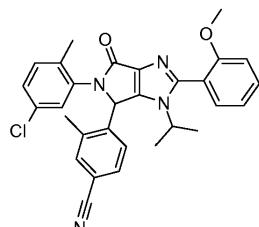
Пример 190. 3-[(S)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препартивной хиральной ВЭЖХ по примеру 23. (Колонка: AD-H, 20×200 мм. Поток 7 мл/мин. n-гептан/EtOH 50:50).

t_R : 4,3 мин (Колонка: AD-H, 4,6×250 мм. Поток 1 мл/мин. г-гептан/EtOH 50:50).

Пример 191. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-3-изопропил-2-(2-метоксифенил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]-3-метилбензонитрил

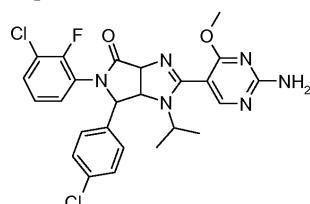


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 186.1 и 2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препартивной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-85%) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,13/1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 511,3/513,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2), R_f: 0,57 (EtOAc).

Пример 192. 2-(2-Амино-4-метоксипirimидин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

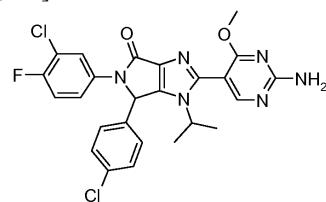


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточных соединений G и U. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали препартивной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 25-45% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 527,2/529,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 193. 2-(2-Амино-4-метоксипirimидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

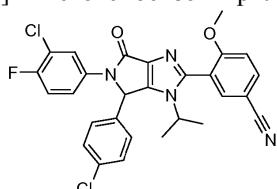


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточных соединений Q и U. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали препартивной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 25-45% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,10 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 527,2/529,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 194. 3-[5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксибензонитрил

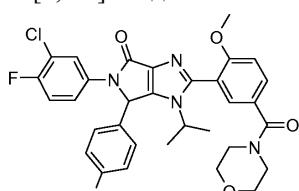


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Q и 5-циано-2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали ПЖХ (Колонка 2-EP, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 20-25% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,24 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 535,2/537,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 195. 5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-[2-метокси-5-(морфолин-4-карбонил)фенил]-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

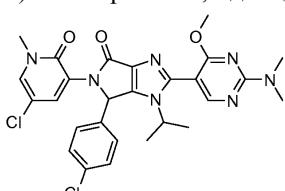


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточных соединений Q и O. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали ПЖХ (Колонка 2-EP, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 17-22% в течение 6 мин). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 50-70% B за 16 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH₃CN).

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 623,3/625,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 196. 5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксикиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения W и продукта со стадии 101.1. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-70% B за 20 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH₃CN). Остаток очищали ПЖХ (Колонка 2-EP, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 13-18% в течение 11 мин).

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

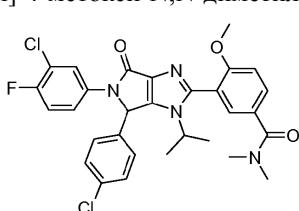
ESI-MS: 568,3/570,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,15

(CH₂Cl₂/MeOH, 95:5);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,19 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,30-7,20 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 4,13-4,03 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,16 (с, 6H), 1,31 (д, 3H), 0,50 (д, 3H).

Пример 197. 3-[5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид



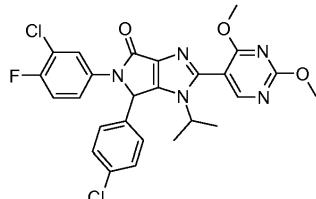
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29,

но с использованием промежуточных соединений Q и M. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-70% B за 16 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = CH₃CN).

t_R: 1,14 мин (ЖХ-МС 3);

ESI-MS: 581,3/583,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 3).

Пример 198. 5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксикиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаол-4-он

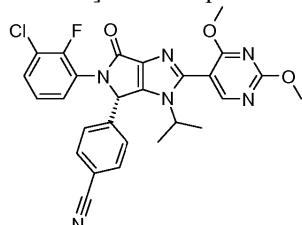


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Q и 2,4-диметоксикиримидин-5-илбороновой кислоты. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали ПЖХ (Колонка Diol, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 22% в течение 7 мин).

t_R: 1,22 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 542,2/544,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

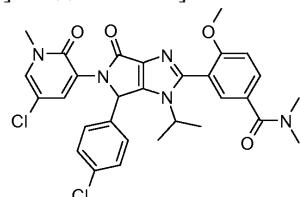
Пример 199. 4-[(S)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксикиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидаол-4-ил]бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта примера 79 (Колонка: Chiralpak AD-H, 30x250 мм, Поток 100 мл/мин, scCO₂/EtOH 70:30).

t_R: 4,73 мин (Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6x250 мм, Поток 3 мл/мин, scCO₂/EtOH 70:30).

Пример 200. 3-[5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидаол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид



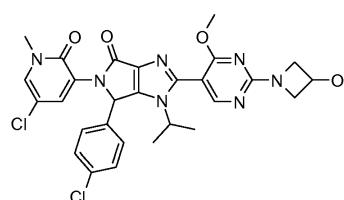
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 101.1 и промежуточного соединения M. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты промывали водой и рассолом и затем сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5). Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,99 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 594,3/596,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,15 (CH₂Cl₂/MeOH 92,5:7,5).

Пример 201. 5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-[2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-4-метоксикиримидин-5-ил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаол-4-он



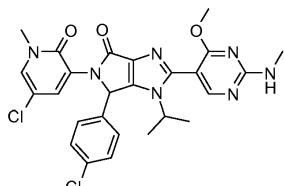
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 101.1 и промежуточного соединения АЕ. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты промывали водой и рассолом и затем сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5). Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 20-60% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 0,96 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 596,3/598,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,14 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 92,5:7,5).

Пример 202. 5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламинопиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^ззол-4-он



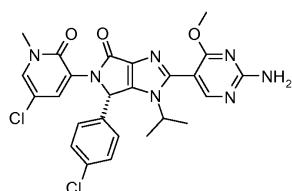
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 101.1 и промежуточного соединения Z. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты промывали водой и рассолом и затем сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5). Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 30-60% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,02 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 554,2/556,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,15 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 92,5:7,5).

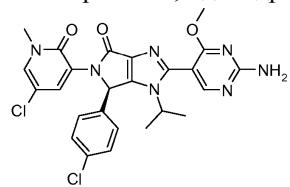
Пример 203. (S)-2-(2-Амино-4-метоксикиримидин-5-ил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^ззол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиальной ВЭЖХ по примеру 159. (Колонка: Chiralpak IA, 30×250 мм. Поток 140 мл/мин. scCO₂/(MeOH/DCM, 9:1 + 0,1% IPAm (изопропиламин)), 60:40).

t_{R} : 4,3 мин (Колонка: Chiralpak IA, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин. scCO₂/(MeOH/DCM, 9:1 + 1% IPAm), 65:35).

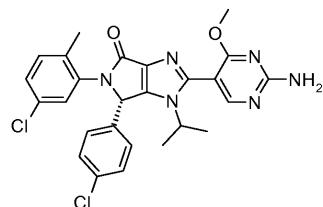
Пример 204. (R)-2-(2-Амино-4-метоксикиримидин-5-ил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^ззол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиальной ВЭЖХ по примеру 159. (Колонка: Chiralpak IA, 30×250 мм. Поток 140 мл/мин. scCO₂/(MeOH/DCM, 9:1 + 0,1% IPAm), 60:40).

t_{R} : 3,1 мин (Колонка: Chiralpak IA, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин, sc CO₂/(MeOH/DCM, 9:1 + 1% IPAm), 65:35).

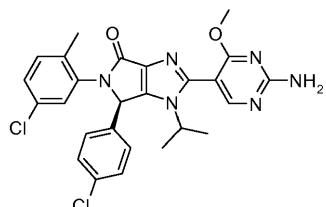
Пример 205. (S)-2-(2-Амино-4-метоксириимидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 37. (Колонка: Chiralpak IA, 30×250 мм. Поток 140 мл/мин. scCO₂/MeOH, 72:28).

t_R: 4,35 мин (Колонка: Chiralpak IA, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин. scCO₂/MeOH, 70:30).

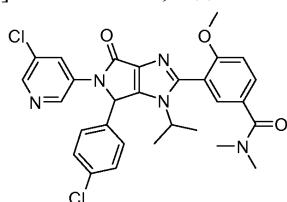
Пример 206. (R)-2-(2-Амино-4-метоксириимидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 37. (Колонка: Chiralpak IA, 30×250 мм. Поток 140 мл/мин. scCO₂/MeOH, 72:28).

t_R: 3,22 мин (Колонка: Chiralpak IA, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин. scCO₂/MeOH, 70:30).

Пример 207. 3-[6-(4-Хлорфенил)-5-(5-хлорпиридин-3-ил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

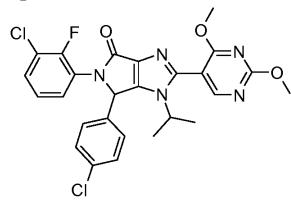


К раствору промежуточного соединения AF (75 мг, 0,16 ммоль) в DME/Bofla/EtOH (1 мл, 286 мкл, 143 мкл) добавляли промежуточное соединение M (72 мг, 0,32 ммоль) и Na₂CO₃ (52 мг, 0,49 ммоль). Смесь дегазировали 5 мин и затем добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 20 мин. Добавляли EtOAc и воду и фазы разделяли. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 35-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,05 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 564,2/566,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 208. 5-(3-Хлор-2-фторменил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксириимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

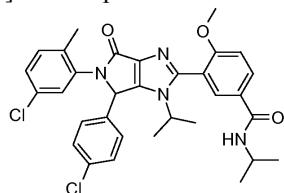


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения G и 2,4-диметоксириимидин-5-бороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/вода и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 30-70% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,17 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 542,2/544,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 209. 3-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-N-изопропил-4-метоксибензамид

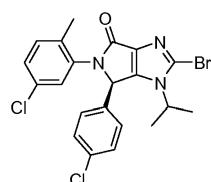


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 209.1 и промежуточного соединения М. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали разделением препаративной хиральной ПЖХ рацемического продукта примера 37. (Колонка: Diol, 30×250 мм. Поток 100 мл/мин. scCO₂/MeOH, градиент MeOH 23-28% за 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 591,1/593,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

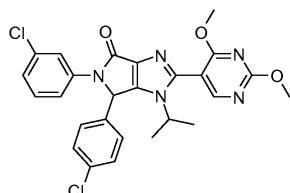
Стадия 209.1. (R)-2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной ПЖХ промежуточного соединения Е. (Колонка: Chiralcel OD-H, 30×250 мм. Поток 140 мл/мин. scCO₂/MeOH, 70:30).

t_R : 5,1 мин (Колонка: Chiralcel OD-H, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин. scCO₂/MeOH, 70:30).

Пример 210. 5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

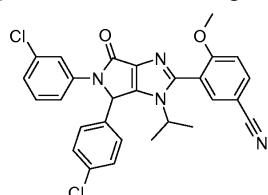


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 207, но с использованием промежуточного соединения AG и 2,4-диметоксипirimидин-5-бороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 35-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 524,2/526,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 211. 3-[5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксибензонитрил

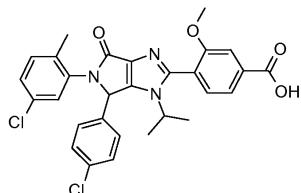


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 207, но с использованием промежуточного соединения AG и 5-циано-2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/вода и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 35-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,24 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 517,2/519,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 212. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-3-метоксибензойная кислота

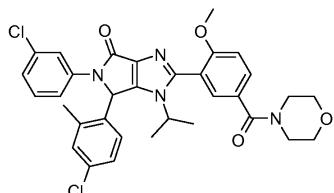


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения Е и 4-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-100% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 550,2/552,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 213. 6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(3-хлорфенил)-1-изопропил-2-[2-метокси-5-(морфолин-4-карбонил)фенил]-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

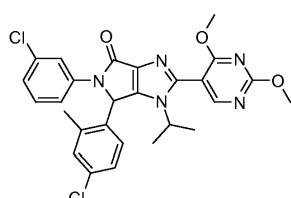


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 207, но с использованием промежуточного соединения О и продукта со стадии 214.1. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 35-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 619,3/621,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 214. 6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(3-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

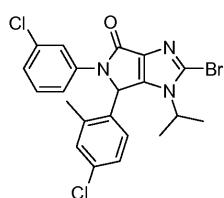


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 207, но с использованием продукта со стадии 214.1 и 2,4-диметоксиpirимидин-5-бороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 35-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,29 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 538,2/540,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 214.1. 2-Бром-6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(3-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



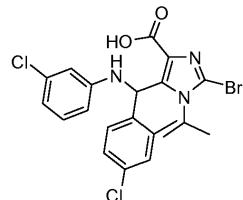
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 64,

но с использованием продукта со стадии 214.2. Реакцию гасили насыщенным NaHCO_3 , затем дважды экстрагировали EtOAc . Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 9:1) для получения указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,28 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 478,2/480,1/482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 214.2. 2-Бром-5-[(4-хлор-2-метилфенил)-(3-хлорфениламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

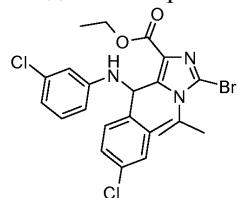


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 214.3. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc /воде и дважды экстрагировали EtOAc . Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,28 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 496,1/498,1/500,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 214.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлор-2-метилфенил)-(3-хлорфениламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

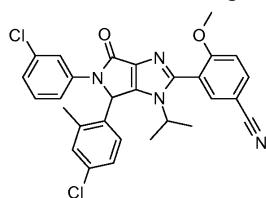


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, промежуточным соединением С и 3-хлоранилином. Реакционную смесь разбавляли в DCM/воде и фазы разделяли. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 9:1) для получения указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,47 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 524,0/526,0/528,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 215. 3-[6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(3-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-4-метоксибензонитрил

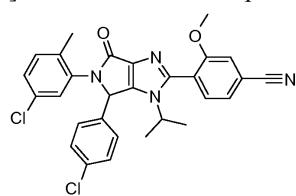


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 207, но с использованием продукта со стадии 214.1 и 5-циано-2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc /воде и дважды экстрагировали EtOAc . Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/acetone нитрил, градиент ацетонитрила 35-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,29 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 531,3/533,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 216. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-3-метоксибензонитрил



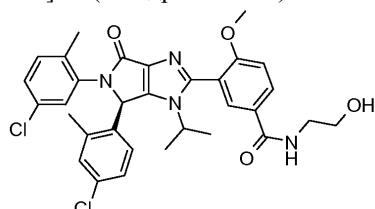
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1,

но с использованием промежуточных соединений Е и S. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-100% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,23 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 531,2/533,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 217. 3-[*(R*)-6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имиазол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензамид

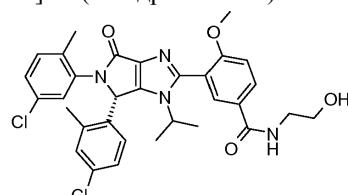


Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной хроматографией рацемического продукта примера 11. (Колонка: Chiralcel OD, 30×250 мм, гептан/EtOH, 85: 15 + 0,1% DEA).

t_R : 1,10/1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 607,3/609,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 218. 3-[*(S*)-6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имиазол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензамид

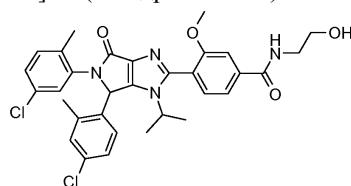


Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной хроматографией рацемического продукта примера 11. (Колонка: Chiralcel OD, 30×250 мм, гептан/EtOH, 85:15 + 0,1% DEA).

t_R : 1,10/1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 607,3/609,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

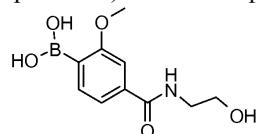
Пример 219. 4-[6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имиазол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-3-метоксибензамид



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения F и продукта со стадии 219.1. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали ПЖХ (Колонка: DEAP, 30×250 мм. Поток 100 мл/мин. scCO₂/MeOH, градиент MeOH 20-25% за 6 мин) t_R : 1,09/1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 607,4/609,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 219.1. (4-((2-Гидроксиэтил)карбамоил)-2-метоксифенил)бороновая кислота

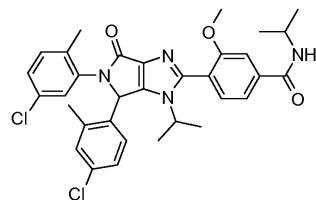


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения K, из 4-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и этианоламина. Растворитель удаляли и затем добавляли воду и EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли и сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток истирали в порошок в ацетонитриле для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,42 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 240,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 220. 4-[6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-N-изопропил-3-метоксибензамид

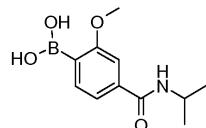


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения F и продукта со стадии 220.1. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-100% за 16 мин). Остаток очищали ПЖХ (Колонка: DEAP, 30×250 мм. Поток 100 мл/мин. scCO₂/MeOH, градиент MeOH: от 15 до 20% за 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,25 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 605,4/607,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 220.1. (4-(Изопропилкарбамоил)-2-метоксифенил)бороновая кислота

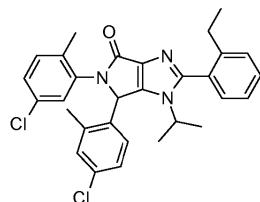


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения K, из 4-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и изопропиламина. Растворитель удаляли и затем добавляли воду и EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли и сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток истирали в порошок в ацетонитриле для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,63 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 238,5 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 221. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2-этил-фенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

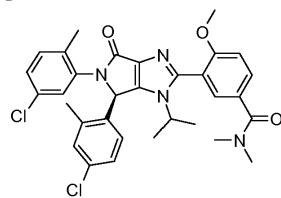


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения F и 2-этилфенилбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гексан/EtOAc, 95:5→1:1). Остаток очищали ПЖХ (Колонка: NH2 Reprosil 70, 30×250 мм. Поток 100 мл/мин. scCO₂/MeOH, градиент MeOH 15-20% за 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,42/1,47 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 518,2/520,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 222. 3-[(R)-6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

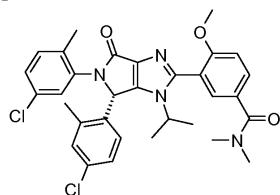


Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной хроматографией рацемического продукта примера 9. (Колонка: Chiralcel OD, 30×250 мм, гептан/EtOH, 65:35).

t_R : 1,17/1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 591,3/593,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 223. 3-[(S)-6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

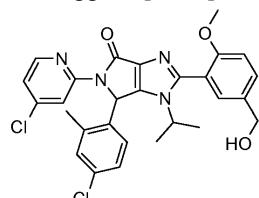


Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной хроматографией рацемического продукта примера 9. (Колонка: Chiralcel OD, 30×250 мм, гептан/EtOH, 65:35).

t_R : 1,17/1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 591,3/593,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 224. 6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

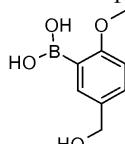


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения I и продукта со стадии 224.1. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-90% за 16 мин). Остаток очищали ПЖХ (Колонка: 2-EP, 30×250 мм. Поток 100 мл/мин. $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, градиент MeOH: от 20 до 25% за 6 мин). для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,25 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,2/539,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 224.1. (4-(Изопропилкарбамоил)-2-метоксифенил)бороновая кислота

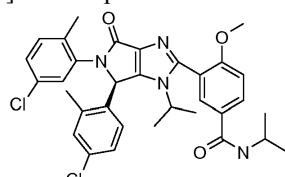


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 18, из 5-формил-2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и дважды экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,49 мин (ЖХ-МС2);

ESI-MS: 364,6 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 225. 3-[(R)-6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-N-изопропил-4-метоксибензамид

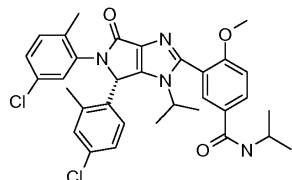


Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной хроматографией рацемического продукта примера 12. (Колонка: Chiralcel OD-H, 30×250 мм. Поток 80 мл/мин, $\text{scCO}_2/\text{EtOH}/2\text{-пропиламин}, 75:25:0,25$).

t_R : 8,06 мин (Колонка: Chiralpak IA, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин, $\text{scCO}_2/\text{EtOH}/2\text{-пропиламин}, 80:20:0,2$).

ESI-MS: 605,3,3/607,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 226. 3-[(S)-6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-N-изопропил-4-метоксибензамид

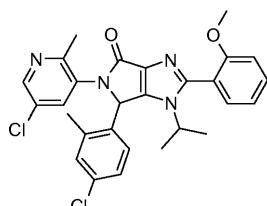


Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной хроматографией рацемического продукта примера 12. (Колонка: Chiralcel OD-H, 30×250 мм. Поток 80 мл/мин, scCO₂/EtOH/2-пропиламин, 75:25:0,25).

*t*_R: 4,67 мин (Колонка: Chiralpak IA, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин, scCO₂/EtOH/2-пропиламин, 80:20:0,2).

ESI-MS: 605,3,3/607,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 227. 6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

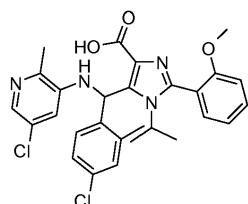


К раствору продукта со стадии 227.1 (100 мг, 0,18 ммоль) и НАТУ (106 мг, 0,28 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли DIPEA (66 мкл, 0,38 ммоль) и смесь перемешивали в условиях микроволнового облучения при 105°C в течение 30 мин. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 1,25 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 521,2/523,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 227.1. 5-[(4-Хлор-2-метилфенил)-(5-хлор-2-метилпиридин-3-иламино)метил]-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

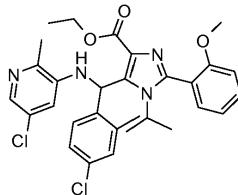


К раствору продукта со стадии 227.2 (220 мг, 0,39 ммоль) в диоксане/H₂O (3,7 мл, 4:1) добавляли LiOH·H₂O (25 мг, 0,60 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в 10% раствор лимонной кислоты и перемешивали в течение 10 мин. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc).

*t*_R: 1,16 мин (ЖХ-МС₂);

ESI-MS: 539,2/541,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 227.2. Сложный этиловый эфир 5-[(4-хлор-2-метилфенил)-(5-хлор-2-метилпиридин-3-иламино)метил]-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты

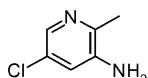


К раствору продукта со стадии 227.6 (300 мг, 0,576 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли продукт со стадии 227.3 (200 мг, 1,403 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали лимонной кислотой (10%). Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc).

*t*_R: 1,40 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 567,2/569,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 227.3. 5-Хлор-2-метилпиридин-3-иламин

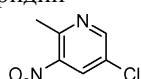


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 100.4, с использованием продукта со стадии 227.4. Реакцию выполняли в EtOH при комнатной температуре в течение 20 ч. После экстракции продукт использовали без очистки.

t_R: 0,42 мин (ЖХ-МС2);

ESI-MS: 143,0/145,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

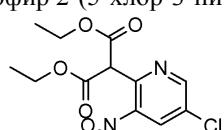
Стадия 227.4. 5-Хлор-2-метил-3-нитропиридин



К суспензии продукта со стадии 227.5 (9,9 г, 23,4 ммоль) в H₂O (25 мл) добавляли концентрированную HCl (25 мл, 304 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры и экстрагировали Et₂O. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки для следующей стадии.

t_R: 0,80 мин (ЖХ-МС 2).

Стадия 227.5. Сложный диэтиловый эфир 2-(5-хлор-3-нитропиридин-2-ил)малоновой кислоты

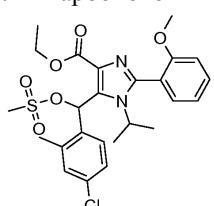


К раствору NaH (2 г, 50 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли диэтилмалонат (7,9 мл, 52 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли раствор 2,5-дихлор-3-нитропиридина (5 г, 25,9 ммоль) в DMF (10 мл) и смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в H₂O и pH доводили до 72 М HCl. Водный раствор экстрагировали Et₂O. Органический слой промывали H₂O, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc).

t_R: 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 317,2/319,1 [M+H]⁺, (ЖХ-МС 2).

Стадия 227.6. Сложный этиловый эфир 5-[(4-хлор-2-метилфенил)метансульфонилоксиметил]-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты

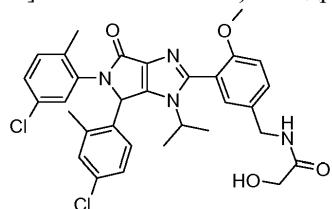


К раствору промежуточного соединения D (3,3 г, 7,6 ммоль) и Et₃N (2,6 мл, 18,7 ммоль) в CH₂Cl₂ при 0°C добавляли MsCl (1,2 мл, 15,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в холодную воду и экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

t_R: 1,44 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 457 (реакция с MeOH) [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 228. N-{3-[6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиурроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксибензил}-2-гидроксиацетамид

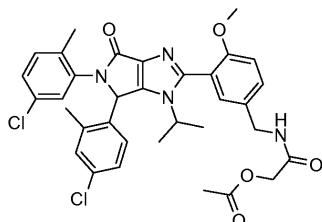


Продукт со стадии 228.1 (106 мг, 0,16 ммоль) растворяли в MeOH (2,7 мл) с K₂CO₃ (56 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Ее затем разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Органические экстракти объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток истирали в порошок в EtOAc для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,15 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 607,3/609,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 228.1. Сложный {3-[6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксибензилкарбамоил}метиловый эфир уксусной кислоты

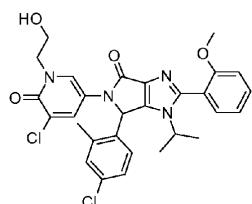


Продукт из примера 16 (90 мг, 0,16 ммоль) растворяли в THF (1,6 мл) с TEA (27 мкл, 0,20 ммоль) и затем добавляли ацетоксиацетилхлорид (19 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Ее затем концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,24 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 649,3/651,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 229. 5-[5-Хлор-1-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

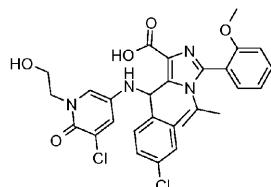


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 227, с использованием продукта со стадии 229.1. Реакцию выполняли при 110°C в течение 45 мин.

t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 567,2/569,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 229.1. 5-[[5-Хлор-1-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино]-(4-хлор-2-метилфенил)метил]-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

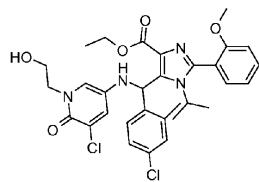


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.1, с использованием продукта со стадии 229.2.

t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 585,2/587,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 229.2. Сложный этиловый эфир 5-[[5-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино]-(4-хлор-2-метилфенил)метил]-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты

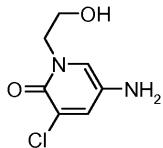


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.2, с использованием продуктов со стадий 227.6 и 229.3.

t_R : 1,18 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 613,2/615,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

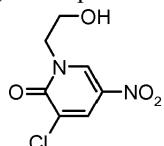
Стадия 229.3. 5-Амино-3-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиридин-2-он



Смесь соединений, полученных на стадии 229.4 (3,4 г, 18,1 ммоль), железный порошок (3 г, 54,3 ммоль), EtOH (68 мл) и насыщенный водный раствор NH₄Cl (17 мл) перемешивали в течение 1 ч при кипячении с обратным холодильником. Реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры, фильтровали через подушку целита и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения. ESI-MS: 189 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,17 (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1).

Стадия 229.4. 3-Хлор-1-(2-гидроксиэтил)-5-нитро-1Н-пиридин-2-он

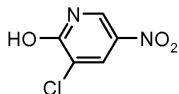


2-Бромэтанол (17,2 г, 138 ммоль) по каплям добавляли к холодной (0°C) смеси добавленного соединения, полученного на стадии 229.5 (12 г, 69 ммоль), и K₂CO₃ (19 г, 138 ммоль) в DMF (60 мл). Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 48 ч, охлаждали до 0°C, гасили медленным добавлением охлажденной льдом воды и перемешивали в течение 2 ч. Полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией для получения 11 г указанного в заголовке соединения.

ESI-MS: 217 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,27 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

Стадия 229.5. 3-Хлор-5-нитропиридин-2-ол

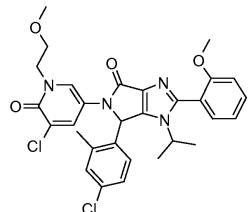


К теплому (50°C) раствору 2-гидрокси-5-нитропиридина (17 г, 121 ммоль) в концентрированной HCl (80 мл) по каплям добавляли NaClO₃ (4,5 г, 42,5 ммоль) в воде (70 мл), удерживая внутреннюю температуру ниже 60°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем охлаждали до 0°C. Полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией и сушили для обеспечения 19,7 г указанного в заголовке соединения.

ESI-MS: 173 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,55 (гексан/EtOAc, 1:1).

Пример 230. 5-[5-Хлор-1-(2-метоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

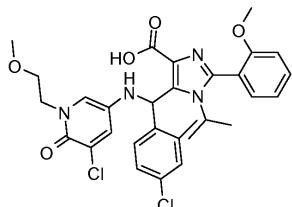


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 227, с использованием продукта со стадии 230.1. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_Р: 1,14 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 581,2/583,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 230.1. 5-[5-Хлор-1-(2-метоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино-(4-хлор-2-метилфенил)метил]-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

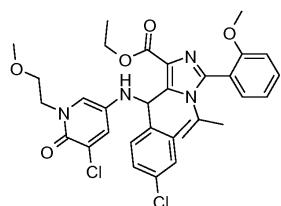


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.1, с использованием продукта со стадии 230.2. Реакционную смесь растворяли в CH_2Cl_2 и добавляли диметиламин гидрохлорид (1 экв.) и каплю MeOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем концентрировали. Остаток суспензировали в CH_2Cl_2 и фильтровали. Маточный раствор концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,00 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 599,3/601,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 230.2. Сложный этиловый эфир 5-[5-хлор-1-(2-метоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино-(4-хлор-2-метилфенил)метил]-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

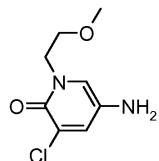


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.2, с использованием продуктов со стадий 227.6 и 230.3. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 1:1→0:100).

t_R : 1,28 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 627,3/629,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 230.3. 5-Амино-3-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиридин-2-он

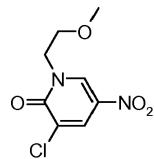


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 229.4, но с использованием соединения, полученного на стадии 230.4. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения.

ESI-MS: 203 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99,75:0,25).

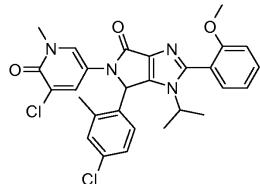
Стадия 230.4. 3-Хлор-1-(2-метоксиэтил)-5-нитро-1Н-пиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 229.5, но с использованием 1-бром-2-метоксиэтана. Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 4 ч, нагревали до 70°C, перемешивали в течение 4 ч и гасили добавлением охлажденной льдом воды. Полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией для получения указанного в заголовке соединения. ESI-MS: 233 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,33 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 231. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

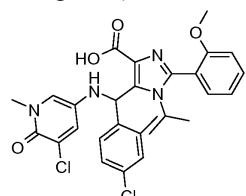


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 227, с использованием продукта со стадии 231.1. Реакцию выполняли при 110°C в течение 45 мин. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,10 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,2/539,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 231.1. 5-[(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)-(4-хлор-2-метилфенил)метил]-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

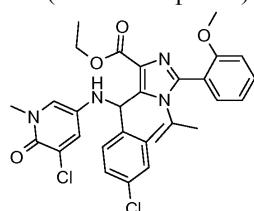


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 230.1, с использованием продукта со стадии 231.2.

t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 555,2/557,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 231.2. Сложный этиловый эфир 5-[(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)-(4-хлор-2-метилфенил)метил]-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

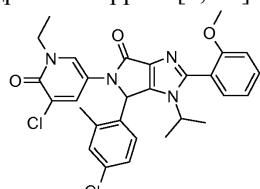


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.2, с использованием продуктов со стадий 227.6 и J3. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 1:1→0:100).

t_R : 1,26 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 583,2/585,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 232. 5-(5-Хлор-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

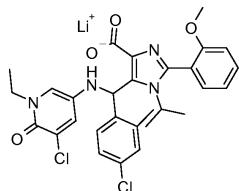


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 227, с использованием продукта со стадии 232.1. Реакцию выполняли в условиях микроволнового облучения при 100°C в течение 5,5 ч и при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в 10% раствор лимонной кислоты и перемешивали в течение 10 мин. Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 551,2/553,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 232.1. 5-[(5-Хлор-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)-(4-хлор-2-метилфенил)метил]-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

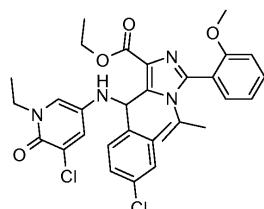


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.1, с использованием продукта со стадии 232.2. После завершения реакционную смесь концентрировали. Полученную соль лития использовали без дальнейшей очистки.

t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 569,2/571,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 232.2. Сложный этиловый эфир 5-[(5-хлор-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)-(4-хлор-2-метилфенилметил)]-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

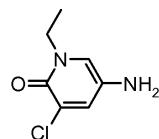


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.2, с использованием продуктов со стадий 227.6 и 232.3. Продукт очищали фляш-хроматографией (гептан/EtOAc, 7:3→0:100).

t_R : 1,30 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 597,3/599,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 232.3. 5-Амино-3-хлор-1-этил-1Н-пиридин-2-он

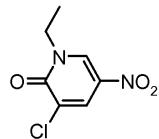


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной на стадии 229.4, но с использованием соединения, полученного на стадии 232.4. Неочищенный материал очищали фляш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 2,39 мин (ВЭЖХ 3);

R_f: 0,14 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

Стадия 232.4. 3-Хлор-1-этил-5-нитро-1Н-пиридин-2-он



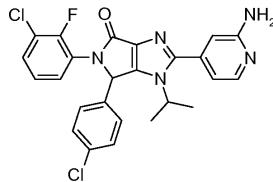
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной на стадии 229.5, но с использованием этилиодида. Неочищенный материал очищали фляш-хроматографией (гексан/EtOAc, 92:8) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 3,49 мин (ВЭЖХ 2);

ESI-MS: 203 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,49 (гексан/EtOAc, 1:1).

Пример 233. 2-(2-Аминопиридин-4-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-он



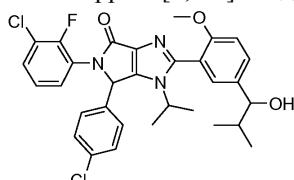
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения G и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)пиридин-2-амина. После обработки остаток истирали в порошок в Et₂O и гексане для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,96 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 496,2/498,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 234. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-[5-(1-гидрокси-2-метилпропил)-2-метоксифенил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

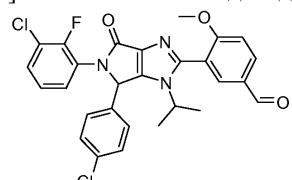


К раствору продукта со стадии 234.1 (90 мг, 0,17 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C добавляли 1 М изо-пропилмагний бромид (1,1 мл, 1,1 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили H₂O и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушати (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→20:80) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,26 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 582,3/584,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 234.1. 3-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензальдегид

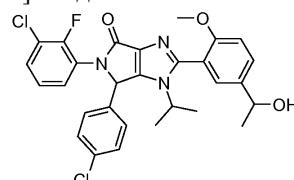


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения G и 5-формил-2-метоксифенилбороновой кислоты. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0→90:10) затем очищали ЖХСД (Колонка: xBridge C18, 30×100 мм, Поток: 30 мл/мин. 5-60% В за 4 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = 0,1% TFA в CH₃CN) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,17 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 538,3/540,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 235. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-[5-(1-гидроксиэтил)-2-метоксифенил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

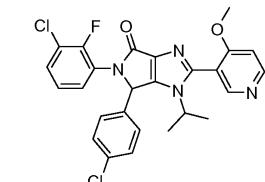


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 234, с использованием метилмагния бромида. После экстракции остаток очищали ЖХСД (Колонка: xBridge C18, 30×100 мм, Поток: 30 мл/мин. 5-60% В за 4 мин до 100% В за 3 мин; A = 0,1% TFA в воде, B = 0,1% TFA в CH₃CN) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 554,3/556,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 236. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(4-метоксиридин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

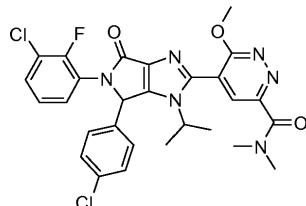


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения G и 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-80% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 511,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 237. 5-(5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил)-6-метокси-N,N-диметилпиридин-3-карбоксамид

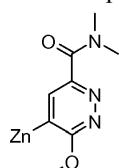


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения G и продукта со стадии 237.1. Реакцию выполняли при 90°C. После экстракции продукт очищали preparative ЖХСД (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-80% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,10 мин (ЖХ-МС 2);

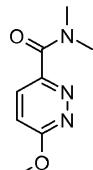
ESI-MS: 583,1/585,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 237.1. (6-(Диметилкарбамоил)-3-метоксиридин-4-ил)цинк



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 96.2, с использованием продукта со стадии 237.2.

Стадия 237.2. 6-Метокси-N,N-диметилпиридин-3-карбоксамид

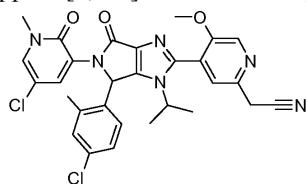


К раствору 6-метоксиридин-3-карбоновой кислоты (1,56 г, 10,12 ммоль) в THF (21 мл) при 5°C добавляли 1-хлор-N,N,2- trimетил-1-пропениламин (1,87 мл, 14,17 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 2 М диметиламина в THF (20,2 мл, 40,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O. Органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0646 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 182,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 238. 2-(4-(5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил)-5-метоксиридин-2-ил)ацетонитрил

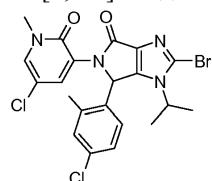


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продуктов со стадий 238.1 и 238.4. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0→40:60).

t_R : 1,00 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 577,1/579,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 238.1. 2-Бром-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он

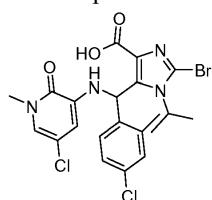


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 238.2. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 509,0/511,0/513,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 238.2. 2-Бром-5-[(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-(4-хлор-2-метилфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

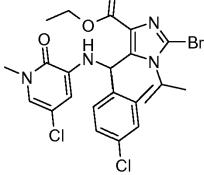


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.1, но с использованием продукта со стадии 238.3. Реакцию выполняли при комнатной температуре

t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 527,0/529,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 238.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-(4-хлор-2-метилфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

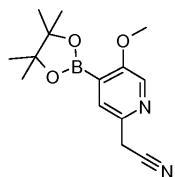


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 100.4 и промежуточного соединения С. Реакционную смесь экстрагировали H_2O . Органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 1:1 → 0:100).

t_R : 1,26 мин (ЖХ-МС 2);

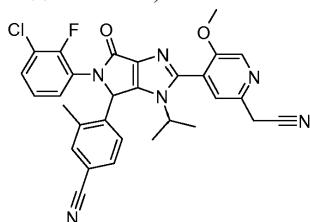
ESI-MS: 555,0/557/559,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 238.4. 2-(5-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения S, с использованием 2-(4-хлор-5-метоксиридин-2-ил)ацетонитрила. Реакцию выполняли при 90°C. Реакционную смесь разбавляли толуолом и фильтровали через Hylflo для получения указанного в заголовке соединения.

Пример 239. 4-(5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(цианометил)-5-метоксиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил)-3-метилбензонитрил

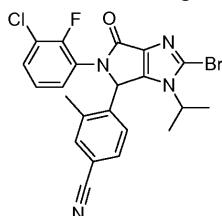


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продуктов со стадий 239.1 и 238.4. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/CH₂Cl₂/MeOH, 90:9, 5:0.5→15:81: 4). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин). Остаток очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0→90:10) для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 1,01 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 555,2/557,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 239.1. 4-(2-Бром-5-(3-хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил)-3-метилбензонитрил

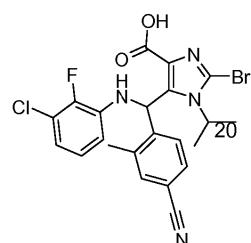


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 239.2. После завершения реакционную смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO₃. Органические слои промывали водой, затем рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток истирали в порошок в гексане для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 487,0/489,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 239.2. 2-Бром-5-((3-хлор-2-фторфениламино)(4-циано-2-метилфенил)метил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

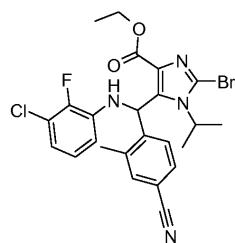


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 239.3.

*t*_R: 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 505,0/507,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 239.3. Этил-2-бром-5-((3-хлор-2-фторфениламино)(4-циано-2-метилфенил)метил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилат

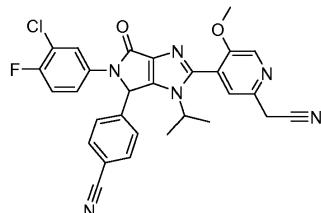


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 182.4 и 3-хлор-2-фторанилина. После экстракции остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 90:10→0:100).

t_R : 1,30 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 533,0/535,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 240. 4-(5-(3-Хлор-4-фторфенил)-2-(цианометил)-5-метоксиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил)бензонитрил

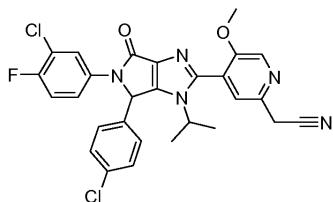


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 238.4 и промежуточного соединения АС. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/CH₂Cl₂/MeOH, 90:9,5:0,5→15:81:4). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин).

t_R : 1,00 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,1/543,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2)

Пример 241. {4-[5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-5-метоксиридин-2-ил}ацетонитрил



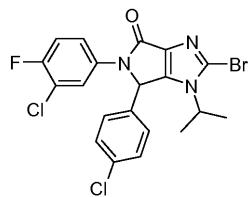
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продуктов со стадий 241.1 и 238.4. Реакцию выполняли при 80°C. После экстракции остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/CH₂Cl₂/MeOH, 90:9, 5:0,5→15:81:4). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин).

t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 550,2/552,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,21 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

Стадия 241.1. 2-Бром-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

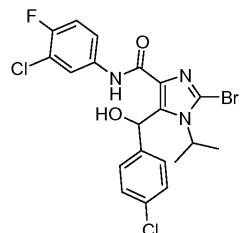


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера АК, но с использованием продукта со стадии 241.2. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 2:1).

t_R : 1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 482,1/484,1/486,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 241.2. 2-Бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоксамид



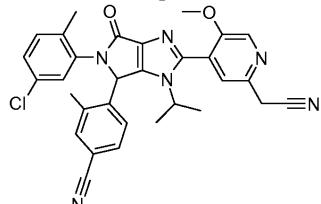
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии АК1, но с использованием промежуточного соединения В и 3-хлор-4-фторанилина. После завершения реакции

онную смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали 1 М раствором лимонной кислоты. Органические слои промывали насыщенным NaHCO₃ и рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂).

t_R: 1,43 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 500,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2)

Пример 242. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2-цианометил-5-метоксиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]-3-метилбензонитрил

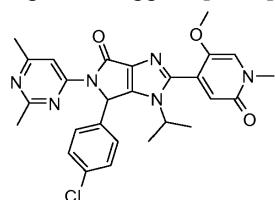


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продуктов со стадий 186.1 и 238.4. Реакцию выполняли при 80°C. После экстракции остаток очищали фланш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0→97:3). Остаток истирали в порошок в CH₂Cl₂/TBME для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,05 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 551,2/553,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 243. 6-(4-Хлорфенил)-5-(2,6-диметилпirimидин-4-ил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

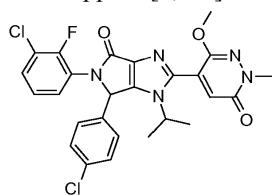


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продуктов со стадий 262.1 и 105.1. После экстракции продукт очищали preparative HPLC (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 20-40% за 16 мин). Остаток затем очищали ПЖХ (Колонка DEAP, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 10-15% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,89 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 519,2/521,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 244. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(3-метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

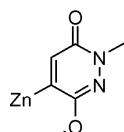


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения G и продукта со стадии 244.1. Реакцию выполняли при 90°C в течение 1,5 ч. После очистки preparative HPLC остаток очищали ПЖХ (Колонка: Reprosil 70 NH₂, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 5-50%) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,14 мин (ЖХ-МС 2);

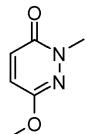
ESI-MS: 542,1/544,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 244.1. (3-Метокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)цинк



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 96.2, с использованием продукта со стадии 24.4.2.

Стадия 244.2. 6-Метокси-2-метил-2Н-пиридин-3-он

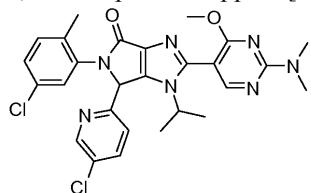


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 105.2, но с использованием 3-хлор-6-метоксипиридазина. Реакцию выполняли при 50°C в течение 2 ч. Добавляли 1 М раствор NaOH и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ и экстрагировали H₂O. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 0,48 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 141,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 245. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаzол-4-он

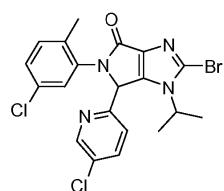


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 245.1 и промежуточного соединения W. После экстракции неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ. Остаток истирали в порошок в простом диизопропиловом эфире для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 552,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 245.1. 2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаzол-4-он

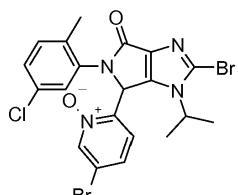


К раствору продукта со стадии 245.2 (440 мг, 638 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли Mo(CO)₆ (253 мг, 958 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали, затем очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 479,0/481,1/483,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 245.2. 2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(5-хлор-1-оксипиридин-2-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаzол-4-он

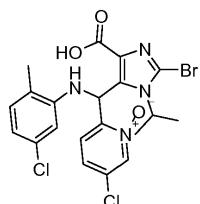


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 245.3. После завершения реакции смесь гасили MeOH и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 0,96 мин (ЖХ-МС 2); ESI-

MS: 494,9/497,0/499,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 245.3. 2-Бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(5-хлор-1-оксипиридин-2-ил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

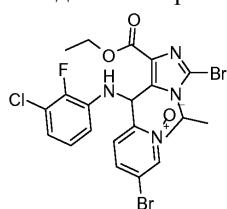


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 245.4. После доведения pH до 5 смесь концентрировали и полученную суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество сушили для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 513,0/515,0/517,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 245.4. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(5-хлор-1-оксипиридин-2-ил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

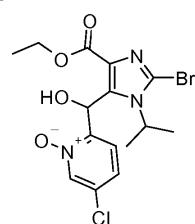


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 245.5 и 5-хлор-2-метиланилина. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→0:100) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,24 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,0/543,1/545,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 245.5. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-(5-хлор-1-оксипиридин-2-ил)гидроксиметил-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

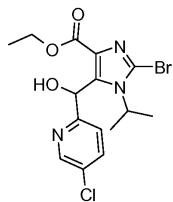


К раствору продукта со стадии 245.6 (12,7 г, 31,5 ммоль) в CHCl₃ при 0°C добавляли т-CPBA (метахлорпербензойную кислоту) (17,7 г, 103 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ и экстрагировали насыщенным раствором Na₂CO₃. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки для следующей стадии.

t_R : 0,78 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 418,0/420,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 245.6. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-(5-хлорпиридин-2-ил)гидроксиметил-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

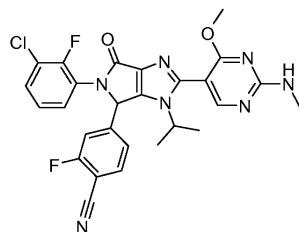


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием 5-хлор-2-формилпиридина. После завершения реакции смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,00 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 402,0/404,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 246. 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламинопirimидин-5-ил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]-2-фторбензонитрил



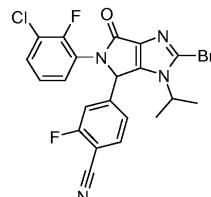
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 246.1 и промежуточного соединения Z. Реакцию выполняли при 100°C. Остаток очищали preparative ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 15-65% за 20 мин) и затем preparative TCX (EtOAc/MeOH, 85:15) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,03 (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 550,1/552,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f 0,32 (EtOAc/MeOH, 85:15).

Стадия 246.1. 4-[2-Бром-5-(3-хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]-2-фторбензонитрил

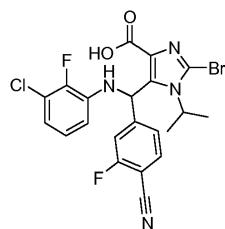


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 246.2. После экстракции остаток истирали в порошок в MeOH и фильтровали для получения указанного в заголовке соединения. Остальной маточный раствор очищали preparative ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 30-80% за 20 мин для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,07 (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 491,1/493,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 246.2. 2-Бром-5-[(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-циано-3-фторфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

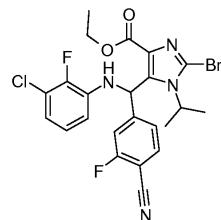


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 246.3.

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 509,3/511,1/513,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 246.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-циано-3-фторфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты



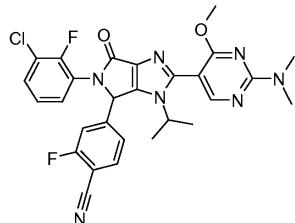
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 167.4 и 3-хлор-2-фторанилина. Смесь экстрагировали насыщен-

ным водным раствором NaHCO_3 . Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали фланш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 100:0→0:100).

t_R : 1,31 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,2/539,2/541,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 247. 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-4-ил]-2-фторбензонитрил

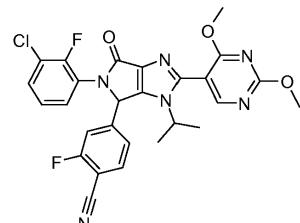


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 246.1 и промежуточного соединения W. Реакцию выполняли при 100°C. После экстракции остаток очищали preparative ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 38-60% за 20 мин) и затем истирали в порошок в дизопропиловом эфире для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,13 (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 564, 1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 248. 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-4-ил]-2-фторбензонитрил



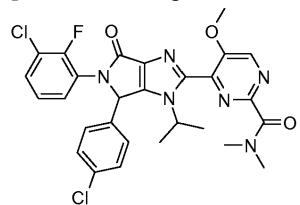
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 246.1 и 2,4-диметоксиpirимидин-5-илбороновой кислоты. Реакцию выполняли при 100°C. После экстракции остаток очищали preparative ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-65% за 20 мин) и затем очищали preparative TCX (EtOAc/EtOH, 85:15) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,06 (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 551,1/553,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,41 (EtOAc/EtOH, 85:15).

Пример 249. Диметиламид 4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-5-метоксиpirимидин-2-карбоновой кислоты

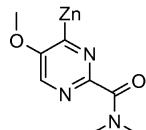


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 96.1, но с использованием промежуточного соединения G и продукта со стадии 249.1. Реакцию выполняли при 90°C. После экстракции остаток очищали preparative ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-60% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,06 (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 583,1/585,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

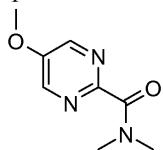
Стадия 249.1. (2-(Диметилкарбамоил)-5-метоксиpirимидин-4-ил)цинк



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 96.2,

но с использованием продукта со стадии 249.2. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.

Стадия 249.2. Диметиламид 5-метоксиридин-2-карбоновая кислота



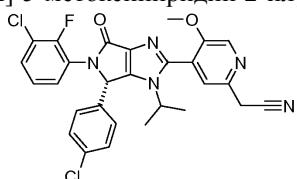
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с

процедурой, описанной для стадии 237.2, но с использованием 5-метокси-2-пирамидинкарбоновой кислоты. После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O. К водному слою добавляли NaCl и экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

*t*_R: 0,44 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 182,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 250. {4-[*(S*)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имиазол-2-ил]-5-метоксиридин-2-ил}ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиальной ПЖХ (Колонка: Chiralpak AD-H, 30×250 мм, поток 140 мл/мин, CO₂/EtOH 75:25, Детектирование: УФ 210 нМ, время цикла 12 мин) рацемического продукта примера 136.

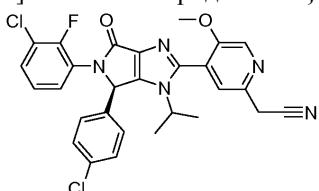
*t*_R: 4,25 мин (Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, Поток 3 мл/мин. CO₂/EtOH 7:3, Детектирование: УФ 210 нМ).

*t*_R: 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 550,1/552,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) м.д. 8,57 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,49-7,20 (м, 7H), 6,58 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,14-4,06 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,34 (д, 3H), 0,50 (д, 3H).

Пример 251. {4-[*(R*)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имиазол-2-ил]-5-метоксиридин-2-ил}ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиальной ПЖХ (Колонка: Chiralpak AD-H, 30×250 мм, поток 140 мл/мин, CO₂/EtOH 75:25, Детектирование: УФ 210 нМ, время цикла 12 мин) рацемического продукта примера 136.

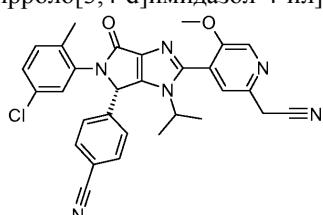
*t*_R: 5,27 мин (Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, Поток 3 мл/мин. CO₂/EtOH 7:3, Детектирование: УФ 210 нМ).

*t*_R: 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 550,1/552,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) м.д. 8,57 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,49-7,20 (м, 7H), 6,58 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,14-4,06 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,34 (д, 3H), 0,50 (д, 3H).

Пример 252. 4-[*(S*)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2-цианометил-5-метоксиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имиазол-4-ил]бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиальной ВЭЖХ (Колонка: IA 20 мкм, 30×500 мм, поток 60 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH 66:17:17, Детектирование: УФ 210 нМ) рацемического продукта примера 135.

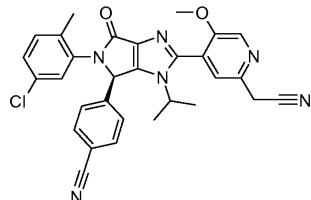
t_R : 13,01 мин (Колонка: Chiralpak AS-H, 4,6×250 мм, поток 1 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH 70:15:15, Детектирование: УФ 220 нМ).

t_R : 1,01 мин (ЖХ-МС 2).

ESI-MS: 537,2/538,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,58 (с, 1H), 7,88-7,76 (м, 3H), 7,57-7,49 (м, 3H), 7,21-7,12 (м, 2H), 6,74 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,14-4,06 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,33 (д, 3H), 0,55-0,43 (м, 3H).

Пример 253. 4-[(R)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2-цианометил-5-метоксиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: IA 20 мкм, 30×500 мм, поток 60 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH 66:17:17, Детектирование: УФ 210 нМ) рацемического продукта примера 135.

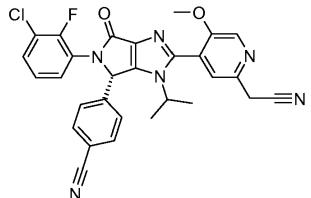
t_R : 25,19 мин (колонка: Chiralpak AS-H, 4,6×250 мм, поток 1 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH 70:15:15, Детектирование: УФ 220 нМ).

t_R : 1,01 мин (ЖХ-МС 2).

ESI-MS: 537,2/538,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,58 (с, 1H), 7,88-7,76 (м, 3H), 7,57-7,49 (м, 3H), 7,21-7,12 (м, 2H), 6,74 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,14-4,06 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,33 (д, 3H), 0,55-0,43 (м, 3H).

Пример 254. 4-[(S)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2-цианометил-5-метоксиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бенzonитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak AS-H 5 мкм, 20×250 мм, поток 15 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH 80:10:10, Детектирование: УФ 210/254 нМ) рацемического продукта примера 134.

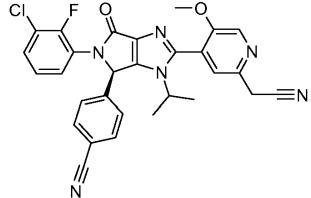
t_R : 17,82 мин (Колонка: Chiralpak AS-H, 4,6×250 мм, Поток 1 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH 80:10:10, Детектирование: УФ 210 нМ).

t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,1/543,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,35 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,50-7,40 (м, 4H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,21 (т, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,08 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,35 (д, 3H), 0,52 (д, 3H).

Пример 255. 4-[(R)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2-цианометил-5-метоксиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бенzonитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak AS-H 5 мкм, 20×250 мм, поток 15 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH 80:10:10, Детектирование: УФ 210/254 нМ) рацемического продукта примера 134.

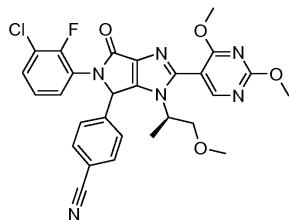
t_R : 23,77 мин (колонка: Chiralpak AS-H, 4,6×250 мм, поток 1 мл/мин. гептан/EtOH/MeOH 80:10:10, Детектирование: УФ 210 нМ).

t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,1/543,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,35 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,50-7,40 (м, 4H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,21 (т, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,08 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,35 (д, 3H), 0,52 (д, 3H).

Пример 256. 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-3-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил



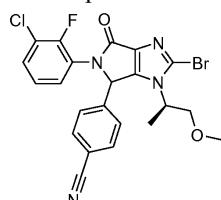
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 256.1. После экстракции продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 1:1→0:100).

t_R : 1,00/1,02 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 563,2/565,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,07 (гептан/EtOAc, 1:4).

Стадия 256.1. 4-[2-Бром-5-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил



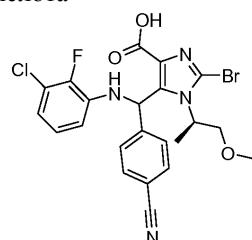
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 256.2. После экстракции продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→0:100).

t_R : 1,00/1,03 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 503,0/505,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,14 (гептан/EtOAc, 1:2).

Стадия 256.2. 2-Бром-5-[(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

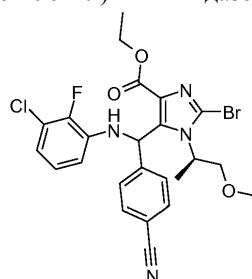


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 256.3. Продукт использовали без очистки после экстракции.

t_R : 1,08 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 519,0/521,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 256.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты



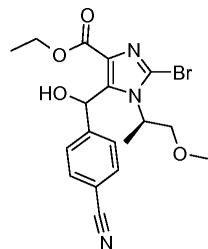
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 256.4 и 3-хлор-2-фторанилина. После завершения реакционную смесь экстрагировали H_2O и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→52:48).

t_R : 1,27 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 549,1/551,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,31 (гептан/EtOAc, 1:1).

Стадия 256.4. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-(4-цианофенил)гидроксиметил-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



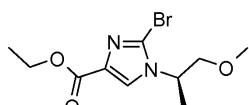
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.6, но с использованием продукта со стадии 256.5. После экстракции продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→20:80).

t_R: 0,92 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 422,0/424,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,33 (гептан/EtOAc, 1:2).

Стадия 256.5. Сложный этиловый эфир 2-бром-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



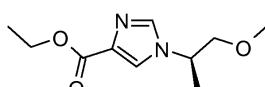
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения А, но с использованием продукта со стадии 256.6. Реакцию выполняли при комнатной температуре в течение 6 дней. Продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→40:60).

t_R: 0,76 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 291,0/293,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,041 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

Стадия 256.6. Сложный этиловый эфир 1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

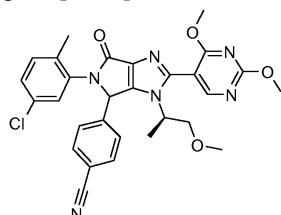


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 100.5, но с использованием продукта со стадии 111.9. После экстракции остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/CH₂Cl₂/MeOH, 100:0:0→85:14:1) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,60 (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 213,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 257. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксирипримидин-5-ил)-3-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



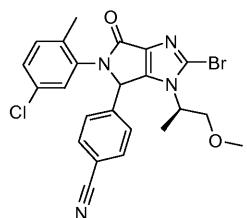
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 257.1 и 2,4-диметоксирипримидин-5-илбороновой кислоты. После экстракции продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 1:1→0:100).

t_R: 1,02/1,04 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 559,1/561,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,09 (гептан/EtOAc, 1:4).

Стадия 257.1. 4-[2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-3-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил



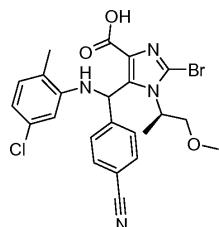
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 257.2. После экстракции продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→0:100).

t_R : 1,03/1,04 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 499,0/501,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,18 (гептан/EtOAc, 1:2).

Стадия 257.2. 2-Бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

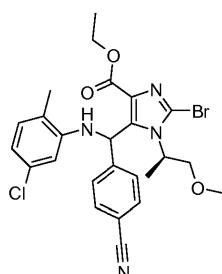


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 257.3. Продукт использовали без очистки после экстракции.

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 517,0/519,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 257.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



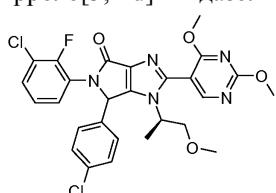
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 256.4 и 5-хлор-2-метиланилина. После завершения реакционную смесь экстрагировали H₂O и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→1:1).

t_R : 1,30/1,32 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 545,1/547,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,30 (гептан/EtOAc, 1:1).

Пример 258. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



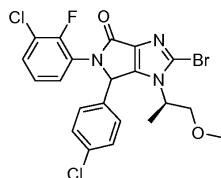
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 258.1. После экстракции продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 1:1→5:95).

t_R : 1,14/1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 572,1/574,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,09 (гептан/EtOAc, 1:4).

Стадия 258.1. 2-Бром-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



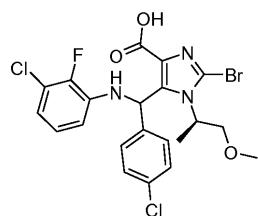
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 258.2. После экстракции продукт очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20 → 25:75).

t_R: 1,15/1,17 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 512,0/514,0/516,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,09 (гептан/EtOAc, 1:1).

Стадия 258.2. 2-Бром-5-[(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

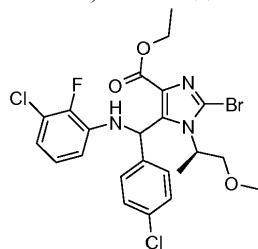


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 258.3. Продукт использовали без очистки после экстракции.

t_R: 1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 530,1/531,9/534,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 258.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



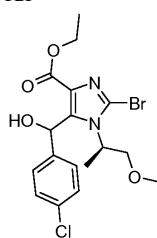
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 258.4 и 3-хлор-2-фторанилина. После завершения реакционную смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO₃ и промывали H₂O. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/EtOAc, 90:10 → 0:100).

t_R: 1,40/1,46 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 558,0/560,0/562,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,37 (гептан/EtOAc, 1:1).

Стадия 258.4. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-(4-хлорфенил)гидроксиметил-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



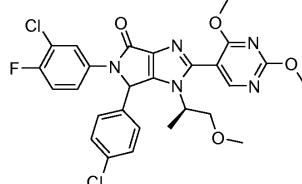
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием 4-хлорбензальдегида и продукта со стадии 256.5. После завершения реакционную смесь гасили 1 M раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой

сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20 \rightarrow 20:80) для получения указанного в заголовке соединения.

t_{R} : 1,08 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 431,1/433,0 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 259. 5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



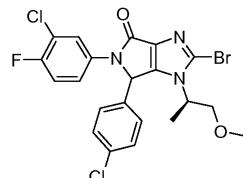
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 259.1. После экстракции продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 1:1 \rightarrow 0:100).

t_{R} : 1,16/1,18 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 572,1/574,1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,10 (гептан/EtOAc, 1:4).

Стадия 259.1. 2-Бром-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



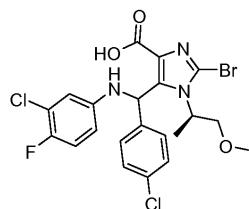
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 259.2. После экстракции продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20 \rightarrow 25:75).

t_{R} : 1,17/1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 511,9/514,0/516,0 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,11 (гептан/EtOAc, 1:1).

Стадия 259.2. 2-Бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

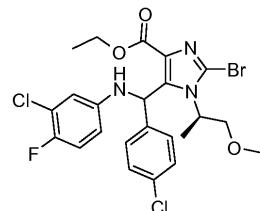


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 259.3. Продукт использовали без очистки после экстракции.

t_{R} : 1,18 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 530,0/532,0/534,0 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 259.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



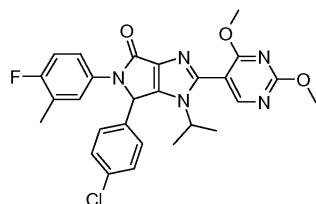
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 258.4 и 3-хлор-4-фторанилина. После завершения реакционную смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO_3 и промывали H_2O . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 90:10 \rightarrow 0:100).

t_{R} : 1,37/1,41 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 558,0/560,0/562,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,37 (гептан/EtOAc, 1:1).

Пример 260. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(4-фтор-3-метилфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида́зол-4-он

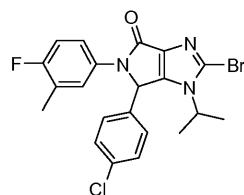


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 260.1 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. После экстракции продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-60% за 16 мин).

t_R: 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 522,2/524,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 260.1. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(4-фтор-3-метилфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида́зол-4-он

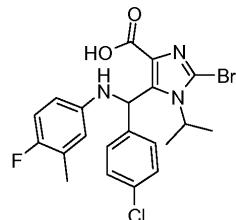


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 260.2. Экстракцию выполняли в CH₂Cl₂. Продукт истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,18 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 462,1/464,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 260.2. 2-Бром-5-[4-хлорфенил)-(4-фтор-3-метилфениламино)метил]-1-изопропил-1Н-имида́зол-4-карбоновая кислота

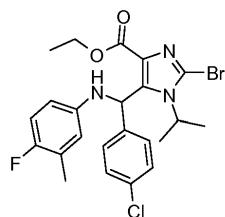


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, но с использованием продукта со стадии 260.3.

t_R: 1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 480,0/482,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 260.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[4-хлорфенил)-(4-фтор-3-метилфениламино)метил]-1-изопропил-1Н-имида́зол-4-карбоновой кислоты

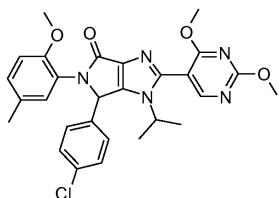


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е2, но с использованием промежуточного соединения В и 4-фтор-3-метиланилина. После завершения реакционную смесь экстрагировали HCl и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

t_R: 1,37 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 508,1/510,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 261. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5-(2-метокси-5-метилфенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

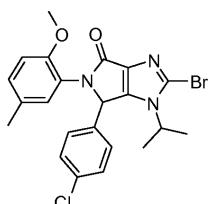


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 261.1 и 2,4-диметоксиpirимидин-5-илбороновой кислоты. После экстракции продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-60% за 16 мин).

t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 534,2/536,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 261.1. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(2-метокси-5-метилфенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

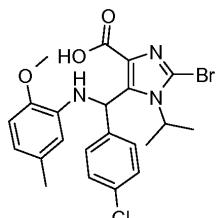


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 261.2. Экстракцию выполняли в CH_2Cl_2 . Продукт истирали в порошок в Et_2O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 474,0/476,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 261.2. 2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-(2-метокси-5-метилфениламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

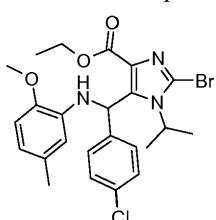


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, но с использованием продукта со стадии 261.3.

t_R : 1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 492,0/494,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 261.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-(2-метокси-5-метилфениламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

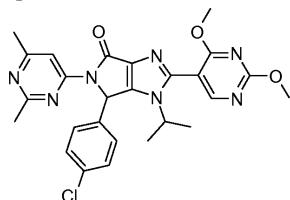


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е2, но с использованием промежуточного соединения В и 2-метокси-5-метиламилина. После завершения, реакционную смесь экстрагировали HCl и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

t_R : 1,40 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 520,1/522,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 262. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксикиримидин-5-ил)-5-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаэол-4-он

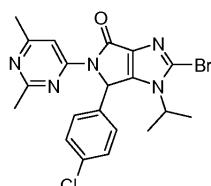


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 262.1 и 2,4-диметоксикиримидин-5-илбороновой кислоты. После экстракции продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 20-40% за 16 мин).

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 520,2/522,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 262.1. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаэол-4-он

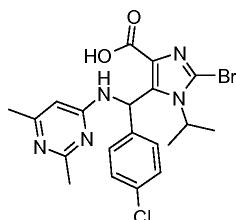


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 262.2. Экстракцию выполняли в CH₂Cl₂. Продукт истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,10 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 460,0/462,0/464,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 262.2. 2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-(2,6-диметилпиримидин-4-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидаэол-4-карбоновая кислота

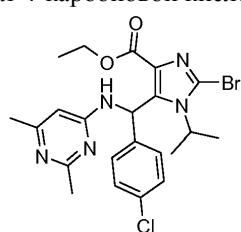


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, но с использованием продукта со стадии 262.3. После кислотной обработки продукт находился в водном слое. К водному слою добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,76 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 478,1/480,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 262.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-(2,6-диметилпиримидин-4-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидаэол-4-карбоновой кислоты

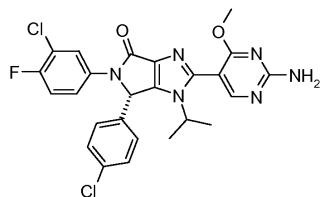


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е2, но с использованием промежуточного соединения В и 4-амино-2,6-диметилпиримидина. После завершения реакционную смесь экстрагировали 1 М HCl и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

t_R : 0,82 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 506,0/508,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

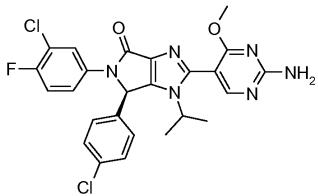
Пример 263. (S)-2-(2-Амино-4-метоксикиримидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта примера 193 (Колонка: IC 20 мкм, 50×106 мм, поток 50 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH, 60:20:20, УФ Детектирование 210 нМ).

t_R : 7,15 мин (колонка: Chiralpak IC, 20 мкм, 4,6×250 мм. поток: 2 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH, 75:15:15, УФ Детектирование 220 нМ).

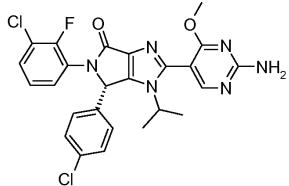
Пример 264. (R)-2-(2-Амино-4-метоксикиримидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта примера 193 (колонка: IC 20 мкм, 50×106 мм, поток 50 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH, 60:20:20, УФ Детектирование 210 нМ).

t_R : 18,22 мин (колонка: Chiralpak IC, 20 мкм, 4,6×250 мм, поток: 2 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH, 75:15:15, УФ Детектирование 220 нМ).

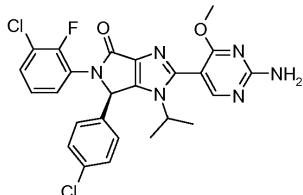
Пример 265. (S)-2-(2-Амино-4-метоксикиримидин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиальной ВЭЖХ по примеру 192 (колонка: IC 20 мкм, 50×106 мм, поток 30 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH, 50:25:25, УФ Детектирование 210 нМ).

t_R : 5,67 мин (колонка: Chiralpak IC, 20 мкм, 4,6×250 мм. Поток: 2 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH, 50:25:25, УФ Детектирование 220 нМ).

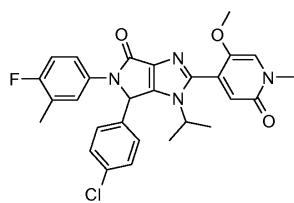
Пример 266. (R)-2-(2-Амино-4-метоксикиримидин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта примера 192 (Колонка: IC 20 мкм, 50×106 мм, Поток 30 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH, 50:25:25, УФ Детектирование 210 нМ).

t_R : 15,35 мин (Колонка: Chiralpak IC, 20 мкм, 4,6×250 мм. Поток: 2 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH, 50:25:25, УФ Детектирование 220 нМ).

Пример 267. 6-(4-Хлорфенил)-5-(4-фтор-3-метилфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

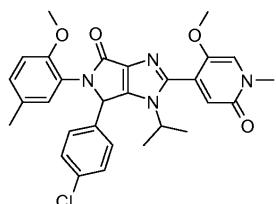


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продуктов со стадий 260.1 и 105.1. После экстракции продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-60% за 16 мин).

t_R : 1,03 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 521,2/523,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 268. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(2-метокси-5-метилфенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

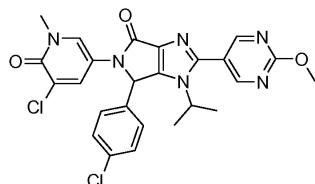


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продуктов со стадий 261.1 и 105.1. После экстракции продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-60% за 16 мин). Остаток растворяли в MeOH и фильтровали через кассету Stratosphere SPE (PL-Thiol MP SPE) для удаления палладия.

t_R : 1,01 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 533,2/535,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 269. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксикиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



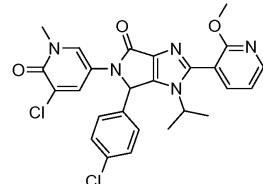
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием продукта из промежуточного соединения J и (2-метоксикиримидин-5-ил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Реакцию выполняли в присутствии PdCl₂ (dpff) (15 моль%) в качестве катализатора.

t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 527,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 4).

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 8,85 (с, 2H), 7,93 (д, J=6,60 Гц, 2H), 7,51-7,43 (м, 2H), 7,39 (д, J=7,09 Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 4,42 (квинтет, J=6,66 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 1,40 (д, J=6,72 Гц, 3H), 0,67 (д, J=6,72 Гц, 3H).

Пример 270. 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксикиримидин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

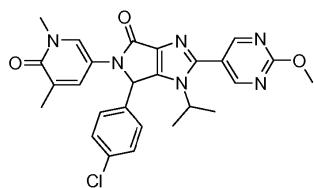


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием продукта из промежуточного соединения J и (2-метоксикиримидин-3-ил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Реакцию выполняли в присутствии PdCl₂(PPh₃)₂ (20 моль%) в качестве катализатора.

t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 526,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 4).

Пример 271. 6-(4-Хлор-2-фенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксиpirимидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

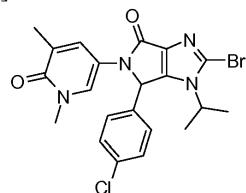


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием продукта со стадии 271.1 и (2-метоксиpirимидин-5-ил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Реакцию выполняли в присутствии $PdCl_2(dppf)$ (15 моль%) в качестве катализатора.

t_R : 0,87 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 505,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 4).

Стадия 271.1. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он



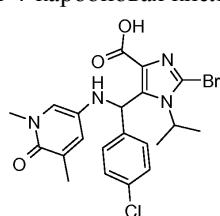
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии 271.2 в качестве исходного материала.

t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 477,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 4);

¹Н-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ м.д. 7,35 (д, $J=8,59$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J=8,59$ Гц, 2H), 7,03 (д, $J=2,34$ Гц, 1H), 6,69 (дд, $J=2,73$ Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,58 (квинтет, $J=6,83$ Гц, 1H), 3,40 (с, 3H); 2,05 (с, 3H), 1,45 (д, $J=7,03$ Гц, 3H), 0,82 (д, $J=7,03$ Гц, 3H).

Стадия 271.2. 2-Бром-5-[(-4-хлорфенил)-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

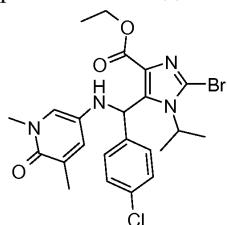


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, с использованием продукта со стадии 271.3.

t_R : 0,91 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 495,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 4).

Стадия 271.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(-4-хлорфенил)-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты

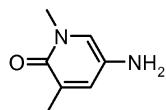


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(-4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-цикlobутил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты (продукта стадии АК2) и продукта со стадии 271.4 в качестве исходных материалов.

t_R : 1,09 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 523,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 4).

Стадия 271.4. 5-Амино-1,3-диметил-1Н-пиридин-2-он



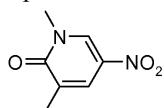
Соединение, полученное на стадии 271.5 (15,6 г, 93 ммоль), растворяли в THF/MeOH (1:1, 400 мл) и гидрогенизировали через Pd-C (10% BASF 4505 D/R; 2,0 г, 18 ммоль) при комнатной температуре в течение 4,5 ч. Катализатор удаляли двумя последовательными фильтрациями через целин и подушку силикагеля. Фильтрат концентрировали и сушили для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

t_R : 0,23 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 139,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 4).

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 6,94 (с, 1Н), 6,70 (с, 1Н), 4,14 (шир.с, 2Н), 3,29 (с, 3Н), 1,92 (с, 3Н).

Стадия 271.5. 1,3-Диметил-5-нитро-1Н-пиридин-2-он

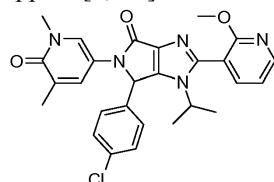


Метилюмид (9,1 мл, 146 ммоль) добавляли к холодной (0°C) смеси 3-хлор-2-гидрокси-5-нитропиридина (15 г, 97 ммоль) и K₂CO₃ (26,9 г, 195 ммоль) в DMF (100 мл). Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 12 ч, гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органическую fazу промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и сушили для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

t_R : 0,58 мин (ЖХ-МС 4);

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д. 9,05 (д, J=3,1 Гц, 1Н), 8,09-7,98 (м, 1Н), 3,45 (с, 3Н), 2,05 (с, 3Н).

Пример 272. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксикиридин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имиазол-4-он

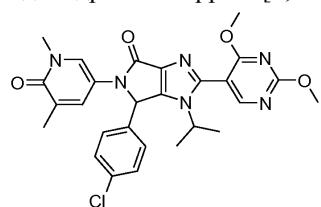


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием продукта со стадии 271.1 и (2-метоксикиридин-3-ил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Реакцию выполняли в присутствии PdCl₂(dpff) (15 моль%) в качестве катализатора.

t_R : 0,95 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 504,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 4).

Пример 273. 6-(4-Хлор-2-фенил)-2-(2,4-диметоксикиридин-5-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имиазол-4-он

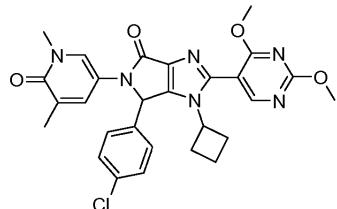


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием продукта со стадии 271.1 и (2,4-диметоксикиридин-5-ил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов.

t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 535,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 4).

Пример 274. 6-(4-Хлор-2-фенил)-1-цикlobутил-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

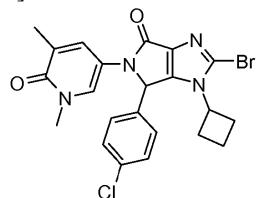


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием продукта со стадии 274.1 и (2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов.

t_R : 0,96 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 547,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 4).

Стадия 274.1. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-цикlobутил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-он

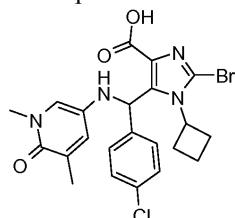


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии 274.2 в качестве исходного материала.

t_R : 0,96 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 489,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 4).

Стадия 274.2. 2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)метил]-1-цикlobутил-1Н-имиазол-4-карбоновая кислота

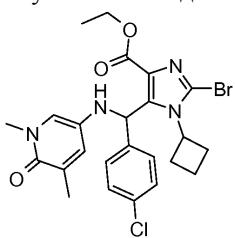


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, с использованием продукта со стадии 274.3.

t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 507,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 4).

Стадия 274.3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)метил]-1-цикlobутил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-цикlobутил-1Н-имиазол-4-карбоновой кислоты (продукта со стадии AK2) и продукта со стадии 271.4 в качестве исходных материалов.

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 535,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 4).

Соединения следующих примеров были синтезированы в соответствии с описанными здесь процедурами или известными способами, описанными в литературе, с использованием соответствующих исходных материалов и способов, известных специалисту в данной области:

<p>Пример 275: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>t_R: 1,19 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 552,3 [M+H]⁺ (LC-MS 4)</p>
<p>Пример 276: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>t_R: 1,11 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 539,2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H- ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,60 (шир., 1H), 8,50 (шир., 1H), 7,95 (шир., 1H), 7,80 (шир., 1H), 7,56-7,45 (м, 1H), 7,25-7,12 (м, 2H), 6,75- 6,64 (м, 1H), 4,6-4,2 (м, 1H), 4,10-4,05 (2с, 6H), 2,00 (с, 3H), 0,75- 0,50 (м, 6H)</p>

<p>Пример 277: 4-[5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-2-фторбензонитрил</p>		<p>t_R: 0,99 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 577,2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H- ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,55 (д, $J=6,65$ Гц, 3Н) 1,34 (д, $J=6,78$ Гц, 3Н) 3,19 (с, 6Н) 3,44 (с, 3Н) 3,89 (с, 3Н) 4,04-4,19 (м, 1Н) 6,77 (с, 1Н) 7,40- 7,47 (м, 1Н) 7,61 (д, $J=2,89$ Гц, 2Н) 7,95 (м, $J=2,80$ Гц, 2Н) 8,22 (с, 1Н)</p>
<p>Пример 278: 4-[5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-2-фторбенzonитрил</p>		<p>t_R: 0,90 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 564,2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H- ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,55 (д, $J=6,78$ Гц, 3Н) 1,34 (д, $J=6,78$ Гц, 3Н) 3,45 (с, 3Н) 3,94 (с, 3Н) 3,99 (с, 3Н) 4,09-4,20 (м, 1Н) 6,79</p>

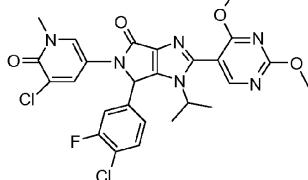
		(c, 1H) 7,38- 7,49 (m, 1H) 7,62 (c, 2H) 7,96 (c, 2H) 8,50 (c, 1H)
Пример 279: (S)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дигидроксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		t _R : 0,80 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 527,3 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
Пример 280: (R)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		хиральное разделение примера 196: t _R : 1,10 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 568,3 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
Пример 281: (S)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-		хиральное разделение примера 196: t _R : 1,10 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 568,3 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)

5, 6,-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-он		
Пример 282: (S)-5-(5-Хлор-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2, 4-диметоксикиримидин-5-ил)-1-изопропил-5, 6,-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-он		хиральное разделение примера 122: t_R : 0,94 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 541,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
Пример 283: (R)-5-(5-Хлор-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2, 4-диметоксикиримидин-5-ил)-1-изопропил-5, 6,-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-он		хиральное разделение примера 122: t_R : 0,94 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 541,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
Пример 284: 6-(4-Хлор-3-фторменил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2, 4-диметоксикиримидин-5-ил)-1-изопропил-5, 6,-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-он		t_R : 1,02 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 573,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)

Пример 285: 6-(4-Хлор-3-фторфенил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		t _R : 1,12 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 586,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
Пример 286: 5-(4-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-6-метил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		<p>Соединение примера 103 растворяли в THF (2 мл) и погружали в баню с сухим льдом. Затем добавляли 1,2 экв., KHMDS (1М в THF, Aldrich) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при -78°C, добавляли 3 экв., MeI (Aldrich) при -78°C, затем баню с сухим льдом удаляли и реакционной смеси давали</p>

		<p>нагреться до комнатной температуры.</p> <p>t_R: 1,00 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 569,2 [M+H]⁺ (LC-MS 4)</p>																												
Пример 287: 6-(4-Хлор-3-фторфенил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4- <i>d</i>]имидазол-4-он		<p>t_R: 1,06 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 586,1/588,2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.</p> <table> <tbody> <tr><td>0,57</td><td>(д, J=6,53 Гц, 3H)</td></tr> <tr><td>1,35</td><td>(д, J=6,65 Гц, 3H)</td></tr> <tr><td>3,19</td><td>(с, 6H)</td></tr> <tr><td>3,46</td><td>(с, 3H)</td></tr> <tr><td>3,89</td><td>(с, 3H)</td></tr> <tr><td>4,03-</td><td></td></tr> <tr><td>4,19</td><td>(м, 1H)</td></tr> <tr><td>6,44</td><td>(с, 1H)</td></tr> <tr><td>7,22-7,35</td><td>(м, 1H)</td></tr> <tr><td>7,40-7,53</td><td>(м, 1H)</td></tr> <tr><td>7,58-</td><td></td></tr> <tr><td>7,69</td><td>(м, 1H)</td></tr> <tr><td>7,85-8,01</td><td>(м, 2H)</td></tr> <tr><td>8,21</td><td>(с, 1H)</td></tr> </tbody> </table>	0,57	(д, J=6,53 Гц, 3H)	1,35	(д, J=6,65 Гц, 3H)	3,19	(с, 6H)	3,46	(с, 3H)	3,89	(с, 3H)	4,03-		4,19	(м, 1H)	6,44	(с, 1H)	7,22-7,35	(м, 1H)	7,40-7,53	(м, 1H)	7,58-		7,69	(м, 1H)	7,85-8,01	(м, 2H)	8,21	(с, 1H)
0,57	(д, J=6,53 Гц, 3H)																													
1,35	(д, J=6,65 Гц, 3H)																													
3,19	(с, 6H)																													
3,46	(с, 3H)																													
3,89	(с, 3H)																													
4,03-																														
4,19	(м, 1H)																													
6,44	(с, 1H)																													
7,22-7,35	(м, 1H)																													
7,40-7,53	(м, 1H)																													
7,58-																														
7,69	(м, 1H)																													
7,85-8,01	(м, 2H)																													
8,21	(с, 1H)																													

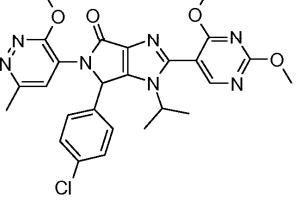
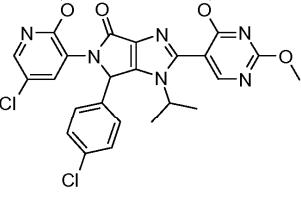
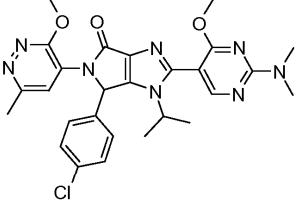
<p>Пример 288: 4-[(R) - 5- (5-Хлор-1-метил-2- оксо-1,2- дигидропиридин-3- ил) -2- (2- диметиламино-4- метоксипиrimидин-5- ил) -3-изопропил-6- оксо-3,4,5,6,- тетрадигидропирроло [3,4-d] имидазол-4- ил]-2- фторбензонитрил</p>		<p>хиральное разделение примера 277: t_R: 0,99 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 577,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4); 1H- ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,48-0,60 (м, 3H) 1,29-1,38 (м, 3H) 3,19 (с, 6H) 3,44 (с, 3H) 3,89 (с, 3H) 4,05- 4,16 (м, 1H) 6,73-6,80 (м, 1H) 7,38-7,48 (м, 1H) 7,55- 7,64 (м, 2H) 7,90-7,99 (м, 2H) 8,22 (с, 1H)</p>
<p>Пример 289: 4-[(S) - 5- (5-Хлор-1-метил-2- оксо-1,2- дигидропиридин-3- ил) -2- (2- диметиламино-4- метоксипиrimидин-5- ил) -3-изопропил-6- оксо-3,4,5,6,- тетрадигидропирроло [3,4-d] имидазол-4- ил]-2-</p>		<p>хиральное разделение примера 277: t_R: 0,99 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 577,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 4); 1H- ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,48-0,60 (м, 3H) 1,29-1,38 (м, 3H) 3,19</p>

фторбенzonитрил		(с, 6H) 3,44 (с, 3H) 3,89 (с, 3H) 4,05- 4,16 (м, 1H) 6,73-6,80 (м, 1H) 7,38-7,48 (м, 1H) 7,55- 7,64 (м, 2H) 7,90-7,99 (м, 2H) 8,22 (с, 1H)
Пример 290: 6-(4-Хлор-3-фторфенил)-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2,4-диметоксикиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		t _r : 0,96 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 573,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 4); ¹ H- ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 0,57 (д, J=6,78 Гц, 3H) 1,36 (д, J=6,78 Гц, 3H) 3,46 (с, 3H) 3,95 (с, 3H) 3,99 (с, 3H) 4,08-4,21 (м, 1H) 6,47 (с, 1H) 7,24- 7,34 (м, 1H) 7,41-7,53 (м, 1H) 7,60-7,70 (м, 1H) 7,87- 7,92 (м, 1H) 7,93-7,99 (м, 1H) 8,49 (с, 1H)

<p>Пример 291: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(1,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-<i>d</i>]имидазол-4-он</p>		<p><i>t</i>_R: 0,95 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 535,1 [M+H]⁺ (LC-MS 4)</p>
<p>Пример 292: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-<i>d</i>]имидазол-4-он</p>		<p><i>t</i>_R: 0,97 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 535,2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-NMR (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,50 (с, 1H), 7,45-7,42 (м, 3H), 7,30 (д, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,11 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 6H), 3,41 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,36- 0,49 (м, 6H)</p>
<p>Пример 293: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-</p>		<p><i>t</i>_R: 1,06 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 548,2 [M+H]⁺ (LC-MS 4)</p>

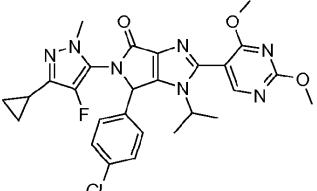
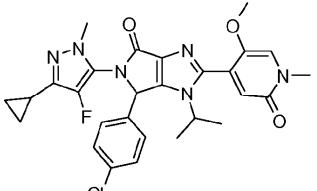
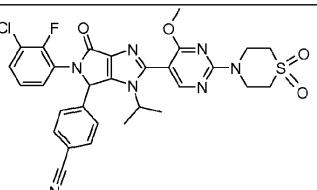
5, 6,-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-он		
Пример 294: 5-(5-Хлор-1-дифторметил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-2, 4-диметоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-он		t _R : 1,07 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 591,1/593,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
Пример 295: 5-(5-Хлор-1-метил-d3-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2, 4-диметоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-он		t _R : 1,03 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 558,2/560,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
Пример 296: 5-(5-Хлор-1-этил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2, 4-диметоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-он		t _R : 1,09 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 569,2/571,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)

Пример 297: 5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-он		t _R : 1,08 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 569,2/571,3 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
Пример 298: 5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигидропириимидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-он		t _R : 0,84 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 541,4,2/543,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4); ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 11,87 (с, NH, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,42- 7,30 (м, 4H), 6,69 (с, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,44 (с, 3H), 1,34/0,53 (2д, 6H)
Пример 299: 6-(4-Хлорфенил)-5-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-		t _R : 0,89 мин. (LC-MS 2); ESI- MS: 519,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)

дигидропиридин-4-ил) -5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-он		
Пример 300: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2, 4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5-(3-метокси-6-метилпиридазин-4-ил)-5, 6,-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-он		t _R : 0,94 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 536,3/538,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
Пример 301: 5-(5-Хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2, 4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-он		t _R : 1,15 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 555,1/557,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
Пример 302: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5-(3-метокси-6-метилпиридазин-4-ил)-5, 6,-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-он		t _R : 1,06 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 549,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)

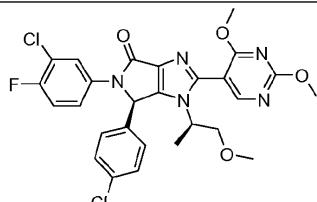
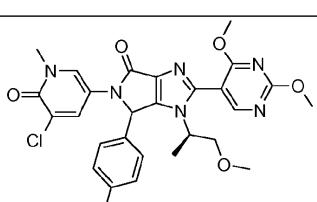
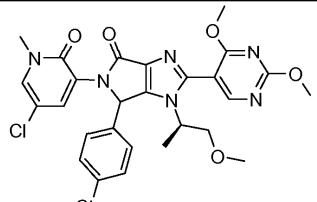
Пример 303: 6-(4-Хлор-2-фторфенил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		t _R : 1,27 мин. (LC-MS 2); ESI- MS: 573,3/575,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
Пример 304: 6-(4-Хлор-2-фторфенил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2,4-диметоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		t _R : 1,02 мин. (LC-MS 2); ESI- MS: 573,1/575,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
Пример 305: 6-(4-Хлор-2-фторфенил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипirimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		t _R : 1,12 мин. (LC-MS 2); ESI- MS: 586,1/588,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)

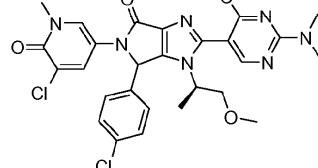
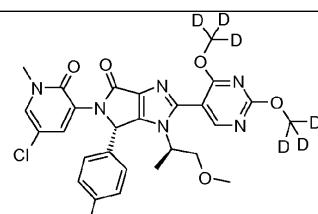
<p>Пример 306: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-5-(4-фтор-2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>t_R: 1,14 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 539,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2)</p>
<p>Пример 307: (S)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>t_R: 0,95 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 555,2/557,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); t_R: 2,32 мин. (Колонка: Chiralcel OD H 4,6×250 мм, Поток 3,0 мл/мин., scCO₂/MeOH 65:35, Детектирование: UV 210 нм), >99% ee</p>
<p>Пример 308: (R)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>t_R: 0,95 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 555,1/557,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); t_R: 5,13 мин. (Колонка: Chiralcel OD H 4,6×250 мм, Поток 3,0 мл/мин.,</p>

d] имидазол-4-он		scCO ₂ /MeOH 65:35, Детектирование: UV 210 nm), >99 % ee
Пример 309: 6-(4-Хлорфенил)-5-(5-циклогексипропил-4-фтор-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		t _R : 1,13 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 552,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
Пример 310: 6-(4-Хлорфенил)-5-(5-циклогексипропил-4-фтор-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		t _R : 0,98 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 551,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
Пример 311: 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-[2-(1,1-диоксо-1-тиоморфолин-4-ил)-4-метоксиpirимидин-5-ил]-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропиридин-5-ил]-3-изопропил-6-		t _R : 1,00 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 636,2, 638,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)

оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил} бензонитрил		t_R : 1,02 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 602,2, 604,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
Пример 312: 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-[2-((S)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-4-метоксипирамидин-5-ил]-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил} бензонитрил		t_R : 1,06/1,08 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 557,1/559,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); Rf = 0,19 (EtOAc-MeOH, 20:1),
Пример 313: 2-(2-Амино-4-метоксипирамидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-гидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он		t_R : 1,07/1,09 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 553,1/555,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); Rf = 0,09 (EtOAc-MeOH, 98:2),
Пример 314: 2-(2-Амино-4-метоксипирамидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-гидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он		

<p>Пример 315: (R)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6-гидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он</p>		<p>t_R: 1,01 мин. (LC-MS 2); ESI- MS: 558,1/560,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2)</p>
<p>Пример 316: (S)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6-гидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он</p>		<p>t_R: 1,04 мин. (LC-MS 2); ESI- MS: 558,1/560,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2)</p>
<p>Пример 317: (S)-5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-гидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он</p>		<p>t_R: 1,19 мин. (LC-MS 2); ESI- MS: 572,0/574,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); Rf = 0,10 (гептан-EtOAc, 1:4); ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 600 МГц) δ м.д. 8,43 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,42 – 7,32 (м, 5H), 6,64 (с, 1H), 4,16 (м,</p>

		1H), 3,97 (c, 3H), 3,91 (c, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,22 (c, 3H), 0,52 (d, 3H),
Пример 318: (R)-5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-гидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он		t _R : 1,17 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 572,0/574,0 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); Rf = 0,10 (гептан-EtOAc, 1:4),
Пример 319: 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-гидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он		t _R : 0,91/0,93 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 585,0/587,0 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); Rf = 0,07/0,10 (DCM-MeOH, 20:1),
Пример 320: 5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-((R)-1-		t _R : 0,99/1,01 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 585,0/587,0 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); Rf = 0,07/0,10 (DCM-

метоксипропан-2-ил) - 5, 6- гидропирроло [3, 4- d] имидазол-4 (1H) -ОН		MeOH, 20:1),
Пример 321: 5- (5- Хлор-1-метил-6-оксо- 1, 6-дигидропиридин- 3-ил) -6- (4- хлорфенил) -2- (2- (диметиламино) -4- метоксипirimидин-5- ил) -1- ((R) -1- метоксипропан-2-ил) - 5, 6- дигидропирроло [3, 4- d] имидазол-4 (1H) -ОН		t _R : 0,99/1,02 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 598,1/600,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); Rf = 0,18/0,23 (EtOAc-MeOH, 10:1),
Пример 322: (S) -5- (5-Хлор-1-метил-2- оксо-1, 2- дигидропиридин-3- ил) -6- (4-хлорфенил) - 2- (2, 4-диметокси-d ₆ - пиrimидин-5-ил) -1- ((R) -1- метоксипропан-2-ил) - 5, 6- дигидропирроло [3, 4- d] имидазол-4 (1H) -ОН		t _R : 1,01 мин. (LC-MS 2); ESI- MS: 561,2/563,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); ¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц) δ м.д. 8,49 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,33 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 4,12 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 1,34 (д, 3H), 0,52 (д, 3H),

<p>Пример 323: (S)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-(<i>(R)</i>-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он</p>		<p>t_R: 0,94 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 585,1/587,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 600 МГц) δ м.д. 8,44 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,35 (шир.с, 2H), 6,30 (с, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,53 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 3,40 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 0,55 (д, 3H)</p>
<p>Пример 324: (R)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-(<i>(R)</i>-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он</p>		<p>t_R: 0,91 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 585,1/587,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2)</p>

Пример 325: (S)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-(диметиламино)-4-метоксипirimидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он		$t_R: 1,03 \text{ мин.}$ (LC-MS 2); ESI- MS: 598,0/600,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 600 МГц) δ м.д. 8,17 (с, 1H), 7,87 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,34 (шир.с., 2H), 6,28 (с, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,54 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 3,41 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,18 (6H, s), 0,55 (д, 3H)
Пример 326: (R)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-(диметиламино)-4-метоксипirimидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он		$t_R: 0,91 \text{ мин.}$ (LC-MS 2); ESI- MS: 598,0/600,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)

Выбранные соединения кристаллизовали и дополнительно характеризовали. Ниже представлено описание экспериментальных процедур, прибора и способа:

Название прибора: Рентгеновский дифрактометр:

Модель: D8 Advance.

Производитель: Bruker AXS GMBH.

Длина волн: 1,5406 Å (Cu).

Настройка генератора: 30 кВ; 40 мА.

Монохроматор.

Детектор: PSD-Lynx Eye.

Экспериментальный способ:

Начало 2-тета: 2,0°.

Конец 2-тета: 40,0°.

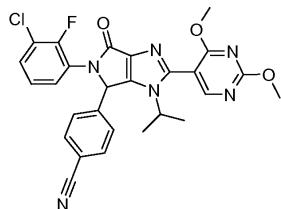
Размер этапа интеграции: 0,0157°.

Время сканирования: 13,02 мин.

Температура: комнатная температура.

В описанных ниже способах A-G раскрыты способы получения определенных кристаллических форм описанных здесь иллюстративных соединений.

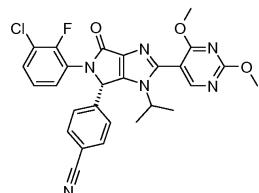
A) 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил (пример 79), кристаллическая форма А



Соединение примера 79 истирали в порошок в дизопропиловом эфире и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию фильтровали и бесцветное твердое вещество сушили в высоком вакууме в течение ночи при комнатной температуре для получения кристаллического материала формы А.

Угол 2-Тета	Величина d в ангстремах	Интенсивность
6,54	13,50	Средняя
10,00	8,83	Низкая
10,88	8,13	Низкая
14,29	6,19	Средняя
15,72	5,63	Средняя
16,78	5,28	Высокая
17,82	4,97	Средняя
19,41	4,57	Высокая
20,10	4,41	Средняя
20,67	4,29	Средняя
23,65	3,76	Высокая
25,82	3,44	Высокая

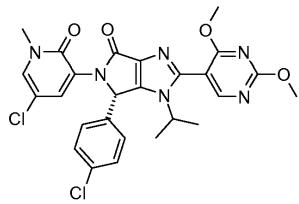
B) 4-[(S)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрил (пример 199), кристаллическая форма А



Соединение примера 199 (2,20 г) растворяли в 25 мл этилацетата при перемешивании. Снова образовалось бесцветное твердое вещество, и суспензию перемешивали в течение одного дополнительного часа. При перемешивании добавляли 25 мл простого дизопропилового эфира и смесь перемешивали в течение 5 мин. Суспензию фильтровали и остаток промывали простым дизопропиловым эфиром (два раза 10 мл). Бесцветное твердое вещество сушили в высоком вакууме, создаваемом вакуумным насосом, в течение ночи при 50°C для получения 2,03 г бесцветных кристаллов формы А.

Угол 2-Тета	Величина d в ангстремах	Интенсивность
6,25	14,13	Средняя
9,44	9,36	Низкая
10,34	8,55	Средняя
14,02	6,31	Низкая
14,83	5,97	Средняя
15,33	5,77	Средняя
15,84	5,59	Средняя
16,96	5,22	Высокая
19,16	4,63	Средняя
19,50	4,55	Средняя
20,94	4,24	Средняя
22,32	3,98	Средняя
25,05	3,55	Средняя
25,74	3,46	Средняя
27,33	3,26	Низкая

C) (S)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имида́зол-4-он (пример 102), кристаллическая форма А (этанол сольват)



Соединение примера 102 (2,02 г, ее 99,8%) собирали в этанол и смесь нагревали до дефлегмации при перемешивании для получения прозрачного раствора (общее использованное количество этанола: 48 мл). Прозрачному желтоватому раствору давали возможность охладиться до окружающей температуры при перемешивании в течение ночи. Осадок отфильтровывали и сушили в высоком вакууме для получения 1,78 г бесцветного твердого этанола сольвата формы А. Твердое вещество содержит 7,5% этанола (1 эквивалент), наблюдалось ¹H-ЯМР.

Угол 2-Тета	Величина d в ангстремах	Интенсивность
9,44	9,36	Низкая
9,89	8,94	Высокая
10,69	8,27	Низкая
12,33	7,17	Средняя
14,61	6,06	Средняя
16,21	5,46	Средняя
16,66	5,32	Средняя
17,50	5,07	Средняя
17,78	4,98	Средняя
19,83	4,47	Средняя
20,56	4,32	Средняя
22,35	3,97	Средняя
22,98	3,87	Средняя
25,81	3,44897	Средняя

D) (S)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаzол-4-он (пример 102), кристаллическая форма В (сокристалл янтарной кислоты).

Соединение примера 102 (100 мг) растворяли в 2 мл этилацетата и согревали до 55°C. К раствору добавляли 25,5 мг (1,2 экв.) янтарной кислоты и смесь охлаждали до 5°C и снова согревали до 55°C 4 раза в день. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили при 40°C в вакууме в течение 4 ч для выхода продукта в виде бесцветного порошка янтарной кислоты формы В (стехиометрия ЯМР 1,04 янтарной кислоты в свободную форму I).

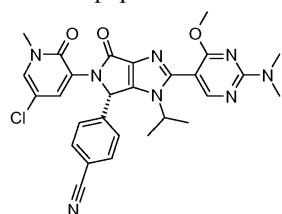
Угол 2-Тета	Величина d в ангстремах	Интенсивность
9,037	9,78	Высокая
11,64	7,60	Низкая
14,55	6,08	Низкая
15,14	5,85	Низкая
15,60	5,68	Низкая
16,55	5,35	Низкая
17,27	5,13	Высокая
19,52	4,54	Средняя
19,87	4,46	Низкая
20,85	4,26	Средняя
21,14	4,20	Средняя
23,42	3,80	Средняя
23,67	3,76	Средняя
24,54	3,62	Средняя
26,95	3,31	Средняя

E) (S)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиrimидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаzол-4-он (пример 102), кристаллическая форма С (гидрат).

Соединение примера 102 (10 мг) растворяли в 0,1 мл IPA (изопропилового спирта) при встрихивании или нагревании при 50°C. Белое твердое вещество образовывалось после обработки ультразвуком в течение 5 секунд, и сусpenзию перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Твердое вещество отделяли центрифугированием и сушили при 40°C в вакууме в течение 2 дней для получения сольват IPA. Указанный сольват IPA (8 мг) суспендировали в 0,2 мл MeOH:H₂O (1:9, об./об.) при перемешивании в течение 2 дней при комнатной температуре. Полученное твердое вещество отделяли центрифугированием и сушили на воздухе в течение 2 ч для выхода гидрата формы С в виде белого порошка. Альтернативно, этанол сольват из описанного выше способа С растворяли в метаноле и прозрачный раствор получали через 10 мин с непрерывным перемешиванием при комнатной температуре. Добавляли воду и осаждение наблюдали через 10 мин при комнатной температуре, затем дополнительно добавляли воду при перемешивании в течение период до 24 ч. Полученное твердое вещество отделяли центрифугированием, затем сушили при комнатной температуре для выхода гидрата формы С.

Угол 2-Тета	Величина d в ангстремах	Интенсивность
8,14	10,86	Низкая
10,09	8,76	Средняя
11,92	7,42	Низкая
14,52	6,10	Средняя
14,88	5,95	Средняя
16,93	5,23	Средняя
17,56	5,05	Средняя
17,98	4,93	Низкая
19,18	4,62	Средняя
20,46	4,34	Высокая
20,87	4,25	Средняя
21,86	4,06	Средняя
25,00	3,56	Высокая
25,68	3,47	Средняя
25,95	3,43	Низкая
28,57	3,12	Средняя
32,17	2,78	Средняя

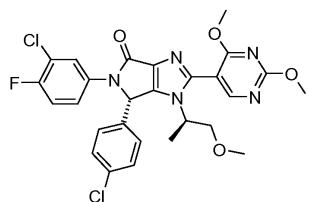
F) 4-[(S)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-димитиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^ззол-4-ил]бензонитрил (пример 160), кристаллическая форма А



Соединение примера 160 (473 мг) истирали в порошок в диэтиловом эфире и перемешивали. Через 1 ч твердое вещество отфильтровывали и сушили для получения кристаллического бесцветного материала формы А.

Угол 2-Тета	Величина d в ангстремах	Интенсивность
7,57	11,67	Средняя
9,11	9,70	Средняя
10,25	8,62	Высокая
11,16	7,92	Высокая
12,18	7,26	Средняя
14,47	6,12	Средняя
17,38	5,10	Высокая
18,37	4,83	Высокая
19,03	4,66	Средняя
20,78	4,27	Высокая
21,94	4,05	Средняя
23,53	3,78	Средняя
24,09	3,69	Средняя

G) (S)-5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксириимидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (пример 317), кристаллическая форма А



The соединение примера 317 (486 мг, 0,849 ммоль) истирали в порошок в течение 2 ч в 24 мл смеси вода/этанол (95/5), затем обрабатывали ультразвуком и после этого перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в высоком вакууме при 50°C в течение 24 ч для выхода 416 мг бесцветного твердого вещества формы А.

Угол 2-Тета	Величина d в ангстремах	Интенсивность
6,76	13,07	Низкая
8,48	10,42	Низкая
9,98	8,85	Средняя
12,56	7,04	Средняя
14,58	6,07	Высокая
14,95	5,92	Средняя
15,55	5,70	Средняя
16,62	5,33	Низкая
17,08	5,19	Высокая
17,44	5,08	Высокая
19,72	4,50	Средняя
23,83	3,73	Средняя
25,78	3,45	Средняя
26,26	3,39	Средняя

Описание чертежей

На фиг. 1 представлены данные порошковой рентгеновской дифракции для твердой формы, полученной из примера 79, с использованием описанного здесь способа А.

На фиг. 2 представлены данные порошковой рентгеновской дифракции для твердой формы, полученной из примера 199, с использованием описанного здесь способа В.

На фиг. 3 представлены данные порошковой рентгеновской дифракции для твердой формы, полученной из примера 102, с использованием описанного здесь способа С.

На фиг. 4 представлены данные порошковой рентгеновской дифракции для твердой формы, полученной из примера 102, с использованием описанного здесь способа D.

На фиг. 5 представлены данные порошковой рентгеновской дифракции для твердой формы, полученной из примера 102, с использованием описанного здесь способа E.

На фиг. 6 представлены данные порошковой рентгеновской дифракции для твердой формы, полученной из примера 160, с использованием описанного здесь способа F.

На фиг. 7 представлены данные порошковой рентгеновской дифракции для твердой формы, полученной из примера 317, с использованием описанного здесь способа G.

Ниже описан ряд вариантов осуществления (EX) первого аспекта изобретения.

EX1. В одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической форме любого из соединений:

4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил
 4-[*(S)*-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил
 (*S*)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он
 4-[*(S)*-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2,4-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил
 (*S*)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-(*R*)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он

EX2. Кристаллическая форма в соответствии с EX1, состоящая, по существу, из указанной формы, как описано здесь.

EX3. Кристаллическая форма в соответствии с EX1, причем указанная описанная здесь форма представлена по существу в чистой форме.

EX4. Кристаллическая форма А 4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрила в соответствии с любым из EX1-EX3, характеризуемая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 величин тета, выбранных из группы, состоящей из $6,54 \pm 0,2$, $14,29 \pm 0,2$, $15,72 \pm 0,2$, $16,78 \pm 0,2$, $17,82 \pm 0,2$, $19,41 \pm 0,2$, $20,10 \pm 0,2$, $20,67 \pm 0,2$, $23,65 \pm 0,2$ и $25,82 \pm 0,2$, при температуре примерно 22°C , в частности $16,78 \pm 0,2$, $19,41 \pm 0,2$, $23,65 \pm 0,2$ и $25,82 \pm 0,2$.

EX5. Кристаллическая форма А. 4-[*(S)*-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрила в соответствии с любым из EX1-EX3, характеризуемая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 величин тета, выбранных из группы, состоящей из $6,25 \pm 0,2$, $10,34 \pm 0,2$, $14,83 \pm 0,2$, $15,33 \pm 0,2$, $15,84 \pm 0,2$, $19,16 \pm 0,2$, $19,50 \pm 0,2$, $20,94 \pm 0,2$, $22,32 \pm 0,2$, $25,05 \pm 0,2$ и $25,74 \pm 0,2$, при температуре примерно 22°C .

EX6. Кристаллическая форма А. (*S*)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она в соответствии с любым из EX1-EX3, характеризуемая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 величин тета, выбранных из группы, состоящей из $9,89 \pm 0,2$, $12,33 \pm 0,2$, $14,61 \pm 0,2$, $16,21 \pm 0,2$, $16,66 \pm 0,2$, $17,50 \pm 0,2$, $17,78 \pm 0,2$, $19,83 \pm 0,2$, $20,56 \pm 0,2$, $22,35 \pm 0,2$, $22,98 \pm 0,2$, при температуре примерно 22°C .

EX7. Кристаллическая форма В. (*S*)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она в соответствии с любым из EX1-EX3, характеризуемая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 величин тета, выбранных из группы, состоящей из $9,04 \pm 0,2$, $17,27 \pm 0,2$, $19,52 \pm 0,2$, $20,85 \pm 0,2$, $21,14 \pm 0,2$, $23,42 \pm 0,2$, $23,67 \pm 0,2$, $24,54 \pm 0,2$, $26,95 \pm 0,2$, при температуре примерно 22°C .

EX8. Кристаллическая форма С. (*S*)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она в соответствии с любым из EX1-EX3, характеризуемая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 величин тета, выбранных из группы, состоящей из $10,09 \pm 0,2$, $14,52 \pm 0,2$, $14,88 \pm 0,2$, $16,93 \pm 0,2$, $17,56 \pm 0,2$, $19,18 \pm 0,2$, $20,46 \pm 0,2$, $20,87 \pm 0,2$, $21,86 \pm 0,2$, $25,00 \pm 0,2$, $25,68 \pm 0,2$, $28,57 \pm 0,2$, $32,17 \pm 0,2$, при температуре примерно 22°C .

EX9. Кристаллическая форма А. 4-[*(S)*-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрила в соответствии с любым из EX1-EX3, характеризуемая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 величин тета, выбранных из группы, состоящей из $7,57 \pm 0,2$, $9,11 \pm 0,2$, $10,25 \pm 0,2$, $11,16 \pm 0,2$, $12,18 \pm 0,2$, $14,47 \pm 0,2$, $17,38 \pm 0,2$, $18,37 \pm 0,2$, $19,03 \pm 0,2$,

$20,78 \pm 0,2$, $21,94 \pm 0,2$, $23,53 \pm 0,2$ и $24,09 \pm 0,2$, при температуре примерно 22°C .

EX10. Кристаллическая форма А. (S)-5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имиазол-4(1H)-она в соответствии с любым из EX1-EX3, характеризуемая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 величин тета, выбранных из группы, состоящей из $9,98 \pm 0,2$, $12,56 \pm 0,2$, $14,58 \pm 0,2$, $14,95 \pm 0,2$, $15,55 \pm 0,2$, $17,08 \pm 0,2$, $17,44 \pm 0,2$, $19,72 \pm 0,2$, $23,83 \pm 0,2$, $25,78 \pm 0,2$, $26,26 \pm 0,2$ при температуре примерно 22°C , в частности $14,58 \pm 0,2$, $17,08 \pm 0,2$ и $17,44 \pm 0,2$.

В другом аспекте изобретение относится к любому определенному в настоящем описании соединению, его солевой или твердой форме.

Биологические данные.

Анализ разрешенного во времени переноса энергии флуоресценции (TR-FRET).

Ингибиование взаимодействий p53-MDM2 и p53-MDM4 измеряют разрешенным во времени переносом энергии флуоресценции (TR-FRET). Перенос энергии флуоресценции (или перенос энергии резонанса Форстера) описывает передачу энергии между донорскими и акцепторными флуоресцентными молекулами. Для этого анализа человеческий белок MDM2 (аминокислоты 2-188) и человеческий белок MDM4 (аминокислоты 2-185), меченные С-концевой биотиновой частью, используют в комбинации с меченным европием стрептавидином (Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA, USA), служащим в качестве донорского фторофора. Происходящий из p53 меченный Cy5 пептид Cy5-TFSDLWKLL (p53 аминокислоты 18-26) представляет собой акцептор энергии. После возбуждения донорской молекулы при 340 нм взаимодействие связывания между MDM2 или MDM4 и пептидом p53 вызывает перенос энергии и усиленную реакцию при длине волн эмиссии акцептора 665 нм. Прерывание образования комплекса p53-MDM2 или p53-MDM4 вследствие связывания ингибиторной молекулы с сайтом связывания p53 MDM2 или MDM4 приводит к увеличенной донорской эмиссии при 620 нм. Считывание данных основанного на соотношении FRET-анализа и их расчет производят по первичным данным двух отдельных сигналов флуоресценции, измеренных разрешенным во времени способом (флуоресценция 665 нм/ флуоресценция 620 нм $\times 1000$).

Тест выполняют в белых 384-луночных планшетах (Greiner Bio-One, ссылка 781207) в общем объеме 60 мкл добавлением 1 мкл соединения, тестированного при различных концентрациях, разбавленных в 100% DMSO (конечная концентрация DMSO 1,7%), в реакционном буфере (PBS, 125 мМ NaCl, 0,001% новексин (состоит из углеводородных полимеров), предназначенном для увеличения растворимости и устойчивости белков; Expedeon Ltd., Cambridgeshire, United Kingdom), 0,01% желатина, 0,01%, 0,2%, Плуроник F-12 7 (блок-сополимера из этиленоксида и пропиленоксида), 1 мМ DTT). После добавления 0,1 нМ биотинилированного MDM2 или 2,5 нМ биотинилированного MDM4 (внутренних препаратов и MDM2 и MDM4 биотинилированных на С-конце пептидного конструкта) и 0,1 нМ (анализ p53-MDM2) или 0,625 нМ (анализ p53-MDM4) меченного европием стрептавидина (Perkin Elmer) соответственно раствор предварительно инкубируют в течение 15 мин при комнатной температуре, затем добавляли 10 нМ пептида Cy5-p53 (внутренний препарат, краситель Cy5 непосредственно связан с N-концевой частью пептидного конструкта p53) перед инкубацией при комнатной температуре в течение 15 мин перед считыванием планшета. Для измерения образцов используют микропланшетный ридер Victor II (Perkin Elmer) со следующими настройками при анализе p53-MDM4: Возбуждение 340 нм, донор эмиссии 620 нм и акцептор эмиссии 665 нм. В качестве микропланшетного ридера используют Tecan genios Pro для измерений флуоресценции при анализе p53-MDM2. Величины IC₅₀ рассчитывают подгонкой кривой по точкам с использованием программного обеспечения XLfit. При отсутствии определенных указаний, реагенты закупают у компании Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Buchs, Switzerland.

027130

Пример	IC ₅₀	
	p53-MDM2 (нМ)	p53-MDM4 (мкМ)
1	0,17	0,468
2	0,17	0,411
3	0,65	0,703
4	0,14	0,175
5	0,25	0,534
6	n.d.	7,09
7	0,17	0,530
8	2,27	n.d.
9	0,07	0,229
10	0,20	0,179
11	0,15	0,120
12	0,15	0,217
13	0,18	n.d.
14	0,18	n.d.
15	0,22	0,79
16	0,09	n.d.
17	0,07	n.d.
18	0,14	0,34
19	0,15	n.d.
20	0,17	0,76
21	0,12	n.d.
22	0,13	n.d.
23	0,13	n.d.
24	0,20	n.d.
25	0,16	n.d.

26	0,23	n.d.
27	0,137	n.d.
28	0,62	n.d.
29	0,22	n.d.
30	0,37	n.d.
31	0,19	n.d.
32	0,19	n.d.
33	0,47	n.d.
34	0,65	n.d.
35	0,16	n.d.
36	0,13	n.d.
37	0,27	n.d.
38	0,19	n.d.
39	0,17	n.d.
40	0,74	n.d.
41	0,15	n.d.
42	0,11	n.d.
43	0,27	3,38
44	0,60	7,8
45	2,95	31,5
46	0,16	n.d.
47	0,40	n.d.
48	0,34	n.d.
49	0,42	n.d.
50	0,39	n.d.
51	0,16	n.d.
52	0,17	n.d.
53	1,03	n.d.
54	0,31	n.d.
55	0,19	n.d.
56	1,21	n.d.
57	0,28	n.d.
58	0,20	n.d.
59	0,20	n.d.

60	0,18	n.d.
61	0,13	n.d.
62	0,21	n.d.
63	0,17	n.d.
64	0,41	0,71
65	3,58	n.d.
66	0,23	n.d.
67	1,15	n.d.
68	0,71	n.d.
69	0,18	0,49
70	0,14	n.d.
71	n.d.	11,42
72	1,02	n.d.
73	0,42	n.d.
74	0,34	n.d.
75	0,07	n.d.
76	14,7	n.d.
77	0,19	n.d.
78	2,07	n.d.
79	0,36	n.d.
80	0,27	n.d.
81	0,35	n.d.
82	0,4	n.d.
83	1,47	n.d.
84	1,54	n.d.
85	11,8	n.d.
86	4,6	n.d.
87	31,7	n.d.
88	3,6	n.d.
89	0,04	n.d.
90	1,10	n.d.
91	0,45	n.d.
92	1,64	n.d.
93	0,36	n.d.

94	0,32	n.d.
95	1,31	n.d.
96	0,62	n.d.
97	n.d.	n.d.
98	15,1	n.d.
99	11,8	n.d.
100	0,64	n.d.
101	0,34	n.d.
102	0,23	n.d.
103	299,7	n.d.
104	5,61	n.d.
105	0,31	n.d.
106	0,28	n.d.
107	0,32	n.d.
108	1,10	n.d.
109	0,35	n.d.
110	0,23	n.d.
111	0,25	n.d.
112	0,56	n.d.
113	0,11	n.d.
114	0,70	n.d.
115	0,62	n.d.
116	2,3	n.d.
117	0,09	n.d.
118	4,29	n.d.
119	4,97	n.d.
120	0,57	n.d.
121	0,26	n.d.
122	0,25	n.d.
123	3,44	n.d.
124	2,33	n.d.
125	4,99	n.d.
126	0,24	n.d.
127	0,14	n.d.

128	3,79	n.d.
129	0,41	n.d.
130	0,18	n.d.
131	1,65	n.d.
132	1,93	n.d.
133	0,65	n.d.
134	0,69	n.d.
135	0,27	n.d.
136	0,20	n.d.
137	1,62	n.d.
138	4,74	n.d.
139	0,66	n.d.
140	1,32	n.d.
141	0,20	n.d.
142	0,36	n.d.
143	105,6	n.d.
144	1,70	n.d.
145	2,80	n.d.
146	2,4	n.d.
147	0,66	n.d.
148	1,83	n.d.
149	1,74	n.d.
150	2,18	n.d.
151	1,95	n.d.
152	1,01	n.d.
153	0,38	n.d.
154	0,17	n.d.
155	0,17	n.d.
156	1,27	n.d.
157	0,27	n.d.
158	0,14	n.d.
159	1,35	n.d.
160	0,33	n.d.
161	153,2	n.d.

162	0,32	n.d.
163	39,6	n.d.
164	0,10	n.d.
165	0,32	n.d.
166	214,3	n.d.
167	0,44	n.d.
168	15,8	n.d.
169	0,11	n.d.
170	0,16	n.d.
171	0,52	n.d.
172	0,29	n.d.
173	0,08	n.d.
174	0,11	n.d.
175	0,10	n.d.
176	0,68	n.d.
177	0,19	n.d.
178	43,4	n.d.
179	6,83	n.d.
180	102,7	n.d.
181	1,32	n.d.
182	0,18	n.d.
183	0,38	n.d.
184	0,31	n.d.
185	0,36	n.d.
186	0,27	n.d.
187	0,57	n.d.
188	0,33	n.d.
189	70,5	n.d.
190	0,13	n.d.
191	0,27	n.d.
192	0,42	n.d.
193	0,49	n.d.
194	0,17	n.d.
195	0,15	n.d.

196	0,16	n.d.
197	0,11	n.d.
198	0,20	n.d.
199	0,16	n.d.
200	0,29	n.d.
201	0,26	n.d.
202	0,19	n.d.
203	0,68	n.d.
204	68,6	n.d.
205	0,11	n.d.
206	82,5	n.d.
207	1,05	n.d.
208	0,15	n.d.
209	0,09	n.d.
210	0,63	n.d.
211	0,39	n.d.
212	n,d	n.d.
213	0,54	n.d.
214	0,50	n.d.
215	0,43	n.d.
216	0,29	n.d.
217	13,4	n.d.
218	0,05	n.d.
219	0,25	n.d.
220	0,24	n.d.
221	0,24	n.d.
222	36,8	n.d.
223	0,09	n.d.
224	5,81	n.d.
225	5,39	n.d.
226	0,08	n.d.
227	0,37	n.d.
228	0,08	n.d.
229	0,77	n.d.

230	0,56	n.d.
231	0,77	n.d.
232	0,97	n.d.
233	6,60	n.d.
234	0,29	n.d.
235	0,21	n.d.
236	n,d	n.d.
237	2,22	n.d.
238	1,09	n.d.
239	0,54	n.d.
240	1,2	n.d.
241	0,41	n.d.
242	0,27	n.d.
243	142,6	n.d.
244	21,5	n.d.
245	0,12	n.d.
246	0,15	n.d.
247	0,08	n.d.
248	n,d	n.d.
249	n,d	n.d.
250	0,13	n.d.
251	4,4	n.d.
252	0,20	n.d.
253	57,7	n.d.
254	0,27	n.d.
255	60,4	n.d.
256	0,28	n.d.
257	0,17	n.d.
258	0,15	n.d.
259	0,15	n.d.
260	0,85	n.d.
261	0,63	n.d.
262	92,7	n.d.
263	0,2	n.d.

264	284,2	n.d.
265	0,18	n.d.
266	505,7	n.d.
267	1,18	n.d.
268	1,16	n.d.
269	n.d.	n.d.
270	n.d.	n.d.
271	n.d.	n.d.
272	n.d.	n.d.
273	n.d.	n.d.
274	n.d.	n.d.
275	0,122	n.d.
276	2,813	n.d.
277	0,35	n.d.
278	0,99	n.d.
279	17,244	n.d.
280	417,076	n.d.
281	0,081	n.d.
282	0,1015	n.d.
283	76,542	n.d.
284	0,525	n.d.
285	0,19	n.d.
286	0,71	n.d.
287	0,117	n.d.
288	51,102	n.d.
289	0,152	n.d.
290	0,252	n.d.
291	2,406	n.d.
292	1,16	n.d.
293	0,253	n.d.
294	0,396	n.d.
295	0,318	n.d.
296	0,32	n.d.
297	0,417	n.d.

298	10,194	n.d.
299	142,5	n.d.
300	5,926	n.d.
301	0,243	n.d.
302	1,268	n.d.
303	0,352	n.d.
304	1,065	n.d.
305	0,313	n.d.
306	0,204	n.d.
307	0,124	n.d.
308	125,333	n.d.
309	1,77	n.d.
310	3,224	n.d.
311	0,631	n.d.
312	0,319	n.d.
313	0,371	n.d.
314	0,213	n.d.
315	40,946	n.d.
316	0,107	n.d.
317	0,089	0,95
318	43,728	n.d.
319	0,414	n.d.
320	0,81	n.d.
321	0,144	n.d.
322	0,161	n.d.
323	0,135	n.d.
324	21,715	n.d.
325	0,059	n.d.
326	6,133	n.d.

n.d. - не определялось.

Имеются также анализы, которые можно использовать для демонстрации эффекта соединений по настоящему изобретению в клеточном контексте.

Анализ клеточной пролиферации в клетках SJS-1 и SAOS-2 на основании окрашивания YO-PRO®-1 йодида

Эффект ингибиторов PPI (межбелкового взаимодействия) на рост клеток p53 дикого типа или мутантных клеток оценивают в анализе пролиферации на основе окрашивания YO-PRO®-1 йодидом (J. Immunol Methods. 1995; 185(2):249-58). Принцип данного анализа заключается в использовании ДНК-интеркалирующего красителя YO-PRO®-1 йодида, который после связывания с ДНК испускает сильный сигнал флуоресценции. Кроме того, краситель непроницаем через мембрану и, таким образом, апоптозные клетки можно отличить от популяции жизнеспособных клеток во время одного и того же анализа. В отсутствие проницаемости в клетки краситель поступает только в клетки, которые начинают подвергаться апоптозу. После обработки клеток литическим буфером можно оценить общее число клеток.

Для тестирования воздействия ингибиторов PPI на рост клеток клетки SJS-1 (клетки, экспрессирующие p53 дикого типа) и клетки SAOS-2 (p53-нулевые клетки) высевают в 96-луночные микропланшеты и обрабатывают уменьшающимися концентрациями соединений. После 72-часового периода инкубации к клеткам непосредственно добавляли 2,5 мкМ YO-PRO®-1 йодида и первое считывание выполняли с использованием стандартного планшетного ридера флуоресценции (настройка фильтра 485/530 нм), выявляющее относительное число апоптозных клеток. В последующем, клетки пермеабилизируют непосредственным добавлением литического буфера, содержащего детергент NP40, EDTA (этилендиаминтетрауксусную кислоту) и EGTA (этиленгликольтетрауксусную кислоту) для получения конечных концентраций 0,01% и 5 мМ соответственно. После полной пермеабилизации определяют общее количество клеток во время второго считывания с использованием планшетного ридера флуоресценции при тех же настройках.

Изобретение дополнительно включает любой вариант настоящих способов, в которых промежуточный продукт, получаемый на любой их стадии, используют в качестве исходного материала, а остальные

стадии проводят, или в которых исходные материалы образуются *in situ* в условиях реакции, или в которых компоненты реакции используют в форме их солей или оптически чистого материала. Соединения по изобретению и промежуточные соединения могут также превращаться друг в друга в соответствии со способами, в целом известными специалистам в данной области.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не должны рассматриваться как являющиеся ограничивающими его. Величины температуры представлены в градусах Цельсия. Если нет иных указаний, все операции выпаривания выполняют под пониженным давлением, обычно примерно от 15. до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структуру конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждают стандартными аналитическими методами, например, микроанализом и спектроскопическими характеристиками, например МС (масс-спектроскопия), IR (инфракрасная спектроскопия), ЯМР. Используемые аббревиатуры являются обычными в данной области.

Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, или имеются в продаже, или могут быть получены способами органического синтеза, известными среднему специалисту в данной области (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть получены способами органического синтеза, известными среднему специалисту в данной области, как показано в следующих примерах.

Эксперименты *in vivo*.

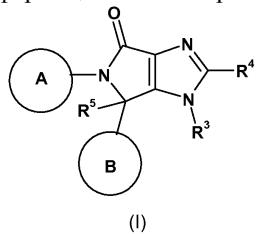
Имеются также эксперименты, которые могут продемонстрировать противоопухолевую активность соединений формулы (I) *in vivo*.

Например, самок бестимусных мышей nu/nu Harlan (Indianapolis, Indiana, USA) с подкожно трансплантированными опухолями остеосаркомы человека SJSA-1 можно использовать для определения противоопухолевой активности ингибиторов взаимодействия p53/MDM2. В день 0 животным под пероральным наркозом Forene® (1-хлор-2,2,2-трифторметилдифторметилэфиром, Abbot, Wiesbaden, Germany), 3×10^6 клеток инъецируют под кожу на левом боку животных. Когда опухоли достигают объем 100 mm^3 , мышей случайным методом делят на группы по 6-8 животных и начинают лечение. Лечение проводят в течение периода 2-3 недель пероральным, внутривенным или внутрибрюшинным введением два раза в день (или реже) соединения формулы (I) в подходящем носителе в определенных дозах. Опухоли измеряют дважды в неделю штангенциркулем и рассчитывают объем опухолей. В качестве альтернативы клеточной линии SJSA-1, таким же образом можно также использовать другие клеточные линии, например

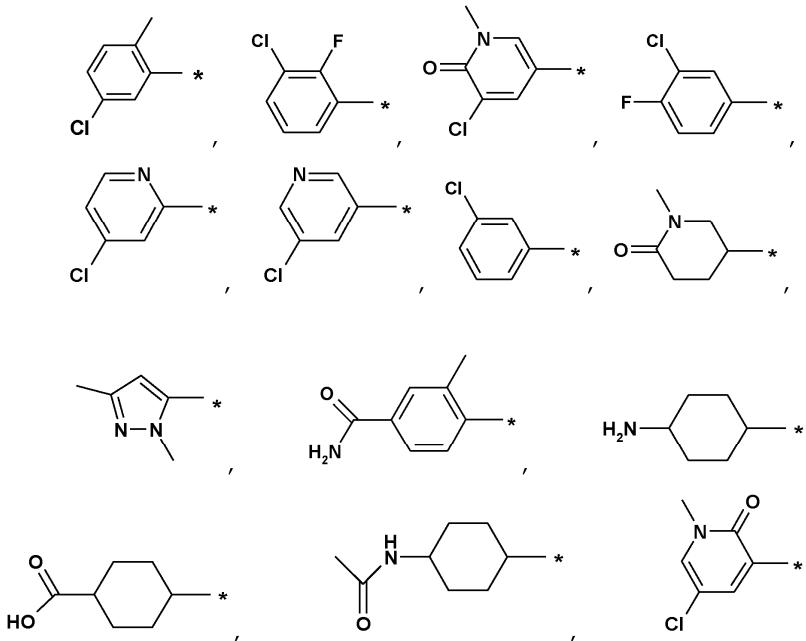
- линию клеток карциномы ободочной кишки HCT116 (ATCC № CCL-247);
- линию клеток карциномы предстательной железы LNCaP клон FGC (ATCC № CRL-1740);
- линию клеток карциномы ободочной кишки RKO (ATCC № CRL-2577);
- линию клеток фибросаркомы HT1080 (ATCC № CCL-121);
- линию клеток злокачественной меланомы A375 (ATCC № CRL-1619),
- линию клеток крупноклеточного рака легких NCI-H460 (ATCC № HTB-177);
- хориокарциному JEG-3 (ATCC № HTB-36);
- карциному протоков молочных желез ZR-75-1 (ATCC № CRL-1500).

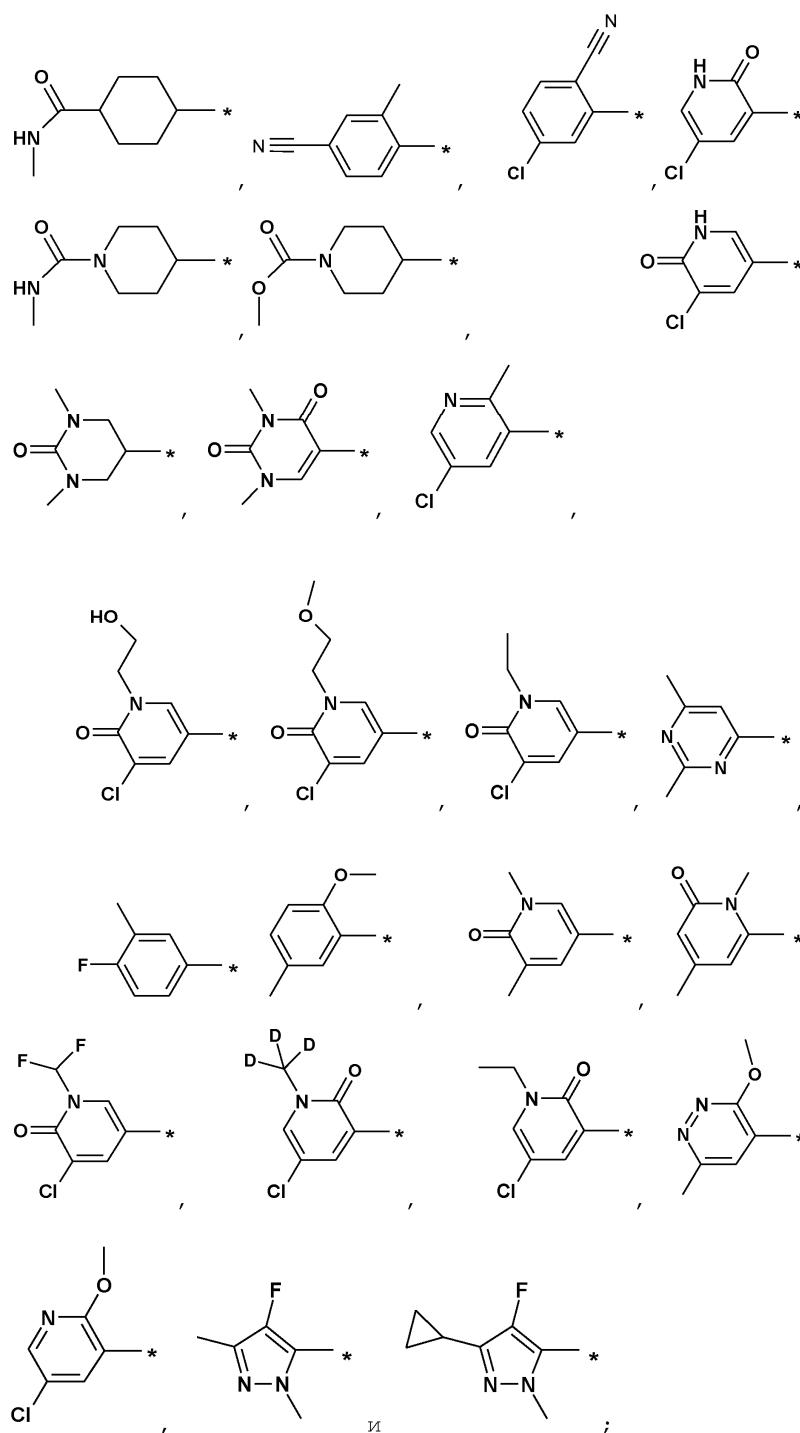
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

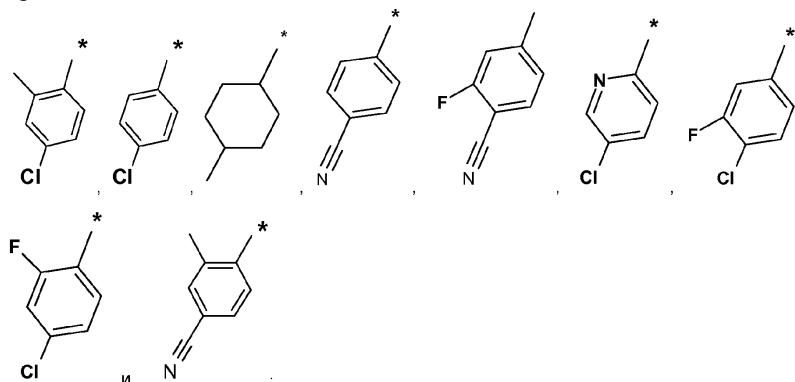


где группа А выбрана из:



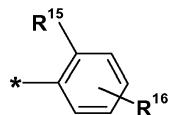


группа В выбрана из:



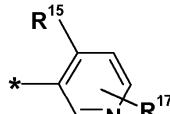
R^3 выбран из изопропила, циклобутила, циклопропила, 2-метокси-1-метилэтила, 2-гидрокси-1-

метилэтила;
 R^4 выбран из:
 а)



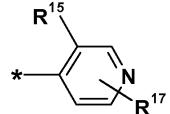
где R^{15} представляет собой метокси, трифторметокси, этил, гидрокси или Н и R^{16} представляет собой фтор, Н, CN, диметиламинокарбонил, метиламинокарбонил, аминокарбонил, гидроксиметиламино-карбонил, изопропиламинокарбонил, морфолин-4-илкарбонил, 3-гидроксиазетидин-1-илкарбонил, аминометил, метилкарбониламинометил, гидроксиметил, цианометил, 2-метилимидазол-4-ил, метиламино-карбонилметил-, диметиламинокарбонилметил-, метоксикарбонилметил-, гидроксикарбонилметил-, гидроксикарбонил-, гидроксиметилкарбониламинометил-, 1-гидрокси-2-метилпропил- или 1-гидроксиэтил-;

б)



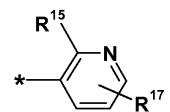
где R^{15} представляет собой метокси и R^{17} представляет собой Н;

с)



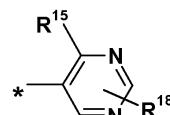
где R^{15} представляет собой метокси и R^{17} представляет собой Н, цианометил или метиламино-карбонилметил-;

д)



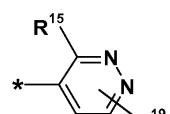
где R^{15} представляет собой метокси или этил и R^{17} представляет собой Н, метокси, цианометил или этоксикарбонилметил-, гидроксикарбонилметил- или метиламино-карбонилметил-;

е)



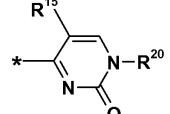
где R^{15} представляет собой метокси, Н или OH и R^{18} представляет собой метокси, Н, метиламино-, диметиламино-, амино, гидроксиэтил(метил)амино-, гидроксиэтиламино, 3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил, 3-гидроксиазетидин-1-ил, OH, 1,1-диоксо-1-тиоморфолин-4-ил или 3-гидроксипиперидин-1-ил;

ф)



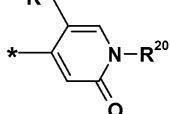
где R^{15} представляет собой метокси и R^{19} представляет собой метокси или диметиламино-карбонил;

г)

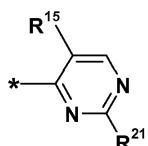


где R^{15} представляет собой метокси и R^{20} представляет собой Н;

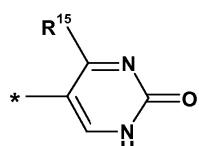
х)



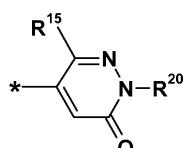
где R¹⁵ представляет собой метокси и R²⁰ представляет собой метил или этил;
j)



где R¹⁵ представляет собой метокси и R²¹ представляет собой метокси, гидроксигидроизопропиленаминогидрокарбонил или циано, диметиламино, диметиламинокарбонил;
k)

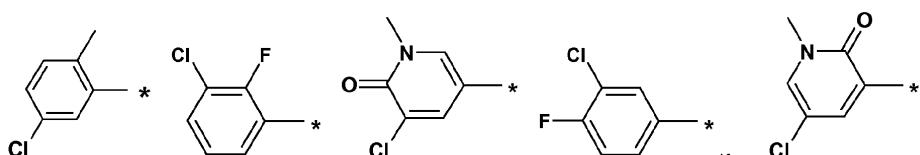


где R¹⁵ представляет собой метокси;
l)

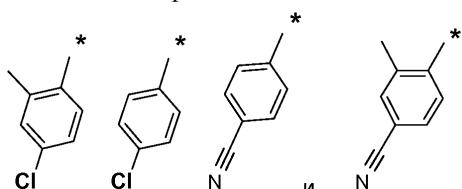


где R¹⁵ представляет собой метокси и R²⁰ представляет собой метил;
R⁵ выбран из H, этоксикарбонила и метила.

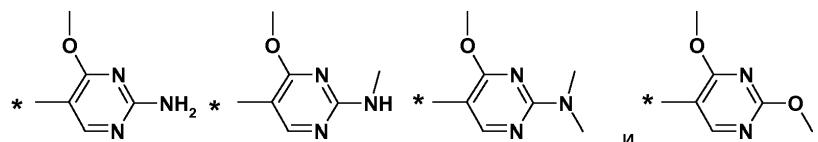
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где группа А выбрана из:



3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где группа В выбрана из:

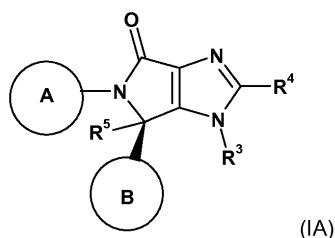


4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где R⁴ выбран из:

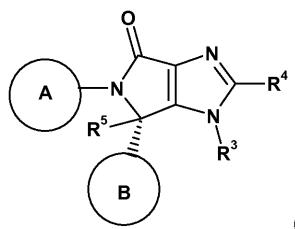


5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, где R⁵ представляет собой H.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, где соединение формулы (I) имеет стереохимию, показанную в формуле (IA)



7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что соединение формулы (I) имеет стереохимию, показанную в формуле (IB)



(IB)

8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из:

- 1: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)-1-изопропил-4-оксо-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 2: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(6-фтор-2-метоксифенил)-1-изопропил-4-оксо-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 3: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-трифторметоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 4: 3-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензонитрила;
- 5: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 6: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(4-метоксиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 7: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксириimidин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 8: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2-метоксиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 9: 3-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида;
- 10: [5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N-метилбензамида;
- 11: 3-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-N-(2-гидроксиятил)-4-метоксибензамида;
- 12: 3-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-N-изопропил-4-метоксибензамида;
- 13: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-[2-метокси-5-(морфолин-4-карбонил)фенил]-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 14: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-[5-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-2-метоксифенил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 15: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(3-метоксиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 16: 2-(5-аминометил-2-метоксифенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 17: N-{3-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензил}ацетамида;
- 18: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 19: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 20: 5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 21: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(4-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 22: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(4-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 23: 3-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида;
- 24: 3-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензонитрила;
- 25: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-[2-метокси-5-(морфолин-4-карбонил)фенил]-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 26: 4-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-3-метоксибенzonitriila;
- 27: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксириimidин-5-ил)-1-изопропил-5,6-

дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;

28: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-пиридин-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;

29: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2,6-диметоксиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;

30: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(4-метоксиpirимидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;

31: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламинопirimидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;

32: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,6-диметоксиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-она;

34: 3-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-этилбензонитрила;

35: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксикиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаэол-4-она;

36: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;

37: 2-(2-амино-4-метоксициримидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-она;

38: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-[2-(2-гидроксиэтил)метиламино]-4-метоксипиримидин-5-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;

39: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-[2-(2-гидроксиэтиламино)-4-метоксипиrimидин-5-ил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-она;

40: 4-[2-(2-амино-4-метоксирипимидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидопирроло[3,4-д]имидаэоз-4-ил]бензонитрила;

41: 4-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-3-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламинопirimидин-5-ил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирироло[3,4-д]имидазол-4-ил]бензонитрила;

42: 4-[3-(5-хлор-2-метилпренил)-2-(2-диметиламино-4-методоксипримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-д]имидазол-4-ил]бензонитрила;

43. 4-[5-(3-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиrimидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидаzол-4-ил]бензонитрида;

44: 4-[5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламинопиrimидин-5-ил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропиридол[3,4-*d*]имидазол-4-ил]бензонитрила;

45: 4-[2-(2-амино-4-метоксирипидин-5-ил)-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4-ил]бензонитрила;

46: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламино-пиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-она:

изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;

изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;

49: 3-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-этилбензонитрила;

50: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(4-метоксициримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;

51: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-{2-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-4-метоксипиrimидин-5-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;

52: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-[2-(2-гидроксиэтиламино)-4-метоксипиrimидин-5-ил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;

53: 4-[2-(2-амино-4-метоксициримидин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрила;

54: 4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламинопиримидин-5-ил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-4-ил]бензонитрила;

55: 4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрила;

56: 4-[2-(2-амино-4-метоксициримидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрила;

57: 4-[5-(3-хлор-4-фторфенил)-3-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламино)пиридин-5-ил]-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрила;

58: 4-[5-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-4-ил]бензонитрила;

- 90: (R)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 91: 6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипирамидин-5-ил)-5-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 92: 6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-5-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 93: {4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-5-метоксипиридин-2-ил}ацетонитрила;
- 94: 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]-3-метилбензамида;
- 95: 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]-3-метилбензамида;
- 96: 5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-2-оксо-1,2-дигидропирамидин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 97: 5-(4-аминоциклогексил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 98: 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]циклогексанкарбоновой кислоты;
- 99: N-{4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]циклогексил}ацетамида;
- 100: 4-[5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропирамидин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипирамидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрила;
- 101: 5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропирамидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 102: (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропирамидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 103: (R)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропирамидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 104: метиламида 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]циклогексанкарбоновой кислоты;
- 105: 5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропирамидин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 106: {4-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-5-метоксипиридин-2-ил}ацетонитрила;
- 107: {4-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-5-метоксипиридин-2-ил}ацетонитрила;
- 108: {4-[5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропирамидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-5-метоксипиридин-2-ил}ацетонитрила;
- 109: 5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропирамидин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 110: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропирамидин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 111: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 112: 5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2-гидроксиятил)метиламино]-5-метоксипирамидин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 113: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипирамидин-5-ил)-1-((R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 114: 5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2-гидроксиятил)метиламино]-5-метоксипирамидин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 115: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-6-(4-метилциклогексил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 116: сложного этилового эфира 4-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-карбоновой кислоты;
- 117: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-((R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 118: 4-[2-(2-амино-4-метоксипирамидин-5-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]-3-метилбензонитрила;
- 119: 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипирамидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]-3-метилбензонитрила;

- 120: 4-хлор-2-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]бензонитрила;
- 121: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-5-метоксиpirимидин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 122: 5-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 123: метиламида 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты;
- 124: 4-[5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрила;
- 125: сложного метилового эфира 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты;
- 126: 2-{4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-5-метоксиpirидин-2-ил}-N-метилацетамида;
- 127: 5-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 128: 2-(2-амино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 129: 6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-5-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 130: 4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(5-цианометил-2-метоксифенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрила;
- 131: 4-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(5-цианометил-2-метоксиpirидин-3-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрила;
- 132: 4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(5-цианометил-2-метоксиpirидин-3-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрила;
- 133: {5-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиpirидин-3-ил}ацетонитрила;
- 134: 4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2-цианометил-5-метоксиpirидин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрила;
- 135: 4-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(2-цианометил-5-метоксиpirидин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрила;
- 136: {4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-5-метоксиpirидин-2-ил}ацетонитрила;
- 137: сложного этилового эфира {5-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиpirидин-3-ил}уксусной кислоты;
- 138: {5-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиpirидин-3-ил}уксусной кислоты;
- 139: амида 4-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-5-метоксиpirимидин-2-карбоновой кислоты;
- 140: {5-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиpirидин-3-ил}уксусной кислоты;
- 142: 4-[(S)-2-(2-амино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрила;
- 143: 4-[(R)-2-(2-амино-4-метоксиpirимидин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрила;
- 144: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-[3-(2-метил-3Н-имиазол-4-ил)фенил]-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 145: 6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-5-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 146: {5-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиpirидин-3-ил}уксусной кислоты;
- 147: 2-{5-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиpirидин-3-ил}-N-метилацетамида;
- 148: 2-{5-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиpirидин-3-ил}-N-метилацетамида;
- 149: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-((S)-2-гидрокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 150: сложного этилового эфира {5-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиpirидин-3-ил}уксусной кислоты;
- 151: 2-{5-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксиpirидин-3-ил}-N-метилацетамида;

- 152: сложного этилового эфира {5-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-6-метоксициридин-3-ил} уксусной кислоты;
- 153: 6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксициридин-5-ил)-1-изопропил-6-метил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 154: 2-{3-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксицифенил}-N-метилацетамида;
- 155: 2-{3-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксицифенил}-N,N-диметилацетамида;
- 156: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксициридин-5-ил)-1-((S)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 157: 2-{3-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксицифенил}-N-метилацетамида;
- 158: 5-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксициридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 159: 2-(2-амино-4-метоксициридин-5-ил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 160: 4-[(S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксициридин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрила;
- 161: 4-[(R)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксициридин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрила;
- 162: {3-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксицифенил} уксусной кислоты;
- 163: (R)-5-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксициридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 164: (S)-5-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксициридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 165: сложного метилового эфира {3-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксицифенил} уксусной кислоты;
- 166: 4-[(R)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксициридин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]бензонитрила;
- 167: 4-[5-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(2,4-диметоксициридин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-4-ил]-2-фторбензонитрила;
- 168: (R)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксициридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 169: (S)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксициридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 170: 4-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-5-метоксициридин-2-карбонитрила;
- 171: 5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-5-метоксициридин-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 172: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-5-метоксициридин-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 173: 3-[5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксибензамида;
- 174: 3-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксибензамида;
- 175: 3-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксибензамида;
- 176: 3-[5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имиазол-2-ил]-4-метоксибензамида;
- 177: 5-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(4-метокси-2-диметиламиноциридин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;
- 178: 5-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксициридин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]-1,3-диметил-1Н-пирамидин-2,4-диона;
- 179: 5-[6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксициридин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]-1,3-диметил-1Н-пирамидин-2,4-диона;
- 180: 5-[2-(2-Амино-4-метоксициридин-5-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-5-ил]-1,3-диметил-1Н-пирамидин-2,4-диона;
- 181: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-циклогексипропил-2-(2,4-диметоксициридин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имиазол-4-она;

тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-3-метоксибензойной кислоты;

213: 6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(3-хлорфенил)-1-изопропил-2-[2-метокси-5-(морфолин-4-карбонил)фенил]-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она;

214: 6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(3-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она;

215: 3-[6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(3-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-4-метоксибензонитрила;

216: 4-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-3-метоксибензонитрила;

217: 3-[(R)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензамида;

218: 3-[(S)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензамида;

219: 4-[6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-3-метоксибензамида;

220: 4-[6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-N-изопропил-3-метоксибензамида;

221: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2-этил-фенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она;

222: 3-[(R)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида;

223: 3-[(S)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида;

224: 6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она;

225: 3-[(R)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-N-изопропил-4-метоксибензамида;

226: 3-[(S)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-N-изопропил-4-метоксибензамида;

227: 6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она;

228: N-{3-[6-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-4-метоксибензил}-2-гидроксиацетамида;

229: 5-[5-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она;

230: 5-[5-хлор-1-(2-метоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она;

231: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она;

232: 5-(5-хлор-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она;

233: 2-(2-аминопиридин-4-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она;

234: 5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-[5-(1-гидрокси-2-метилпропил)-2-метоксифенил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она;

235: 5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-[5-(1-гидроксиэтил)-2-метоксифенил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она;

236: 5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(4-метоксиpirимидин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имида^зол-4-она;

237: 5-(5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-6-метокси-N,N-диметилпиридин-3-карбоксамида;

238: 2-(4-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил)-5-метоксиpirидин-2-ил)ацетонитрила;

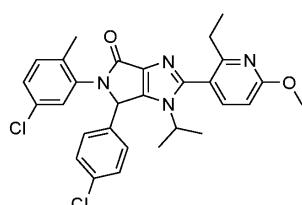
239: 4-(5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(цианометил)-5-метоксиpirидин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-4-ил)-3-метилбензонитрила;

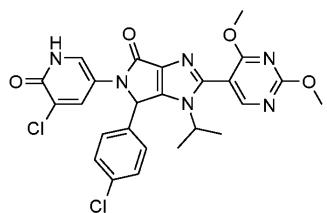
240: 4-(5-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(цианометил)-5-метоксиpirидин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-4-ил)бензонитрила;

241: {4-[5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-

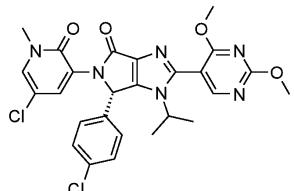
тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-2-ил]-5-метоксиpirидин-2-ил}ацетонитрила;

242: 4-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(цианометил)-5-метоксиpirидин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имида^зол-4-ил]-3-метилбензонитрила;



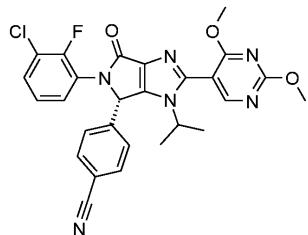


9. Соединение формулы (I) по п.1, которое представляет собой (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаэол-4-он



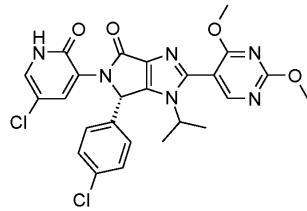
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение формулы (I) по п.1, которое представляет собой 4-[(S)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидаэол-4-ил]бензонитрил



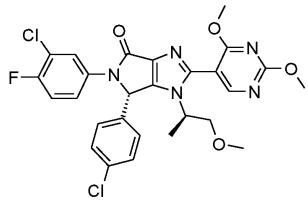
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение формулы (I) по п.1, которое представляет собой (S)-5-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидаэол-4-он



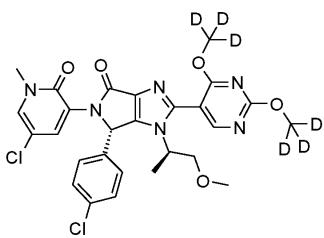
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение формулы (I) по п.1, которое представляет собой (S)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиpirимидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидаэол-4(1H)-он



или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение формулы (I) по п.1, которое представляет собой (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметокси-d6-пирамидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидаэол-4(1H)-он



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Кристаллическая форма А 4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксирипимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имида^зол-4-ил]бензонитрила, характеризуемая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим четыре или более пика при углах 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $6,54\pm0,2$, $14,29\pm0,2$, $15,72\pm0,2$, $16,78\pm0,2$, $17,82\pm0,2$, $19,41\pm0,2$, $20,10\pm0,2$, $20,67\pm0,2$, $23,65\pm0,2$ и $25,82\pm0,2$, при температуре примерно 22°C .

15. Кристаллическая форма А 4-[(S)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксирипимидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имида^зол-4-ил]бензонитрила, характеризуемая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим четыре или более пика при углах 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $6,25\pm0,2$, $10,34\pm0,2$, $14,83\pm0,2$, $15,33\pm0,2$, $15,84\pm0,2$, $19,16\pm0,2$, $19,50\pm0,2$, $20,94\pm0,2$, $22,32\pm0,2$, $25,05\pm0,2$ и $25,74\pm0,2$, при температуре примерно 22°C .

16. Кристаллическая форма А (этанольный сольват) (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксирипимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имида^зол-4-она, характеризуемая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим четыре или более пика при углах 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $9,89\pm0,2$, $12,33\pm0,2$, $14,61\pm0,2$, $16,21\pm0,2$, $16,66\pm0,2$, $17,50\pm0,2$, $17,78\pm0,2$, $19,83\pm0,2$, $20,56\pm0,2$, $22,35\pm0,2$, $22,98\pm0,2$, при температуре примерно 22°C .

17. Кристаллическая форма В (сокристалл янтарной кислоты) (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксирипимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имида^зол-4-она, характеризуемая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим четыре или более пика при углах 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $9,04\pm0,2$, $17,27\pm0,2$, $19,52\pm0,2$, $20,85\pm0,2$, $21,14\pm0,2$, $23,42\pm0,2$, $23,67\pm0,2$, $24,54\pm0,2$, $26,95\pm0,2$, при температуре примерно 22°C .

18. Кристаллическая форма С (гидрат) (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксирипимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имида^зол-4-она, характеризуемая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим четыре или более пика при углах 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $10,09\pm0,2$, $14,52\pm0,2$, $14,88\pm0,2$, $16,93\pm0,2$, $17,56\pm0,2$, $19,18\pm0,2$, $20,46\pm0,2$, $20,87\pm0,2$, $21,86\pm0,2$, $25,00\pm0,2$, $25,68\pm0,2$, $28,57\pm0,2$, $32,17\pm0,2$ при температуре примерно 22°C .

19. Кристаллическая форма А (S)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксирипимидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имида^зол-4(1Н)-она, характеризуемая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим четыре или более пика при углах 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $9,98\pm0,2$, $12,56\pm0,2$, $14,58\pm0,2$, $14,95\pm0,2$, $15,55\pm0,2$, $17,08\pm0,2$, $17,44\pm0,2$, $19,72\pm0,2$, $23,83\pm0,2$, $25,78\pm0,2$, $26,26\pm0,2$, при температуре примерно 22°C .

20. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-19 при лечении расстройства или заболевания, опосредованного активностью MDM2 и/или MDM4.

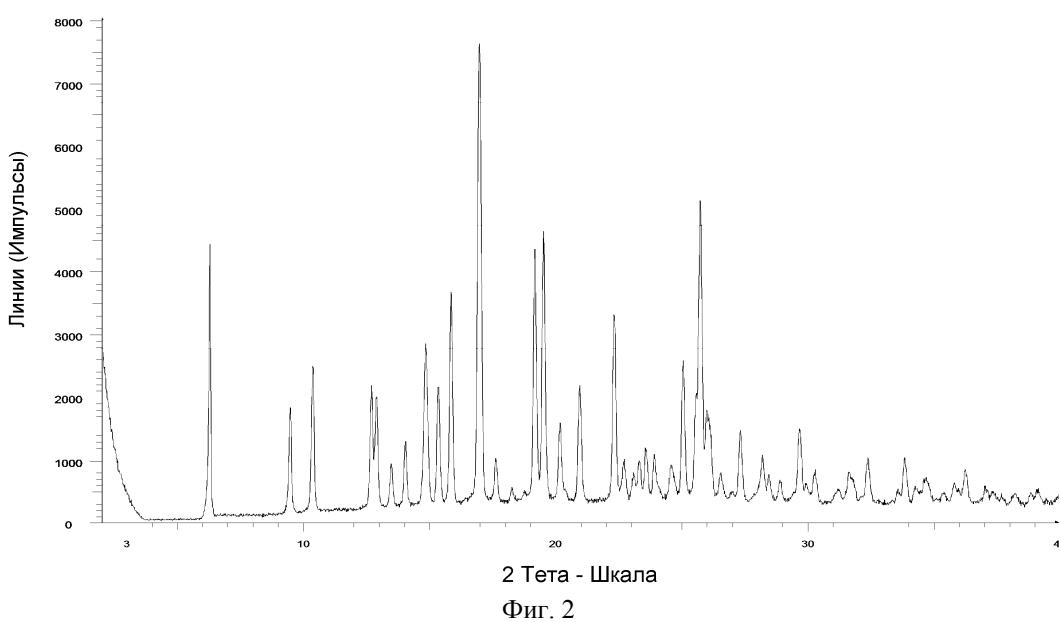
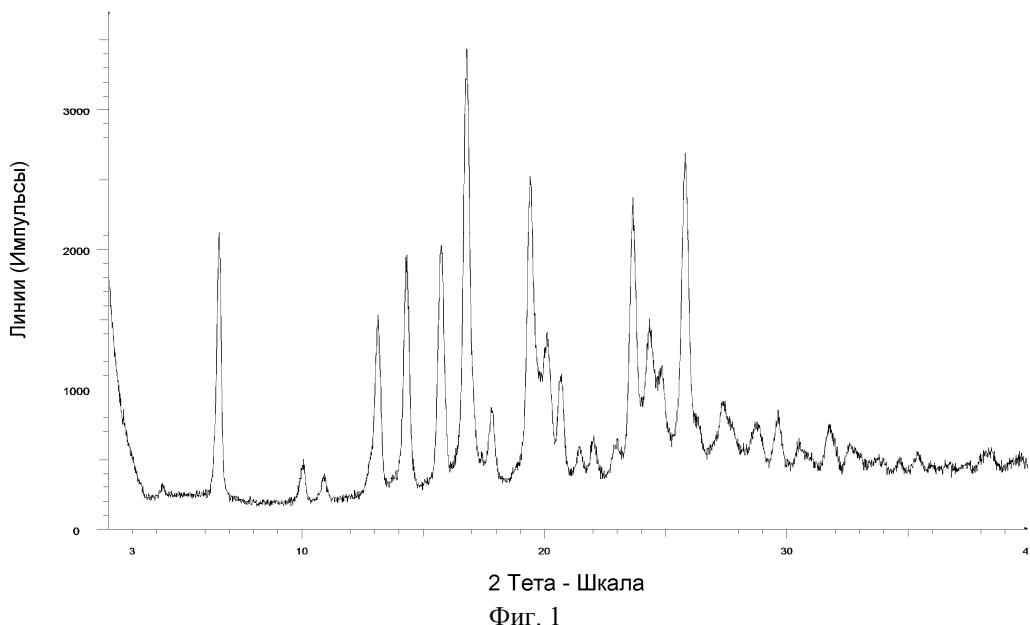
21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-19 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

22. Применение по п.20, где расстройство или заболевание, опосредованное активностью MDM2 и/или MDM4, представляет собой рак.

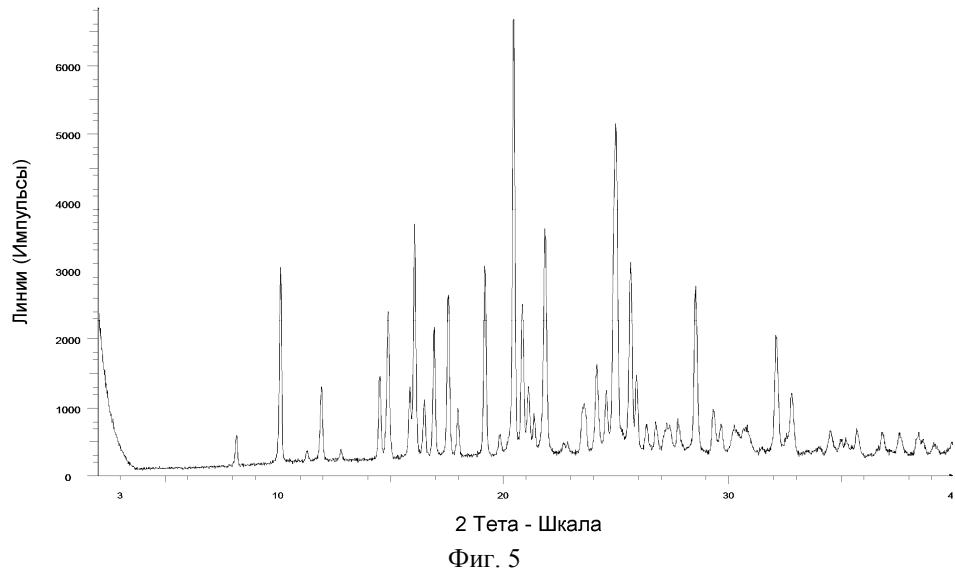
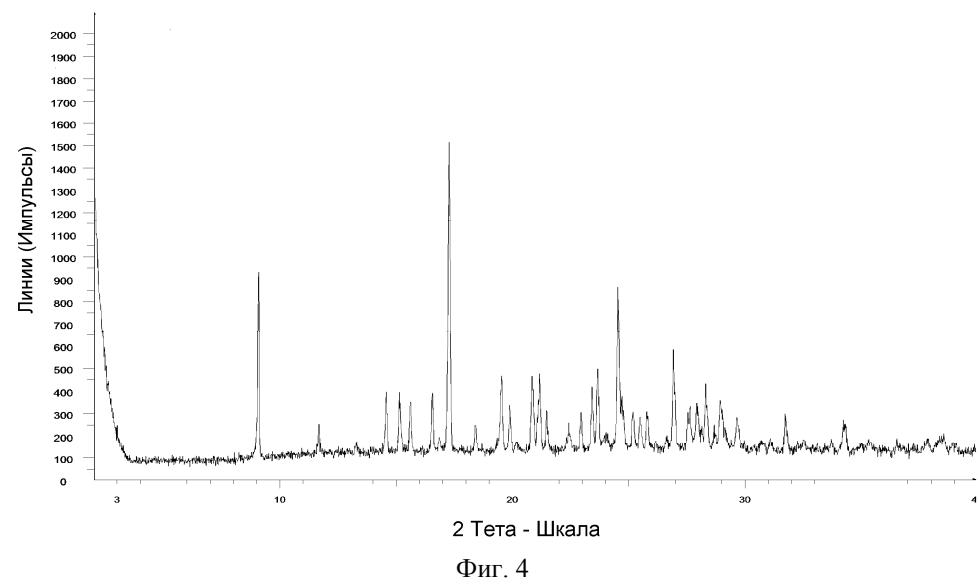
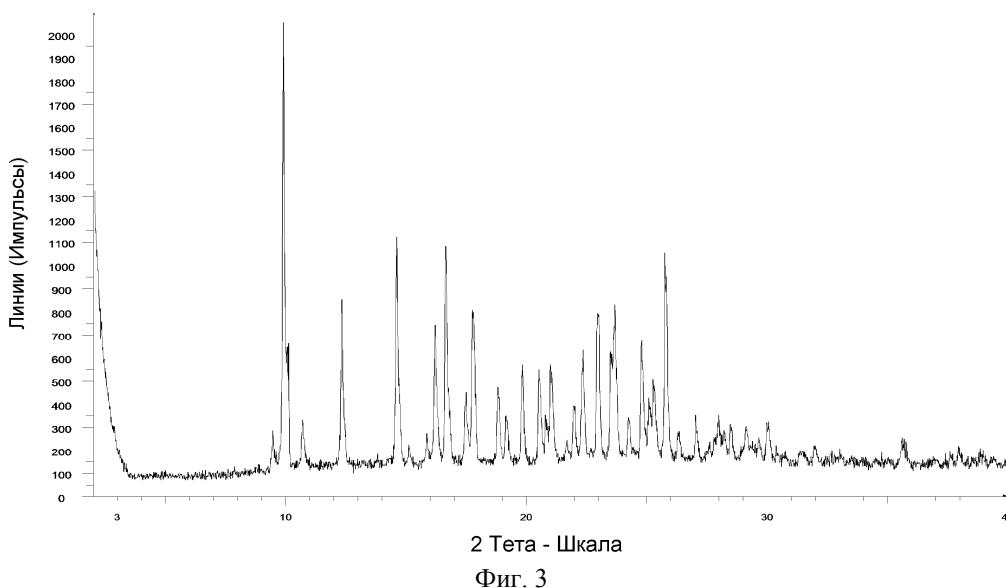
23. Комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-19 с одним или несколькими терапевтически активными средствами, представляющими собой антитромбоцитарные соединения, для лечения расстройства или заболевания, опосредованного активностью MDM2 и/или MDM4.

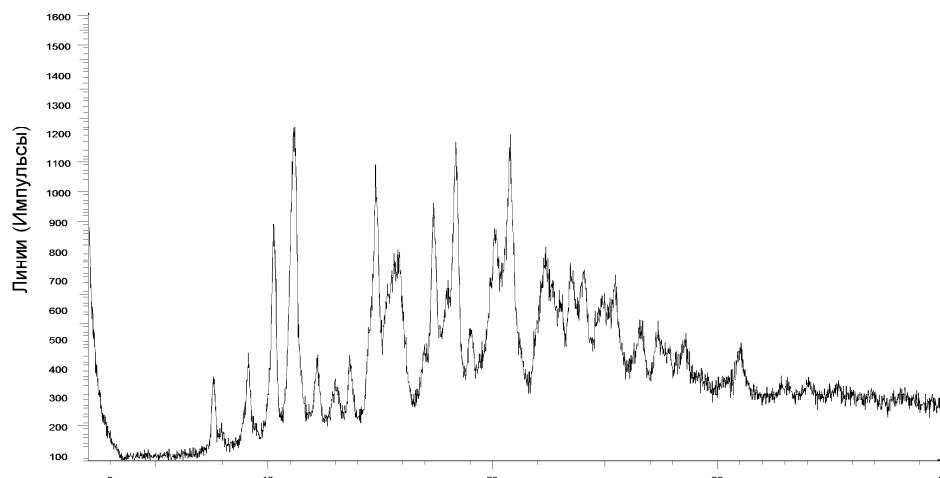
24. Применение по п.20, где расстройство или заболевание, опосредованное активностью MDM2 и/или MDM4, представляет собой доброкачественные или злокачественные опухоли, саркомы мягких тканей, такую как липосаркома, рабдомиосаркома или рак костей, карциному, такую как карцинома почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочных желез, желудка, яичников, ободочной кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища или щитовидной железы, мезотелиому, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, такой как карцинома толстого кишечника или колоректальная аденома, опухоль головы и шеи, меланому, гиперплазию предстательной железы, неоплазию эпителиального характера, лейкоз, такой как острый миело-

идный лейкоз или В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому, такую как В- или Т-клеточного происхождения, и метастазы в другие органы.

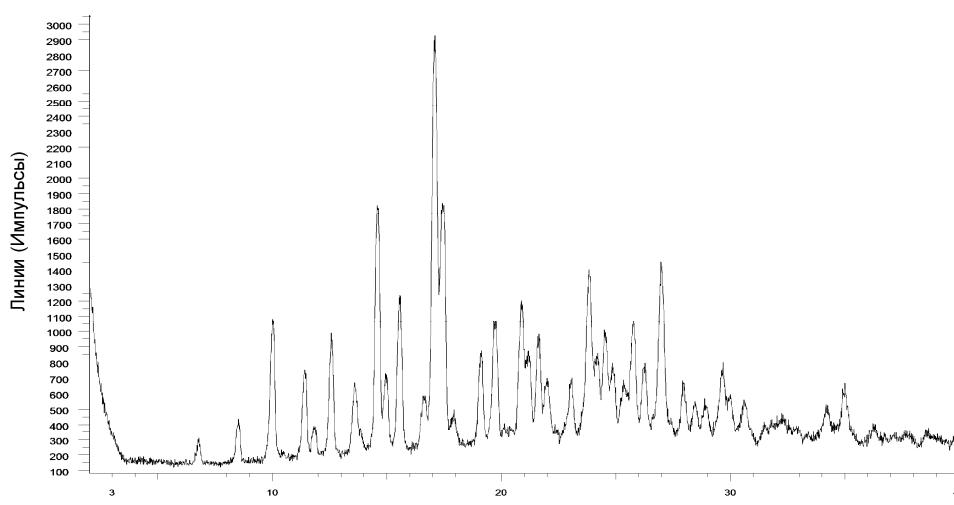


027130





Фиг. 6



Фиг. 7



Евразийская патентная организация, ЕАПО
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2