

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **027130**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.06.30

(21) Номер заявки
201491423

(22) Дата подачи заявки
2013.01.25

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

(54) **СОЕДИНЕНИЯ ИМИДАЗОПИРРОЛИДИНОВ**

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

(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**

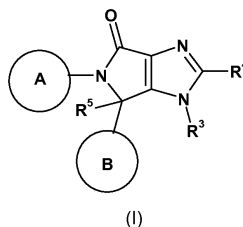
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Фюре Паскаль, Гуаньяно Вито,
Хольцер Филипп, Каллен Йорг (CH),
Ляо Лв (CN), Мах Роберт (CH), Мао
Лян (CN), Масуя Кеити, Шлапбах
Ахим, Штутц Штефан, Фаупель
Андреа (CH)**

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

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

(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.



027130 B1

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 "мышинный 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 мышинный онкоген, который кодирует белок MDM2, первоначально клонировали из линии трансформированных мышинных 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.

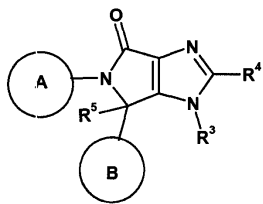
Существует потребность в новых лекарственных средствах, которые способны препятствовать взаимодействию между p53 и MDM2 или, в частности, их онкогенными вариантами и, таким образом, обеспечить возможность p53 оказывать его благоприятный эффект против неконтролируемого роста опухоли, позволяя ему, например,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

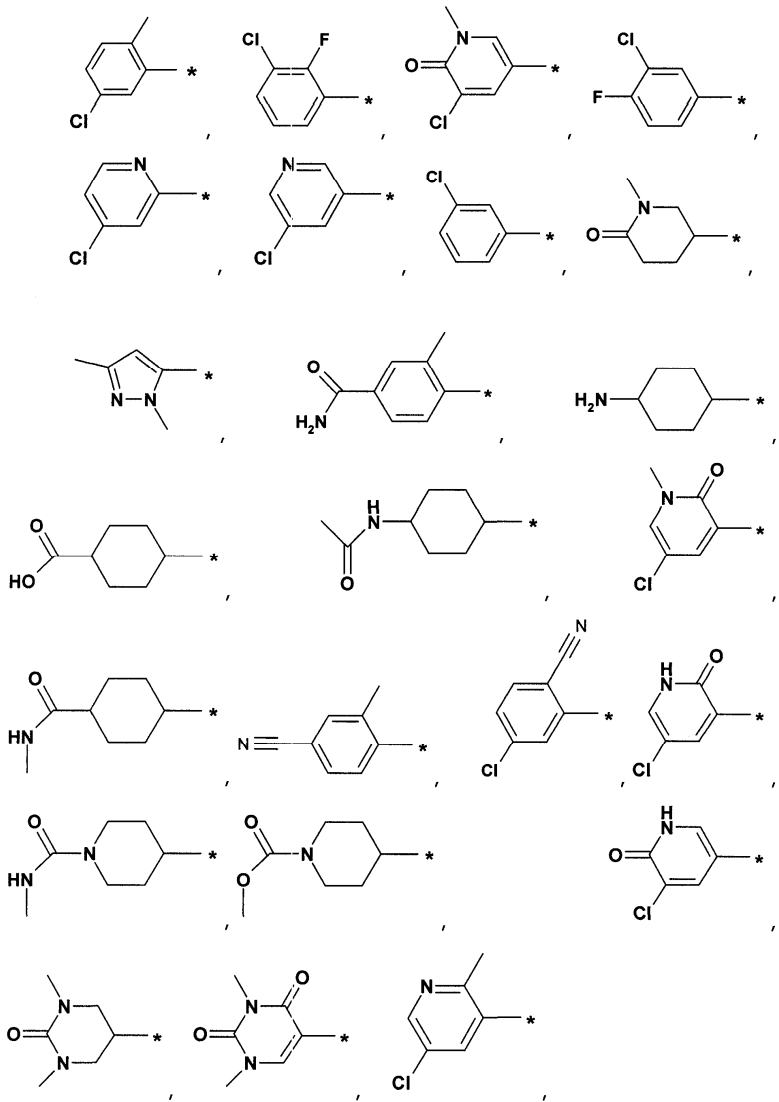
Представляющие особый интерес соединения по настоящему изобретению являются высокоактивными при ингибировании p53-Hdm2 в описанном здесь анализе (TR-FRET). Представляющие особый интерес соединения обладают благоприятными фармакокинетическими свойствами. Они должны быть нетоксичными и проявлять небольшое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

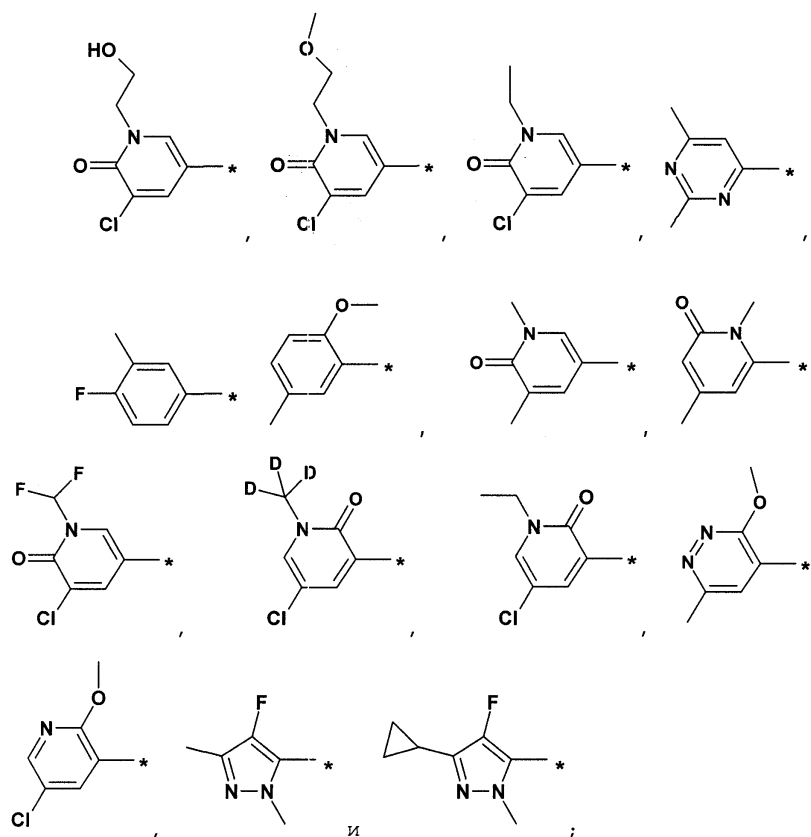
В соответствии с первым аспектом изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



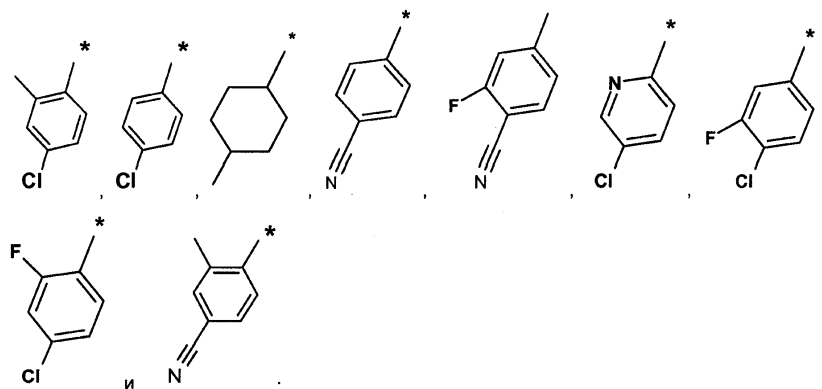
(1)

где группа A выбрана из:



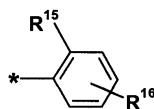


группа В выбрана из:



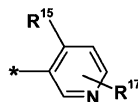
R^3 выбран из изопропила, циклобутила, циклопропила, 2-метокси-1-метилэтила, 2-гидрокси-1-метилэтила. R^4 выбран из:

a)



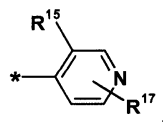
где R^{15} представляет собой метокси, трифторметокси, этил, гидрокси или Н и R^{16} представляет собой фтор, Н, CN, диметиламинокарбонил, метиламинокарбонил, аминокарбонил, гидроксиметиламинокарбонил, изопропиламинокарбонил, морфолин-4-илкарбонил, 3-гидроксиазетидин-1-илкарбонил, аминотетил, метилкарбониламинотетил, гидроксиметил, цианометил, 2-метилимидазол-4-ил, метиламинокарбонилметил-, диметиламинокарбонилметил-, метоксикарбонилметил-, гидроксикарбонилметил-, гидроксикарбонил-, гидроксиметилкарбониламинотетил-, 1-гидрокси-2-метилпропил- или 1-гидроксиэтил-;

b)



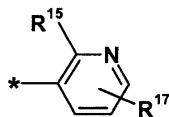
где R^{15} представляет собой метокси и R^{17} представляет собой Н;

c)



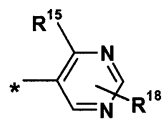
где R^{15} представляет собой метокси и R^{17} представляет собой H, цианометил или метиламинокарбонилметил-;

d)



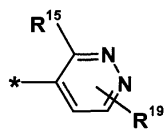
где R^{15} представляет собой метокси или этил и R^{17} представляет собой H, метокси, цианометил или этоксикарбонилметил-, гидроксикарбонилметил- или метиламинокарбонилметил-;

e)



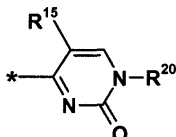
где R^{15} представляет собой метокси, H или OH и R^{18} представляет собой метокси, H, метиламино-, диметиламино-, amino, гидроксиэтил(метил)амино-, гидроксиэтиламино, 3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил, 3-гидроксиазетидин-1-ил, OH, 1,1-диоксо-1-тиоморфолин-4-ил или 3-гидроксиоперидин-1-ил;

f)



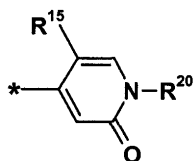
где R^{15} представляет собой метокси и R^{19} представляет собой метокси или диметиламинокарбонил;

g)



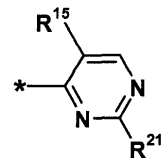
где R^{15} представляет собой метокси и R^{20} представляет собой H;

h)



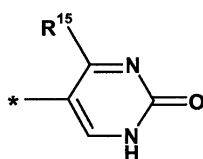
где R^{15} представляет собой метокси и R^{20} представляет собой метил или этил;

j)



где R^{15} представляет собой метокси и R^{21} представляет собой метокси, гидроксиэтил(метил)амино, аминокарбонил или циано, диметиламино, диметиламинокарбонил,

k)



где R^{15} представляет собой метокси;

1)

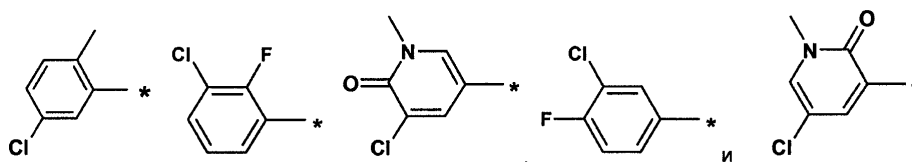


где R^{15} представляет собой метокси и R^{20} представляет собой метил;
 R^5 выбран из H, этсикарбонила и метила.

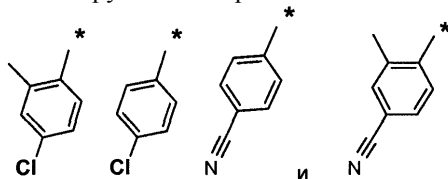
Пока нет других определений, термины "соединения по настоящему изобретению" или "соединение формулы (I)" относятся к соединениям формулы (I) и их субформулам, их фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам соединений или солей, всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), 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.

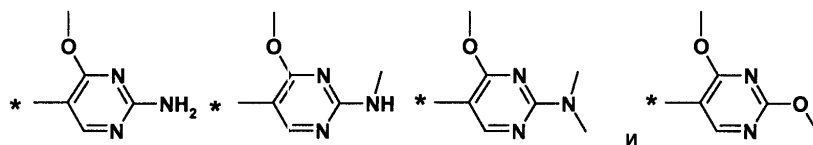
В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где группа A выбрана из:



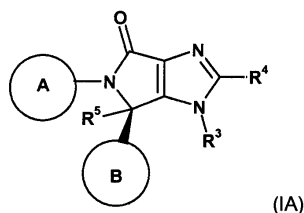
В другом варианте осуществления группа B выбрана из:



В другом варианте осуществления R^4 выбран из

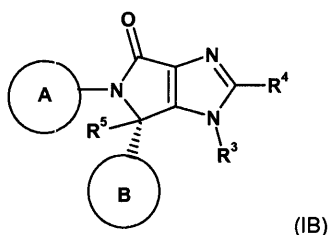


В другом варианте осуществления R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления соединение формулы (I) имеет стереохимию, показанную в формуле (IA)



(IA)

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



(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]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-метоксифенил-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-диметоксипиримидин-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-метоксипиридин-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-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-метоксифенил)-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-1Н-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-диметоксипиримидин-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-пирадазин-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-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метиламинопиримидин-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-диметоксипиримидин-3-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-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-метоксипиримидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло [3,4-d] имидазол-4-она

36: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло [3,4-d] имидазол-4-она

- 37: 2- (2-Амино-4-метоксипиримидин-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-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-гидроксиэтиламино) -4-метоксипиримидин-5-ил] -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло [3,4-d] имидазол-4-она
- 40: 4- [2- (2-Амино-4-метоксипиримидин-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-метиламинопиримидин-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-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метиламинопиримидин-5-ил) -6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-d] имидазол-4-ил] бензонитрила
- 45: 4- [2- (2-Амино-4-метоксипиримидин-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-метиламинопиримидин-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-метоксипиримидин-3-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло [3,4-d] имидазол-4-она
- 48: 2- (2-Амино-4-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

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

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]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]имидазол-4-ил]бензонитрила

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]бензонитрила

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

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]имидазол-4-ил]бензонитрила

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

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]имидазол-4-она

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]имидазол-4-она

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] имидазол-4-она

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-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-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло [3,4-d] имидазол-4-она

67: 2- (2-Амино-4-метоксипиримидин-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-хлорпиримидин-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-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло [3,4-d]имидазол-4-она

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

84: 6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-

пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

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

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

87: 4- [5- (3-хлор-4-фторфенил) -3-циклобутил-2- (2, 4-диметоксипиримидин-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-циклопропил-2- (2, 4-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-дигидропиримидин-4-ил) -5, 6-дигидро-1Н-

пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

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

98: 4- [6- (4-хлорфенил) -2- (2, 4-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-5-ил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

104: Метиламида 4- [6- (4-хлорфенил) -2- (2, 4-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метоксипиридин-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-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-диметиламино-4-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло [3,4-d]имидазол-4-она

115: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]бензонитрила

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

122: 5-(5-Хлор-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-она

123: Метиламида 4-[6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты

124: 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]бензонитрила

125: Сложного метилового эфира 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-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-тетрагидро-пирроло[3,4-d]имидазол-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-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

128: 2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,3-диметил-2-оксо-гексагидропиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

129: 6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(1,3-диметил-2-оксо-гексагидропиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-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]имидазол-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]имидазол-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-1,4,5,5-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] бензонитрила
- 136: {4- [5- (3-Хлор-2-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-изопропил-4-оксо-1,4,5,5-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-1,4,5,5-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] бензонитрила
- 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] бензонитрила
- 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-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиримидин-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-1,4,5,5-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-1,4,5,5-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-1,4,5,5-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-диметоксипиримидин-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-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-цианофенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,5-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-диметоксипиримидин-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-1,4,5,5-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-1,4,5,5-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-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло [3,4-d] имидазол-4-она
- 159: 2- (2-Амино-4-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-5-ил) -3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-

d] имидазол-4-ил] -2-фторбензонитрила

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-она

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-она

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-карбонитрила

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-она

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

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-метоксибензамида

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-метоксибензамида

175: 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-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] 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-метиламинопиридин-5-ил) -5,6-дигидро-1Н-пирроло [3,4-d] имидазол-4-она

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

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

пирроло [3, 4-d] имидазол-5-ил] -1, 3-диметил-1Н-пиримидин-2, 4-диона

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

181: 5- (5-Хлор-2-метилфенил) -6- (4-хлорфенил) -1-циклопропил-2- (2, 4-диметокси-пиримидин-5-ил) -5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

182: 4- [5- (3-Хлор-2-фторфенил) -2- (2, 4-диметокси-пиримидин-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-метокси-пиримидин-5-ил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-пирроло [3, 4-d] имидазол-4-она

185: 5- (3-Хлор-4-фторфенил) -6- (4-хлорфенил) -2- (2-диметиламино-4-метокси-пиримидин-5-ил) -1-изопропил-5, 6-дигидро-1Н-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-диметокси-пиримидин-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-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-1,4,5,5-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-метоксипиримидин-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-1,4,5,5-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамида

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

203: (S) - 2 - (2-Амино-4-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-1,4,5,5-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] - 4-метокси-N,N-диметилбензамида

208: 5 - (3-Хлор-2-фторфенил) - 6 - (4-хлорфенил) - 2 - (2,4-диметоксипиримидин-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-1,4,5,5-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил] - N-изопропил-4-метоксибензамида

210: 5 - (3-хлорфенил) - 6 - (4-хлорфенил) - 2 - (2,4-диметоксипиримидин-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-1,4,5,5-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-диметоксипиримидин-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-1Н-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-1Н-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-метилфенил) -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-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-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-метоксипиридин-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-диметилпиридазин-3-карбоксамида

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]имидазол-2-ил)-5-метоксипиридин-2-

ил) ацетонитрила

239: 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) -3-метилбензонитрила

240: 4- (5- (3-Хлор-4-фторфенил) -2- (2- (цианометил) -5-метоксипиридин-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-метоксипиридин-2-ил} ацетонитрила

242: 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] -3-метилбензонитрила

243: 6- (4-Хлорфенил) -5- (2,6-диметил-пиримидин-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

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] имидазол-4-она

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

246: 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] -2-фторбензонитрила

247: 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] -2-фторбензонитрила

248: 4- [5- (3-Хлор-2-фторфенил) -2- (2,4-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метоксипиридин-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-метоксипиридин-2-ил) ацетонитрила

252: 4-[(S)-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] бензонитрила

253: 4-[(R)-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] бензонитрила

254: 4-[(S)-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

255: 4-[(R)-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

256: 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-(R)-2-метокси-1-метилэтил]-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

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

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]имидазол-4-она

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

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

пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

263: (S)-2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-метокси-пиридин-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-метоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-циклобутил-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-

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

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

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

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-d]имидазол-4-она

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-d]имидазол-4-она

293: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-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-дифторметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-
дигидропиридин-5-ил) -5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-
она

299: 6- (4-Хлорфенил) -5- (2,6-диметил-пиримидин-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-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-5-ил) -1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-
пирроло[3,4-d]имидазол-4-она

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

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

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

310: 6-(4-Хлорфенил)-5-(5-циклопропил-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-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-5-ил]-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил}бензонитрила

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

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

315: (R)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она

316: (S)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она

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

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

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

320: 5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-

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-метоксипиримидин-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-d6-пиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она

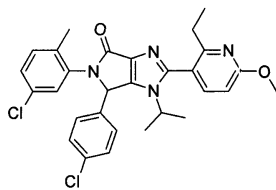
323: (S)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она

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

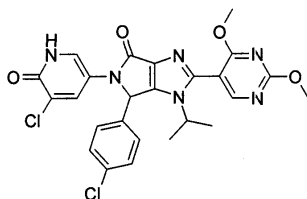
325: (S)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она

326: (R)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она

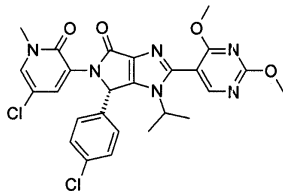
33:



141:

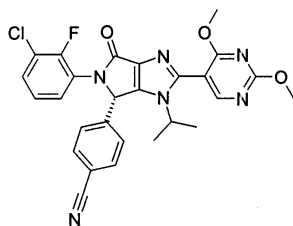


В одном из вариантов осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



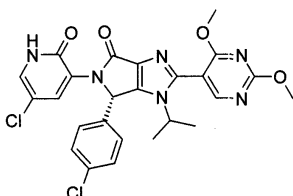
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



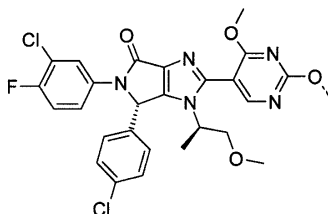
или его фармацевтически приемлемую соль.

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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



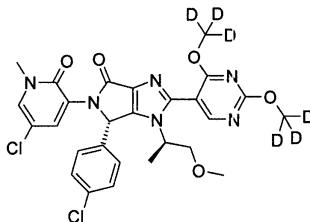
или его фармацевтически приемлемую соль.

В следующем варианте осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой (S)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-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-диметоксид6-пиридин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к кристаллической форме А 4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]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-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она, характеризуемой типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 тета величин, 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

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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она, характеризуемой типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 тета величин, выбранных из группы, состоящей из $10,09 \pm 0,2$, $14,52 \pm 0,2$, $14,88 \pm 0,2$, $16,93 \pm 0,2$, $17,56 \pm 0,2$, $19,18 \pm 0,2$, $20,46 \pm 0,2$, $20,87 \pm 0,2$, $21,86 \pm 0,2$, $21,3,00 \pm 0,2$, $25,68 \pm 0,2$, $28,57 \pm 0,2$, $32,17 \pm 0,2$ 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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она, характеризуемой типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 тета величин, 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 указанных выше определениях галоген означает фтор, хлор или бром, в частности фтор или хлор.

Алкильные и алкоксигруппы, 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 алкокси включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

=O 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 вызывать 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 amino-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, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкурокат, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезитлат, метилсульфат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканат, 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, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и 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, бензатин, холинат, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и триметамин.

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, мутанту, 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 Pietsenpol 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 определенно 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 определенно 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, эксципиенты, 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, p. 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 "индивид" 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 подавлению 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 "индивид, нуждающийся в лечении" означает, что у данного индивида от такого лечения будет получен биологический, медицинский благоприятный эффект или улучшится качество 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-О,О'-паратолуолвинной кислотой, миндальной 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 присуще 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 "сольват" 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, присуще 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 адъюванты, 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:

- a) с разбавителями, например лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;
- b) со смазывающими веществами, например диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее солью магния или кальция и/или полиэтиленгликолем; для таблеток также
- c) со связывающими агентами, например силикатом магния алюминия, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном; при желатинии,
- d) с разрыхлителями, например крахмалами, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и/или
- e) 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 акацию; 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. Препаративные 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 адъюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, агенты, содействующие растворению, соли 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 препаративные 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, препаративных 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, полиэтиленгликоли, 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 хлорфторуглеводороды 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 мембраны, или диспергированием активного соединения в полимерной матрице или геле.

Предусмотрено также, что в объем настоящего изобретения включены офтальмологические препаративные 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 запаивающую 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 ингибирования 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 трансплантат 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, герпетиформный 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 настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) при лечении. В дополнительном варианте осуществления лечение 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 взаимодействия 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 сенсбилизации 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 средствами 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-аллиламиногеллданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигеллданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 от компании Conformia Therapeutics и AUY922; темозоломид

(TEMODAL™); ингибиторы белка кинезинового челнока, такие как SB715992 или SB743921 от компании GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин от компании CombinatoRx; ингибиторы PI3K, такие как BEZ235; ингибиторы RAF (рекомбинатного активированного фактора), такие как RAF265; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 от компании Array BioPharma, AZD6244 от компании AstraZeneca, PD181461 от компании Pfizer, лейковорин, агенты, связывающие EDG, противолейкозные соединения, ингибиторы рибонуклеотидредуктазы, ингибиторы S-аденозилметиониндекарбоксилазы, регуляторы апоптоза, антипролиферативные антитела или другие химиотерапевтические соединения. Кроме того, альтернативно или дополнительно, их можно применять в комбинации с другими подходами к лечению опухолей, включая хирургию, ионизирующее излучение, фотодинамическую терапию, имплантаты, например с кортикостероидами, гормонами, или их можно применять в качестве радиосенсибилизаторов. Также при противовоспалительном и/или антипролиферативном 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 андростенона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, соответственно. Термин включает без ограничения стероиды, в частности атаместан, экзаместан и форместан, и нестероиды, в частности аминоглютетимид, роглетимид, пиродоглютетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фазрозол, анастрозол и летрозол. Экзаместан 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. Фазрозол 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 гонадотропина" включает без ограничения абареликс, госерелин и госерелин 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, камптотecin и его аналоги, 9-нитрокамптотecin и макромолекулярный конъюгат камптотeciна 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 КАМПОТАР. 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 доксорубин (включая липосомальную препаративную форму, например ЦЕЛИКС), даунорубин, эпирубин, идарубин и неморубин, антрахиноны митоксантрон и лозоксантрон и подофиллотоксины 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. Доксорубин можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой АДРИБЛАСТИН или АДРИАМИЦИН. Эпирубин можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ФАРМОРУБИЦИН. Идарубин 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 винбластин, в частности винбластин сульфат, винкристин, в частности винкристин сульфат, и винорелбин, дискодермолид, кохицины и эпотилоны и их производные, например эпотилон В или D или их производные. Паклитаксел можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ТАКСОЛ™. Доцетаксел можно вводить, например, в той форме, в которой он имеется в продаже, например, под торговой маркой ТАКСОТЕРЕ. Винбластин 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, ифосфамид, 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 "antineoplastические antimetabolites" включает без ограничения, 5-фторурацил или 5-FU, капецитабин, гемцитабин, соединения, деметилирующие ДНК, такие как 5-азацитидин 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 протеинтирозинкиназы и/или серин- и/или треонинкиназы или ингибиторы липидкиназы, например:

а) 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-пиримидинамина, например иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111;

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

в) 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, раскрытые в Международном патенте WO 02/092599, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен рецептора IGF-I, или его факторы роста;

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

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

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

ж) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Kit/SCFR, т.е. тирозинкиназы 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;

з) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность членов семейства c-Abl, продукты слияния их генов (например, BCR-Abl киназа) и мутанты, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность членов семейства c-Abl и продукты слияния их генов, например производное N-фенил-2-пиримидинамина, 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 C (PKC) и семейства Raf серин/треонинкиназ, членов семейств MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/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, раскрытые в международном патенте WO 00/09495; FTIs; BEZ235 (ингибитор P13K) или AT7519 (ингибитор CDK);

j) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, 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-арилбензолмалонитрила или бисубстрата хинолина, конкретнее, любое соединение, выбранное из группы, состоящей из Тирфостина A23/RG-50810; AG 99; Тирфостина AG 213; Тирфостина AG 1748; Тирфостина AG 490; Тирфостина B44; (+) энантиомера Тирфостина B44; Тирфостина AG 555; AG 494; Тирфостина AG 556, AG957 и адафостина (сложный адамантиловый эфир 4-{[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин);

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 CP 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, ЕКВ-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]пиримидина, 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 антиангиогенные 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 липид-фосфатазы, представляют собой, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, например октадевую 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-алкиламещенную 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 этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, ризедроновую и золедроновую кислоту. "Этридоновую 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 антипролиферативной активностью, такие как сиролимус (Рапамьюн™), эверолимус (Цертикан™ или Афинитор™), CCI-779 и ABT578.

Используемый здесь термин "ингибитор гепаразазы" 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 (Велкаде™) и MLN 341.

Используемый здесь термин "ингибитор матричной металлопротеиназы" или (ингибитор "MMP") 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, MMI270B 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-β-D-арабинофурансилцитозин (aga-c) и бисульфат; и ингибиторы ALK, например, соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют киназу анапластическую 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, SU1 1248 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-протеасомный 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 "антипролиферативные антитела" включает без ограничения трастузу-

маб (Герцептин™), Трастузумаб-DM1, эрбитукс, бевацизумаб (Авастин™), ритуксимаб (Ритуксан™), 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 фARNЕзилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, полезными для лечения AML, такими как даунорубин, адриамицин, Ага-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, ида-рубин, карбоплатин и РКС412.

Термин "противолейкозные соединения" включает, например, Ага-С, аналог пиримидина, который представляет собой 2'-альфа-гидроксирибозное (арабинозидное) производное дезоксицитидина.

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 суберойланилид 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]-2Е-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемая соль и N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-гидроксиэтил)[2-(1Н-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2Е-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемая соль, в частности лактат.

Используемые здесь антагонисты 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 пуриннонуклеозидов, включая без ограничения флударабин и/или цитозинарабинозид (ага-С), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в частности, в комбинации с ага-С 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)фалазин 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 антраиловой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб или анти-VEGF антитела или антитела к рецепторам VEGF, например rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, например Макугон; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, IgG1 антитело к VEGFR-2, Ангиозим (RPI 4610) и Бевацизумаб (Авастин™), акситиниб, (N-метил-2-[[3-[(Е)-2-пиридин-2-илэтил]-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 PCT № 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 порфирин натрия.

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

Термин "имплантаты", содержащие кортикостероиды, 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 допущение 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 адъювантной 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 композиции или соединении 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 состояться в препаративную 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 ингибированием 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 ингибированием 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 ингибированием 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 ингибированием 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 ингибированием 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 ингибированием MDM2/p53 и/или взаимодействием MDM4/p53, причем другое терапевтическое средство вводят с соединением формулы (I). В частности, заболевание или состояние, опосредованное ингибированием 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 ингибированием 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 ингибированием 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 диимидазол
Celite	Целит торговая марка корпорации Celite Corp. (World Minerals Inc.), Santa Barbara, CA, USA, для фильтрующих вспомогательных средств на основе кизельгура
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 спектроскопия
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' N' - тетраметилуроний гексафторфосфаат
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-бутоксилат калия
KOH	гидроксид калия
K ₃ PO ₄	фосфат калия
LAH	гидрид лития алюминия
LC	жидкостная хроматография
LDA	диизопропиламид лития
LiOH	гидроксид лития
Me	метил
MeI	метилиодид
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
m	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-бутоксид натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
n.d.	не определялось
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
NIS	N-йодсукцинимид
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-бутилметилловый эфир
TBTU	тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)- N,N,N',N'-тетраметиламмония
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	трифторуксусный ангидрид
THF	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMS	триметилсилил
TMSCl	триметилсилилхлорид
t _R	время удерживания
TsCl	п-толуолсульфонилхлорид
TsOH	п-толуолсульфоновая кислота
УФ	ультрафиолетовое излучение

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

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

ТСХ выполняли предварительно покрытыми силикагелем 60 F₂₅₄ стеклянными пластинами (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

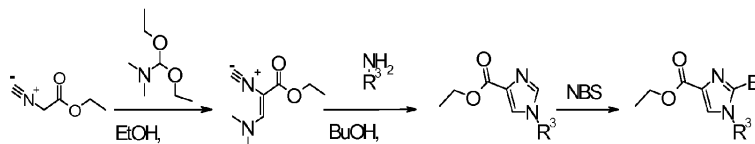


Схема 1 иллюстрирует один репрезентативный способ получения промежуточных соединений сложного эфира 2-бром-N-алкил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (например, промежуточное соединение А). Иллюстрируемый способ проводят, соблюдая процедуру, описанную в литературе (Org. Lett. 2002, 4(23), 4133) для получения 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-бутанола в сосуде с обратным холодильником. Следующую стадию бромирования обычно выполняют при комнатной температуре с использованием N-бромсукцинимид в THF, ацетонитриле, уксусной кислоте или их смесях в качестве систем растворителя.

Схема реакции 2

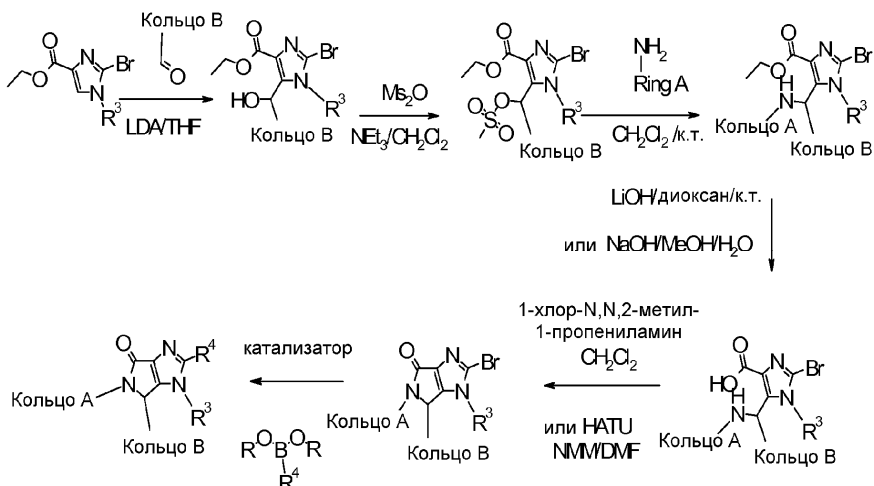


Схема 2 иллюстрирует один способ получения соединения по изобретению (см. пример 1). Сложный эфир 2-бромимидазол-4-карбоновой кислоты металлизуют при низкой температуре (обычно LDA (диизопропиламидом лития)), при температуре от 70 до -80°C ; THF и гасят добавлением репрезентативного бензальдегида. Полученные 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 TBUTU 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 CH_2Cl_2 , или POCl_3 , или POBr_3 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 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ или комплекс $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ в присутствии избытка неорганического основания (например, K_3PO_4 или KF) в системах растворителей, таких как диоксан/вода, в диапазоне температуры от 80 до 100°C .

Схема реакции 3

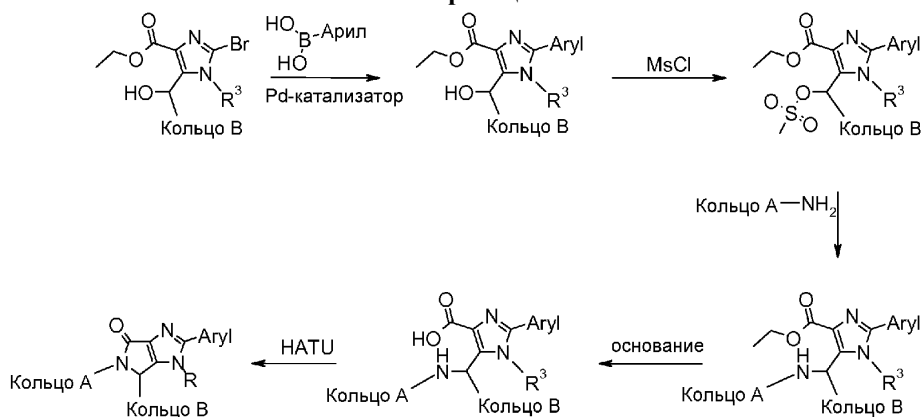
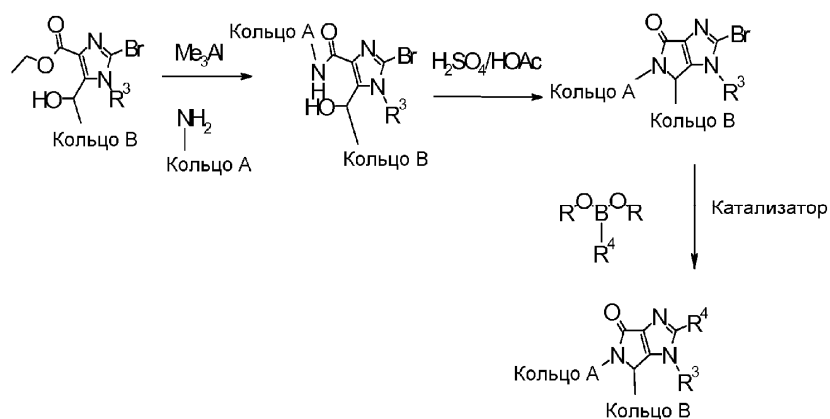
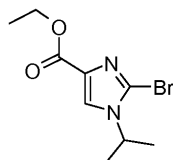


Схема 3 иллюстрирует альтернативный способ получения соединения по изобретению (см. пример 64) обратным порядком стадий. Спиртовые промежуточные соединения, полученные таким же способом, как описано выше, подвергают катализируемым палладием реакциям перекрестного соединения с арилборонатами или борными кислотами. Спиртовую функциональную группу полученных продуктов затем мезилируют и подвергают реакциям нуклеофильного замещения соответствующими аминами с использованием подобных или идентичных условий (MsCl или Ms_2O), 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 ($60\text{-}80^{\circ}\text{C}$).

Схема реакции 4



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



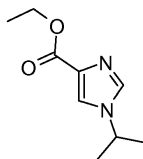
NBS (38,9 г, 218 ммоль) добавляли к раствору сложного этилового эфира 1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия А1; 30,6 г, 168 ммоль) в THF (500 мл) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, дважды промывали 30% водным $Na_2S_2O_3$ и водой и повторно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили и выпаривали. Оставшийся неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, гептаны/EtOAc, 100:0→25:75).

t_R : 0,81 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 261,3/263,3 $[M+H]^+$ (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).

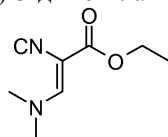
Стадия А1. Сложный этиловый эфир 1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



Пропан-2-амин (161 мл, 189 ммоль) добавляли к раствору ((Z)-2-N,N-диметиламино-1-этоксикарбонилвинил)метилидинаммоний (стадия А2; 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 флэш-хроматографией (гептаны/EtOAc, 100:0→20:80).

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 7,96 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 4,44 (септет, 1H), 4,19 (квинтет, 2H), 1,40 (д, 6H), 1,23 (т, 3H).

Стадия А2. 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

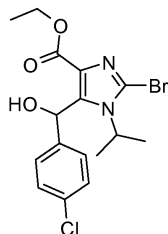
течение 30 ч. Реакционную смесь разбавляли ТВМЕ (1,5 л), фиксировали на силикагеле и фильтровали. Маточный раствор концентрировали. Остаток очищали ЖХСД (ЖХСД, жидкостной хроматографией среднего давления) (колонка 880×150 мм, 7 кг силикагель, поток 1000 мл/мин, гептан/EtOAc, 85:15→0:100).

t_R : 0,74 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 169,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



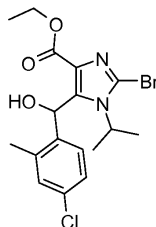
LDA (63 мл, 2 М раствора в THF, 126 ммоль) медленно (в течение 30 мин) добавляли к раствору сложного этилового эфира 2-бром-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение А; 11,0 г, 42,1 ммоль) в THF (200 мл) при $-78^\circ C$. После 2 ч при $-78^\circ C$, медленно добавляли раствор 4-хлорбензальдегида (8,9 г, 63,2 ммоль) в THF (10 мл) и реакционной смеси давали возможность согреться до $-20^\circ C$ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили при $-20^\circ C$ 6 мл уксусной кислоты, концентрировали и растворяли в EtOAc/воде, дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (гексан/EtOAc, 60:40) для получения оранжевой пены. Ее обрабатывали 100 мл 10% Et_2O /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 ($DMSO-d_6$, 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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

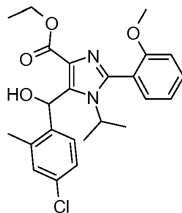


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В с использованием 4-хлор-2-метилбензальдегида.

ESI-MS: 417,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1);

1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



К раствору сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлор-2-метилфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение С; 3,5 г, 8,4 ммоль) в диоксане (80 мл)/ H_2O (20 мл) добавляли 2-метоксифенилбороновой кислоты (2,0 г, 13,2 ммоль), K_2CO_3 (3 г, 21,7 ммоль). Смесь дегазировали в течение 5 мин и затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (1/7 г, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 2 ч для получения полного превращения. Диоксан удаляли под по-

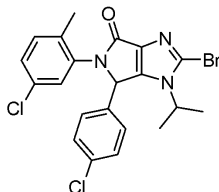
ниженным давлением. Остаточный материал растворяли в EtOAc и экстрагировали рассолом. Водный слой промывали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Продукт фиксировали на силикагеле и очищали флэш-хроматографией (силикагель, растворитель: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 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 ($\text{DMSO}-d_6$, 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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

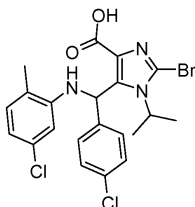


2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-5-хлор-2-метилфениламино]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновую кислоту (стадия E1; 4,7 г, 9,4 ммоль), TBUTU (3,6 г, 11,3 ммоль), DIEA (3,6 г, 28,2 ммоль) растворяли в DMF (50 мл) и перемешивали при 80°C в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляли к EtOAc/воде, дважды экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный материал очищали флэш-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 ($\text{DMSO}-d_6$, 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 E1. 2-Бром-5-[(4-хлорфенил)-5-хлор-2-метилфениламино]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

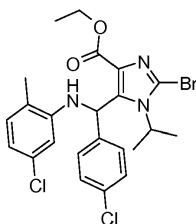


NaOH (100 мл, 2 М водный раствор, 200 ммоль) добавляли к раствору сложному этиловому эфиру 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-5-хлор-2-метилфениламино]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия E2; 5,0 г, 9,6 ммоль) в THF (100 мл) и MeOH (100 мл) при комнатной температуре и реагенты перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. THF и MeOH выпаривали, затем смесь разбавляли в EtOAc/ H_2O 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 ($\text{DMSO}-d_6$, 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 E2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-5-хлор-2-метилфениламино]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



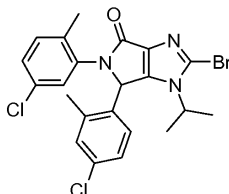
Ms_2O (3,6 г, 20,9 ммоль) добавляли к перемешанному раствору сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное со-

единение В; 4,2 г, 20,9 ммоль) и ТЕА (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 (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

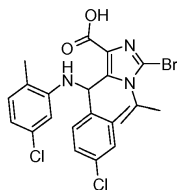


Продукт со стадии F1 (4,6 г, 7,1 ммоль) растворяли в DMF (100 мл) и добавляли NMM (2,2 г, 2,3 мл, 21,3 ммоль) и НАТУ (2,8 г, 7,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения температуру поднимали до 80°C и перемешивание продолжали в течение 3 ч. DMF удаляли под пониженным давлением и остаточный материал растворяли в EtOAc. Органический раствор промывали водным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушили (Na₂SO₄) 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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

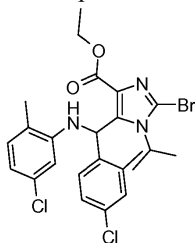


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, с использованием продукта со стадии F2 в качестве исходного материала.

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-1H-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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение C) и 2-метил-5-хлоранилина в качестве исходных материалов.

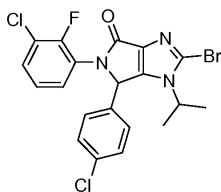
t_R: 1,46 мин (ЖХ-МС 1);

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

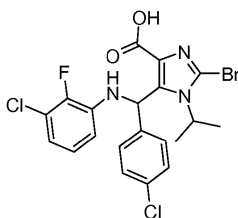


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии G1 в качестве исходного материала.

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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

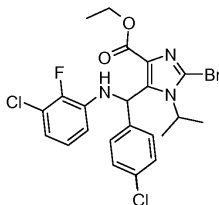


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, с использованием продукта со стадии G2 в качестве исходного материала.

ESI-MS: 502,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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).

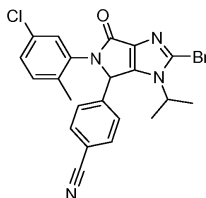
Стадия G2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-2-фторфенил)-4-хлорфениламино]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение В) и 2-фтор-3-хлоранилина в качестве исходных материалов.

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-(3-хлор-2-метилфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил

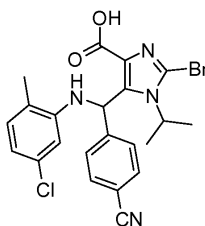


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения E с использованием продукта со стадии H1 в качестве исходного материала.

t_R : 1,09 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 469,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия Н1. 2-Бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

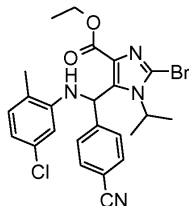


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е1, с использованием продукта со стадии Н2 в качестве исходного материала.

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 486,9 $[M-H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия Н2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



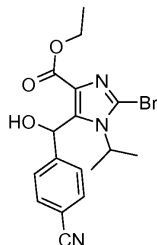
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии Е2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-цианофенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия Н3) и 5-хлор-2-метиланилина в качестве исходных материалов.

t_R : 1,35 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 515,2 $[M-H]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,16 (гексан/ЕtОAc, 3:1).

Стадия Н3. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-цианофенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



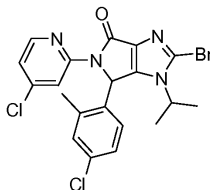
LDA (2 М в THF, 53,6 мл, 107 ммоль) медленно добавляли (в течение 30 мин) в холодный (-78°C) раствор промежуточного соединения А (20 г, 77 ммоль) в THF (400 мл) (во время добавления, -70°C). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C . Медленно добавляли раствор 4-цианобензальдегида (14 г, 107 ммоль) 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 (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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



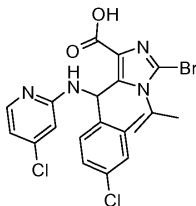
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии II в качестве исходного материала.

t_R : 1,38 мин (ЖХ-МС 1);

ESI-MS: 481,0 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1);

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



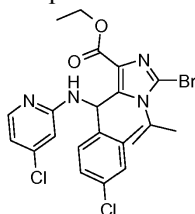
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, с использованием продукта со стадии 12 в качестве исходного материала.

t_R : 1,24 мин (ЖХ-МС 1);

ESI-MS: 499,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1);

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

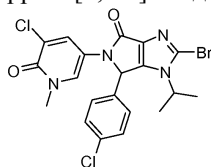


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлор-2-метилфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение C) и 2-амино-4-хлорпиридина в качестве исходных материалов.

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



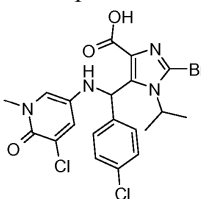
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии J1 в качестве исходного материала.

t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 497,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-хлорфенилметил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



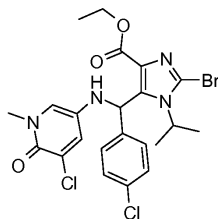
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, с использованием продукта со стадии J2.

t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 515,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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

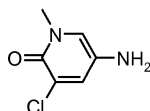


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение В) и продукта со стадии J3 в качестве исходных материалов.

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



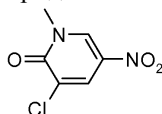
Смесь соединений, полученных на стадии J4 (3,4 г, 18,1 ммоль), железный порошок (3 г, 54,3 ммоль), EtOH (68 мл) и насыщенный водный раствор NH_4Cl (17 мл) перемешивали в течение 1 ч при кипячении в сосуде с обратным холодильником. Реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры, фильтровали через подушку целита и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($CH_2Cl_2/MeOH$, 97:3) для получения 2,7 г указанного в заголовке соединения.

ESI-MS: 159 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,06 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5);

1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 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



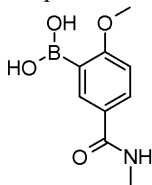
Метилйодид (0,12 мл, 1,73 ммоль) добавляли к холодной (0°C) смеси 3-хлор-2-гидрокси-5-нитропиридина (0,2 г, 1,15 ммоль) и K_2CO_3 (0,32 г, 2,23 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч, гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали флэш-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

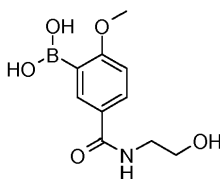


5-Карбокси-2-метоксифенилбороновую кислоту (200 мг, 1,0 ммоль) растворяли в DMF (6 мл) и добавляли метиламин (2 М раствор в THF, 2,0 ммоль) с последующим добавлением NATU (430 мг, 1,1 ммоль) и NMM (450 мкл, 4,0 ммоль). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 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 ($DMSO-d_6$, 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

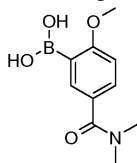


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения К, с использованием 5-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и этаноламина.

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 М. 5-N,N-Диметилкарбоксамидо-2-метоксифенилбороновая кислота

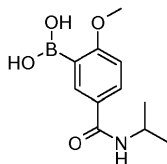


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения К, с использованием 5-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и диметиламина (2 М раствора в THF).

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

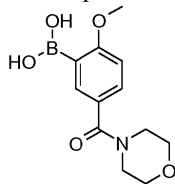


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения К, с использованием 5-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и изопропиламина.

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 О. 5-Морфолинкарбонил-2-метоксифенилбороновая кислота

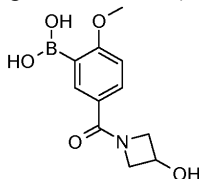


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения К, с использованием 5-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и морфолина.

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 Р. 5-(3-Гидроксиазетидин)карбонил-2-метоксифенилбороновая кислота

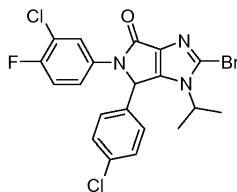


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения К, с использованием 5-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и 2-гидроксиазетидина.

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

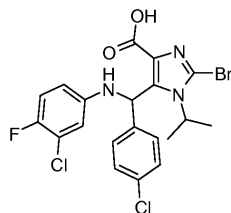


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии Q1.

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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



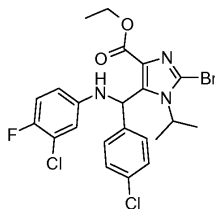
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1.

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 502,0 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

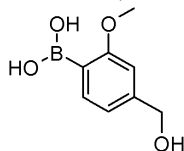


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение B) и 3-хлор-4-фторанилина в качестве исходных материалов.

t_R : 1,38 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 530,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

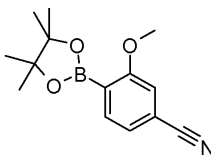
Промежуточное соединение R. 4-(Гидроксиметил)-2-метоксифенилбороновая кислота



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 ЛАН (2М 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).

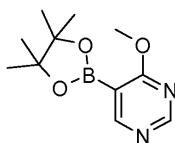
Промежуточное соединение S. 3-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензонитрил



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 флэш-хроматографией (силикагелевый картридж 25 г, гексаны/EtOAc, 100:0→60:40) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H-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)пиримидин

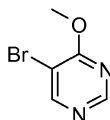


Смесь соединений, полученных на стадии Т1 (3 г, 15,9 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (4,43 г, 17,5 ммоль), комплекса PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,648 г, 0,794 ммоль) и KOAc (4,67 г, 47,6 ммоль) в DMSO (2 мл) нагревали до 100°C в атмосфере аргона и перемешивали в течение 2 ч, давали возможность охладиться до 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).

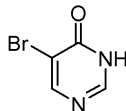
Стадия Т1. 5-Бром-4-метоксипиримидин



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-пиримидин-4-он

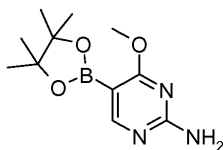


Смесь 3Н-пиримидин-4-она (11 г, 114 ммоль), брома (6,5 мл, 126 ммоль) и KOAc (33,7 г, 343 ммоль) в AcOH (100 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученный осадок собирали фильтрацией для получения 30 г белого твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в CH₂Cl₂/воде, 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

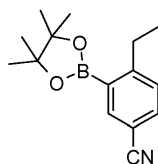


Смесь 5-бром-4-метоксипиримидин-2-амин (2,27 г, 11,1 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (3,1 г, 12,2 ммоль), комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,453 г, 0,555 ммоль) и KOAc (3,27 г, 33,3 ммоль) в диоксане (60 мл) перемешивали при 115°C в течение 20 ч в атмосфере аргона, давали 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

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

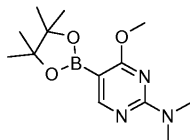


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Т, но с использованием 2 экв. 3-бром-4-этилбензонитрила (Wagner, P.J.; Wang, L. Organic Letters, 2006, 8, 645-647) и перемешиванием реакционной смеси в течение 4 ч при 100°C . Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и фильтровали через подушку целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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 $[\text{M}+18]^+$ (ЖХ-МС 2).

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

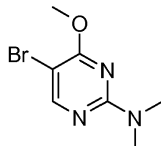


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения U, но с использованием соединения, полученного на стадии W1, 0,1 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 10 ч при 105°C . 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

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



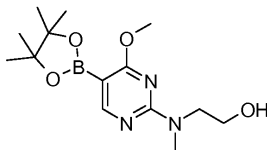
Смесь 5-бром-2-хлор-4-метоксипиримидина (3 г, 13,4 ммоль) и диметиламина (2 М в THF, 33,6 мл, 67,1 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 9:1) для получения 2,95 г указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 232,0/234,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,34 (гексан/ЕtОAc, 9:1).

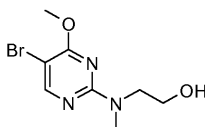
Промежуточное соединение X. 2-{[4-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]метиламино}этанол



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 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

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



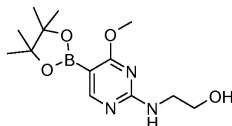
Смесь 5-бром-2-хлор-4-метоксипиримидина (5 г, 22,4 ммоль) и 2-(метиламино)этанола (2,19 г, 29,1 ммоль) в THF (40 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/ЕtОAc, 3:2) для получения 5,38 г указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,84 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 262,1/264,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,15 (гексан/ЕtОAc, 3:2).

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

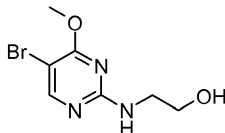


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения U, но с использованием соединения, полученного на стадии Y1, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 4 ч при 110°C. 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.

t_R : 0,38 мин (ЖХ-МС 2);

API-MS: 296,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

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



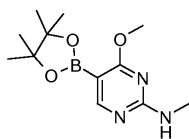
Смесь 5-бром-2-хлор-4-метоксипиримидина (5 г, 22,4 ммоль) и 2-аминоэтанола (1,76 мл, 29,1 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Добавляли 2-аминоэтанол (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали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

t_R : 0,70 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 248,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,06 (гексан/ЕtОAc, 3:2).

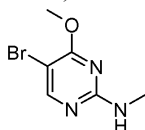
Промежуточное соединение Z. [4-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]метиламин



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 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

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



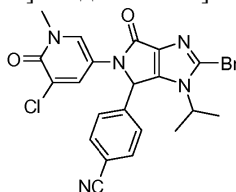
Смесь 5-бром-2-хлор-4-метоксипиримидина (3 г, 13,4 ммоль) и метиламина (2 М в THF, 50 мл, 100 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали в течение 40 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 1:1) для получения 2,5 г указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,81 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 218/220,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,39 (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]имидазол-4-ил]бензонитрил

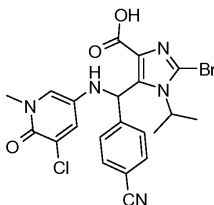


Смесь соединений, полученных на стадии AA1 (541 мг, 1,1 ммоль), TBUTU (482 мг, 1,5 ммоль), DIEA (0,562 мл, 3,2 ммоль) в DMF (6 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде, дважды экстрагировали EtOAc и объединенные органические экстракты промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали истированием 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

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

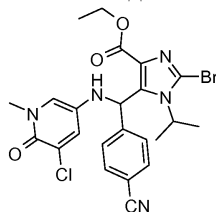


Смесь соединений, полученных на стадии AA2, (675 мг, 1,27 ммоль) и NaOH (2 М в воде, 5 мл, 10 ммоль) в THF (5 мл) и MeOH (5 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре THF и MeOH выпаривали. Полученную смесь разбавляли в EtOAc/воде и pH доводили до 5 разбавленной HCl. Водный слой отделяли 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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



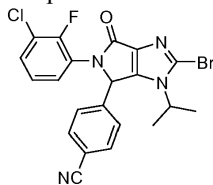
Ms₂O (1,05 г, 6,05 ммоль) добавляли к холодному (5°C) раствору соединения, полученного на стадии НЗ (1,19 г, 3,02 ммоль) и Et₃N (2,1 мл, 15,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 15 мин при 5°C. Добавляли соединение, полученное на стадии J3, (719 мг, 4,54 ммоль). Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 48 ч, разбавляли CH₂Cl₂/водой и экстрагировали CH₂Cl₂. Органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/EtOAc, 1:1) с последующим истиранием в порошок в Et₂O для обеспечения 681 мг указанного в заголовке соединения.

t_R: 0,96 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 532,2/534,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,14 (CH₂Cl₂/EtOAc, 1:1).

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



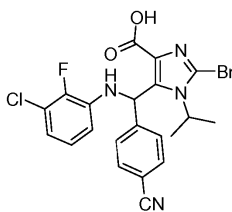
Смесь соединений, полученных на стадии АВ1 (2 г, 4,07 ммоль), TBUTU (1,83 г, 5,69 ммоль), DIEA (2,1 мл, 12,2 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде, дважды экстрагировали EtOAc и комбинированные органические экстракты промывали водой и рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт дважды очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/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 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,23 (CH₂Cl₂/EtOAc, 85:15).

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

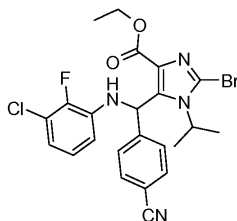


Смесь соединений, полученных на стадии АВ2 (4,92 г, 9,47 ммоль) и NaOH (2 М в вода, 30 мл, 60 ммоль) в THF (30 мл) и MeOH (30 мл) перемешивали в течение 30 ч при комнатной температуре THF и MeOH выпаривали. Полученную смесь разбавляли в EtOAc/воде и pH довели до 5 разбавленной HCl. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток истирали в порошок в Et₂O для обеспечения 4,02 г указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,10 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 491,2/493,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия АВ₂. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-2-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



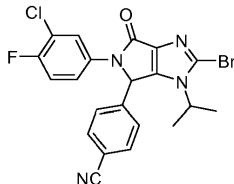
Ms₂O (3,55 г, 20,4 ммоль) добавляли к холодному (5°C) раствору соединения, полученного на стадии НЗ (4 г, 10,2 ммоль) и Et₃N (7,1 мл, 51 ммоль) в CH₂Cl₂ (80 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 5°C. Добавляли 3-хлор-2-фторанилин (2,23 г, 15,3 ммоль). Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 40 ч, разбавляли CH₂Cl₂/водой и экстрагировали CH₂Cl₂. Органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 7:3) с последующим истиранием в порошок в Et₂O для обеспечения 4,93 г указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,28 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 519,2/521,0 [M+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



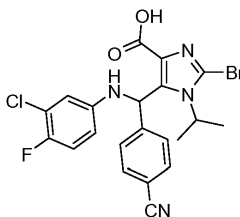
Смесь соединений, полученных на стадии АС1, (3,3 г, 6,71 ммоль), TBUTU (3,02 г, 9,40 ммоль), DIEA (3,5 мл, 20,1 ммоль) в DMF (33 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде, дважды экстрагировали EtOAc и комбинированные органические экстракты промывали водой и рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт дважды очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/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 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_F: 0,22 (CH₂Cl₂/EtOAc, 30:70).

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

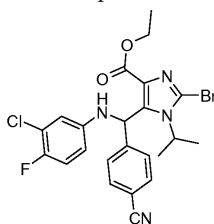


Смесь соединений, полученных на стадии АС2 (4,54 г, 8,73 ммоль) и NaOH (2М в воде, 30 мл, 60 ммоль) в THF (30 мл) и MeOH (30 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре THF и MeOH выпаривали. Полученную смесь разбавляли в EtOAc/воде и pH доводили до 5 разбавленной HCl. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток истирали в порошок в Et₂O для обеспечения 3,3 г указанного в заголовке соединения.

t_R: 1,11 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 491,2/493,2 [M+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



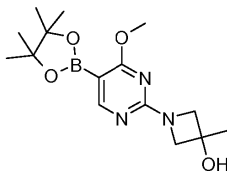
Ms₂O (3,55 г, 20,4 ммоль) добавляли к раствору соединения, полученного на стадии НЗ (4 г, 10,2 ммоль) и Et₃N (7,1 мл, 51 ммоль) в CH₂Cl₂ (80 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли 3-хлор-4-фторанилин (2,23 г, 15,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 40 ч при к.т, разбавляли CH₂Cl₂/водой и экстрагировали CH₂Cl₂. Органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,16 (гексан/EtOAc, 7:3).

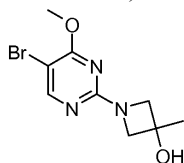
Промежуточное соединение AD. 1-[4-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]-3-метилазетидин-3-ол



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 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂, 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 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

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



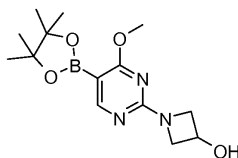
Смесь 5-бром-2-хлор-4-метоксипиримидина (3,5 г, 15,7 ммоль), гидрохлорида 3-метилазетидин-3-ола (2,90 г, 23,5 ммоль) и Et₃N (4,4 мл, 31,3 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Добавляли гидрохлорид 3-метилазетидин-3-ола (1 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали флэш-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 [M+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)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ол

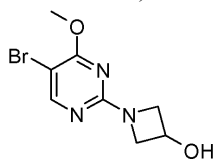


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения U, но с использованием соединения, полученного на стадии AE1, 0,15 экв. комплекса PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ и перемешивания реакционной смеси в течение 4 ч при 110°C. Реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры, разбавляли толуолом, обрабатывали ультра-

звук 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-метоксиимидазин-2-ил)азетидин-3-ол



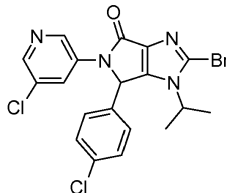
Смесь 5-бром-2-хлор-4-метоксиимидазина (3,3 г, 14,8 ммоль), гидрохлорида 3-гидроксиазетидина (3,2 г, 29,5 ммоль), и Et_3N (4,3 мл, 31,0 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Добавляли гидрохлорид 3-гидроксиазетидина (1 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток разбавляли в CH_2Cl_2 /воде и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали флэш-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-хлорпиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



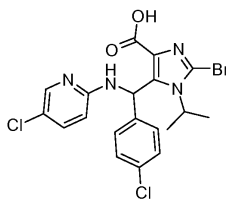
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии AF1 в качестве исходного материала.

t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 465,1/467,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 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-хлорпиридин-3-иламино)метил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



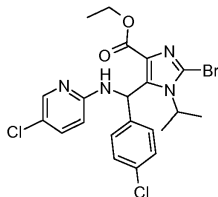
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии AA1, с использованием продукта со стадии AF2 в качестве исходного материала.

t_R : 1,03 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 483,0/485,0 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 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-хлорпиридин-3-иламино)метил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



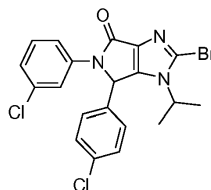
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение B) и 3-амино-5-хлорпиридина в качестве

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

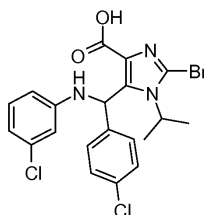


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии AG1 в качестве исходного материала.

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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

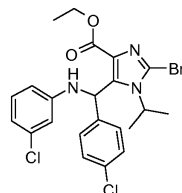


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии AA1, с использованием продукта со стадии AG2 в качестве исходного материала.

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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

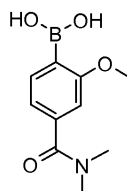


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение B) и 3-хлоранилина в качестве исходных материалов.

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

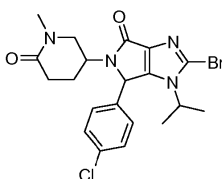


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения K с использованием 4-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и диметиламина (2 M раствора в THF).

t_R : 0,53 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 223,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Промежуточное соединение AI. 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

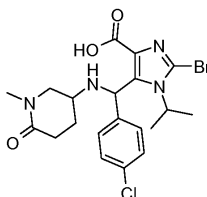


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения E, с использованием продукта со стадии AM в качестве исходного материала.

t_r : 0,88 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 467,0 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

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

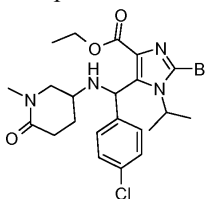


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, с использованием продукта со стадии AI2 в качестве исходного материала.

t_r : 0,73 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 483,1 $[M-H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия AI2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)-(1-метил-6-оксопиперидин-3-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты



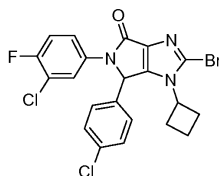
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2 с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение B) и 5-амино-1-метилпиперидин-2-она (ChemBridge, свободное основание получали из закупленной соли HCl) в качестве исходных материалов. Неочищенную реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором NaHCO_3 и рассолом.

t_r : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 511,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 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-циклобутил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



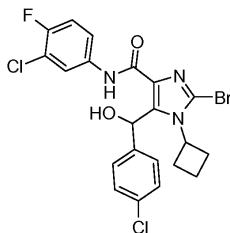
К перемешанному раствору (3-хлор-4-фторфенил)амида 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-циклобутил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия AK1; 0,470 г, 0,907 ммоль) и AcOH (4,53 мл) добавляли H_2SO_4 98% (0,592 мл, 10,88 ммоль). Раствор перемешивали в течение 7 ч при 110°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нейтрализовали 1 М NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (2×). Органические фазы промывали рассолом и сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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);

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 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-циклобутил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

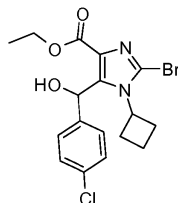


К перемешанному раствору триметиламмония (2 М в толуоле) (0,87 мл, 1,74 ммоль) по каплям добавляли раствор 3-хлор-4-фторанилина (0,267 г, 1,80 ммоль) и толуол (2,0 мл) при 0°C и затем температуру поднимали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Добавляли сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-циклобутил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия АК2; 0,502 г, 1,20 ммоль) в толуоле (6,0 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь собирали в Теас (40 мл), выливали на "Солевой раствор Рошеля" (1 М в воде) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Органическую фазу промывали рассолом и сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

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

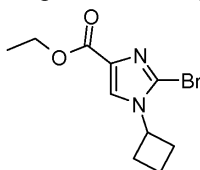


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-1-циклобутил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия АК3) и 4-хлорбензальдегида.

t_R : 1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 415,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия АК3. Сложный этиловый эфир 2-бром-1-циклобутил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



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

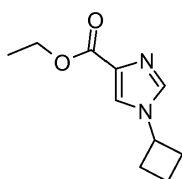
t_R : 0,89 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 273,1/275,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

ТСХ (EtOAc /н-гептан 1:5) R_f : 0,49;

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 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-циклобутил-1H-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-

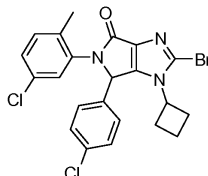
ционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (EtOAc/гексан, 5:1) для получения указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла.

t_R : 0,70 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 195,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-циклобутил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

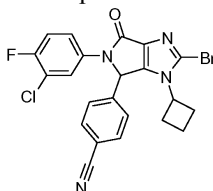


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения АК и стадии АК1, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-циклобутил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия АК2) и 3-хлор-4-фторанилина.

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-циклобутил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил

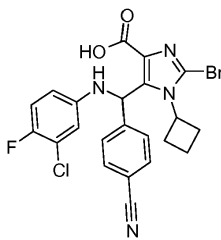


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием 2-бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-циклобутил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия AMI).

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 487,0 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия AM1. 2-Бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-циклобутил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

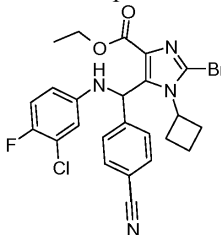


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии AB1, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-циклобутил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия AM2).

t_R : 1,15 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 503,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия AM2. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[(3-хлор-4-фторфениламино)-(4-цианофенил)метил]-1-циклобутил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



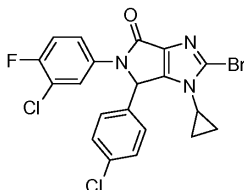
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии AB2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-циклобутил-1H-

имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия АК2).

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-циклопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

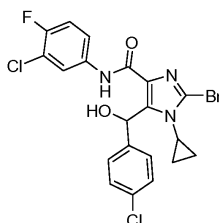


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения АК, с использованием (3-хлор-4-фторфенил)амида 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-циклопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия AN1).

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-циклопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

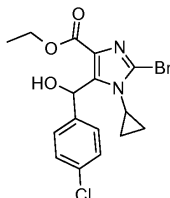


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии АК1, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-циклопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия AN2) и 3-хлор-4-фторфениламина.

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-циклопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

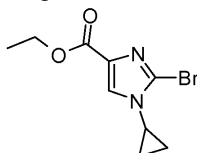


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В с использованием сложного этилового эфира 2-бром-1-циклопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия AN3) и 4-хлорбензальдегида.

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-циклопропил-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-циклопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия AN4).

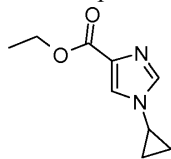
t_R : 0,79 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 259,1/261,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

ТСХ (EtOAc/н-гептан, 1:5) R_f : 0,49;

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



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

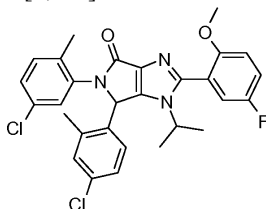
t_R : 0,61 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 181,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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 соединения" 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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

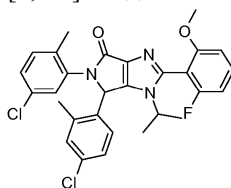


К раствору промежуточного соединения F (60 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (2 мл)/H₂O (1 мл) добавляли 5-фтор-2-метоксифенилбороновую кислоту (41 мг, 0,24 ммоль) и K₃PO₄ (103 мг, 0,48 ммоль). Смесь дегазировали в течение 5 мин и затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (28 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в 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. Остаточный 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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

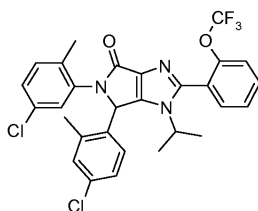


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 6-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты.

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

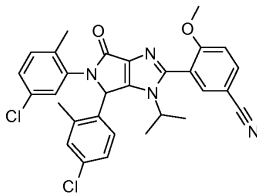


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2-трифторметоксифенилбороновой кислоты.

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]имидазол-2-ил]-4-метоксибензонитрил

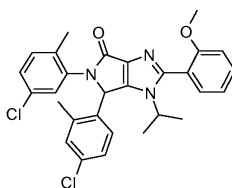


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2-метокси-5-циановенилбороновой кислоты.

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

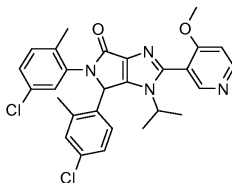


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2-метоксифенилбороновой кислоты.

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

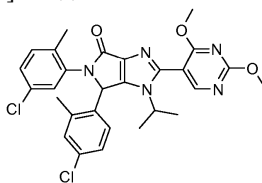


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2-метоксипиридин-4-илбороновой кислоты.

t_R : 1,25/1,28 мин (ЖХ-МС 2);

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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

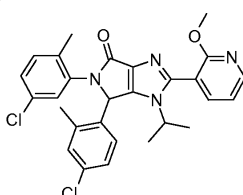


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты.

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

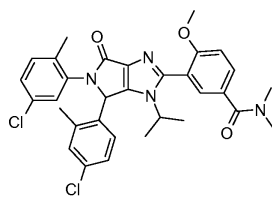


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2-метоксипиридин-3-илбороновой кислоты.

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]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

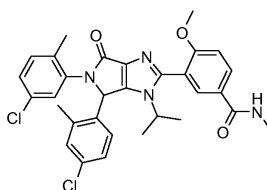


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения M.

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 591,3/593,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 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-метилбензамид

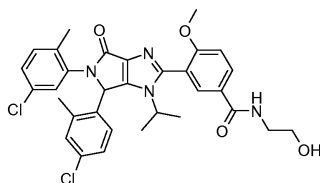


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения K.

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]имидазол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензамид

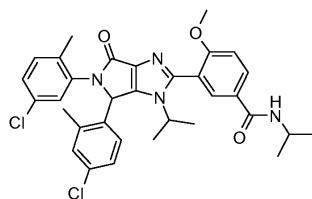


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения L.

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]имидазол-2-ил]-N-изопропил-4-метоксибензамид

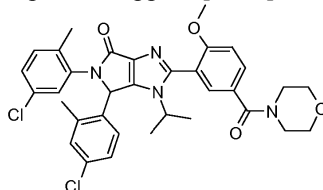


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения N.

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



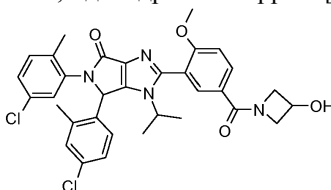
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с

использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения 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

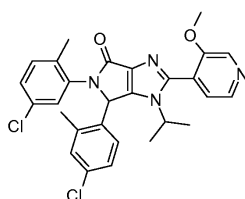


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения P.

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-метоксипиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

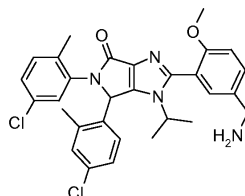


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 2-метоксипиридин-4-илбороновой кислоты.

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

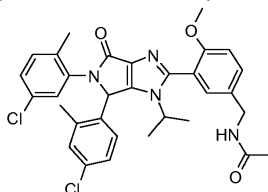


Продукт из примера 4 (135 мг, 0,25 ммоль) растворяли в THF (3,5 мл) и добавляли никель Ренея (27 мг, 0,31 ммоль) и водный раствор NH_4OH (30 мас.%; 0,81 мл). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 20 ч. Ее затем фильтровали через подушку 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

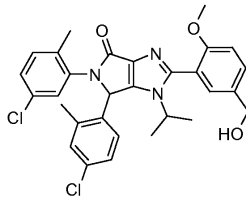


Продукт из примера 16 (30 мг, 0,05 ммоль) растворяли в THF (0,7 мл) и добавляли TEA (10 мл, 0,07 ммоль). Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и добавляли ацетилхлорид (5 мл, 0,06 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Ее затем разбавляли EtOAc и рассол и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4) 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

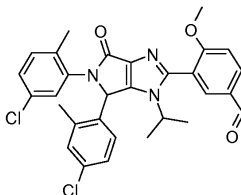


Продукт со стадии 18.1 (100 мг, 0,18 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл) при комнатной температуре и добавляли $NaBH_4$ (11 мг, 0,27 ммоль). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 0,5 ч и затем разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Водный слой экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 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

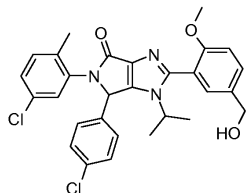


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и 5-формил-2-метоксифенилбороновой кислоты.

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

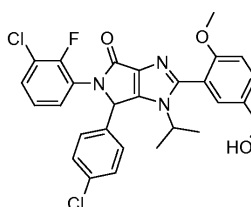


Указанное в заголовке соединение получали в 2 стадии по аналогии с процедурой, описанной для примера 18, с использованием промежуточного соединения E и 5-формил-2-метоксифенилбороновой кислоты.

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

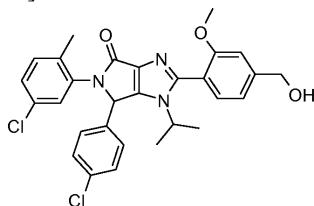


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с 2-стадийной процедурой, описанной для примера 18 с использованием промежуточного соединения G и 5-формил-2-метоксифенилбороновой кислоты.

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-д]имидазол-4-он

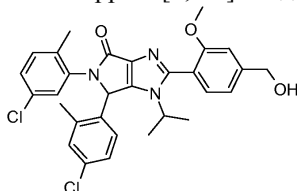


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения Е и промежуточного соединения R.

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-д]имидазол-4-он

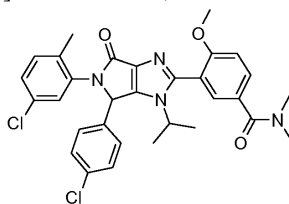


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с 2-стадийной процедурой, описанной для примера 18, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения R.

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-д]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид



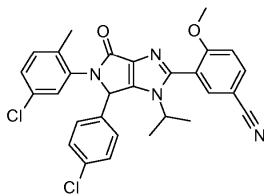
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, начиная с использования промежуточного соединения Е и промежуточного соединения М.

t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС);

ESI-MS: 577,2/579,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-д]имидазол-2-ил]-4-метоксибензонитрил



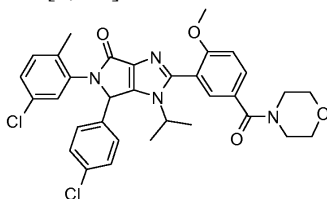
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, начиная с использования промежуточного соединения Е и 5-циано-2-метоксифенилбороновой кислоты.

t_R : 1,22 мин (ЖХ-МС2);

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

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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*]имидазол-4-он



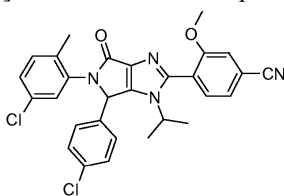
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, начиная с использования промежуточного соединения Е и промежуточного соединения О.

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 619,2/621,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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*]имидазол-2-ил]-3-метоксибензонитрил

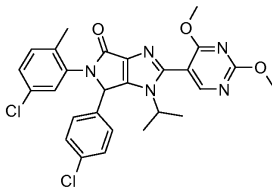


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, начиная с использования промежуточного соединения Е и промежуточного соединения S.

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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



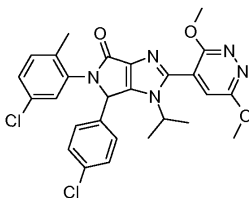
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, начиная с использования промежуточного соединения Е и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 538,2/540,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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*]имидазол-4-он

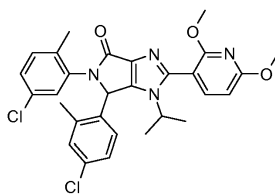


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения Е и 3,6-диметоксипиридазин-4-илбороновой кислоты.

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-диметоксипиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



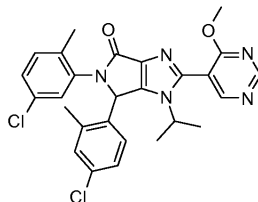
Комплекс $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (33,1 мг, 0,041 ммоль) добавляли к нагретой (80°C) смеси промежуточного соединения F (200 мг, 0,405 ммоль) и K_3PO_4 (344 мг, 1,62 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) в атмосфере аргона. Температуру увеличивали до 100°C и добавляли 2,6-диметоксипиридин-3-илбороновую 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 флэш-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-метоксипиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



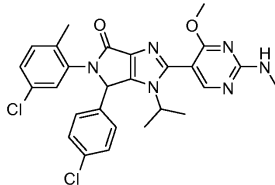
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Т (2,3 экв.) и перемешиванием реакционной смеси в течение 7 ч при 100°C. После флэш-хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) неочищенного продукта 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; А = 0,1% TFA в воде, В = 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



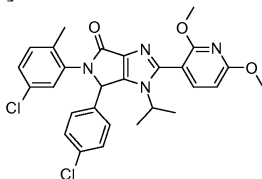
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Е, промежуточное соединение Z (2 экв.), 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$, и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 100°C. После флэш-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; А = 0,1% TFA в воде, В = 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-д]имидазол-4-он



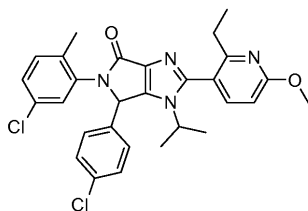
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Е, 1,5 экв. 2,6-диметоксипиридин-3-илбороновой кислоты, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 100°C. Неочищенный продукт очищали флэш-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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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-д]имидазол-4-он



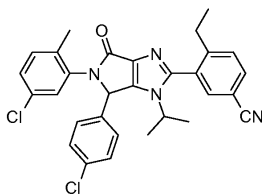
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Е, 1,5 экв. 2-этил-6-метоксипиридин-3-илбороновой кислоты, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 100°C. Неочищенный продукт очищали флэш-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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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-д]имидазол-2-ил]-4-этилбензонитрил



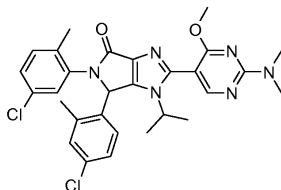
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Е, 1,8 экв. промежуточного соединения V, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 100°C. Неочищенный продукт очищали флэш-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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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-метоксипиримидин-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 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 флэш-хроматографии

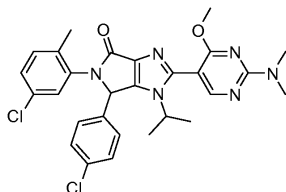
(CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) неочищенного продукта и последующего истирания в порошок в Et₂O полученный материал дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30 × 100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-60% В за 30 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH₃CN).

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-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 промежуточного соединения Е, 2 экв. промежуточного соединения W, 0,15 экв. комплекса PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ и перемешиванием реакционной смеси в течение 1 ч при 100°C. После флэш-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; А = 0,1% TFA в воде, В = CH₃CN).

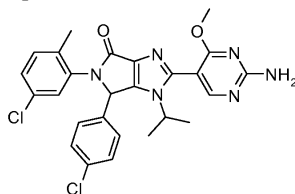
t_R : 1,33 мин (ЖХ-МС 2);

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-метоксипиримидин-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 Е, 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 флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) с последующим истиранием в порошок в Et₂O.

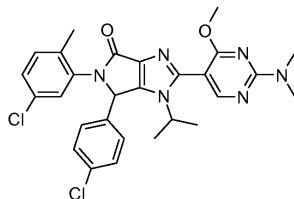
t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

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-метокси-пиримидин-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 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 флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). Истирание в порошок полученного материала в Et₂O/гексане (1:1) обеспечило по-

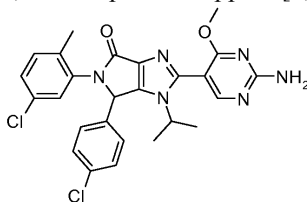
лучение указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 581,3/583,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_F : 0,12 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5).

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



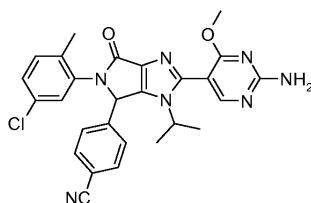
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Е, 1,5 экв. промежуточного соединения Y, 0,15 экв. комплекса $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 1,5 ч при 110°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($CH_2Cl_2/MeOH$, 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; 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 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 92,5:7,5).

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



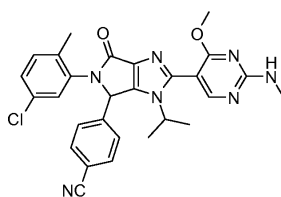
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Н, 2 экв. промежуточного соединения U, 0,15 экв. комплекса $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 2 ч при 110°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($CH_2Cl_2/MeOH$, 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 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 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 92,5:7,5).

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



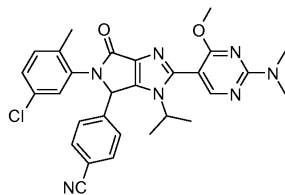
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Н, 2 экв. промежуточного соединения Z, 0,15 экв. комплекса $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($CH_2Cl_2/MeOH$, 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 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 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 92,5:7,5).

Пример 42. 4-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



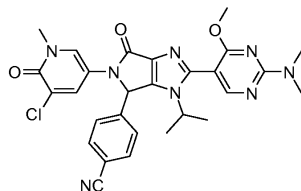
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Н, 2 экв. промежуточного соединения W, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C . Неочищенный продукт очищали флэш-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 истиранием в порошок в Et_2O /гексане (1:1).

t_R : 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 542,3/544,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_F : 0,25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 43. 4-[5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-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]бензонитрила



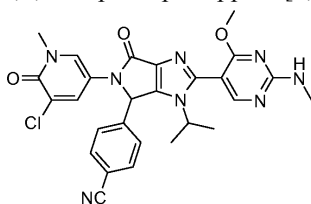
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АА, 2 экв. промежуточного соединения W, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин 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 30-60% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN).

t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 559,3/561,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_F : 0,24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 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-метиламинопиримидин-5-ил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



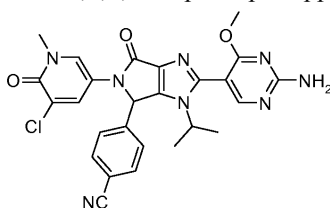
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АА, 2 экв. промежуточного соединения Z, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 15 мин 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 5-50% В за 18 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) и истиранием в порошок в Et_2O .

t_R : 0,82 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 545,3/547,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_F : 0,13 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Пример 45. 4-[2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-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]бензонитрил



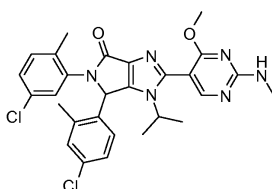
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения AA, 2 экв. промежуточного соединения U, 0,15 экв. комплекса PdCl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 и перемешиванием реакционной смеси в течение 15 мин при 110°C . Неочищенный продукт 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 5-50% В за 18 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) и истирианием 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-метиламинопиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



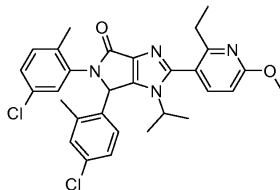
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 2 экв. промежуточного соединения U, 0,15 экв. комплекса PdCl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 100°C . Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) с 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 истирианием 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-метокси-3-метилпиримидин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



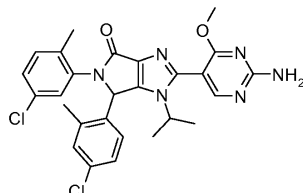
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 2-этил-6-метокси-3-метилпиримидин-3-илбороновой кислоты и перемешиванием реакционной смеси в течение 1 ч при 100°C . Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 1:3) с последующим истирианием 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-метоксипиримидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-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 примера 29, но с использованием 2 экв. промежуточного соединения U, 0,15 экв. комплекса PdCl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 и

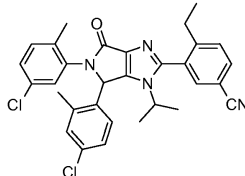
перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 100°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) с последующим истиранием в порошок в Et₂O.

t_R : 1,15 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,3/539,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_F : 0,12 (CH₂Cl₂/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]имидазол-2-ил]-4-этилбензонитрил



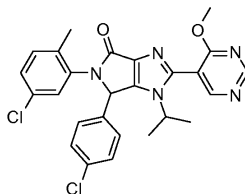
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 1,8 экв. промежуточного соединения V и 0,15 экв. комплекса PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 1:1) с последующим истиранием в порошок в Et₂O.

t_R : 1,30/1,33 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 543,3/545,2 [M+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-метоксипиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



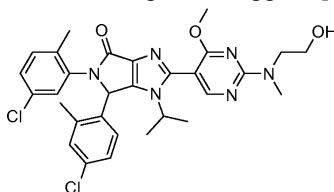
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения E, 2 экв. промежуточного соединения T, 0,15 экв. комплекса PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ и перемешиванием реакционной смеси в течение 3 ч при 100°C. После флэш-хроматографии (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; А = 0,1% TFA в воде, В = CH₃CN) и истиранием в порошок в Et₂O.

t_R : 1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 508,2/510,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_F : 0,26 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

Пример 51. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-{2-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-4-метоксипиримидин-5-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



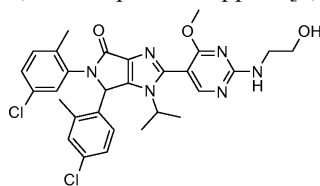
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 1,5 экв. промежуточного соединения X, 0,15 экв. комплекса PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ и перемешиванием реакционной смеси в течение 2 ч при 110°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 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 = CH₃CN) и истиранием в порошок полученного материала в Et₂O/гексане, (1:1).

t_R : 1,22/1,25 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 595,3/597,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_F : 0,14 (CH₂Cl₂/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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



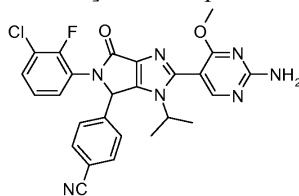
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 1,5 экв. промежуточного соединения Y, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 1 ч при 110°C . Неочищенный продукт очищали 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 30-60% В за 30 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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



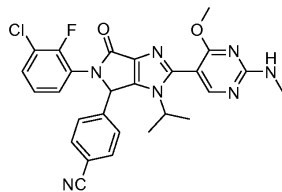
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АВ, 2 экв. промежуточного соединения U, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C . Неочищенный продукт очищали 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 30-60% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) и истиранием в порошок в Et_2O .

t_R : 0,96 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 518,2/520,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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



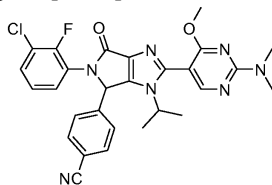
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АВ, 2 экв. промежуточного соединения Z, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C . Неочищенный продукт очищали флэш-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; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) и истиранием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,03 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 532,3/534,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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



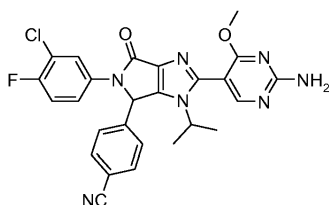
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АВ, 2 экв. промежуточного соединения W, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C . Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), с последующей 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 истиранием в порошок в Et_2O .

t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 546,3/548,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,39 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Пример 56. 4-[2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



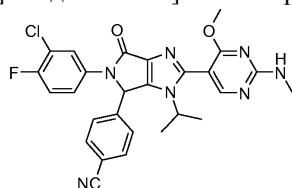
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АС, 2 экв. промежуточного соединения U, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C . Неочищенный продукт очищали 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 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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]имидазол-4-ил]бензонитрил



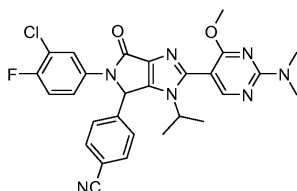
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АС, 2 экв. промежуточного соединения Z, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C . Неочищенный продукт очищали 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: 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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-метоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



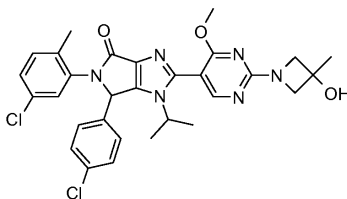
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АС, 2 экв. промежуточного соединения W, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C . Неочищенный продукт очищали флэш-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 30-70% 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,30 (CH₂Cl₂/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*]имидазол-4-он



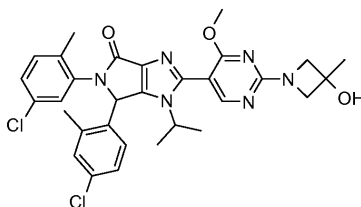
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Е, 1,5 экв. промежуточного соединения АД, 0,15 экв. комплекса PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/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 = CH₃CN) и истиранием в порошок в Et₂O.

t_R: 1,15 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 593,3/595,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,11 (CH₂Cl₂/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*]имидазол-4-он



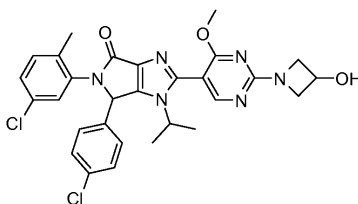
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 1,5 экв. промежуточного соединения АД, 0,15 экв. комплекса PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/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 = CH₃CN).

t_R: 1,17/1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 607,3/609,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,09 (CH₂Cl₂/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*]имидазол-4-он



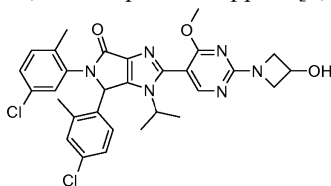
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Е, 1,5 экв. промежуточного соединения АЕ, 0,15 экв. комплекса PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/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 = CH₃CN) и истиранием в порошок в Et₂O.

t_R: 1,10 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 579,2/581,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f: 0,14 (CH₂Cl₂/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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



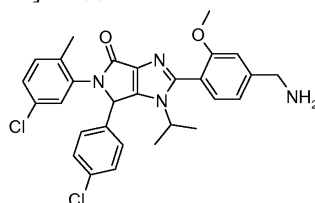
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием 1,5 экв. промежуточного соединения АЕ, 0,15 экв. комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и перемешиванием реакционной смеси в течение 30 мин при 110°C . Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5) с последующей 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

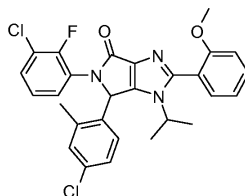


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для получения по примеру 16, с использованием продукта из примера 26 в качестве исходного материала.

t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 535,2/537,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 64. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

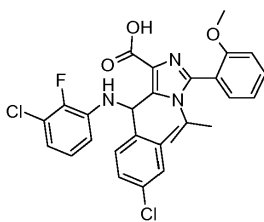


Продукт со стадии 64.1 (160 мг, 0,23 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и добавляли HATU (98 мг, 0,26 ммоль) и NMM (77 мкл, 0,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре и затем нагревали до 80°C в течение 2 ч. Ей давали возможность охладиться и концентрировали. Остаточный 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);

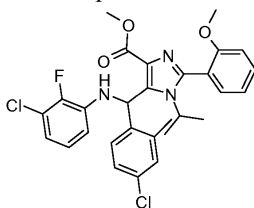
ESI-MS: 524,2/526,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 64.1. 5-(3-Хлор-2-фторфениламино)-(4-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-1H-имидазол-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-имидазол-4-карбоновой кислоты

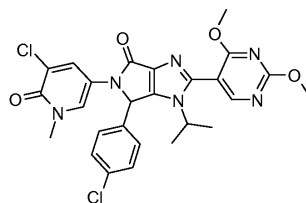


Промежуточное соединение D (620 мг, 1,45 ммоль) растворяли в DCM (15 мл). Добавляли TEA (366 мг, 0,5 мл, 3,61 ммоль) и MsCl (331 мг, 2,90 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Все летучие вещества удаляли под пониженным давлением и остаточный неочищенный мезилат 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 флэш-хроматографией (гептан/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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

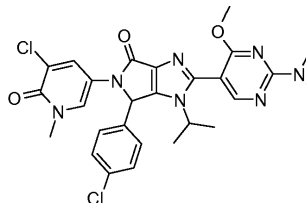


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения J и 2,4-диметоксиимидазин-5-илбороновой кислоты.

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-метоксиимидазин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

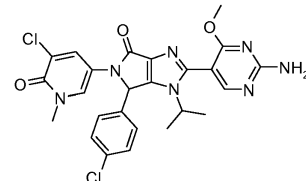


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения J и промежуточного соединения W.

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-метоксиимидазин-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-он

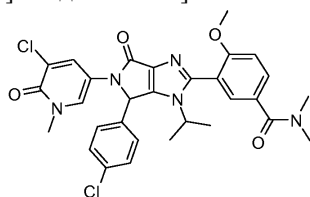


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения J и промежуточного соединения U.

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

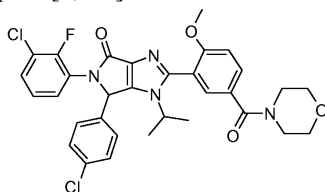


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения J и промежуточного соединения M.

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

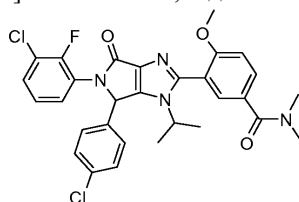


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения G и промежуточного соединения O.

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

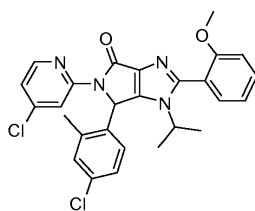


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения G и промежуточного соединения M.

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-хлорпиримидин-2-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксифенил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

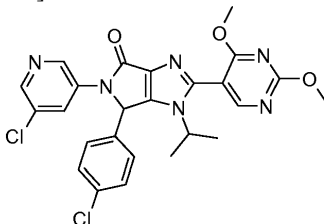


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения I и 2-метоксифенилбороновой кислоты.

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-хлорпиримидин-3-ил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



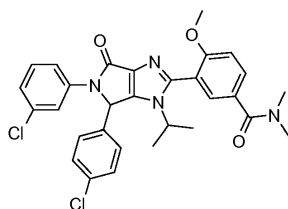
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с

использованием промежуточного соединения АГ и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 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

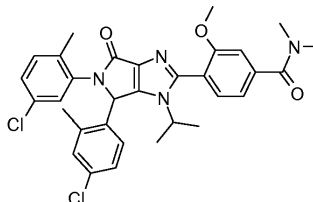


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения АГ и промежуточного соединения М, за исключением использования $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,1 экв.) и Na_2CO_3 (3,0 экв. вместо K_3PO_4).

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

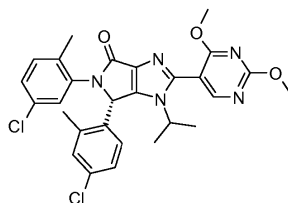


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения F и промежуточного соединения АН.

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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 7 (колонок: Chiralcel OD 20 мкм, 5×50 см, поток 80 мл/мин, гептаны/EtOH 65:35).

t_R : 5,80 мин;

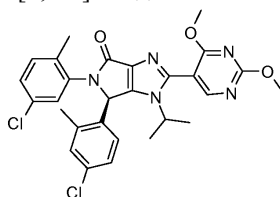
>99% ee (Колонка: Chiralcel OD H 5 мкм 4,6×250 мм (DIACEL). Поток 1,0 мл/мин, гептаны /EtOH 65:35. Детектирование: УФ 210 нМ).

t_R : 1,22/1,26 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 552,3/554,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-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, гептаны/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, гептаны /EtOH 65:35. Детектирование: УФ 210 нМ);

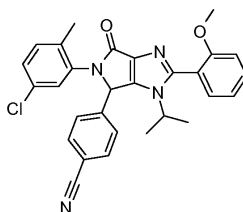
>99% ee (Колонка: Chiralcel OD H 5 δ M 4,6×250 мм (DIACEL). Поток 1,0 мл/мин, гептаны /EtOH 65:35. Детектирование: УФ 210 нМ).

t_R : 1,22/1,26 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 552,3/554,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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]имидазол-4-ил]бензонитрил

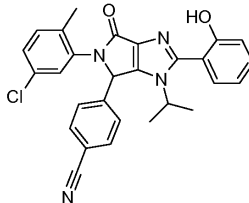


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения Н и 2-метоксифенилбороновой кислоты.

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]имидазол-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.

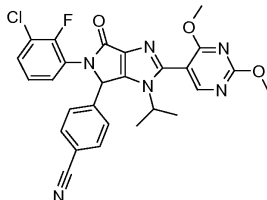
t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS:

483,3/485,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-диметоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил

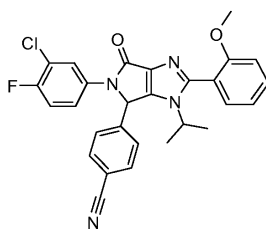


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения АВ и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты.

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]имидазол-4-ил]бензонитрил

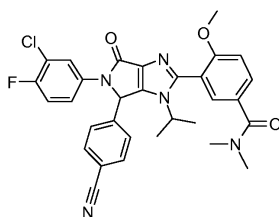


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения АС и 2-метоксифенилбороновой кислоты.

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]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид



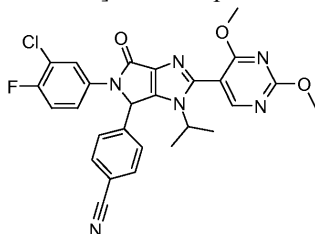
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения АС и промежуточного соединения М.

t_R : 1,00 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 572,3/574,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-диметоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



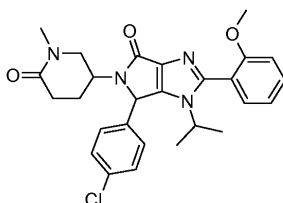
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения АС и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты.

t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 533,3/535,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-оксопирепидин-3-ил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

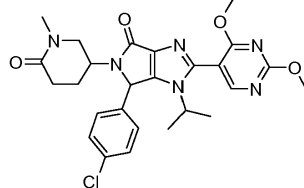


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения А1 и 2-метоксифенилбороновой кислоты.

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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

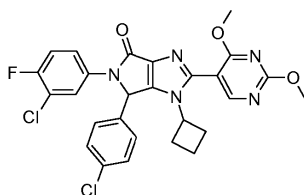


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения А1 и 2,4-диметоксиимидазол-5-илбороновой кислоты.

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-циклобутил-2-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

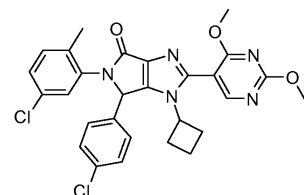


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения АК и 2,4-диметоксиимидазол-5-илбороновой кислоты.

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-циклобутил-2-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

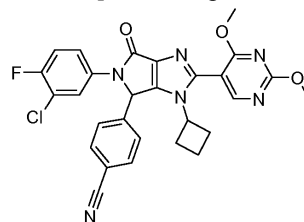


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения АЛ и 2,4-диметоксиимидазол-5-илбороновой кислоты.

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-циклобутил-2-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4-ил]бензонитрил

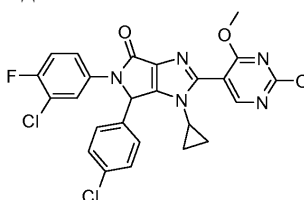


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения АМ и 2,4-диметоксиимидазол-5-илбороновой кислоты.

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-циклопропил-2-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

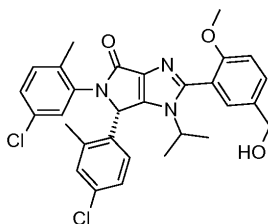


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, с использованием промежуточного соединения АН и 2,4-диметоксиимидазол-5-илбороновой кислоты.

t_R : 1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 540,2/542,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

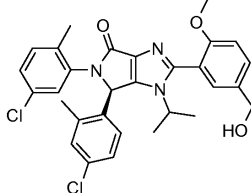
Пример 89. (S)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 18 (колонок: 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).

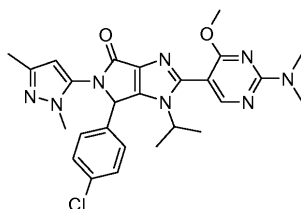
Пример 90. (R)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(5-гидроксиметил-2-метоксифенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 18 (колонок: 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-метоксипиримидин-5-ил)-5-(2,5-диметил-2H-пиразол-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



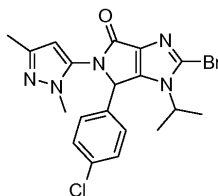
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 91.1 и промежуточного соединения W. После завершения водную фазу удаляли пипеткой. Реакционную смесь разбавляли в MeOH, затем фильтровали через картридж Stratosphere SPE (PL-Thiol MP SPE) и промывали MeOH. Остаток очищали флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 /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% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN).

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 521,2/523., $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 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-2H-пиразол-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



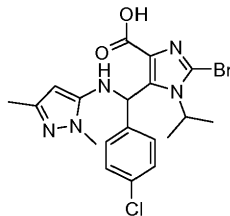
К раствору продукта со стадии 91.2 (315 мг, 0,675 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,3 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (107 мкл, 0,810 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали во-

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-имидазол-4-карбоновой кислоты

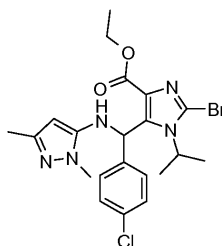


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 91.3.

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-имидазол-4-карбоновой кислоты



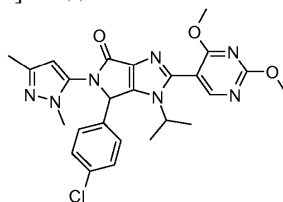
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием 5-амино-1,3-диметилпиразол. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 100:0→80:20).

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-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



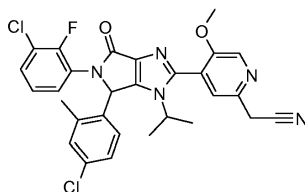
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 91, но с использованием 2,4-диметилпиримидин-5-бороновой кислоты.

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]имидазол-2-ил]-5-метоксипиримидин-2-ил}ацетонитрил



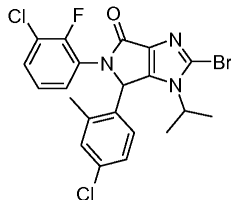
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продуктов со стадий 93.1 и 93.4. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали

EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/ CH_2Cl_2 /EtOAc, 90:9:1→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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

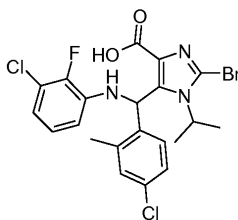


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 93.2. Реакцию выполняли за 30 мин. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток истирали в порошок в простом диизопропиловом 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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

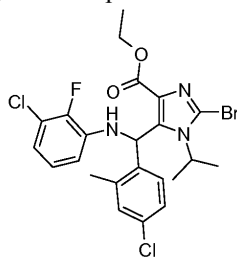


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 93.3. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли водный раствор лимонной кислоты (1 M) до достижения pH 4 и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 /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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

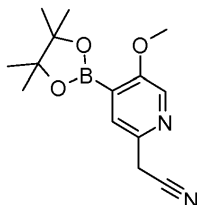


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения C и 3-хлор-2-фторанилина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали. Органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 90:1→65:35). Остаток затем истирали в порошок в CH_2Cl_2 для получения указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

t_R : 1,45 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 542,0/544,0/546,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

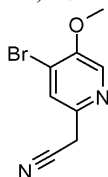
Стадия 93.4. [5-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]ацетонитрил



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 Нуфло и маточный раствор концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (чистота 60%).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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).

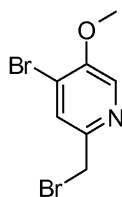
Стадия 93.5. (4-Бром-5-метоксипиридин-2-ил)ацетонитрил



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 H_2O перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь растворяли в CH_2Cl_2 , экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 100:0 \rightarrow 1:1).

t_R : 3,83 мин (ВЭЖХ 1).

Стадия 93.6. 4-Бром-2-бромметил-5-метоксипиридин

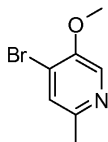


Раствор продукта со стадии 93.7 (1,9 г, 9,4 ммоль), NBS (1,8 г, 9,9 ммоль), AIBN (15 мг, 0,094 ммоль) и бензоилпероксид (23 мг, 0,094 ммоль) в CCl_4 (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь растворяли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 100:0 \rightarrow 70:30).

t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 279,9/281,9/283,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 93.7. 4-Бром-5-метокси-2-метилпиридин

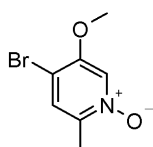


К раствору продукта со стадии 93.8 (150 мг, 0,7 ммоль) в CHCl_3 (2 мл) при 10°C по каплям добавляли PBr_3 (78 мкл, 0,826 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь растворяли в CH_2Cl_2 и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт кристаллизовали ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TBME}$).

t_R : 0,69 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 202,0/204,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 93.8. 4-Бром-5-метокси-2-метилпиридин-1-оксид

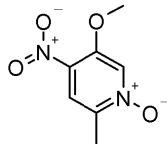


Продукт со стадии 93.9 (1,9 г, 10,3 ммоль) и ацетилбромид (22,9 мл, 310 ммоль) добавляли к АсОН (40 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали (1/3) и добавляли раствор NaOH. Полученную смесь экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт кристаллизовали (EtOAc/TBME).

t_R : 0,54 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 218,1/220,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 93.9. 5-Метокси-2-метил-4-нитропиридин-1-оксид

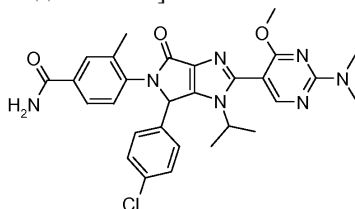


5-Метокси-2-метилпиридин-1-оксид (6 г, 43,1 ммоль) и азотную кислоту (18,4 мл, 431 ммоль, 1,48 г/мл) добавляли к АсОН (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали (1/4) и нейтрализовали при 0°C добавлением гидроксида аммония. Смесь экстрагировали EtOAc, промывали рассолом и водой, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт кристаллизовался во время концентрации.

t_R : 0,50 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 185,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 94. 4-[6-(4-Хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-5-ил]-3-метилбензамид

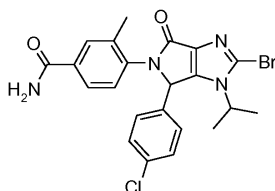


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 94.1 и промежуточного соединения W. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 20-40% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,01 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 560,2 [M+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*]имидазол-5-ил]-3-метилбензамид

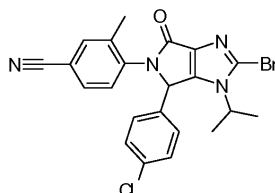


Раствор продукта со стадии 94.2 (1,4 г, 3,0 ммоль) в концентрированной H₂SO₄ (31,8 мл, 596 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь растворяли в EtOAc и H₂O, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и фазы разделяли. Водную фазу промывали EtOAc. Органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали.

t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 487,0/489,1 [M+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*]имидазол-5-ил]-3-метилбензонитрил

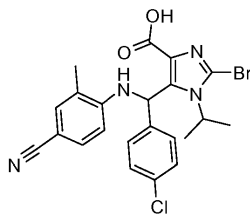


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 94.3. Продукт истирали в порошок в EtOAc и полученную суспензию фильтровали для получения указанного в заголовке соединения.

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

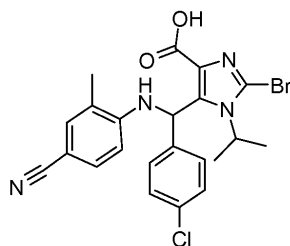


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 94.4.

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

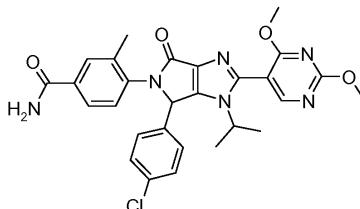


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения В и 4-амино-3-метилбензонитрила. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь экстрагировали 1 М HCl и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт истирали в порошок в Et_2O , 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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]-3-метилбензамид

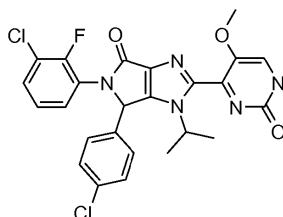


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 94.1 и 2,4-диметилпиримидин-5-бороновой кислоты. Остаток очищали ПЖХ (поверхностной жидкостной хроматографией, ПЖХ) (Колонка 2-EP, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 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]имидазол-4-он



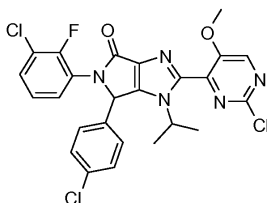
К раствору продукта со стадии 96.1 (20 мг, 0,04 ммоль) в диоксане/ H_2O (800 мкл, 1:1) добавляли K_2CO_3 (9,1 мг, 0,07 ммоль) и DABCO (2,0 мг, 0,2 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Добавляли EtOAc и H_2O и фазы разделяли. Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ПЖХ (Колонка 2-EP, 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-метоксипиримидин-4-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

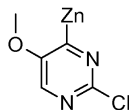


К раствору промежуточного соединения G (300 мг, 0,6 ммоль) в диоксане (6,4 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (144 мг, 0,1 ммоль), затем продукт со стадии 96.2 (487 мг, 1,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч и при 80°C еще в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H_2O . Органические слои 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 50-70% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,22 мин (ЖХ-МС 2);

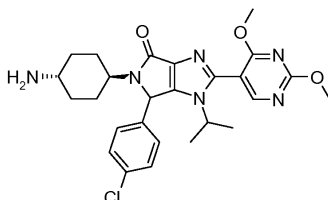
ESI-MS: 546,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 96.2. (2-Хлор-5-метоксипиримидин-4-ил)цинк



Раствор сухого $ZnCl_2$ (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-метоксипиримидин (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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

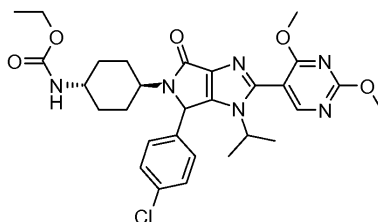


Раствор продукта со стадии 97.1 (158 мг, 0,2 ммоль) и TFA (359 мкл, 4,65 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. При 0°C, pH довели до 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. 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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-5-ил]циклогексил} карбаминовой кислоты



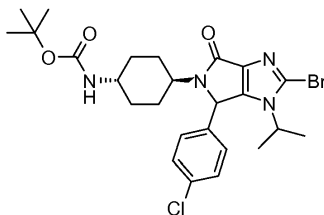
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 97.2 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), 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-1H-пирроло[3,4-димидазол-5-ил]циклогексил}карбаминовой кислоты

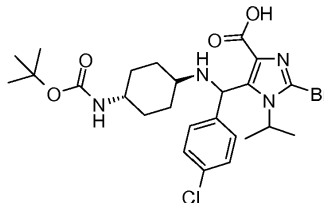


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 97.3. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 70:30→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

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-бутоксикарбониламиноциклогексиламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

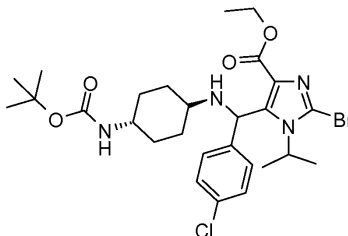


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 97.4.

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-бутоксикарбониламиноциклогексиламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

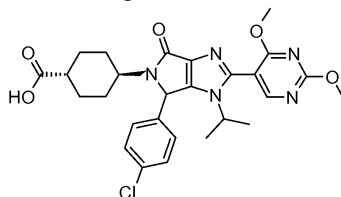


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения В и транс-1-Вос-амино-1,4-циклогександиамина. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и фазы разделяли. 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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]циклогексанкарбоновая кислота

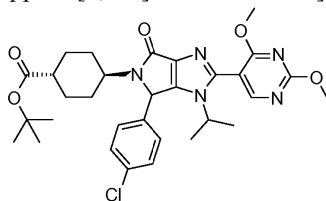


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 98.1. Остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 97:3→8:2).

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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]циклогексанкарбоновой кислоты

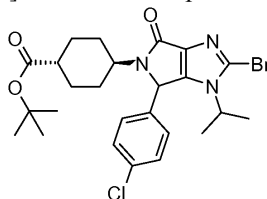


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 98.2 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO_4), 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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]циклогексанкарбоновой кислоты

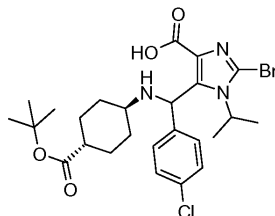


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1 но с использованием продукта со стадии 98.3. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 70:30→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

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-бутоксикарбонилциклогексиламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

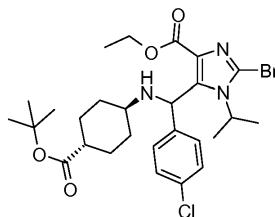


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 98.4. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

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-бутоксикарбонилциклогексиламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

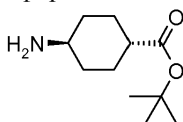


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 98.5. Реакцию выполняли при 45°C. Полученную смесь разбавляли H_2O и насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO_4), 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

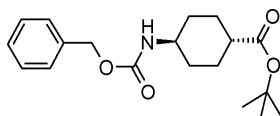


Смесь соединений, полученных на стадии 98.6 (1,3 г, 3,4 ммоль) и Pd/C 10% (113 мг) в MeOH (25 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через подушку целита, промывали THF и MeOH и концентрировали.

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

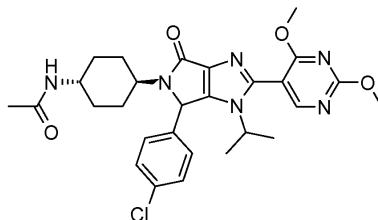


К суспензии (1R,4R)-4-бензоилкарбониламиноциклогексанкарбоновой кислоты (1 г, 3,6 ммоль) в толуоле (20 мл) при 40°C добавляли ди-трет-бутоксиметилдиметиламин (8,0 мл, 33,5 ммоль) и смесь перемешивали при 95°C в течение 10 ч. Реакционную смесь экстрагировали смесью насыщенного водного раствора NaHCO_3 и H_2O (1:1). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Водный слой промывали EtOAc. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки для следующей стадии.

t_R : 5,46 мин (ВЭЖХ 2);

ESI-MS: 332,1 $[M-H]^-$ (МС 1).

Пример 99. N-{4-[6-(4-{лорфенил}-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил)циклогексил]ацетамид

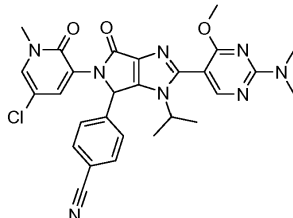


К раствору продукта из примера 97 (60 мг, 0,2 ммоль) и TEA (33 мкл, 0,2 ммоль) добавляли уксусный ангидрид (13 мкл, 0,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли в H_2O и EtOAc. Фазы разделяли и органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 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-дигидропиримидин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



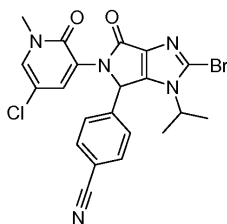
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 10 0.1 и промежуточного соединения W. Реакцию выполняли при 110°C. Продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), затем остаток истирали в порошок в Et_2O 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-d_6 , 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]имидазол-4-ил]бензонитрил

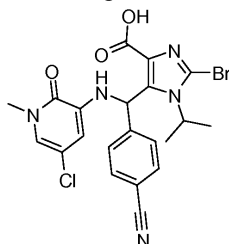


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения E, но с использованием продукта со стадии 100.2.

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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

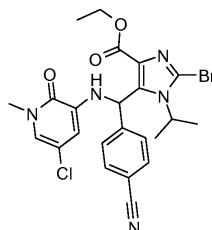


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 100.3. После экстракции остаток истирали в порошок в EtOAc для получения указанного в заголовке соединения.

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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

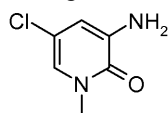


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения H3 и продукта со стадии 100.4. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. После флэш-хроматографии продукт истирали в порошок в Et₂O 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-1H-пиридин-2-он



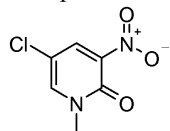
Смесь соединений, полученных на стадии 100.5 (1,7 г, 9 ммоль) и никель Ренея (300 мг) в MeOH (100 мл) и THF (30 мл) перемешивали в течение 16,5 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через подушку целита и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 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

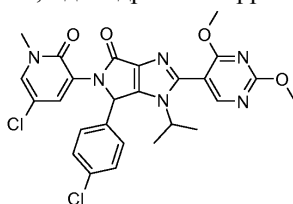


Смесь NaH (577 мг, 14,4 ммоль) и 5-хлор-2-гидрокси-3-нитропиридина (2,1 г, 12,0 ммоль) в DMF (21 мл) перемешивали в течение 1 ч при 5°C. Добавляли метилиодид (1,1 мл, 18,0 ммоль). Полученной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи, охлаждали до 0°C, гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na₂SO₄), 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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



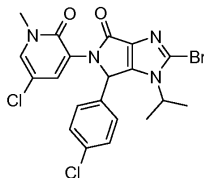
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 101.1 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), затем очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-80% В за 20 мин; А = 0,1%TFA в воде, В = CH₃CN) 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 (CH₂Cl₂/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]имидазол-4-он

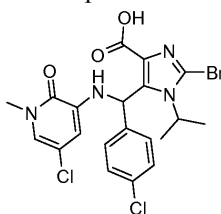


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения E, но с использованием продукта со стадии 101.2. После экстракции остаток истирали в порошок в EtOAc для получения указанного в заголовке соединения.

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-имидазол-4-карбоновая кислота

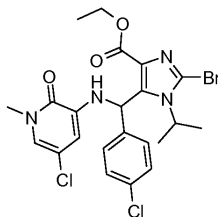


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 101.3. Остаток истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

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

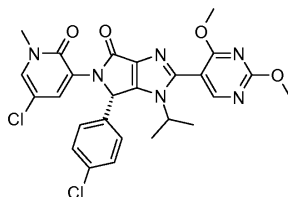


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 100.4. После экстракции остаток истирали в порошок в EtOAc для получения указанного в заголовке соединения.

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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

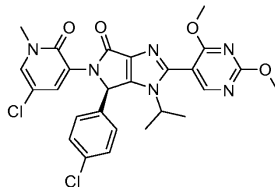


Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 101. (Колонка: Chiralpak AD, 76,5×390 мм. Поток 120 мл/мин, гексан/EtOH/MeOH 50:25:25).

t_R : 5,5 мин (Колонка: Chiralpak AD, 4,6×250 мм. Поток 1 мл/мин. гексан/EtOH/MeOH 50:25:25);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

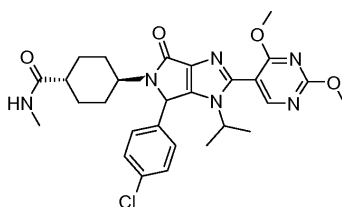


Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 101. (Колонка: Chiralpak AD, 76,5×390 мм. Поток 120 мл/мин. гексан/EtOH/MeOH 50:25:25).

t_R : 10,9 мин (Колонка: Chiralpak AD, 4,6×250 мм. Поток 1 мл/мин. гексан/EtOH/MeOH 50:25:25).

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]циклогексанкарбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения К, но с использованием продукта из примера 98 и N-метиламингидрохлорида. Реакцию выполняли при 50°C. После экстракции остаток очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3→80:20). Остаток истирали в порошок в простом изопропиловом эфире для получения указанного в заголовке соединения.

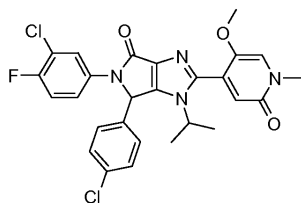
t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 553,4/555,4 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

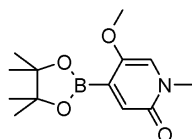


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 105.1 и промежуточного соединения Q.

t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

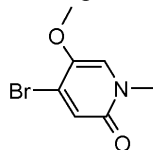
ESI-MS: 541,2/543,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 105.1. 5-Метокси-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-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 суспендировали в толуоле и фильтровали. Полученное твердое вещество сушили для получения указанного в заголовке соединения.

Стадия 105.2. 4-Бром-5-метокси-1-метил-1H-пиридин-2-он

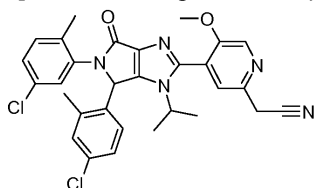


Раствор 4-бром-2-хлор-5-метоксипиридина (1 г, 4,5 ммоль) в диметилсульфате (1,9 мл, 19,5 ммоль) перемешивали при 120°C в течение 16 ч в герметично закупоренной пробирке. После охлаждения добавляли ацетонитрил и насыщенный водный раствор NaHCO_3 и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение субботы и воскресения. Добавляли DCM и экстрагировали. Органический слой сушили (Na_2SO_4), 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-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-5-метоксипиридин-2-ил} ацетонитрил

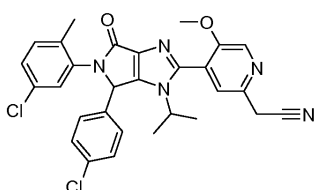


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 93.4 и промежуточного соединения F. Остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99,5:0,5→95:5).

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-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-5-метоксипиридин-2-ил} ацетонитрил



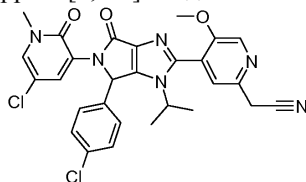
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29,

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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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-метоксипиридин-2-ил}ацетонитрил

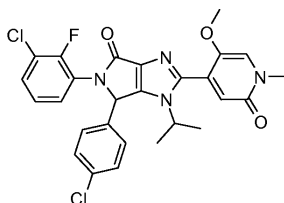


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продуктов со стадий 93.4 и 101.1. Остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99,5:0,5→90:10).

t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 563,2/565,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

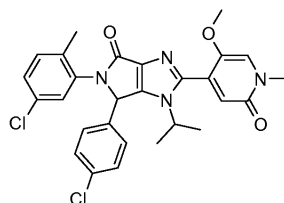


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 105.1 и промежуточного соединения G.

t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,3/543,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

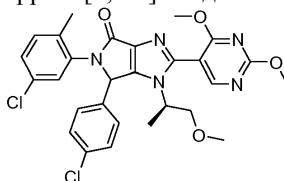


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 105.1 и промежуточного соединения Е. После первой очистки на препаративной ВЭЖХ продукт очищали ПЖХ (Колонка DEAP, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 15-20% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,3/539,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 111. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1H-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 флэш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 100:0→0:100).

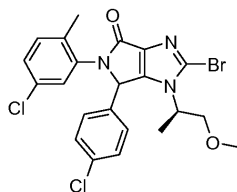
t_R : 1,17 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 568,2/570,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,33 (гептан/ EtOAc , 1:4);

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



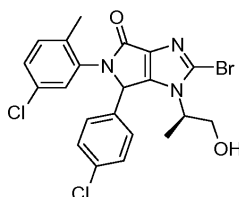
К раствору продукта со стадии 111.2 (122 мг, 0,2 ммоль) в DME (2,4 мл) добавляли оксид серебра (141 мг, 0,6 ммоль) и метилиодид (305 мкл, 4,9 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 40 ч. Добавляли MeOH и реакционную смесь концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→0:100).

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 (CH_2Cl_2 /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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

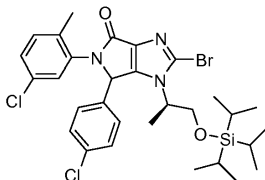


К раствору продукта со стадии 111.3 (417 мг, 0,6 ммоль) в THF (6 мл) при 0°C добавляли TBAF (1,2 мл, 1,2 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали 1 М раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

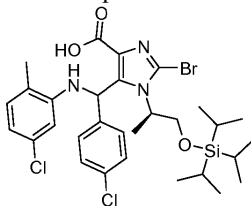


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 111.4. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→1:1). Остаток затем истирали в порошок в простом диизопропиловом эфире, фильтровали и концентрировали.

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)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

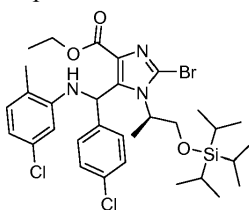


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 111.5. Продукт очищали флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 /MeOH, 20:1).

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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



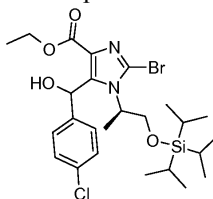
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.3, но с использованием продукта со стадии 111.6 и 5-хлор-2-метиланилина.

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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



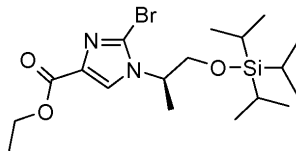
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием продукта со стадии 111.7. Реакцию гасили 1 М водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



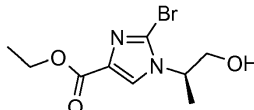
К раствору продукта со стадии 111.8 (1,5 г, 5,5 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли TIPS-Cl (1,8 мл, 8,3 ммоль) и имидазол (622 мг, 9,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в 1 М раствор лимонной кислоты и экстрагировал CH_2Cl_2 . Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



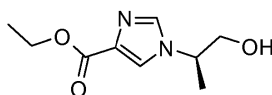
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения А, но с использованием продукта со стадии 111.9. Реакцию выполняли при комнатной температуре в течение 70 ч. Продукт очищали флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5).

t_R : 0,61 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 277,0/279,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,27 (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5).

Стадия 111.9. Сложный этиловый эфир 1-((R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



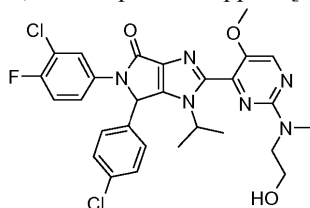
Раствор продукта со стадии A2 (18,1 г, 100 ммоль) и D-аланинол (17,3 г, 230 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 6 ч в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

t_R : 0,49 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 199,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,11 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

Пример 112. 5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-5-метоксипиримидин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

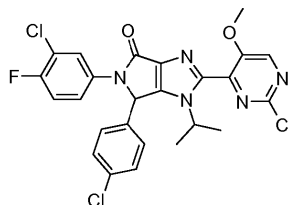


К раствору продукта со стадии 112,1 (50 мг, 0,05 ммоль) в NMP (0,6 мл) добавляли N-метилэтанолламин (0,5 мл, 0,05 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь растворяли в толуоле и H₂O и фазы разделяли. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали 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 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 112.1. 5-(3-Хлор-4-фторфенил)-2-(2-хлор-5-метоксипиримидин-4-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

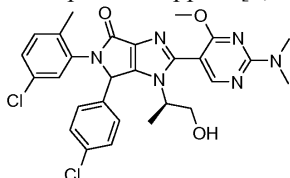


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 96.1, но с использованием промежуточного соединения Q. Реакцию выполняли при 85°C в течение 1 ч. Продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0×90:10).

t_R : 1,24 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 546,4/548,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 113. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



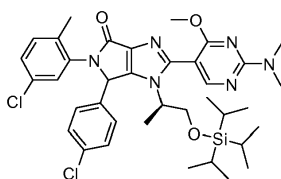
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.2, но с использованием продукта со стадии 113.1. Продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1→80:20).

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 567,1/569,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,12 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

Стадия 113.1. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



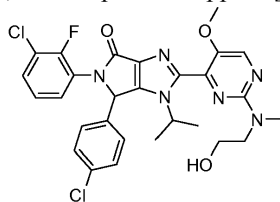
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 111.3 и промежуточного соединения W. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→0:100).

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-метоксипиримидин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

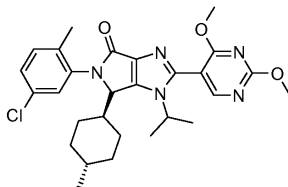


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 112, но с использованием продукта со стадии 96.1. Продукт очищали ПЖХ (Колонка Diol, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 17-22% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-6-(4-метилциклогексил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

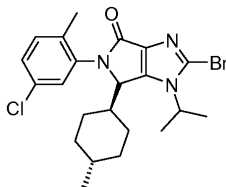


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 115.1 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 5-100% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = 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]имидазол-4-он

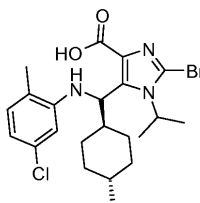


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 115.2. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом, 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

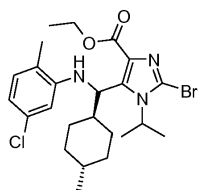


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 115.3. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→70:30) для получения указанного в заголовке соединения.

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

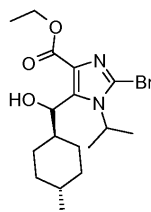


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.3, но с использованием продукта со стадии 115.4 и 5-хлор-2-метиланилина. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→70:30) для получения указанного в заголовке соединения.

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

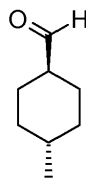


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием продукта со стадии 115.5. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→70:30) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,22 мин (ЖХ-МС 2);

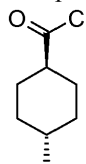
ESI-MS: 387,2/389,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

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 целита. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 и экстрагировали 1н. HCl, затем насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали.

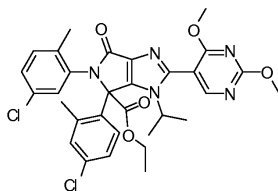
Стадия 115.6. 4-Метилциклогексанкарбонилхлорид



К раствору транс-4-метил-1-циклогексанкарбоновой кислоты (8,2 г, 56,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (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-диметоксиимидазол-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-карбоновой кислоты

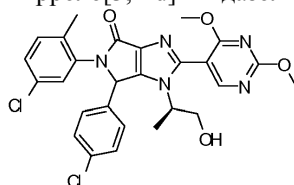


К раствору продукта из примера 76 (100 мг, 0,2 ммоль) в THF (3 мл) при -78°C добавляли NaHMDS (181 мкл, 0,2 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли этилкарбонхлоридат (86 мкл, 0,9 ммоль) при -78°C и смеси давали возможность согреться до комнатной температуры и перемешивали в 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; А = 0,1% TFA в воде, В = 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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-((R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



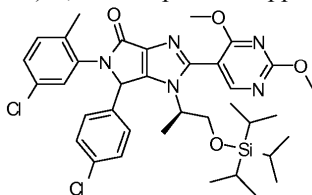
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.2, но с использованием продукта со стадии 117.1. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/MeOH, 80:19:1→8:88:4).

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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-((R)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



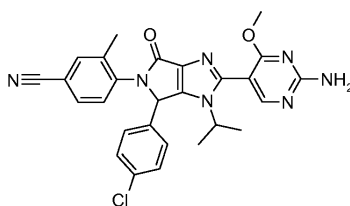
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 111.3 и 2,4-диметоксиимидазол-5-илбороновой кислоты. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 70:30→0:100).

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-метоксиимидазол-5-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]-3-метилбензонитрил



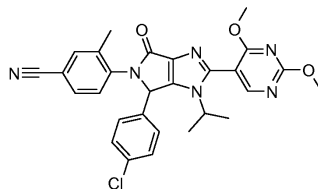
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 94.2 и промежуточного соединения U. Остаток очищали препа-

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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]-3-метилбензонитрил

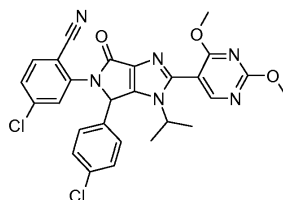


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 94.2 и 2,4-диметоксиимидазол-5-илбороновой кислоты. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]бензонитрил

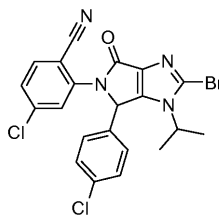


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 120.1 и 2,4-диметоксиимидазол-5-илбороновой кислоты. Остаток очищали ПЖХ (Колонка Diol, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 15-20% в течение 6 мин) для получения 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-1H-пирроло[3,4-диимидазол-5-ил]-4-хлорбензонитрил

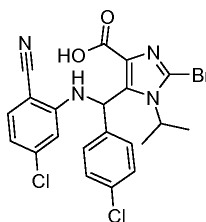


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 120.2. Продукт истирали в порошок в Et₂O и полученную суспензию фильтровали для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

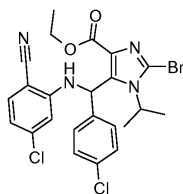


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 120.3.

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

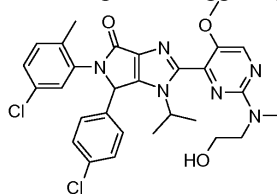


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения В и 2-амино-4-хлорбензонитрила. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь экстрагировали 1 М НСl и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт истирали в порошок в Et_2O , суспензию фильтровали и твердое вещество сушили в НV.

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-метоксипиримидин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

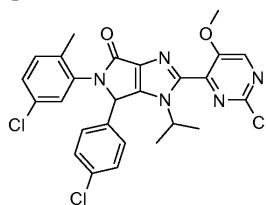


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 112, но с использованием продукта со стадии 121.1. Продукт очищали ПЖХ (Колонка 2-EP & 4-EP, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 17-22% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

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

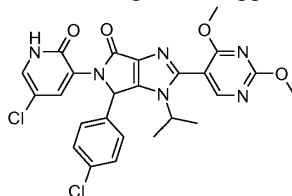


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 96.1, но с использованием промежуточного соединения E.

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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

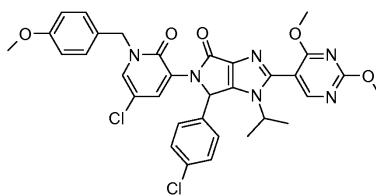


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 97, но с использованием продукта со стадии 122.1. Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой промывали H_2O и рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). Остаток истирали в порошок в Et_2O 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

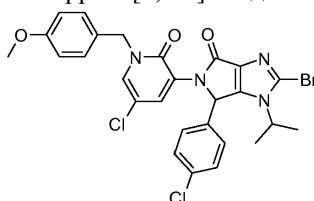


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 122.2 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. Реакцию выполняли при 110°C в течение 30 мин. Продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/EtOAc, 1:1 и промывали CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). Остаток очищали ПЖХ (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 [M+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

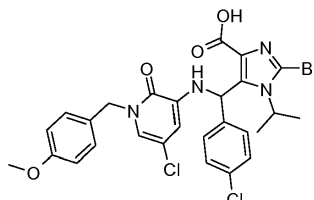


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 122.3. Остаток истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 601,2/603,3/605,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 122.3. 2-Бром-5-[5-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино-1-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

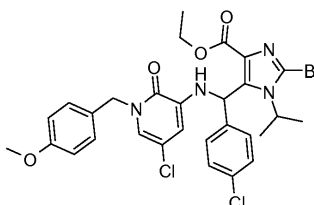


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 122.4. Остаток истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 619,3/621,3/623,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 122.4. Сложный этиловый эфир 2-бром-5-[5-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино-1-(4-хлорфенил)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

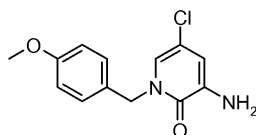


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 122.5. После обработки остаток истирали в порошок в EtOAc для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,39 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 647,2/649,3/651,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 122.5. 3-Амино-5-хлор-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиридин-2-он

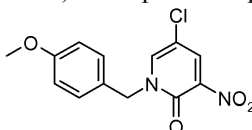


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 100.4, но с использованием продукта со стадии 122.6. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 1:1) для получения указанного в заголовке соединения.

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

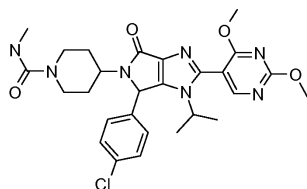


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 100.5, но с использованием 4-метоксибензилхлорида. Остаток истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 295,02 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 123. Метиламид 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты

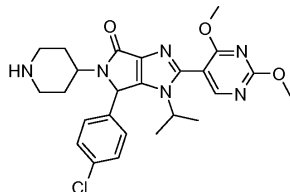


К раствору продукта со стадии 123.1 в CH₂Cl₂ (1,2 мл) в микроволновом флаконе добавляли Et₃N (88 мкл, 0,6 ммоль) и метилизоцианат (18 мг, 0,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (59 мг, 0,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной 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 флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5-пиперидин-4-ил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

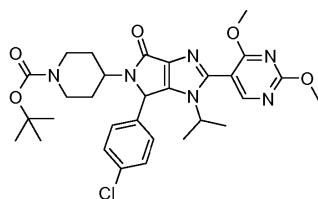


К раствору продукта со стадии 123.2 (500 мг, 0,8 ммоль) добавляли 4 М раствора HCl в диоксане (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч. При 0°C pH довели до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой насыщали NaCl и экстрагировали THF/AcOEt 1:3. Органический слой 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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты

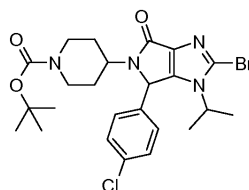


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 123.3. Остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 80:20→0:100). Выполняли вторую флэш-хроматографию ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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-димидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты

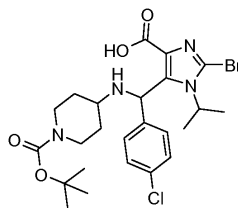


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 123.4. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 80:20→0:100).

t_R : 1,20 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,3/539,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 123.4. Сложный трет-бутиловый эфир 4-{[(2-бром-5-карбокси-3-изопропил-3Н-имидазол-4-ил)-(4-хлорфенил)метил]амино} пиперидин-1-карбоновой кислоты

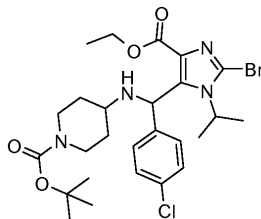


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 123.5.

t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 555,3/557,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 123.5. Сложный трет-бутиловый эфир 4-{[(2-бром-5-этоксикарбонил-3-изопропил-3Н-имидазол-4-ил)-(4-хлорфенил)метил]амино} пиперидин-1-карбоновой кислоты

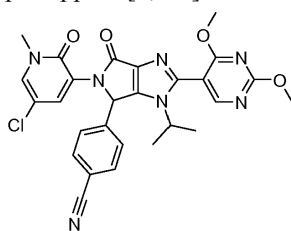


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.3, но с использованием промежуточного соединения В и N-(4-аминоциклогексил)пиваламида. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 80:20→0:100).

t_R : 1,41 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 583,3/585,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 124. 4-[5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил

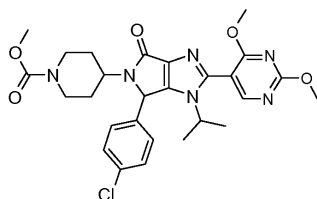


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 100.1 и 2,4-диметоксиимидазол-5-илбороновой кислоты. Продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). Полученную пену очищали препаративной 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 125. Сложный метиловый эфир 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты



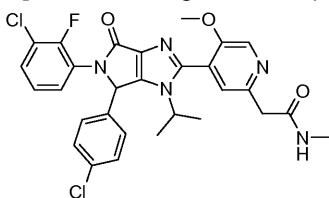
К раствору продукта со стадии 123.1 (118 мг, 0,2 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли Et_3N (168 мкл, 12 ммоль), и

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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

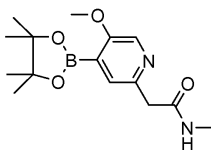
Пример 126. 2-{4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-5-метоксиимидазол-2-ил}-N-метилацетамид



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 флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ водн., 200:10:1) t_R : 1,02 мин (ЖХ-МС 2);

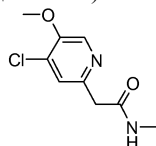
ESI-MS: 582,4/584,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 126.1. 2-[5-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил[1.3.2]диоксаборолан-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-метоксипиридин-2-ил)-N-метилацетамид

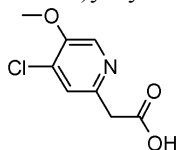


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, но с использованием продукта со стадии 126.3 и метанамина. Реакцию выполняли при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:0→90:10). Остаток истирали в порошок в Et_2O и CH_2Cl_2 для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,58 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 215,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 126.3. (4-Хлор-5-метоксипиридин-2-ил)уксусная кислота

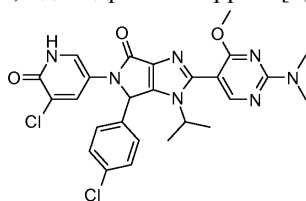


К суспензии 2-(4-хлор-5-метоксипиридин-2-ил)ацетонитрила (150 мг, 0,8 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли раствор KOH (184 мг, 3,3 ммоль) в H_2O (2 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. При 0°C, pH довели до 3-4 1 М HCl. Добавляли хлорид натрия, THF и EtOAc и фазы разделяли. Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,59 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 202,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 127. 5-(5-Хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

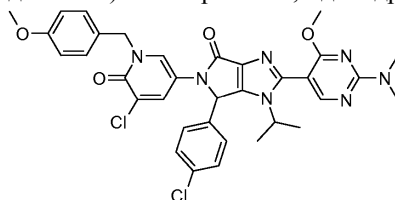


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 97, но с использованием продукта со стадии 127.1. Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали H_2O и рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток истирали в порошок в CH_2Cl_2 для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 554,3/556,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

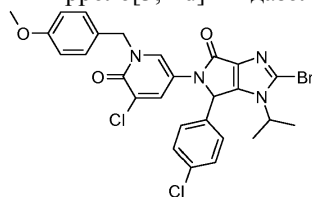


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 127.2 и промежуточного соединения W. Реакцию выполняли при 110°C. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-70% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,17 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 674,4/676,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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*]имидазол-4-он

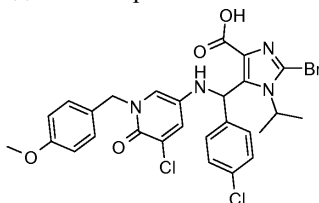


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения E, но с использованием продукта со стадии 127.3. После экстракции остаток истирали в порошок в EtOAc для получения указанного в заголовке соединения.

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-имидазол-4-карбоновая кислота

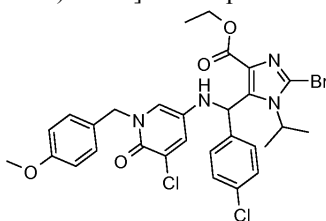


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 127.4. После экстракции остаток истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

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-имидазол-4-карбоновой кислоты

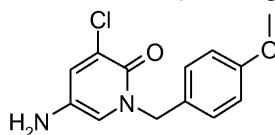


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения В и продукта со стадии 127.5. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Остаток очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/EtOAc, 1:1). Продукт 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



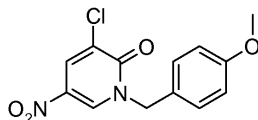
Насыщенный водный раствор NH₄Cl (99 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения, полученного на стадии 127.6 (6,8 г, 23,0 ммоль) в EtOH (300 мл). После 15-минутного перемешивания добавляли железный порошок (6,4 г, 115 ммоль), и полученную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником, перемешивали в течение 1 ч, концентрировали, разбавляли EtOH и фильтровали через подушку целита. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-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

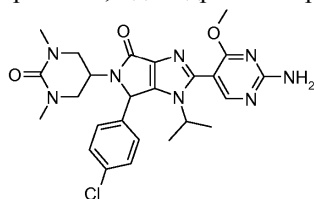


4-метоксибензилбромид (5,0 мл, 34,4 ммоль) добавляли к холодной (0°C) смеси 3-хлор-2-гидрокси-5-нитропиридина (5 г, 28,6 ммоль) и K_2CO_3 (7,9 г, 57,3 ммоль) в DMF (25 мл). Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч, гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), 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-метоксипиримидин-5-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

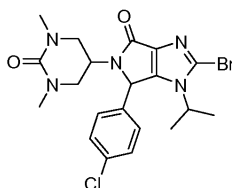


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 128.1 и промежуточного соединения U. После экстракции остаток очищали препаративной ВЭЖХ для получения указанного в заголовке соединения.

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-оксогексагидропиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

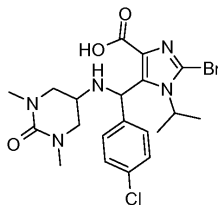


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения E, но с использованием продукта со стадии 128.2. Реакционную смесь разбавляли толуолом и экстрагировали H_2O и промывали рассолом. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток истирали в порошок в простом диизопропиловом 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-оксогексагидропиримидин-5-иламино)метил]-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

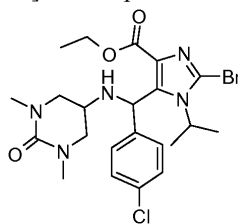


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 128.3.

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-оксогексагидропиримидин-5-иламино)метил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

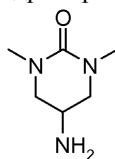


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения В и продукта со стадии 128.4. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/ $\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}$, 100:0:1→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).

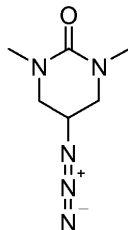
Стадия 128.4. 5-Амино-1,3-диметилтетрагидропиримидин-2-он



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 целита, 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).

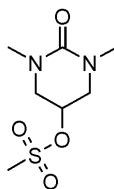
Стадия 128.5. 5-Азидо-1,3-диметилтетрагидропиримидин-2-он



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).

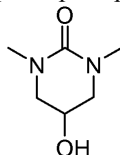
Стадия 128.6. Сложный 1,3-диметил-2-оксогексагидропиримидин-5-иловый эфир метансульфоновой кислоты



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-диметилтетрагидропиримидин-2-он

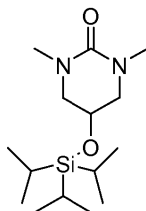


К раствору продукта со стадии 128.8 (9,1 г, 28 ммоль) в EtOH (70 мл) добавляли 1 М HCl; (140 мл, 140 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч при 70°C. Смесь концентрировали и pH полученной водной фазы доводили до 5 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой насыщали NaCl 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-триизопропилсиланилокситетрагидропиримидин-2-он

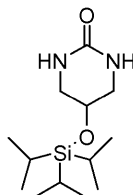


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 100.5, но с использованием продукта со стадии 128.9. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали толуолом. Водный слой промывали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором 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).

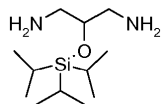
Стадия 128.9. 5-Триизопропилсиланилокситетрагидропиримидин-2-он



К раствору продукта, полученного на стадии 128,10 (27,8 г, 113 ммоль), в MeOH (450 мл) добавляли S,S-диметилкарбонидитиоат (17,7 мл, 169 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0→5:1) для получения указанного в заголовке соединения.

ESI-MS: 273,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2-поточная инъекция).

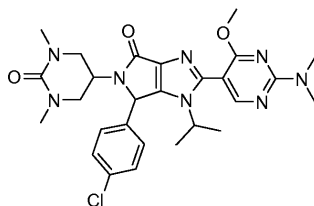
Стадия 128.10. 2-Триизопропилсиланилоксипропан-1,3-диамин



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 инъекция).

Пример 129. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

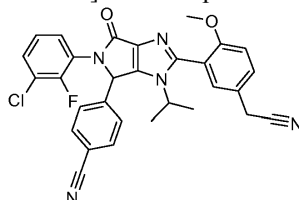


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 128.1 и промежуточного соединения W. После экстракции остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Остаток истирали в порошок в простом диизопропиловом эфире для получения указанного 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]имидазол-4-ил]бензонитрил

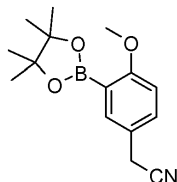


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 130.1 и промежуточного соединения АВ. Реакцию выполняли при 80°C. После экстракции остаток очищали флэш-хроматографией ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 80:20→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 540,4/542,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

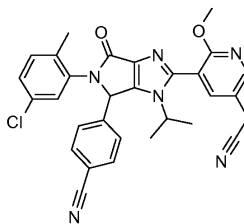
Стадия 130.1. [4-Метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетонитрил



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 флэш-хроматографией ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 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-метокси-3-пиридин-3-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил

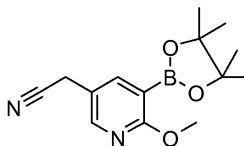


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Н и продукта со стадии 131.1. Реакционную смесь растворяли в $EtOAc$ и экстрагировали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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



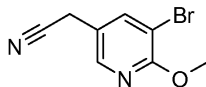
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения S, но с использованием продукта со стадии 131.2. Реакционную смесь разбавляли $EtOAc$ и экстрагировали рассолом, затем промывали H_2O . Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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).

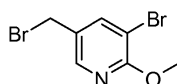
Стадия 131.2. (5-Бром-6-метоксипиридин-3-ил)ацетонитрил



К суспензии продукта со стадии 131.3 (3,9 г, 14,0 ммоль) в H_2O добавляли NaCN (750 мг, 15,3 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Добавляли CH_2Cl_2 и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и фазы разделяли. Органический слой промывали H_2O и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/ $EtOAc$, 80:20→0:100).

t_R : 0,88 мин (ЖХ-МС 2).

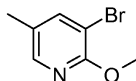
Стадия 131.3. 3-Бром-5-бромметил-2-метоксипиридин



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 H_2O и CH_2Cl_2 и фазы разделяли. Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/ $EtOAc$, 95:5→0:100).

t_R : 1,10 мин (ЖХ-МС 2).

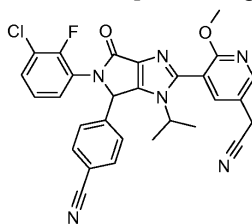
Стадия 131.4. 3-Бром-2-метокси-5-метилпиридин



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 Et_2O и H_2O и фазы разделяли. Органический слой промывали H_2O и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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

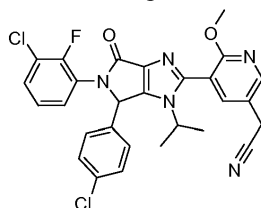


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АВ и продукта со стадии 131.1. Реакционную смесь растворяли в $EtOAc$ и экстрагировали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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



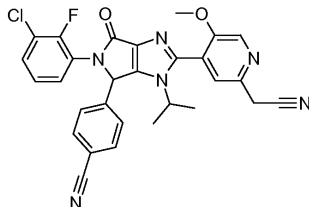
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения G и продукта со стадии 131.1. Реакционную смесь

растворяли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→0:100).

t_R : 1,17 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 550,3/552,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 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]бензонитрил

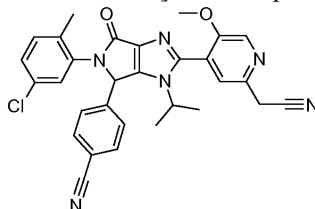


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АВ и продукта со стадии 93.4. Реакционную смесь выливали в рассол и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc/MeOH, 10:88:2→0:98:2).

t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,4/543,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 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]бензонитрил

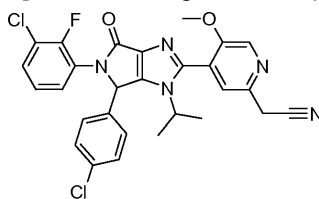


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Н и продукта со стадии 93.4. Реакционную смесь выливали в рассол и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc/MeOH, 10:88:2→0:98:2).

t_R : 1,00 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 537,4/539,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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-метоксипиридин-2-ил}ацетонитрил

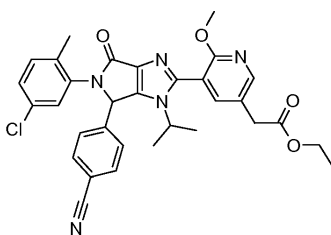


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения G и продукта со стадии 93.4. Реакционную смесь выливали в рассол и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc/MeOH, 10:88:2→0:98:2).

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 550,2/552,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 137. Сложный этиловый эфир {5-[5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-цианопенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил}уксусной кислоты

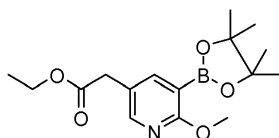


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Н и продукта со стадии 137.1. Реакцию выполняли при 80°C. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 1:4).

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 584,3/586,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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

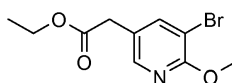


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения S, но с использованием продукта со стадии 137.2 и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_2)$ ферроцен- CH_2Cl_2 . Реакцию выполняли при 90°C. После экстракции остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,11 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 322,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 137.2. Сложный этиловый эфир (5-бром-6-метоксипиридин-3-ил)уксусной кислоты

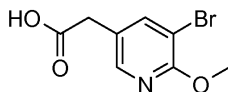


К раствору продукта со стадии 137.3 (400 мг, 1,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,8 мл) добавляли EtOH (285 л, 4,8 ммоль) DCC (18 мг, 0,09 ммоль) и DMAP (одна лопатка) и смесь перемешивали при комнатной температуре 15 ч. Добавляли H_2O и EtOAc и фазы разделяли. Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 85:15→0:100).

t_R : 1,05 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 274,1/276,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 137.3. (5-Бром-6-метоксипиридин-3-ил)уксусная кислота

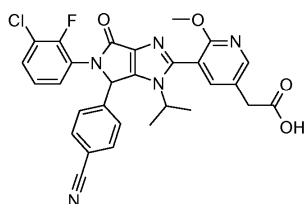


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 126.3, но с использованием продукта со стадии 131.2. После доведения pH до 3 1 М HCl, добавляли CH_2Cl_2 и фазы разделяли. Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,75 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 243,9/245,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил}уксусная кислота

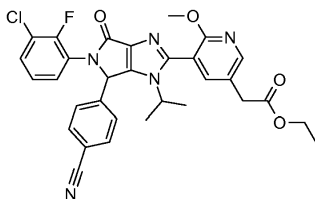


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 140, но с использованием продукта из примера 138.1.

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-цианопенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил} уксусной кислоты

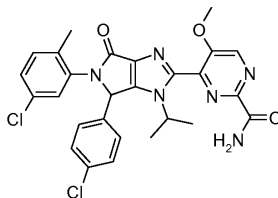


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения АВ и продукт со стадии 137.1. Реакцию выполняли при 70°C. Реакционную смесь выливали в рассол и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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]имидазол-2-ил]-5-метоксиимидазин-2-карбоновой кислоты

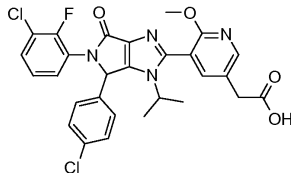


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 94.1, но с использованием продукта из примера 170. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-90% за 16 мин) для получения указанного 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]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил} уксусная кислота

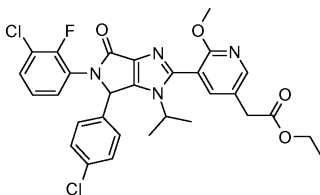


К раствору продукта со стадии 140.1 (119 мг, 0,2 ммоль) в THF/MeOH (0,8 мл, 1:1) добавляли LiOH (394 мкл, 0,8 ммоль, 2 М) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в 1 М раствор лимонной кислоты, добавляли H_2O и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na_2SO_4), 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]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил} уксусной кислоты

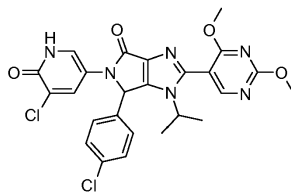


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 137.1 и промежуточного соединения G. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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-цианопенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метоксипиримидин-3-ил}уксусная кислота



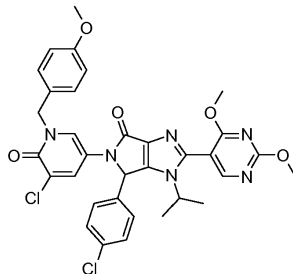
Раствор продукта со стадии 141.1 (115 мг, 0,17 ммоль) в TFA (1 мл) перемешивали в микроволновой печи при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли CH_2Cl_2 и экстрагировали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5) затем истирали в порошок в Et_2O 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 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 92,5:7,5).

Стадия 141.1. 5-[5-Хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил]-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



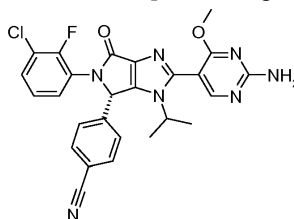
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 127.2 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. После экстракции остаток очищали флэш-хроматографией ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5). Остаток затем очищали препаративной 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 = CH_3CN).

t_R : 1,08 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 661,5/663,5 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,10 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 92,5:7,5).

Пример 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]бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 53.

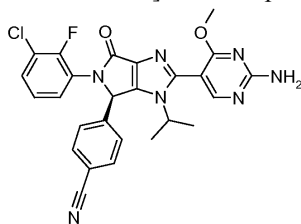
t_R : 12,90 мин (Колонка: Chiralpak AD-H, Поток 2,0 мл/мин. гептан/ $EtOH$ 1:1. Детектирование: УФ 210 нм).

t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 518,4/520,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 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-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 после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 53.

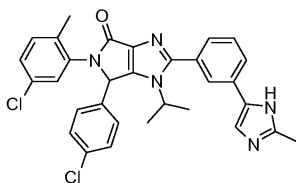
t_R : 8,92 мин (Колонка: Chiralpak AD-H, Поток 2,0 мл/мин. гептан/EtOH 1:1. Детектирование: УФ 210 нМ).

t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 518,4/520,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-3H-имидазол-4-ил)фенил]-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

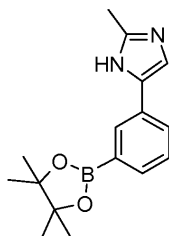


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 144.1 и промежуточного соединения Е. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30x100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 5-100% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH₃CN). Остаток истирали в порошок в простом диизопропиловом 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]-1H-имидазол



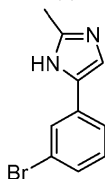
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения S, но с использованием продукта со стадии 144.2. Реакцию выполняли при 115°C. Реакционную смесь растворяли в толуоле, фильтровали через целит и маточный раствор концентрировали для получения указанного 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-1H-имидазол



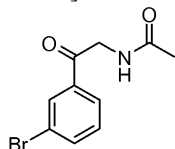
К раствору продукта со стадии 144.3 (2,3 г, 8,7 ммоль) в ксилоле (45 мл) добавляли ацетат аммония (3,4 г, 463,6 ммоль) и смесь перемешивали при 140°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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

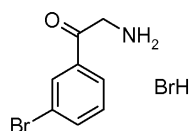


К раствору продукта со стадии 144,4 (4 г, 13,6 ммоль), AcOH (8 54 мкл, 14,9 ммоль) и NATU (6,2 г, 16,3 ммоль) в DMF (45 мл) добавляли DIEA (9,5 мл, 54,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc и экстрагировали H_2O и рассолом. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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.

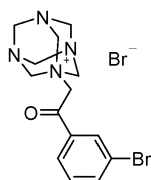
t_R : 0,49 мин (ЖХ-МС 2);

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



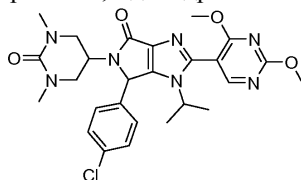
К раствору гексаметиленetetрамина (8,2 г, 58,4 ммоль) в $CHCl_3$ (150 мл) добавляли 2,3'-дибромацетофенон (15,2 г, 53 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли TNME и полученное твердое вещество фильтровали, сушили в высоком вакууме для получения указанного в заголовке 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-диметоксиимидазин-5-ил)-5-(1,3-диметил-2-оксогексагидропиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

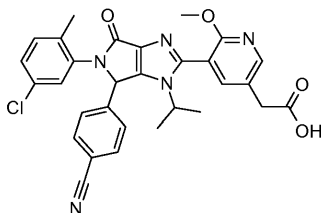


Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 128.1 и 2,4-диметоксиимидазин-5-илбороновой кислоты. После экстракции остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Остаток лиофилизировали в диоксане для получения указанного в 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]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил} уксусная кислота

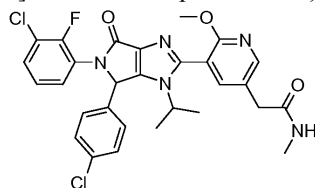


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 140, но с использованием продукта из примера 137. Продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:0→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 556,3/558,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил}-N-метилацетамид

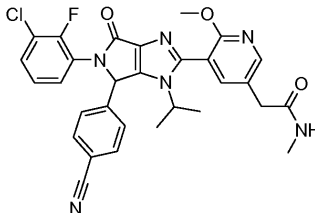


К суспензии продукта со стадии 140 (105 мг, 0,18 ммоль), EDC (44 мг, 0,23 ммоль) и НОВТ (21 мг, 0,14 ммоль) в DMF (1,8 мл) добавляли Et_3N (89 мкл, 0,64 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре 5 мин. Добавляли метиламин гидрохлорид (18 мг, 0,27 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре 20 ч. Реакционную смесь выливали в 1 М водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 96:4→95:5) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 582,4/584,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил}-N-метилацетамид

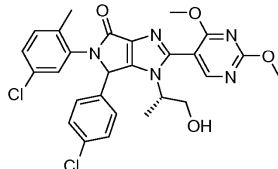


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 147, но с использованием продукта из примера 138.

t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 573,3/575,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 149. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((S)-2-гидрокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



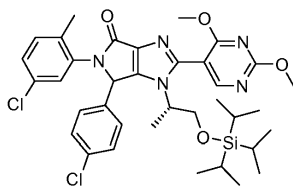
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.2, но с использованием продукта со стадии 149.1. Остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:0→95:5).

t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 554,3/556,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

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

Стадия 149.1. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-1-((S)-1-метил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

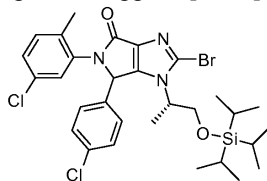


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 149.2 и 2,4-диметоксиимидазин-5-илбороновой кислоты. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 60:40→0:100).

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]имидазол-4-он



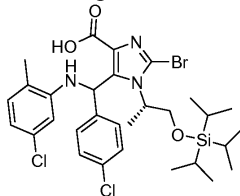
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 149.3. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 2:1). Остаток затем истирали в порошок в простом диизопропиловом эфире, фильтровали и концентрировали.

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-имидазол-4-карбоновая кислота

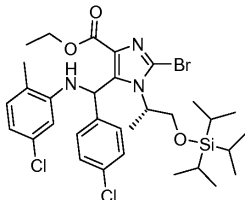


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 149.4. Продукт очищали флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 /MeOH, 20:1).

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-имидазол-4-карбоновой кислоты



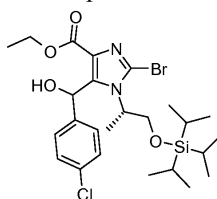
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.3, но с использованием продукта со стадии 149.5 и 5-хлор-2-метиланилина.

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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



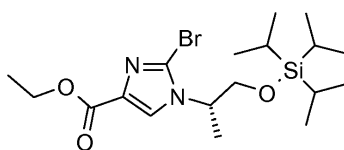
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием продукта со стадии 149.6 и 4-хлорбензальдегида. Реакцию гасили 1 М водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



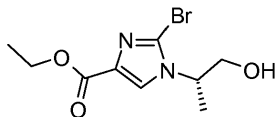
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.7, но с использованием продукта со стадии 149.7. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 5:1→3:1).

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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



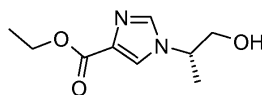
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения А, но с использованием продукта со стадии 149.8. Реакцию выполняли при комнатной температуре в течение 4 дней. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/ EtOAc/MeOH , 1:5:0→0:98:2). Остаток истирали в порошок в TBME , затем очищали флэш-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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

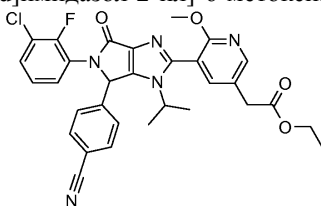


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.9, но с использованием L-аланинола.

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-цианопенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метокси-пиридин-3-ил} уксусной кислоты



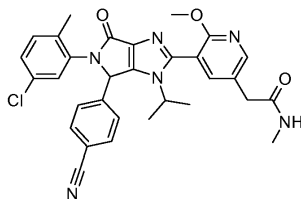
К раствору промежуточного соединения АВ (80 мг, 0,17 ммоль) и продукта со стадии 137.1 (82 мг, 0,25 ммоль) в DME (1,7 мл) добавляли K_3PO_4 (71 мг, 0,33 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (3 мг, 0,01 ммоль) и S-Phos (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) (10 мг, 0,02 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры, выливали в EtOAc и экстрагировали рассолом. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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 (CH_2Cl_2 /EtOAc, 1:4).

Пример 151. 2-{5-[5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-цианопенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил}-N-метилацетамид



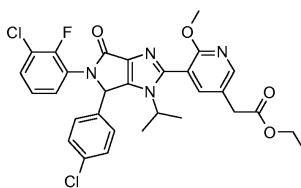
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 147, но с использованием продукта из примера 146 и метиламина гидрохлорида.

t_R : 0,97 мин

(ЖХ-МС 2); ESI-MS: 569,3/571,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_F : 0,15 (CH_2Cl_2 /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]имидазол-2-ил]-6-метоксипиридин-3-ил}уксусной кислоты

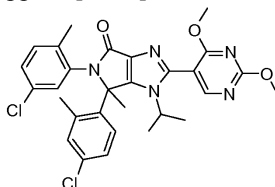


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения G и продукт со стадии 137.1. Реакцию выполняли при 80°C. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-6-метил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

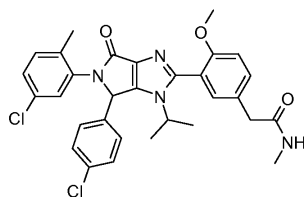


К раствору продукта из примера 76 (100 мг, 0,18 ммоль) в THF (2 мл) при -78°C добавляли KHMDS (217 мкл, 0,22 ммоль, 1 М в THF) и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли метилиодид (34 мкл, 0,54 ммоль) и смеси давали возможность согреться до комнатной температуры и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали 5% раствором лимонной кислоты. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), 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]имидазол-2-ил]-4-метоксифенил}-N-метилацетамид

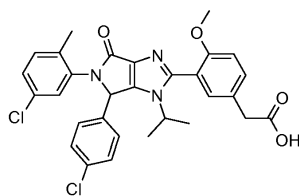


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, но с использованием продукта со стадии 154.1 и метиламина (2 М в THF). Реакцию выполняли при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрил 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]имидазол-2-ил]-4-метоксифенил}уксусная кислота

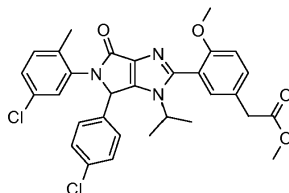


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 64.1, но с использованием продукта со стадии 154.2. Реакцию выполняли при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали 5% лимонной кислотой. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали 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]имидазол-2-ил]-4-метоксифенил}уксусной кислоты

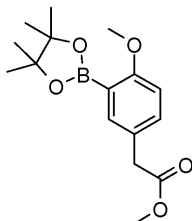


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения E и продукта со стадии 154.3.

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-тетрамethyl[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]уксусной кислоты

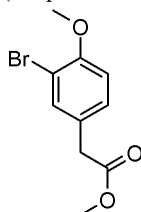


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения S, но с использованием продукта со стадии 154.4. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc).

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

R_F : 0,47 (гексан/EtOAc, 2:1).

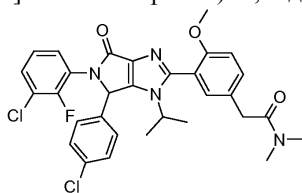
Стадия 154.3. Сложный метиловый эфир (3-бром-4-метоксифенил)уксусной кислоты



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 (NaSO₄), 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-d]имидазол-2-ил]-4-метоксифенил}-N,N-диметилацетамид

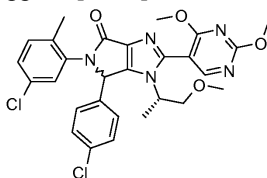


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, но с использованием продукта из примера 162 и диметиламина (2 М в THF). Реакцию выполняли при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O. Органический слой 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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((S)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

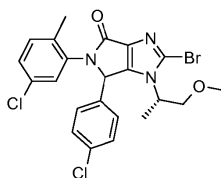


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 15 6.1. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→0:100).

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

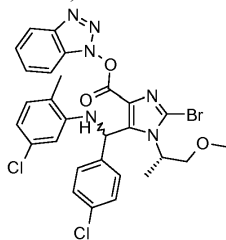


Раствор продукта со стадии 156.2 (850 мг, 1,3 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

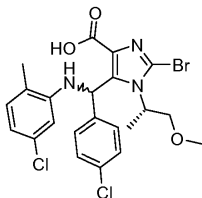


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Е, но с использованием продукта со стадии 156.3. Реакцию выполняли при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

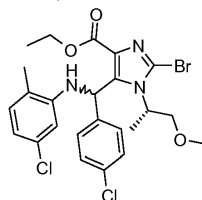


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 156.4. Реакцию выполняли за EtOH при комнатной температуре в течение 20 ч. EtOH удаляли и при 0°C добавляли раствор лимонной кислоты, экстрагировали CH₂Cl₂, сушили (Na₂SO₄), 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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

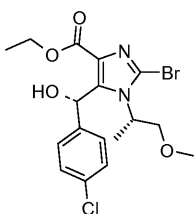


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 156.5 и 5-хлор-2-метиланилина. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→70:30).

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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

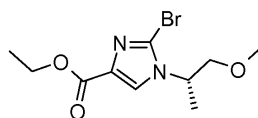


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием продукта со стадии 156.6. Реакцию гасили 1 М водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

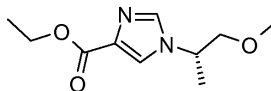


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения А, но с использованием продукта со стадии 156.7. Продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→1:1).

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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

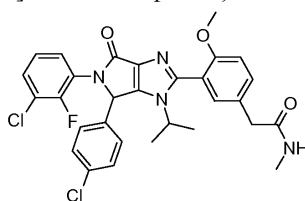


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.9, но с использованием (S)-1-метокси-2-пропиламина. Реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 100:0→0:100).

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-d]имидазол-2-ил]-4-метоксифенил}-N-метилацетамид

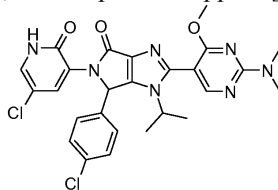


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, но с использованием продукта из примера 162 и метиламин (2 М в THF). Реакцию выполняли при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H_2O . Органический слой 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 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-дигидропиримидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



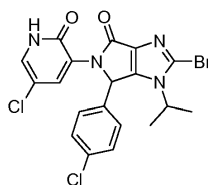
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 158.1 и промежуточного соединения W. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией ($CH_2Cl_2/MeOH$, 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 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



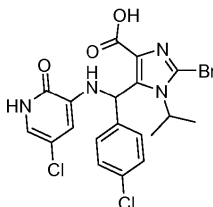
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения E, но с использованием продукта со стадии 158.2. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

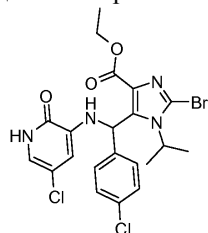


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 158.3. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1. Органический слой сушили (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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения B 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 флэш-хроматографией

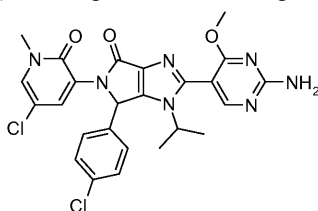
($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1→97:3).

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-метоксиимидазин-5-ил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-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 101.1 и промежуточного соединения U. Реакцию выполняли при 110°C в течение 30 мин. Продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 92,7:7,2). 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.

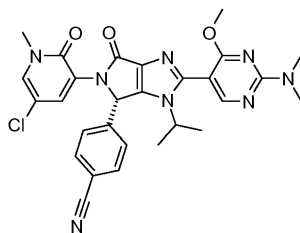
t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 540,2/542,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,10 (CH₂Cl₂/MeOH 92,7:7,5);

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 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).

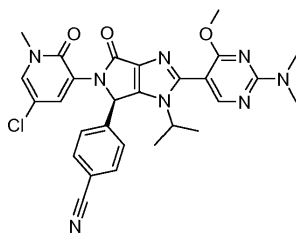
Пример 160. 4-[(S)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метокси-пиридин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 100 (Колонка: Chiralpak iA, 20×250 мм. Поток 13 мл/мин. гексан/ЕtОН 50:50).

t_R : 29,2 мин (Колонка: Chiralpak iA, 4,6×250 мм. Поток 1 мл/мин. гексан/ЕtОН 50:50).

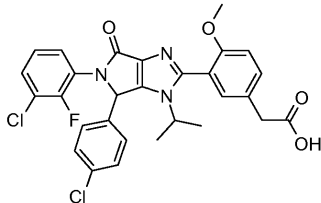
Пример 161. 4-[(R)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метокси-пиридин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 100 (Колонка: Chiralpak iA, 20×250 мм. Поток 13 мл/мин. гексан/ЕtОН 50:50).

t_R : 6,4 мин (Колонка: Chiralpak iA, 4,6×250 мм. Поток 1 мл/мин. гексан/ЕtОН 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]имидазол-2-ил]-4-метоксифенил} уксусная кислота

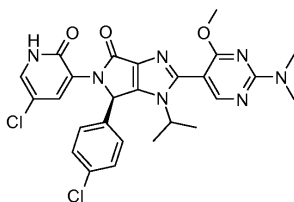


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 64.1, но с использованием продукта из примера 165. Реакцию выполняли при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали 5% лимонной кислотой. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали.

t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 568,2/570,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

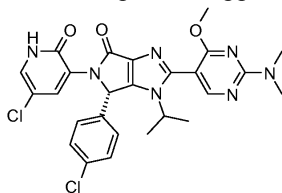
Пример 163. R-5-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта примера 158 препаративной хиральной 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).

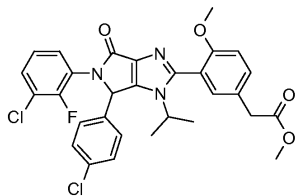
Пример 164. (S)-5-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной 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

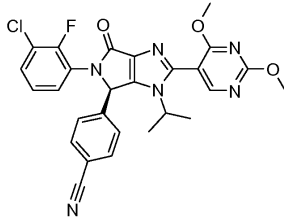


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения G и продукта со стадии 154.3.

t_R: 1,21 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 582,3/584,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

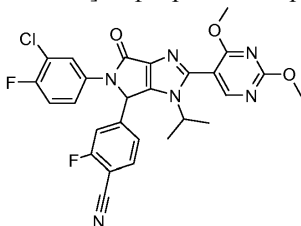
Пример 166. 4-[(R)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



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-диметоксиимидазол-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-2-фторбензонитрил

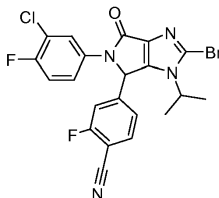


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 167.1 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. После очистки препаративной ВЭЖХ, остаток очищали препаративной ТСХ (EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения.

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]имидазол-4-ил]-2-фторбензонитрил

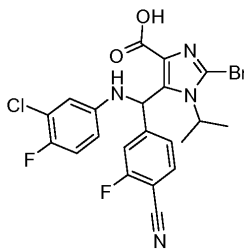


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 144.3, но с использованием продукта со стадии 167.2. Реакцию выполняли при 80°C в течение 5 ч. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептаны/EtOAc, 1:1→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

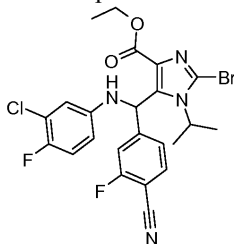


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 167.3.

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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

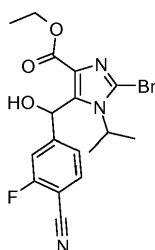


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 167.4 и 3-хлор-4-фторанилина. Смесь экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

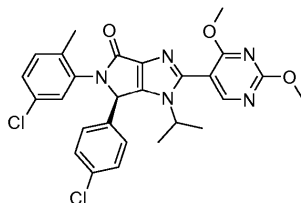


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием промежуточного соединения А и 4-циано-3-фторбензальдегида. Продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/ЕtОAc, 100:0→0:100). Остаток затем истирали в порошок в Et₂O для получения 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).

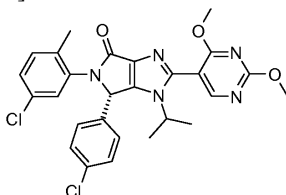
Пример 168. (R)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



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).

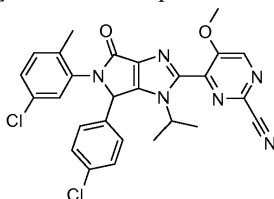
Пример 169. (S)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



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

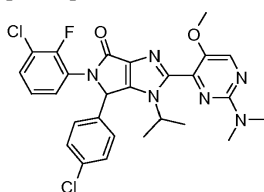


К раствору продукта со стадии 121.1 (115 мг, 0,2 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂ (73 мг, 0,06 ммоль) и Zn(CN)₂ (17 мг, 0,15 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. 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



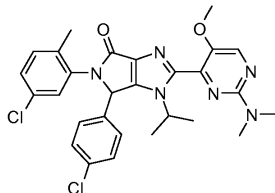
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии W1, но с использованием продукта со стадии 96.1. Реакцию выполняли при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. 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-метоксипиримидин-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

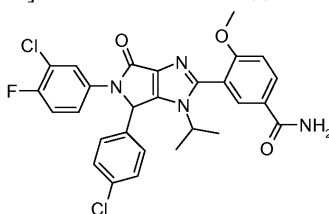


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 171, но с использованием продукта со стадии 121.1.

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

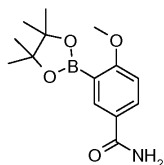


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 173.1 и промежуточного соединения Q. Продукт очищали ПЖХ (Колонка DEAP, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 23-28% в течение 6 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,08 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 553,3/555,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

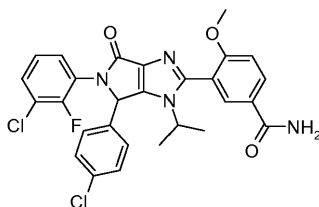
Стадия 173.1. 4-Метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензамид



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 $[M+H]^+$ (МС 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

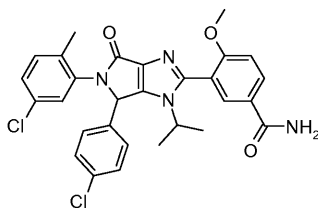


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 173.1 и промежуточного соединения G. Реакцию выполняли при 80°C в течение 3 ч. После водной обработки, продукт очищали ПЖХ (Колонка 2-EP, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, 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]имидазол-2-ил]-4-метоксибензамид

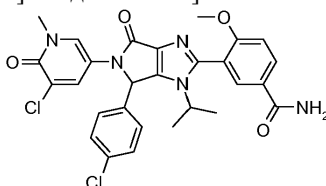


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 173.1 и промежуточного соединения Е. Реакцию выполняли при 80°C в течение 3 ч. После водной обработки, продукт очищали ПЖХ (Колонка 2-ЕР, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, 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-дигидропиримидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензамид

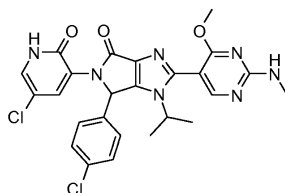


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 207, но с использованием продукта со стадии 173.1 и промежуточного соединения J. Реакцию выполняли при 110°C в течение 10 мин в условиях микроволнового облучения. Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters 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 : 1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 563,2/565,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 177. 5-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(4-метокси-2-метиламинопиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1H-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 158.1 и промежуточного соединения Z. Остаток очищали флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 /MeOH, 92,5:7,5), затем препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 5-100% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = CH_3CN).

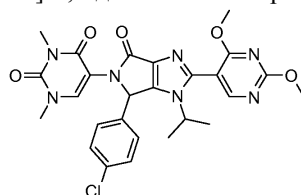
t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 540,3/542,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,13 (CH_2Cl_2 /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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]-1,3-диметил-1H-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 флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5). Остаток очищали 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) для получения указанного в

заголовке соединения.

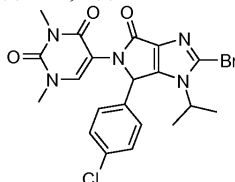
t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 552,3/554,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_F : 0,17 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5);

1H -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-1H-пирроло[3,4-диимидазол-5-ил]-1,3-диметил-1H-пиримидин-2,4-дион

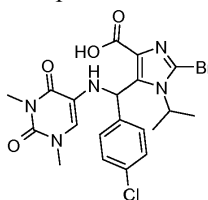


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера Е, но с использованием продукта со стадии 178.2. После экстракции остаток истирали в порошок в EtOAc для получения указанного в заголовке соединения.

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-тетрагидропиримидин-5-иламино)метил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

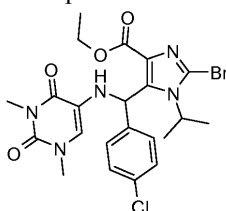


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 178.3. После экстракции остаток истирали в порошок в Et₂O для получения указанного в заголовке соединения.

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-тетрагидропиримидин-5-иламино)метил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



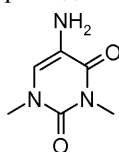
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения В и продукта со стадии 178.4. Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 18 ч. После экстракции остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 60:40).

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-1H-пиримидин-2,4-дион



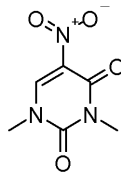
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 100.4, но с использованием продукта со стадии 178.5. Реакцию выполняли при комнатной температуре в течение 67,5 ч. Остаток очищали флэш-хроматографией ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$, 99:1:1→97:3:1).

t_R : 0,31 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 156,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_F : 0,47 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1).

Стадия 178.5. 1,3-Диметил-5-нитро-1Н-пиримидин-2,4-дион



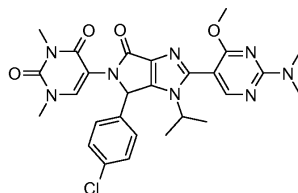
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 100.5, но с использованием 5-нитроурацила. Реакцию выполняли при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и истирали в порошок в CH_2Cl_2 . Полученную суспензию фильтровали, и твердое вещество очищали флэш-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-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-5-ил]-1,3-диметил-1Н-пиримидин-2,4-дион



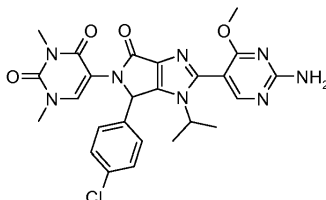
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 178.1 и промежуточного соединения W. Реакцию выполняли при 110°C в течение 30 мин. Продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 30-70% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = 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-метоксипиримидин-5-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-5-ил]-1,3-диметил-1Н-пиримидин-2,4-дион



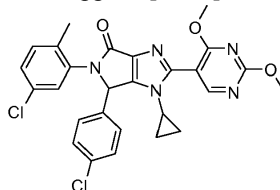
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 178.1 и промежуточного соединения U. Реакцию выполняли при 110°C в течение 30 мин. Продукт очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 5-100% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = 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-циклопропил-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



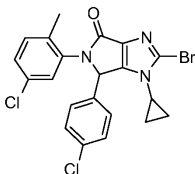
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 181.1. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 100:0→20:80).

t_R : 1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 536,4/538,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-циклопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

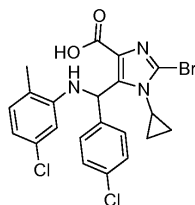


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения E, но с использованием продукта со стадии 181.2. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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]-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

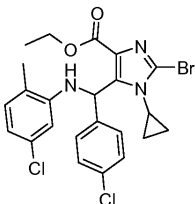


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 156.3, но с использованием продукта со стадии 181.3.

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-бром-5-[(5-хлор-2-метилфениламино)-(4-хлорфенил)метил]-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

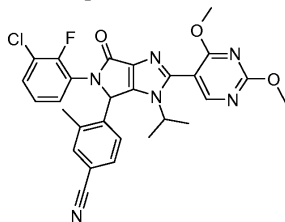


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии AN2 и 5-хлор-1-метиланилина. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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-диметоксипиримидин-5-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 примера 1, но с использованием продукта со стадии 182.1 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой 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). Остаток очищали препаративной ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1). Остаток

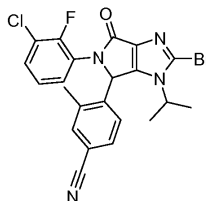
лиофилизировали в диоксане. Остаток истирали в порошок в простом диизопропиловом эфире для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 547,3/549,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_F : 0,52 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 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]имидазол-4-ил]-3-метилбензонитрил



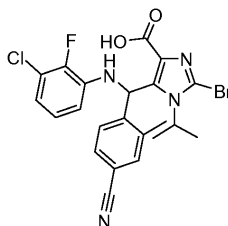
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 144.3, но с использованием продукта со стадии 182.2. Реакцию выполняли при 80°C в течение 3 ч. Остаток разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором $NaHCO_3/H_2O$. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

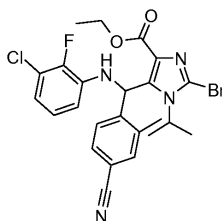


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 182.3.

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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

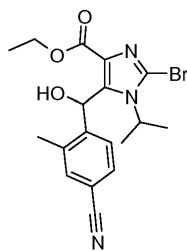


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 182.4. Полученную смесь экстрагировали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органические слои промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

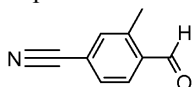


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, с использованием продукта со стадии 182.5. Полученное твердое вещество очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→60:40).

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

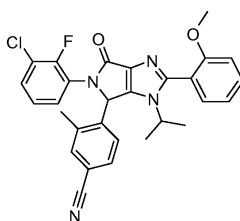


К раствору 4-бром-3-метилбензонитрила (20 г, 102 ммоль) в THF (500 мл) при -100°C медленно добавляли 1,6 М раствора $n\text{-BuLi}$ (n -бутиллития) в гексанах (70 мл, 112 ммоль). Затем добавляли DMF (11 мл, 143 ммоль) и смеси давали возможность согреться до -50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили 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

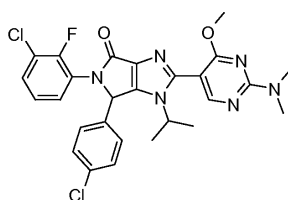


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 182.1 и 2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом, 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-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

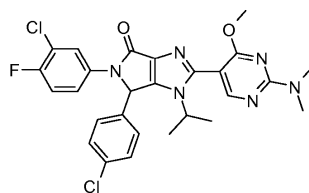


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения G и W. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрил 50-70% за 16 мин) для обеспечения 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-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

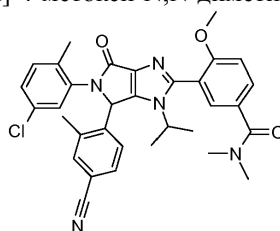


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Q и W. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 50-70% за 16 мин) для обеспечения 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-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

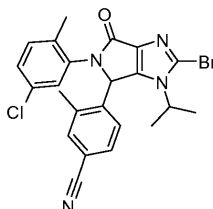


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 186.1 и промежуточного соединения M. Смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 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-d]имидазол-4-ил]-3-метилбензонитрил



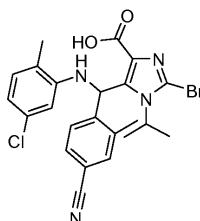
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 182.1, но с использованием продукта со стадии 186.2. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептаны/EtOAc, 7:3→3:7) для получения указанного в заголовке соединения.

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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

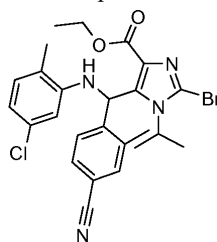


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 186.3.

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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

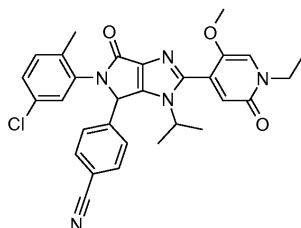


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 182.4. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Смесь экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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]имидазол-4-ил]бензонитрил



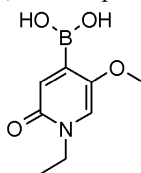
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Н и продукта со стадии 187.1. Реакцию выполняли при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь растворяли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . 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% ТФА-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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2), R_f : 0,23 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1);

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 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

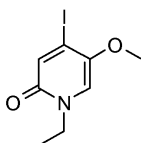


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения S, но с использованием продукта со стадии 187.2. Реакцию выполняли при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90:10) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,40 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 198,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 187.2. 1-Этил-4-йод-5-метокси-1H-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 этилийодида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного

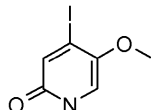
водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1→97:3) для получения указанного в заголовке соединения.

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

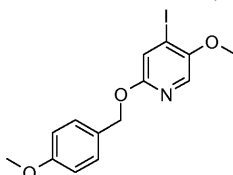


Раствор продукта со стадии 187.4 (440 мг, 1,2 ммоль) и TFA (457 мкл, 5,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Полученную суспензию фильтровали, и твердое вещество сушили для получения указанного 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



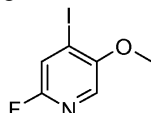
К раствору 4-метоксибензилового спирта (342 мг, 2,1 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли порциями NaH (108 мг, 2,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли продукт со стадии 187.5 (545 мг, 2,1 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 5 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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

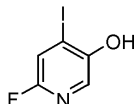


Раствор продукта со стадии 187.6 (730 мг, 3,0 ммоль), K_2CO_3 (1,3 г, 9,2 ммоль) и метилиодида (57,3 мкл, 9,2 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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

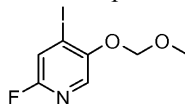


Раствор продукта со стадии 187.7 (886 мг, 3,1 ммоль) и HCl 6 М (3,1 мл, 18,8 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали 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



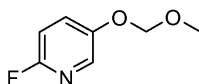
К раствору продукта со стадии 187.8 (1 г, 6,4 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C по каплям добавляли 1,7 М трет-бутиллитий в гексанах (7,5 мл, 12,7 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли йод (4,2 г, 9,5 ммоль) в THF (10 мл). Смеси давали возможность согреться и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили H₂O и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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-метоксиметоксипиридин



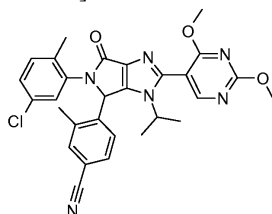
К раствору 5-фтор-2-гидроксипиридина (4,9 г, 43,2 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C добавляли порциями NaH (2,3 г, 52,2 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. По каплям добавляли простой хлорметилметилэфир (3,6 мл, 47,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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-диметоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-3-метилбензонитрил

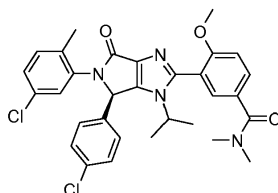


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 186.1 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали 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).

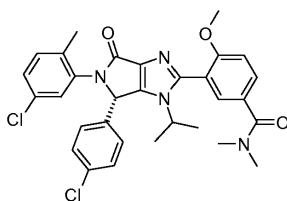
Пример 189. 3-[(R)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид



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).

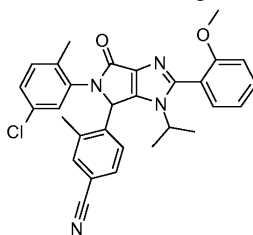
Пример 190. 3-[(S)-5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид



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 : 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]имидазол-4-ил]-3-метилбензонитрил

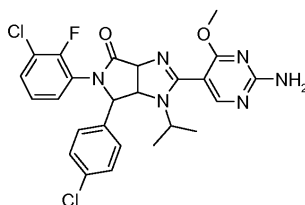


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 186.1 и 2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом, 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 40-85%) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,13/1,16 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 511,3/513,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2), R_f : 0,57 (EtOAc).

Пример 192. 2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

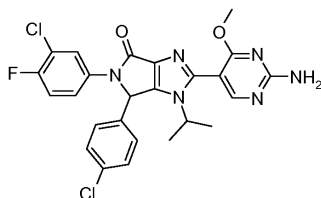


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточных соединений G и U. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 25-45% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 527,2/529,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 193. 2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

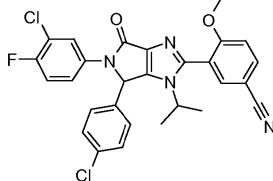


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточных соединений Q и U. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 25-45% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,10 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 527,2/529,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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]имидазол-2-ил]-4-метоксибензонитрил

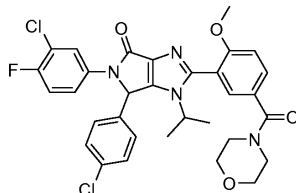


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Q и 5-циано-2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали ПЖХ (Колонка 2-EP, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 20-25% 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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

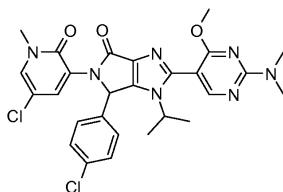


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточных соединений Q и O. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали ПЖХ (Колонка 2-EP, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 17-22% в течение 6 мин). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Поток: 30 мл/мин. Градиент 50-70% В за 16 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = 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-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-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 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% В за 20 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = 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);

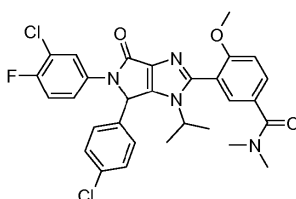
ESI-MS: 568,3/570,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,15

(CH₂Cl₂/MeOH, 95:5);

¹H-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]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид



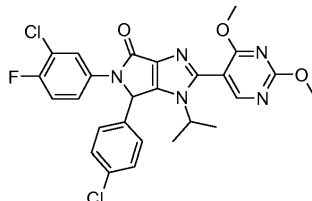
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29,

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% В за 16 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = 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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

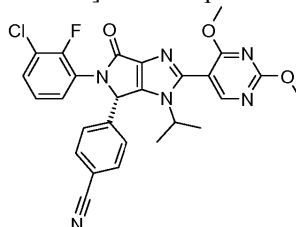


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием промежуточного соединения Q и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. Реакцию выполняли при 110°C. Остаток очищали ПЖХ (Колонка Diol, 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 22% в течение 7 мин).

t_R : 1,22 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 542,2/544,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

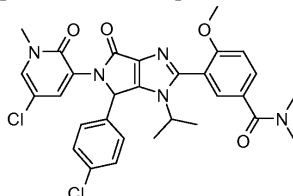
Пример 199. 4-[(S)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4-ил]бензонитрил



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 : 4,73 мин (Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6×250 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*]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид



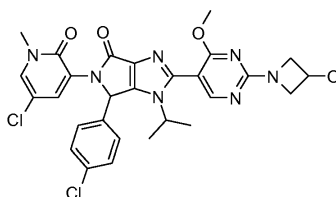
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 101.1 и промежуточного соединения M. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты промывали водой и рассолом и затем сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Продукт очищали флэш-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-метоксипиримидин-5-ил]-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



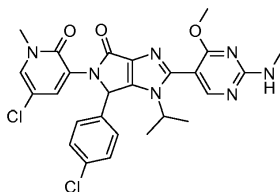
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 101.1 и промежуточного соединения АЕ. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты промывали водой и рассолом и затем сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Продукт очищали флэш-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 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 (CH₂Cl₂/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*]имидазол-4-он



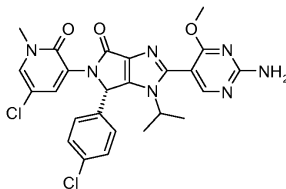
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 101.1 и промежуточного соединения Z. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты промывали водой и рассолом и затем сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Продукт очищали флэш-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 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 (CH₂Cl₂/MeOH 92,5:7,5).

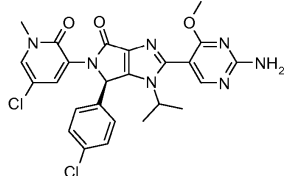
Пример 203. (S)-2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной 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).

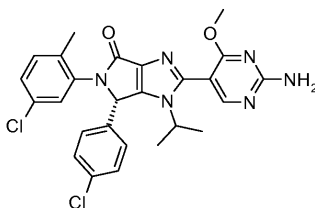
Пример 204. (R)-2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной 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).

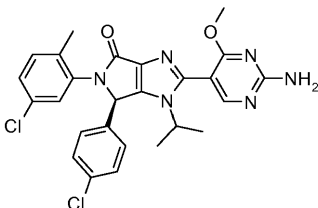
Пример 205. (S)-2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



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).

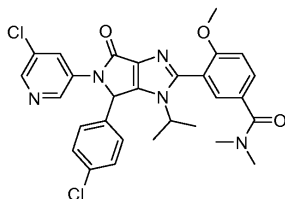
Пример 206. (R)-2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



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-хлорпиримидин-3-ил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

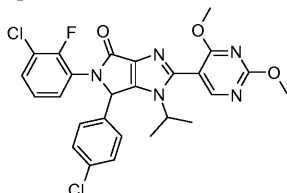


К раствору промежуточного соединения AF (75 мг, 0,16 ммоль) в DME/Bofla/EtOH (1 мл, 286 мкл, 143 мкл) добавляли промежуточное соединение M (72 мг, 0,32 ммоль) и Na₂CO₃ (52 мг, 0,49 ммоль). Смесь дегазировали 5 мин и затем добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях 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-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

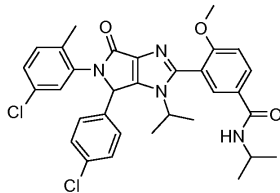


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения G и 2,4-диметоксипиримидин-5-бороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/вода и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, 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]имидазол-2-ил]-N-изопропил-4-метоксибензамид

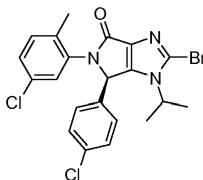


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 209.1 и промежуточного соединения М. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали разделением препаративной хиральной ПЖХ рацемического продукта примера 37. (Колонка: Diol, 30×250 мм. Поток 100 мл/мин. $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

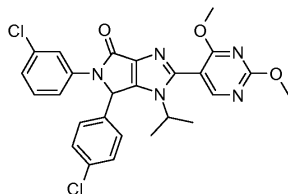
Стадия 209.1. (R)-2-Бром-5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной ПЖХ промежуточного соединения Е. (Колонка: Chiralcel OD-H, 30×250 мм. Поток 140 мл/мин. $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, 70:30).

t_R : 5,1 мин (Колонка: Chiralcel OD-H, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин. $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, 70:30).

Пример 210. 5-(3-Хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

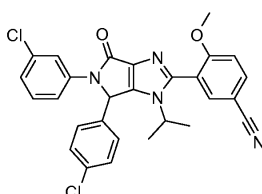


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 207, но с использованием промежуточного соединения AG и 2,4-диметоксипиримидин-5-бороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

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

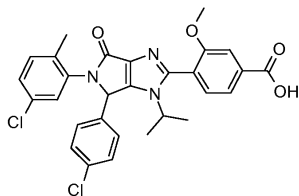


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 207, но с использованием промежуточного соединения AG и 5-циано-2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/вода и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, 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]имидазол-2-ил]-3-метоксибензойная кислота

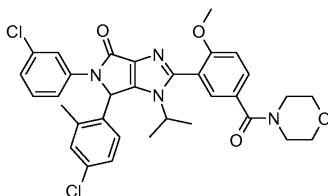


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения Е и 4-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, 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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

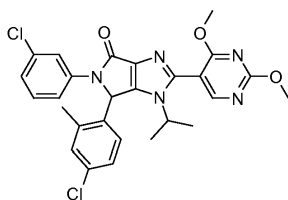


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 207, но с использованием промежуточного соединения О и продукта со стадии 214.1. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

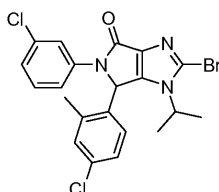


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 207, но с использованием продукта со стадии 214.1 и 2,4-диметоксипиримидин-5-бороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, 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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



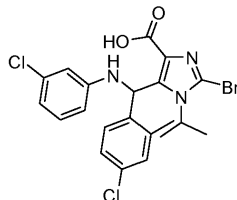
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 64,

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 флэш-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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

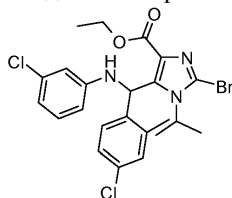


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 214.3. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc /воде и дважды экстрагировали EtOAc . Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали 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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

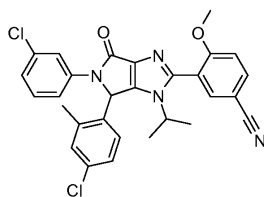


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, промежуточным соединением C и 3-хлоранилином. Реакционную смесь разбавляли в DCM /воде и фазы разделяли. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 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]имидазол-2-ил]-4-метоксибензонитрил

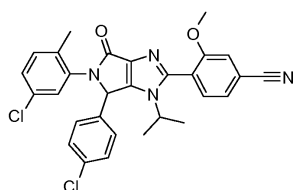


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 207, но с использованием продукта со стадии 214.1 и 5-циано-2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc /воде и дважды экстрагировали EtOAc . Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной хроматографией (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; 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]имидазол-2-ил]-3-метоксибензонитрил



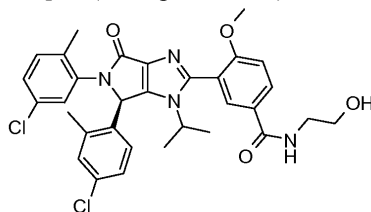
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1,

но с использованием промежуточных соединений E 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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]имидазол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензамид

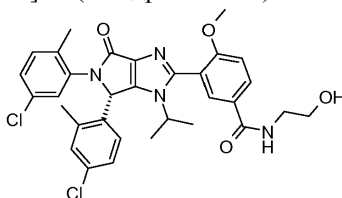


Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной хроматографией рацемического продукта примера 11. (Колонка: Chiralcel OD, 30×250 мм, гептан/EtOH, 85: 15 + 0,1% DEA).

t_R : 1,10/1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 607,3/609,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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]имидазол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензамид

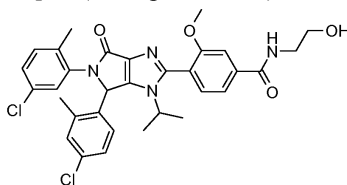


Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной хроматографией рацемического продукта примера 11. (Колонка: Chiralcel OD, 30×250 мм, гептан/EtOH, 85:15 + 0,1% DEA).

t_R : 1,10/1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 607,3/609,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

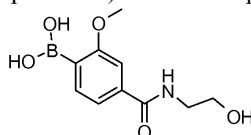
Пример 219. 4-[6-(4-Хлор-2-метилфенил)-5-(5-хлор-2-метилфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-3-метоксибензамид



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. $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, градиент MeOH 20-25% за 6 мин) t_R : 1,09/1,12 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 607,4/609,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 219.1. (4-((2-Гидроксиэтил)карбамоил)-2-метоксифенил)бороновая кислота

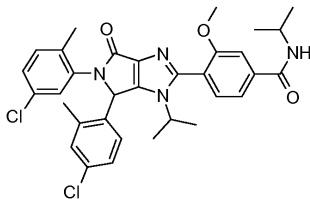


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения K, из 4-карбокسي-2-метоксифенилбороновой кислоты и этаноламина. Растворитель удаляли и затем добавляли воду и EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Органические экстракты 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]имидазол-2-ил]-N-изопропил-3-метоксибензамид

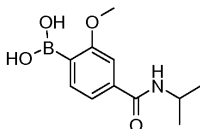


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения F и продукта со стадии 220.1. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) 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. $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, 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

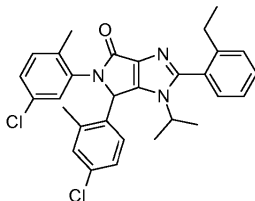


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения K, из 4-карбокси-2-метоксифенилбороновой кислоты и изопропиламина. Растворитель удаляли и затем добавляли воду и EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли и сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток истрлили 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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

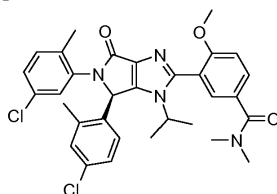


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения F и 2-этилфенилбороновой кислоты. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc, 95:5→1:1). Остаток очищали ПЖХ (Колонка: NH2 Reprosil 70, 30×250 мм. Поток 100 мл/мин. $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, 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]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

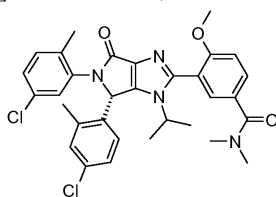


Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной хроматографией рацемического продукта примера 9. (Колонка: Chiralcel OD, 30×250 мм, гептан/EtOH, 65:35).

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]имидазол-2-ил]-4-метокси-N,N-диметилбензамид

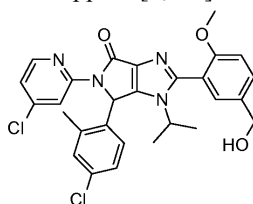


Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной хроматографией рацемического продукта примера 9. (Колонка: Chiralcel OD, 30×250 мм, гептан/ЭтОН, 65:35).

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

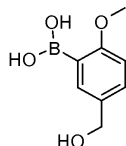


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения I и продукта со стадии 224.1. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) 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. $scCO_2$ /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

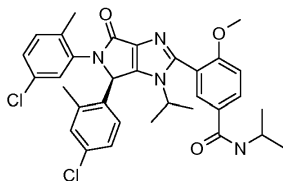


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 18, из 5-формил-2-метоксифенилбороновой кислоты. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и дважды экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали для получения указанного 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]имидазол-2-ил]-N-изопропил-4-метоксибензамид

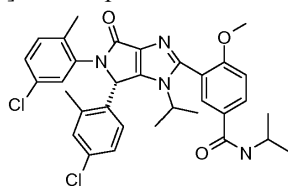


Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной хроматографией рацемического продукта примера 12. (Колонка: Chiralcel OD-H, 30×250 мм. Поток 80 мл/мин, $scCO_2$ /ЭтОН/2-пропиламин, 75:25:0,25).

t_R : 8,06 мин (Колонка: Chiralpak IA, 4,6×250 мм. Поток 3 мл/мин, $scCO_2$ /ЭтОН/2-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]имидазол-2-ил]-N-изопропил-4-метоксибензамид

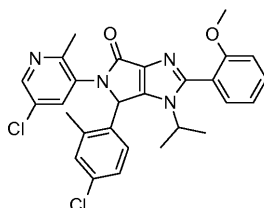


Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной хроматографией рацемического продукта примера 12. (Колонка: Chiralcel OD-H, 30×250 мм. Поток 80 мл/мин, scCO₂/EtOH/2-пропиламин, 75:25:0,25).

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: 605,3/607,2 [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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

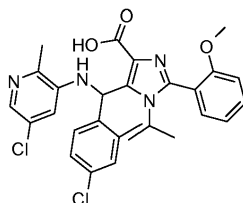


К раствору продукта со стадии 227.1 (100 мг, 0,18 ммоль) и HATU (106 мг, 0,28 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли DIPEA (66 мкл, 0,38 ммоль) и смесь перемешивали в условиях микроволнового облучения при 105°C в течение 30 мин. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 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)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

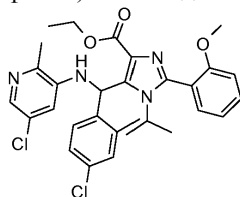


К раствору продукта со стадии 227.2 (220 мг, 0,39 ммоль) в диоксане/H₂O (3,7 мл, 4:1) добавляли LiOH·H₂O (25 мг, 0,60 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в 10% раствор лимонной кислоты и перемешивали в течение 10 мин. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

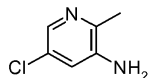


К раствору продукта со стадии 227.6 (300 мг, 0,576 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли продукт со стадии 227.3 (200 мг, 1,403 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали лимонной кислотой (10%). Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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

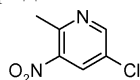


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 100.4, с использованием продукта со стадии 227.4. Реакцию выполняли в EtOH при комнатной температуре в течение 20 ч. После экстракции продукт использовали без очистки.

t_R : 0,42 мин (ЖХ-МС2);

ESI-MS: 143,0/145,0 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

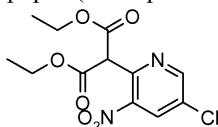
Стадия 227.4. 5-Хлор-2-метил-3-нитропиридин



К суспензии продукта со стадии 227.5 (9,9 г, 23,4 ммоль) в H_2O (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 Et_2O . Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), 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

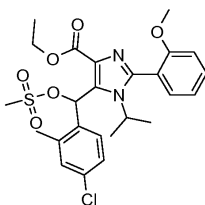


К раствору NaN (2 г, 50 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли диэтилмалонат (7,9 мл, 52 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли раствор 2,5-дихлор-3-нитропиридина (5 г, 25,9 ммоль) в DMF (10 мл) и смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в H_2O и pH довели до 72 М HCl. Водный раствор экстрагировали Et_2O . Органический слой промывали H_2O , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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-имидазол-4-карбоновой кислоты

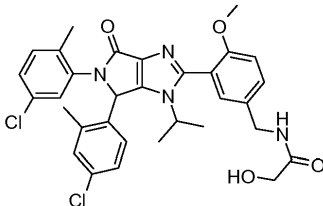


К раствору промежуточного соединения D (3,3 г, 7,6 ммоль) и Et_3N (2,6 мл, 18,7 ммоль) в CH_2Cl_2 при 0°C добавляли MsCl (1,2 мл, 15,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в холодную воду и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой сушили (Na_2SO_4), 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-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил]-4-метоксибензил}-2-гидроксиацетамид

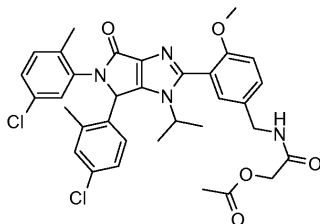


Продукт со стадии 228.1 (106 мг, 0,16 ммоль) растворяли в MeOH (2,7 мл) с K_2CO_3 (56 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Ее затем разбавляли в $EtOAc$ /воде и дважды экстрагировали $EtOAc$. Органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. 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]имидазол-2-ил]-4-метоксибензилкарбамоил}метилловый эфир уксусной кислоты

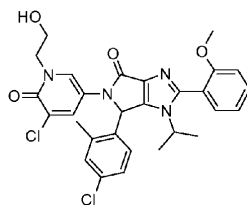


Продукт из примера 16 (90 мг, 0,16 ммоль) растворяли в THF (1,6 мл) с TEA (27 мкл, 0,20 ммоль) и затем добавляли ацетоксиацетилхлорид (19 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Ее затем концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

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]имидазол-4-он

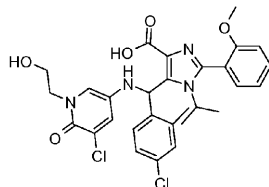


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 227, с использованием продукта со стадии 229.1. Реакцию выполняли при 110°C в течение 45 мин.

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-имидазол-4-карбоновая кислота

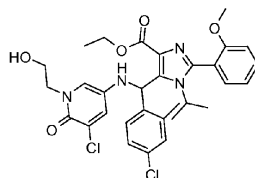


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.1, с использованием продукта со стадии 229.2.

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-имидазол-4-карбоновой кислоты

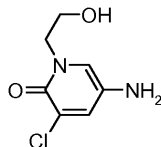


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.2, с использованием продуктов со стадий 227.6 и 229.3.

t_R : 1,18 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 613,2/615,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

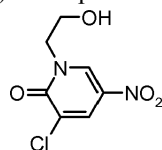
Стадия 229.3. 5-Амино-3-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиридин-2-он



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 NH_4Cl (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 флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения. ESI-MS: 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,17 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1).

Стадия 229.4. 3-Хлор-1-(2-гидроксиэтил)-5-нитро-1Н-пиридин-2-он

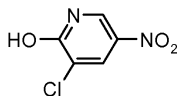


2-Бромэтанол (17,2 г, 138 ммоль) по каплям добавляли к холодной (0°C) смеси добавленного соединения, полученного на стадии 229.5 (12 г, 69 ммоль), и K_2CO_3 (19 г, 138 ммоль) в DMF (60 мл). Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 48 ч, охлаждали 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 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,27 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Стадия 229.5. 3-Хлор-5-нитропиридин-2-ол

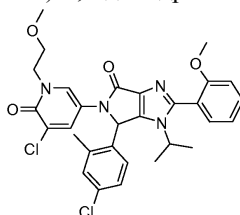


К теплomu (50°C) раствору 2-гидрокси-5-нитропиридина (17 г, 121 ммоль) в концентрированной HCl (80 мл) по каплям добавляли NaClO_3 (4,5 г, 42,5 ммоль) в воде (70 мл), удерживая внутреннюю температуру ниже 60°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем охлаждали до 0°C. Полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией и сушили для обеспечения 19,7 г указанного в заголовке соединения.

ESI-MS: 173 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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

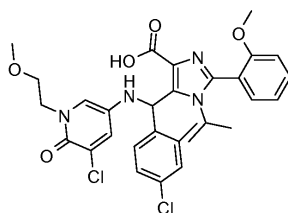


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 227, с использованием продукта со стадии 230.1. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 581,2/583,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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

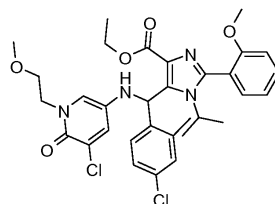


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.1, с использованием продукта со стадии 230.2. Реакционную смесь растворяли в CH_2Cl_2 и добавляли диметиламин гидрохлорид (1 экв.) и каплю MeOH . Смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем концентрировали. Остаток суспендировали 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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

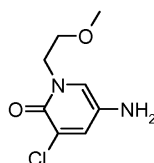


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.2, с использованием продуктов со стадий 227.6 и 230.3. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 1:1→0:100).

t_R : 1,28 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 627,3/629,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 230.3. 5-Амино-3-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиридин-2-он

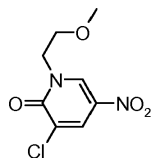


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 229.4, но с использованием соединения, полученного на стадии 230.4. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения.

ESI-MS: 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_f : 0,28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99,75:0,25).

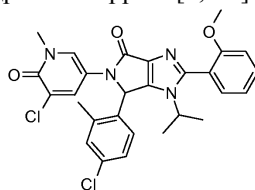
Стадия 230.4. 3-Хлор-1-(2-метоксиэтил)-5-нитро-1Н-пиридин-2-он



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 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (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

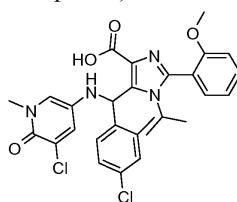


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 227, с использованием продукта со стадии 231.1. Реакцию выполняли при 110°C в течение 45 мин. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент 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

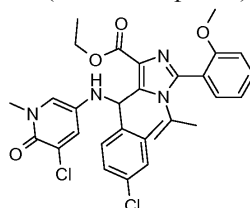


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 230.1, с использованием продукта со стадии 231.2.

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

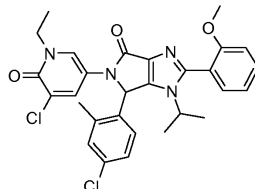


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.2, с использованием продуктов со стадий 227.6 и J3. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 1:1→0:100).

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

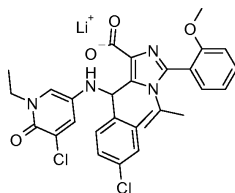


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 227, с использованием продукта со стадии 232.1. Реакцию выполняли в условиях микроволнового облучения при 100°C в течение 5,5 ч и при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в 10% раствор лимонной кислоты 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

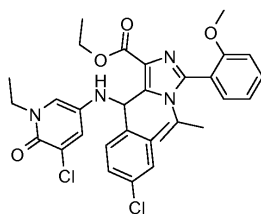


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.1, с использованием продукта со стадии 232.2. После завершения реакцию смесь концентрировали. Полученную соль лития использовали без дальнейшей очистки.

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

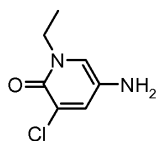


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 227.2, с использованием продуктов со стадий 227.6 и 232.3. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/ЕtОAc, 7:3→0:100).

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

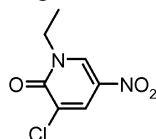


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной на стадии 229.4, но с использованием соединения, полученного на стадии 232.4. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5) для обеспечения получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 2,39 мин (ВЭЖХ 3);

R_F : 0,14 (CH_2Cl_2 /MeOH, 9:1).

Стадия 232.4. 3-Хлор-1-этил-5-нитро-1Н-пиридин-2-он



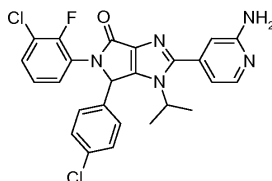
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной на стадии 229.5, но с использованием этилиодида. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (гексан/ЕtОAc, 92:8) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 3,49 мин (ВЭЖХ 2);

ESI-MS: 203 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

R_F : 0,49 (гексан/ЕtОAc, 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-d]имидазол-4-он



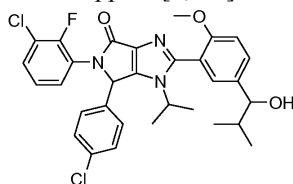
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения G и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)пиридин-2-амин. 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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

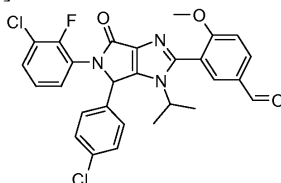


К раствору продукта со стадии 234.1 (90 мг, 0,17 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C добавляли 1 М изопропилмагний бромид (1,1 мл, 1,1 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили H₂O и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-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

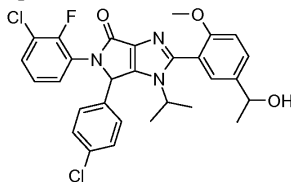


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения G и 5-формил-2-метоксифенилбороновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0→90:10) затем очищали ЖХСД (Колонка: xBridge C18, 30×100 мм, Поток: 30 мл/мин. 5-60% В за 4 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = 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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

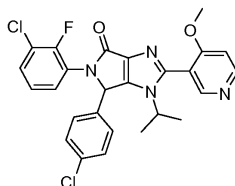


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 234, с использованием метилмагния бромида. После экстракции остаток очищали ЖХСД (Колонка: xBridge C18, 30×100 мм, Поток: 30 мл/мин. 5-60% В за 4 мин до 100% В за 3 мин; А = 0,1% TFA в воде, В = 0,1% TFA в CH₃CN) 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-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

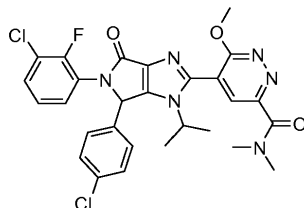


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения G и 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 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]имидазол-2-ил)-6-метокси-N,N-диметилпиридазин-3-карбоксамид

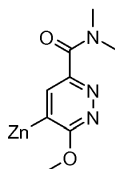


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием промежуточного соединения G и продукта со стадии 237.1. Реакцию выполняли при 90°C. После экстракции продукт очищали препаративной ЖХСД (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-80% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,10 мин (ЖХ-МС 2);

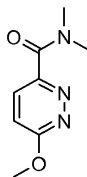
ESI-MS: 583,1/585,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 237.1. (6-(Диметилкарбамоил)-3-метоксипиридазин-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-диметилпиридазин-3-карбоксамид

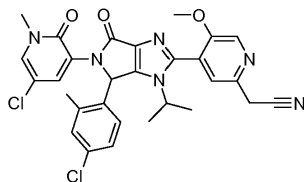


К раствору 6-метоксипиридазин-3-карбоновой кислоты (1,56 г, 10,12 ммоль) в THF (21 мл) при 5°C добавляли 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (1,87 мл, 14,17 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 2 М диметиламина в THF (20,2 мл, 40,5 ммоль) и смесь перемешивали 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]имидазол-2-ил)-5-метоксипиридин-2-ил)ацетонитрил

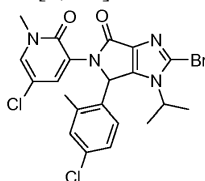


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продуктов со стадий 238.1 и 238.4. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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(1H)-он

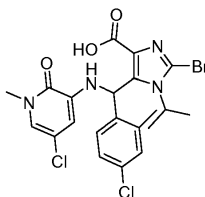


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 238.2. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт 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).

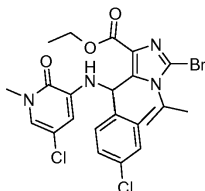
Стадия 238.2. 2-Бром-5-[(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-(4-хлор-2-метилфенил)метил]-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

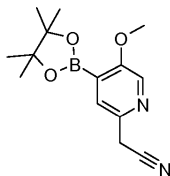


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 100.4 и промежуточного соединения C. Реакционную смесь экстрагировали H_2O . Органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/ЕтОАс, 1:1→0:100).

t_R : 1,26 мин (ЖХ-МС 2);

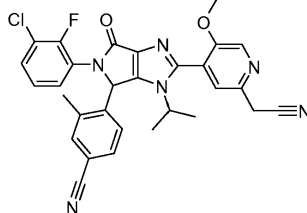
ESI-MS: 555,0/557/559,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

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-метокси-пиридин-2-ил)ацетонитрила. Реакцию выполняли при 90°C . Реакционную смесь разбавляли толуолом и фильтровали через Nuflo для получения указанного в заголовке соединения.

Пример 239. 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)-3-метилбензонитрил

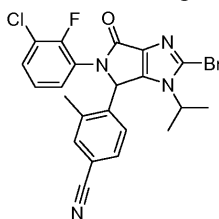


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продуктов со стадий 239.1 и 238.4. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/ CH_2Cl_2 /MeOH, 90:9, 5:0,5→15:81: 4). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 5-100% за 20 мин). Остаток очищали флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 /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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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

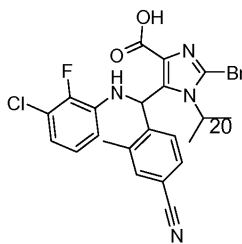


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 239.2. После завершения реакцию смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органические слои промывали водой, затем рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 239.2. 2-Бром-5-((3-хлор-2-фторфениламино)(4-циано-2-метилфенил)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

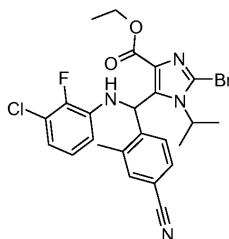


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 239.3.

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 505,0/507,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 239.3. Этил-2-бром-5-((3-хлор-2-фторфениламино)(4-циано-2-метилфенил)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат

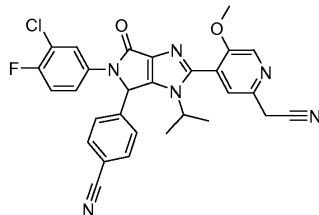


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 182.4 и 3-хлор-2-фторанилина. После экстракции остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 90:10→0:100).

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-(2-(цианометил)-5-метоксипиридин-4-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил)бензонитрил

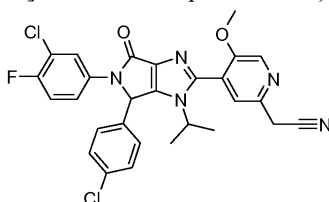


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 238.4 и промежуточного соединения АС. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/ CH_2Cl_2 /MeOH, 90:9,5:0,5→15:81:4). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters Sunfire 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]имидазол-2-ил]-5-метоксипиридин-2-ил}ацетонитрил



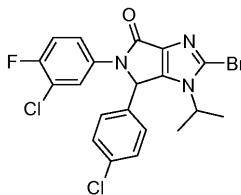
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продуктов со стадий 241.1 и 238.4. Реакцию выполняли при 80°C. После экстракции остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/ CH_2Cl_2 /MeOH, 90:9, 5:0,5→15:81:4). Остаток очищали препаративной 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 (CH_2Cl_2 /MeOH, 20:1).

Стадия 241.1. 2-Бром-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

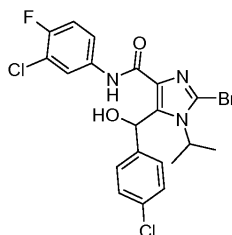


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера АК, но с использованием продукта со стадии 241.2. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 2:1).

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)(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксимид



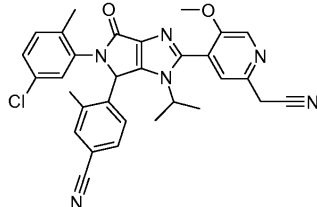
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии АК1, но с использованием промежуточного соединения В и 3-хлор-4-фторанилина. После завершения реакции-

онную смесь разбавляли в EtOAc и экстрагировали 1 М раствором лимонной кислоты. Органические слои промывали насыщенным NaHCO_3 и рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (CH_2Cl_2).

t_R : 1,43 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 500,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2)

Пример 242. 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]-3-метилбензонитрил

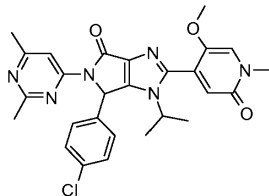


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продуктов со стадий 186.1 и 238.4. Реакцию выполняли при 80°C. После экстракции остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:0→97:3). Остаток истирали в порошок в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TBME}$ для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,05 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 551,2/553,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 243. 6-(4-Хлорфенил)-5-(2,6-диметилпиримидин-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-он

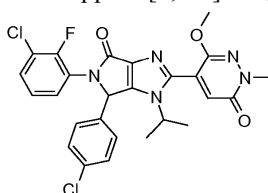


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продуктов со стадий 262.1 и 105.1. После экстракции продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 20-40% за 16 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

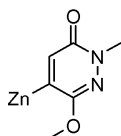


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием промежуточного соединения G и продукта со стадии 244.1. Реакцию выполняли при 90°C в течение 1,5 ч. После очистки препаративной ВЭЖХ остаток очищали ПЖХ (Колонка: Reprosil 70 NH_2 , 250×30 мм, 5 мкм, поток 100 мл/мин, градиент 5-50%) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС 2);

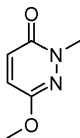
ESI-MS: 542,1/544,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

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-пиридазин-3-он

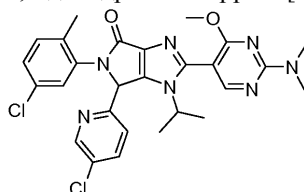


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 105.2, но с использованием 3-хлор-6-метоксипиридазина. Реакцию выполняли при 50°C в течение 2 ч. Добавляли 1 М раствор NaOH и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и экстрагировали H_2O . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,48 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 141,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 245. 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

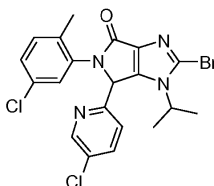


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 29, но с использованием продукта со стадии 245.1 и промежуточного соединения W. После экстракции неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ. Остаток истирали в порошок в простом диизопропиловом эфире для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,19 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 552,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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*]имидазол-4-он

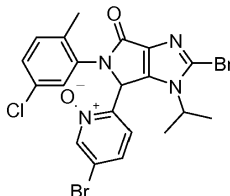


К раствору продукта со стадии 245.2 (440 мг, 638 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (253 мг, 958 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали, затем очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 479,0/481,1/483,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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*]имидазол-4-он

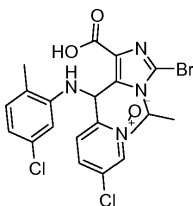


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 245.3. После завершения реакцию смесь гасили MeOH и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→0:100) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 0,96 мин (ЖХ-МС 2); ESI-

MS: 494,9/497,0/499,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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

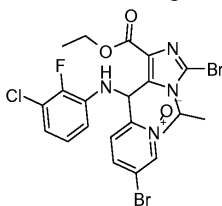


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 245.4. После доведения pH до 5 смесь концентрировали и полученную суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество сушили для получения указанного в заголовке соединения.

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

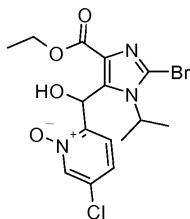


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 245.5 и 5-хлор-2-метиланилина. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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

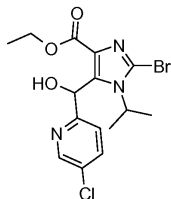


К раствору продукта со стадии 245.6 (12,7 г, 31,5 ммоль) в CHCl_3 при 0°C добавляли т-СРВА (мета-хлорпербензойную кислоту) (17,7 г, 103 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и экстрагировали насыщенным раствором Na_2CO_3 . Органический слой сушили (Na_2SO_4), 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

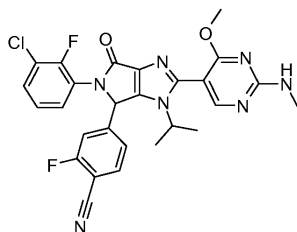


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием 5-хлор-2-формилпиридина. После завершения реакцию смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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-метиламинопиримидин-5-ил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-2-фторбензонитрил



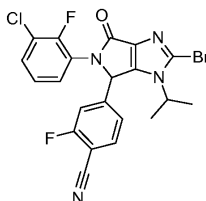
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 246.1 и промежуточного соединения Z. Реакцию выполняли при 100°C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 15-65% за 20 мин) и затем препаративной ТСХ (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]имидазол-4-ил]-2-фторбензонитрил

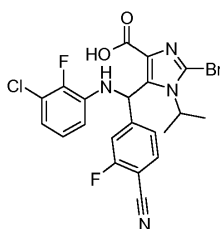


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 246.2. После экстракции остаток истирали в порошок в MeOH и фильтровали для получения указанного в заголовке соединения. Остальной маточный раствор очищали препаративной 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-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

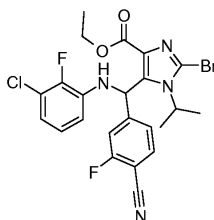


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 246.3.

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-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



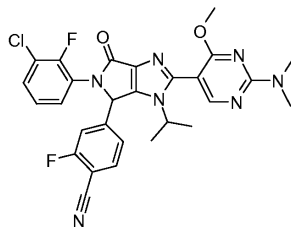
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 167.4 и 3-хлор-2-фторанилина. Смесь экстрагировали насыщен-

ным водным раствором NaHCO_3 . Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-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-метоксиимидазол-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-2-фторбензонитрил

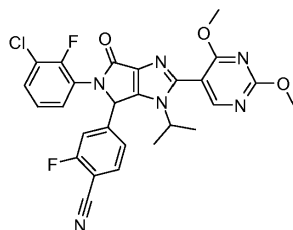


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 246.1 и промежуточного соединения W. Реакцию выполняли при 100°C. После экстракции остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 38-60% за 20 мин) и затем истирали в порошок в диизопропиловом 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-диметоксиимидазол-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-2-фторбензонитрил



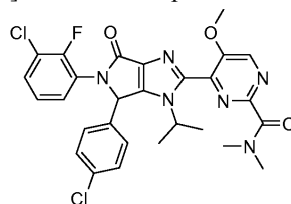
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 246.1 и 2,4-диметоксиимидазол-5-илбороновой кислоты. Реакцию выполняли при 100°C. После экстракции остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-65% за 20 мин) и затем очищали препаративной ТСХ (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]имидазол-2-ил]-5-метоксиимидазин-2-карбоновой кислоты

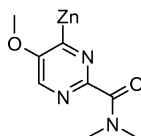


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 96.1, но с использованием промежуточного соединения G и продукта со стадии 249.1. Реакцию выполняли при 90°C. После экстракции остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-60% за 16 мин) для получения указанного в заголовке соединения.

t_R : 1,06 (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 583,1/585,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

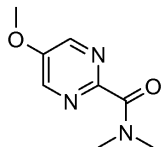
Стадия 249.1. (2-(Диметилкарбамоил)-5-метоксиимидазин-4-ил)цинк



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-метоксипиримидин-2-карбоновая кислота

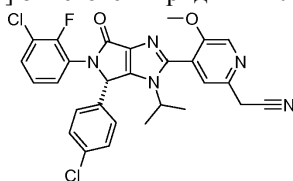


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 237.2, но с использованием 5-метокси-2-пиримидинкарбоновой кислоты. После завершения реакцию смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали H₂O. К водному слою добавляли NaCl и экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили (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]имидазол-2-ил]-5-метоксипиримидин-2-ил} ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной 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.

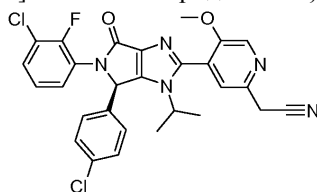
t_R : 4,25 мин (Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, Поток 3 мл/мин. CO₂/EtOH 7:3, Детектирование: УФ 210 нМ).

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]имидазол-2-ил]-5-метоксипиримидин-2-ил} ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали после разделения препаративной хиральной 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.

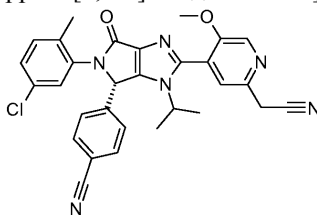
t_R : 5,27 мин (Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, Поток 3 мл/мин. CO₂/EtOH 7:3, Детектирование: УФ 210 нМ).

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-метоксипиримидин-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.

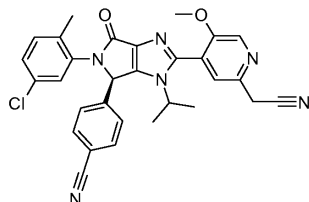
t_R : 13,01 мин (Колонка: Chiralpak AS-H, 4,6×250 мм, поток 1 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH 70:15:15, Детектирование: УФ 220 нМ).

t_R : 1,01 мин (ЖХ-МС 2).

ESI-MS: 537,2/538,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-метоксипиридин-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.

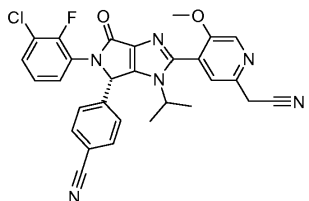
t_R : 25,19 мин (колонка: Chiralpak AS-H, 4,6×250 мм, поток 1 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH 70:15:15, Детектирование: УФ 220 нМ).

t_R : 1,01 мин (ЖХ-МС 2).

ESI-MS: 537,2/538,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-метоксипиридин-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: 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.

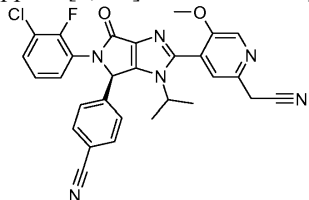
t_R : 17,82 мин (Колонка: Chiralpak AS-H, 4,6×250 мм, Поток 1 мл/мин, гептан/EtOH/MeOH 80:10:10, Детектирование: УФ 210 нМ).

t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,1/543,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-метоксипиридин-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: 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.

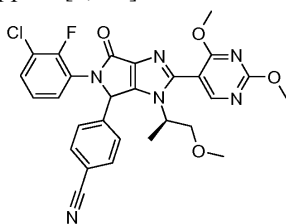
t_R : 23,77 мин (колонка: Chiralpak AS-H, 4,6×250 мм, поток 1 мл/мин. гептан/EtOH/MeOH 80:10:10, Детектирование: УФ 210 нМ).

t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 541,1/543,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-диметоксипиримидин-5-ил)-3-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



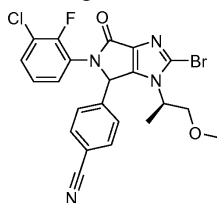
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 256.1. После экстракции продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 1:1→0:100).

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]имидазол-4-ил]бензонитрил



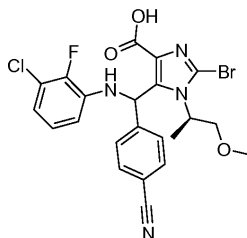
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 256.2. После экстракции продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→0:100).

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)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

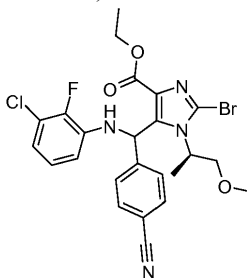


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 256.3. Продукт использовали без очистки после экстракции.

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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



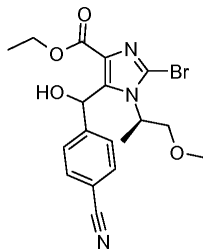
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 256.4 и 3-хлор-2-фторанилина. После завершения реакцию смесь экстрагировали H_2O и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



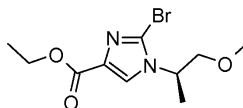
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 111.6, но с использованием продукта со стадии 25 6.5. После экстракции продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→20:80).

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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



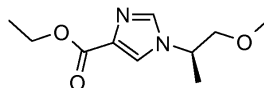
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения А, но с использованием продукта со стадии 256.6. Реакцию выполняли при комнатной температуре в течение 6 дней. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 100:0→40:60).

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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

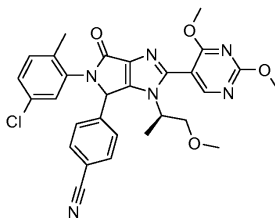


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 100.5, но с использованием продукта со стадии 111.9. После экстракции остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/CH₂Cl₂/MeOH, 100:0:0→85:14:1) для получения указанного в заголовке соединения.

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-диметоксипиримидин-5-ил)-3-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



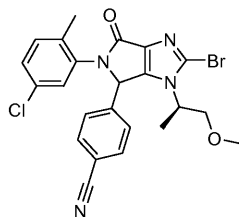
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 257.1 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. После экстракции продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 1:1→0:100).

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]имидазол-4-ил]бензонитрил



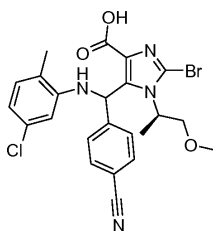
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 257.2. После экстракции продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20→0:100).

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)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

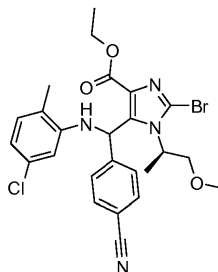


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 257.3. Продукт использовали без очистки после экстракции.

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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



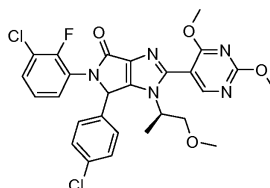
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 256.4 и 5-хлор-2-метиланилина. После завершения реакцию смесь экстрагировали H_2O и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



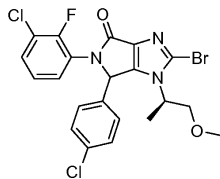
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 258.1. После экстракции продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 1:1→5:95).

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



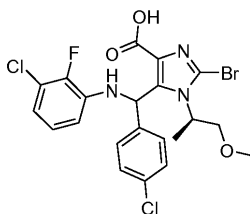
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 258.2. После экстракции продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 80:20 → 25:75).

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)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

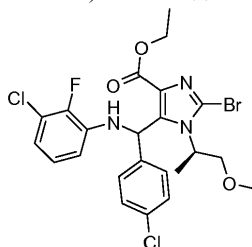


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 258.3. Продукт использовали без очистки после экстракции.

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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



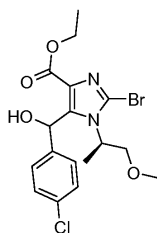
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 258.4 и 3-хлор-2-фторанилина. После завершения реакцию смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO_3 и промывали H_2O . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, 90:10 → 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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



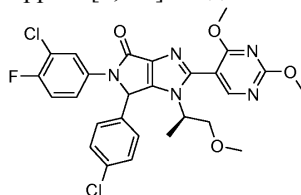
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения В, но с использованием 4-хлорбензальдегида и продукта со стадии 256.5. После завершения реакцию смесь гасили 1 М раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой

сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 80:20→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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-2-метокси-1-метилэтил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



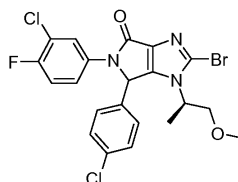
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 97.1, но с использованием продукта со стадии 259.1. После экстракции продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 1:1→0:100).

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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



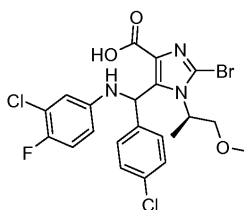
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.1, но с использованием продукта со стадии 259.2. После экстракции продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 80:20→25:75).

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)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

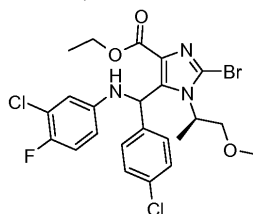


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 93.2, но с использованием продукта со стадии 259.3. Продукт использовали без очистки после экстракции.

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)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



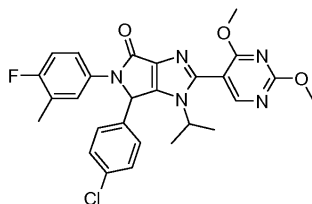
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием продукта со стадии 258.4 и 3-хлор-4-фторанилина. После завершения реакцию смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO_3 и промывали H_2O . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/ EtOAc , 90:10→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-диметоксиимидазол-5-ил)-5-(4-фтор-3-метилфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

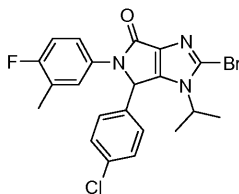


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 260.1 и 2,4-диметоксиимидазол-5-илбороновой кислоты. После экстракции продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; 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]имидазол-4-он

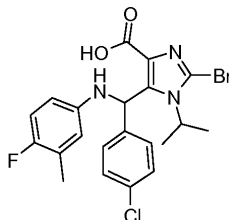


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 260.2. Экстракцию выполняли в CH_2Cl_2 . Продукт истирали в порошок в Et_2O для получения указанного в заголовке соединения.

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-имидазол-4-карбоновая кислота

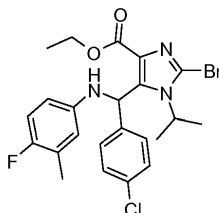


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 260.3.

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-имидазол-4-карбоновой кислоты

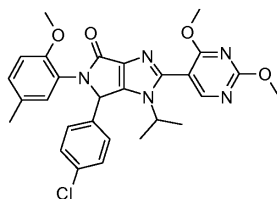


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения В и 4-фтор-3-метиланилина. После завершения реакцию смесь экстрагировали HCl и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

t_R : 1,37 мин (ЖХ-МС 2);

ESI-MS: 508,1/510,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 261. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5-(2-метокси-5-метилфенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

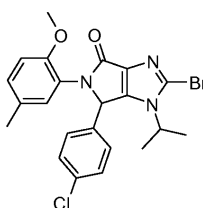


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 261.1 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. После экстракции продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-60% за 16 мин).

t_R : 1,14 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

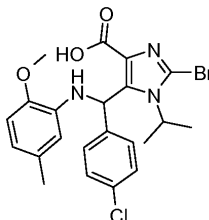


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 261.2. Экстракцию выполняли в CH_2Cl_2 . Продукт истирали в порошок в Et_2O для получения указанного в заголовке соединения.

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

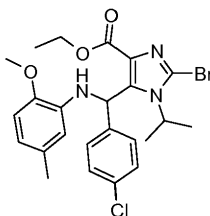


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 261.3.

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

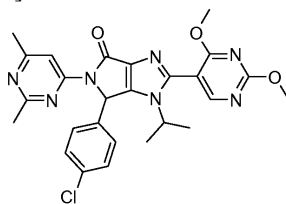


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения В и 2-метокси-5-метиланилина. После завершения, реакционную смесь экстрагировали HCl и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили (Na_2SO_4), 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-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

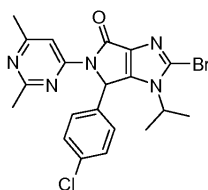


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продукта со стадии 262.1 и 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. После экстракции продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 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*]имидазол-4-он

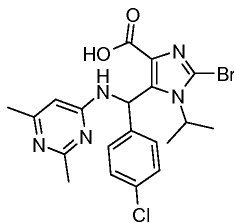


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии 91.1, но с использованием продукта со стадии 262.2. Экстракцию выполняли в CH_2Cl_2 . Продукт истирали в порошок в Et_2O для получения указанного в заголовке соединения.

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-имидазол-4-карбоновая кислота

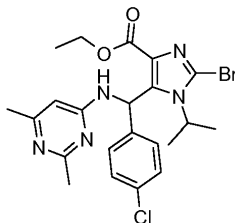


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, но с использованием продукта со стадии 262.3. После кислотной обработки продукт находился в водном слое. К водному слою добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали $EtOAc$. Органический слой сушили (Na_2SO_4), 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-имидазол-4-карбоновой кислоты

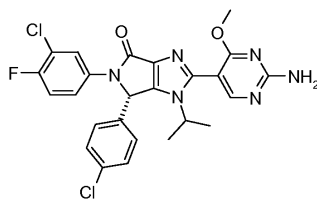


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, но с использованием промежуточного соединения В и 4-амино-2,6-диметилпиримидина. После завершения реакцию смесь экстрагировали 1 М HCl и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили (Na_2SO_4), 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).

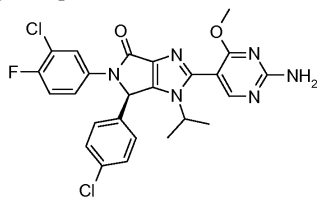
Пример 263. (S)-2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта примера 193 (Колонка: IC 20 мкм, 50×106 мм, поток 50 мл/мин, гептан/ЕтОН/МеОН, 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/ЕтОН/МеОН, 75:15:15, УФ Детектирование 220 нМ).

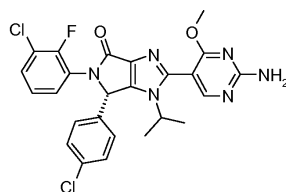
Пример 264. (R)-2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта примера 193 (колонка: IC 20 мкм, 50×106 мм, поток 50 мл/мин, гептан/ЕтОН/МеОН, 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/ЕтОН/МеОН, 75:15:15, УФ Детектирование 220 нМ).

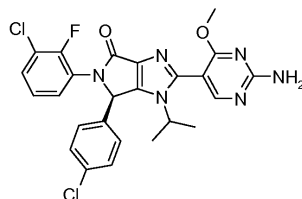
Пример 265. (S)-2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта препаративной хиральной ВЭЖХ по примеру 192 (колонка: IC 20 мкм, 50×106 мм, поток 30 мл/мин, гептан/ЕтОН/МеОН, 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/ЕтОН/МеОН, 50:25:25, УФ Детектирование 220 нМ).

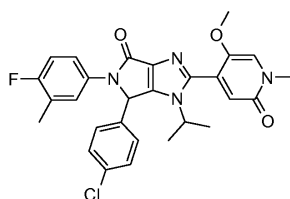
Пример 266. (R)-2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали после разделения рацемического продукта примера 192 (Колонка: IC 20 мкм, 50×106 мм, Поток 30 мл/мин, гептан/ЕтОН/МеОН, 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/ЕтОН/МеОН, 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-дигидропиримидин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

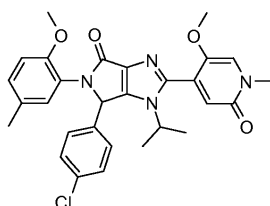


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продуктов со стадий 260.1 и 105.1. После экстракции продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-60% за 16 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

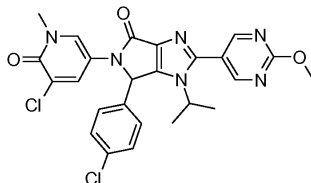


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием продуктов со стадий 261.1 и 105.1. После экстракции продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18, 30×100 мм, 5 мкм; 0,1% TFA-вода/ацетонитрил; градиент ацетонитрила 40-60% за 16 мин). Остаток растворяли в MeOH и фильтровали через кассеты 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-метокси-5-метилфенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он



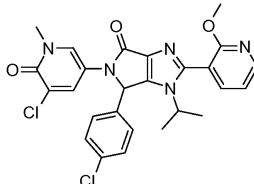
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием продукта из промежуточного соединения J и (2-метокси-5-метилфенил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Реакцию выполняли в присутствии $PdCl_2$ (dppf) (15 моль%) в качестве катализатора.

t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 527,0 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 4).

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 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-метокси-5-метилфенил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

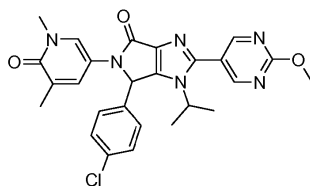


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием продукта из промежуточного соединения J и (2-метокси-5-метилфенил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Реакцию выполняли в присутствии $PdCl_2(PPh_3)_2$ (20 моль%) в качестве катализатора.

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-метоксиимидазол-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он

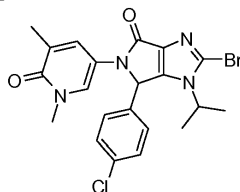


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием продукта со стадии 271.1 и (2-метоксиимидазол-5-ил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Реакцию выполняли в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15 моль%) в качестве катализатора.

t_R : 0,87 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 505,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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*]имидазол-4-он



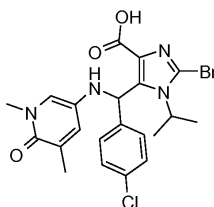
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии 271.2 в качестве исходного материала.

t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 477,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 4);

^1H -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-имидазол-4-карбоновая кислота

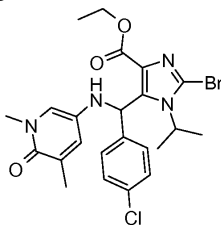


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, с использованием продукта со стадии 271.3.

t_R : 0,91 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 495,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (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-имидазол-4-карбоновой кислоты

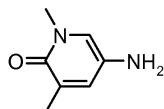


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-циклобутил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (продукта стадии АК2) и продукта со стадии 271.4 в качестве исходных материалов.

t_R : 1,09 мин (ЖХ-МС 4);

ESI-MS: 523,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 4).

Стадия 271.4. 5-Амино-1,3-диметил-1Н-пиридин-2-он



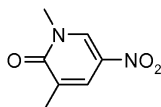
Соединение, полученное на стадии 271.5 (15,6 г, 93 ммоль), растворяли в THF/MeOH (1:1, 400 мл) и гидрогенизировали через Pd-C (10% BASF 4505 D/R; 2,0 г, 18 ммоль) при комнатной температуре в течение 4,5 ч. Катализатор удаляли двумя последовательными фильтрациями через целит и подушку силикагеля. Фильтрат 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).

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ м.д. 6,94 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,14 (шир.с, 2H), 3,29 (с, 3H), 1,92 (с, 3H).

Стадия 271.5. 1,3-Диметил-5-нитро-1Н-пиридин-2-он

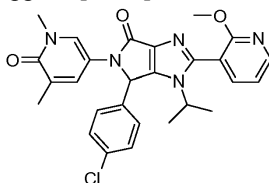


Метилйодид (9,1 мл, 146 ммоль) добавляли к холодной (0°C) смеси 3-хлор-2-гидрокси-5-нитропиридина (15 г, 97 ммоль) и K_2CO_3 (26,9 г, 195 ммоль) в DMF (100 мл). Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 12 ч, гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и сушили для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

t_R : 0,58 мин (ЖХ-МС 4);

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ м.д. 9,05 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 8,09-7,98 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

Пример 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-он

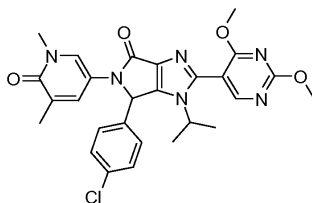


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием продукта со стадии 271.1 и (2-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Реакцию выполняли в присутствии $PdCl_2(dppf)$ (15 моль%) в качестве катализатора.

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-диметоксипиримидин-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-он

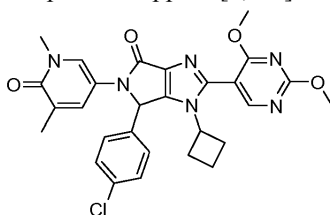


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием продукта со стадии 271.1 и (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов.

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-циклобутил-2-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

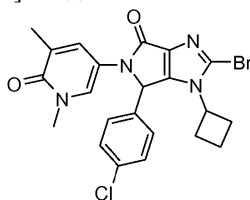


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием продукта со стадии 274.1 и (2,4-диметоксиимидазол-5-ил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов.

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-циклобутил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

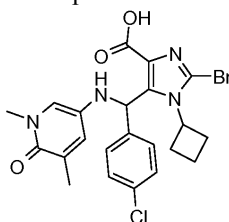


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для промежуточного соединения F, с использованием продукта со стадии 274.2 в качестве исходного материала.

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-циклобутил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота

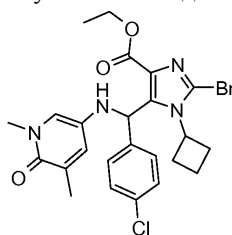


Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E1, с использованием продукта со стадии 274.3.

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-циклобутил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

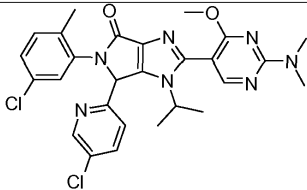
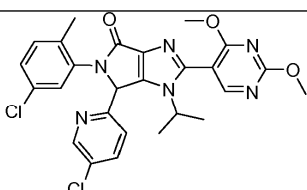


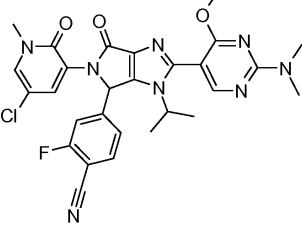
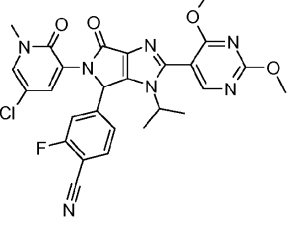
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с процедурой, описанной для стадии E2, с использованием сложного этилового эфира 2-бром-5-[(4-хлорфенил)гидроксиметил]-1-циклобутил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (продукта со стадии АК2) и продукта со стадии 271.4 в качестве исходных материалов.

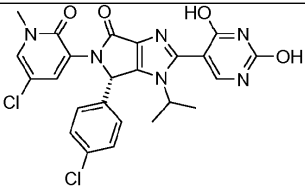
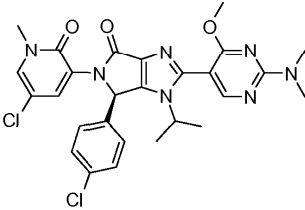
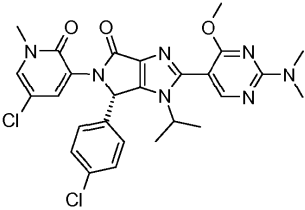
t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 4);

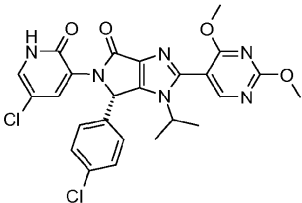
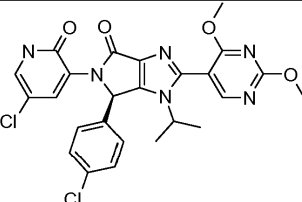
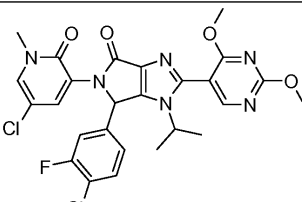
ESI-MS: 535,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 4).

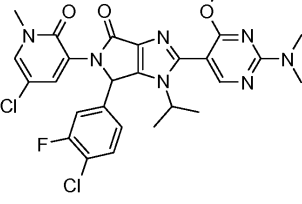
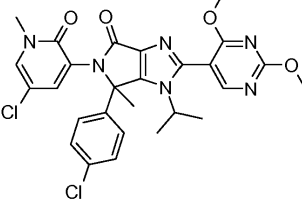
Соединения следующих примеров были синтезированы в соответствии с описанными здесь процедурами или известными способами, описанными в литературе, с использованием соответствующих исходных материалов и способов, известных специалисту в данной области:

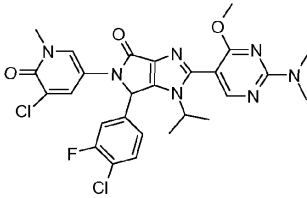
<p>Пример 275: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>t_R: 1,19 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 552,3 [M+H]⁺ (LC-MS 4)</p>
<p>Пример 276: 5-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-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>

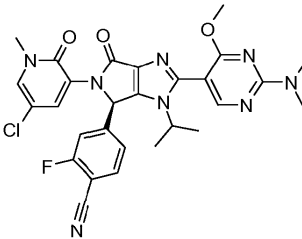
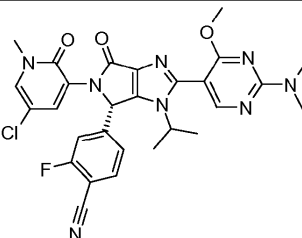
<p>Пример 277: 4-[5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-2-фторбензонитрил</p>		<p>t_R: 0,99 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 577,2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,55 (д, J=6,65 Гц, 3H) 1,34 (д, J=6,78 Гц, 3H) 3,19 (с, 6H) 3,44 (с, 3H) 3,89 (с, 3H) 4,04-4,19 (м, 1H) 6,77 (с, 1H) 7,40-7,47 (м, 1H) 7,61 (д, J=2,89 Гц, 2H) 7,95 (м, J=2,80 Гц, 2H) 8,22 (с, 1H)</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-фторбензонитрил</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, 3H) 1,34 (д, J=6,78 Гц, 3H) 3,45 (с, 3H) 3,94 (с, 3H) 3,99 (с, 3H) 4,09-4,20 (м, 1H) 6,79</p>

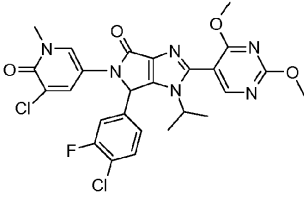
		<p>(с, 1H) 7,38- 7,49 (м, 1H) 7,62 (с, 2H) 7,96 (с, 2H) 8,50 (с, 1H)</p>
<p>Пример 279: (S)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дигидроксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>t_R: 0,80 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 527,3 [M+H]⁺ (LC-MS 4)</p>
<p>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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>хиральное разделение примера 196: t_R: 1,10 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 568,3 [M+H]⁺ (LC-MS 4)</p>
<p>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-</p>		<p>хиральное разделение примера 196: t_R: 1,10 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 568,3 [M+H]⁺ (LC-MS 4)</p>

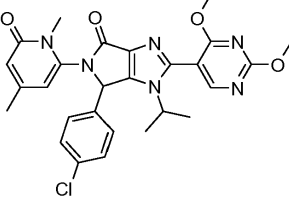
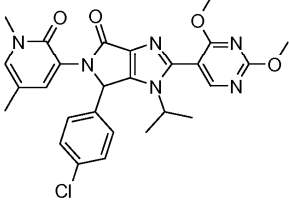
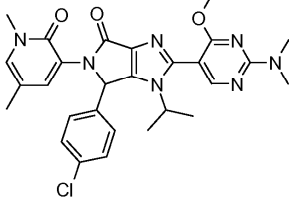
5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		
Пример 282: (S)-5-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		хиральное разделение примера 122: t_R : 0,94 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 541,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
Пример 283: (R)-5-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-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-фторфенил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-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)

<p>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</p>		<p>t_R: 1,12 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 586,1 [M+H]⁺ (LC-MS 4)</p>
<p>Пример 286: 5-(5-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>		<p>Соединение примера 103 растворяли в THF (2 мл) и погружали в баню с сухим льдом. Затем добавляли 1,2 экв., KHMDS (1M 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>

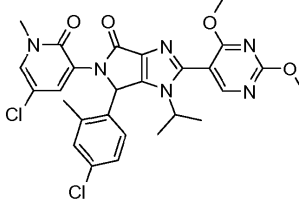
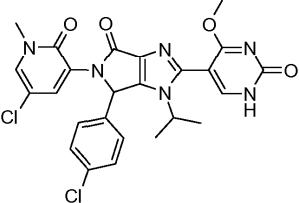
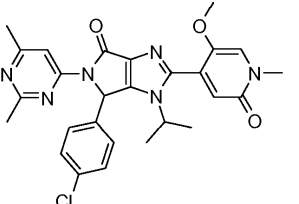
		<p>нагреться до комнатной температуры.</p> <p>t_R: 1,00 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 569,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)</p>
<p>Пример 287: 6-(4-Хлор-3-фторфенил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<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-d_6) δ м.д. 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>

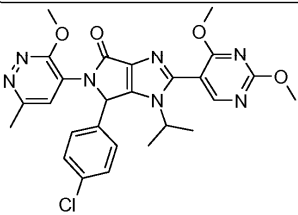
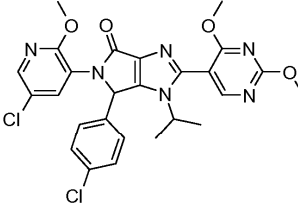
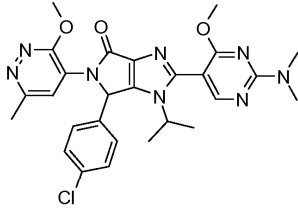
<p>Пример 288: 4-[(R)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6,-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-2-фторбензонитрил</p>		<p>хиральное разделение примера 277: t_R: 0,99 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 577,2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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-метоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6,-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]-2-фторбензонитрил</p>		<p>хиральное разделение примера 277: t_R: 0,99 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 577,1 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,48-0,60 (м, 3H) 1,29-1,38 (м, 3H) 3,19</p>

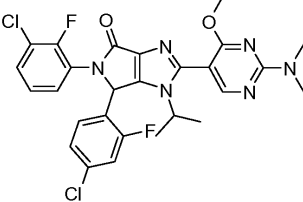
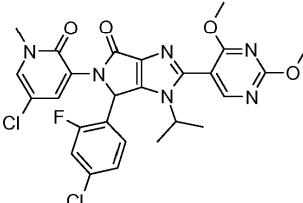
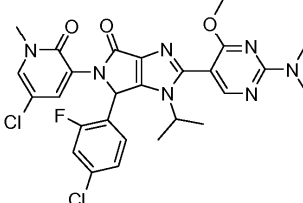
фторбензонитрил		(с, 6H) 3,44 (с, 3H) 3,89 (с, 3H) 4,05- 4,16 (м, 1H) 6,73-6,80 (м, 1H) 7,38-7,48 (м, 1H) 7,55- 7,64 (м, 2H) 7,90-7,99 (м, 2H) 8,22 (с, 1H)
Пример 290: 6-(4- Хлор-3-фторфенил)-5- (5-хлор-1-метил-6- оксо-1,6- дигидропиридин-3- ил)-2-(2,4- диметоксипиримидин- 5-ил)-1-изопропил- 5,6,-дигидро-1H- 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)

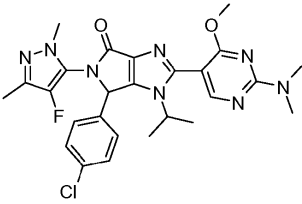
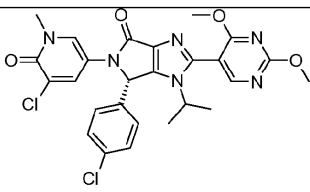
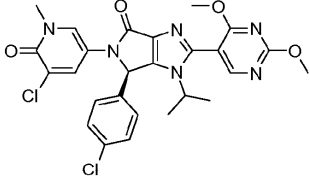
<p>Пример 291: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(1,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>t_R: 0,95 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 535,1 [M+H]⁺ (LC-MS 4)</p>
<p>Пример 292: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(1,5-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6,-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>t_R: 0,97 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 535,2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-ЯМР (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>t_R: 1,06 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 548,2 [M+H]⁺ (LC-MS 4)</p>

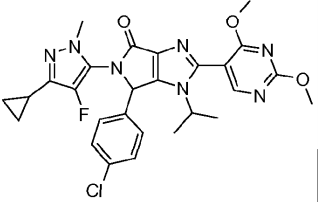
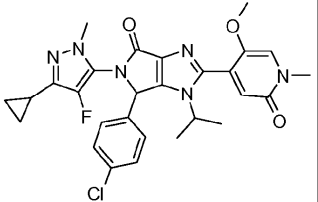
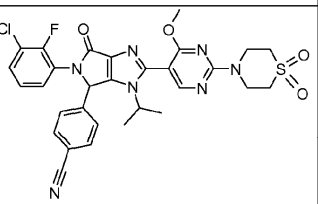
5,6,-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		
Пример 294: 5-(5-Хлор-1-дифторметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2,2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		t_R : 1,07 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 591,1/593,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
Пример 295: 5-(5-Хлор-1-метил-d3-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-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)

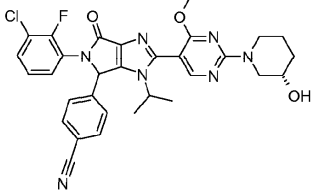
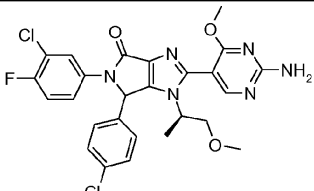
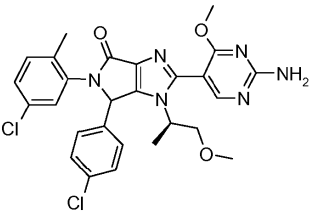
<p>Пример 297: 5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>t_R: 1,08 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 569,2/571,3 [M+H]⁺ (LC-MS 4)</p>
<p>Пример 298: 5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>t_R: 0,84 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 541,4,2/543,2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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)</p>
<p>Пример 299: 6-(4-Хлорфенил)-5-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-1-изопропил-2-(5-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-</p>		<p>t_R: 0,89 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 519,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2)</p>

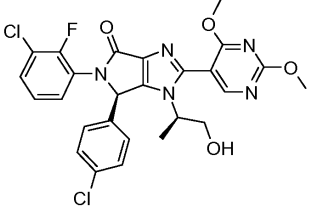
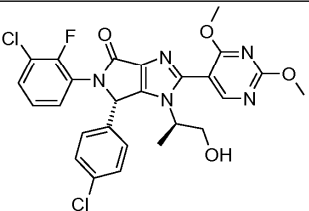
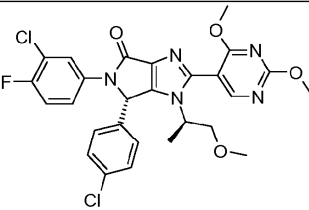
дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		
Пример 300: 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5-(3-метокси-6-метилпиридазин-4-ил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		t_R : 0,94 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 536,3/538,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
Пример 301: 5-(5-Хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-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-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5-(3-метокси-6-метилпиридазин-4-ил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		t_R : 1,06 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 549,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)

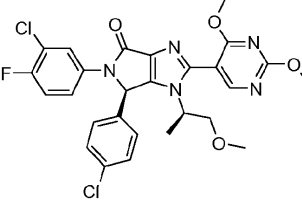
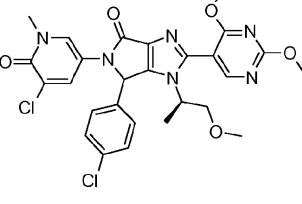
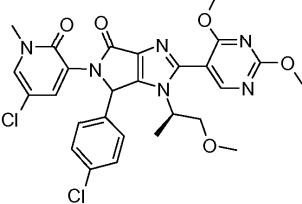
<p>Пример 303: 6-(4-Хлор-2-фторфенил)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>t_R: 1,27 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 573,3/575,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2)</p>
<p>Пример 304: 6-(4-Хлор-2-фторфенил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>t_R: 1,02 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 573,1/575,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2)</p>
<p>Пример 305: 6-(4-Хлор-2-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-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он</p>		<p>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-метоксипиримидин-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		t_R : 1,14 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 539,3 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
Пример 307: (S)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-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		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., scCO ₂ /MeOH 65:35, Детектирование: UV 210 нм), >99% ee
Пример 308: (R)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-		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.,

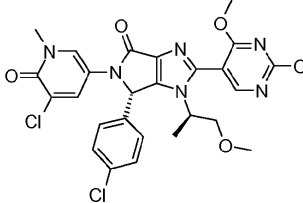
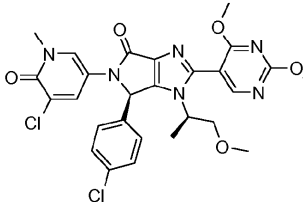
d)имидазол-4-он		scCO ₂ /MeOH 65:35, Детектирование: UV 210 нм), >99 % ee
Пример 309: 6-(4-Хлорфенил)-5-(5-циклопропил-4-фтор-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он		t _R : 1,13 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 552,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
Пример 310: 6-(4-Хлорфенил)-5-(5-циклопропил-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-метоксипиримидин-5-ил]-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил]-3-изопропил-6-		t _R : 1,00 мин. (LC-MS 4); ESI- MS: 636,2, 638,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)

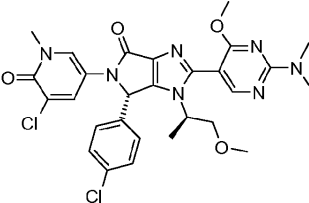
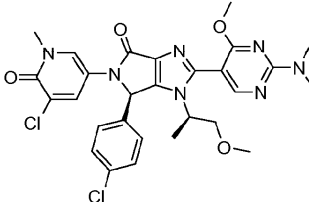
оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил}бензонитрил		
Пример 312: 4-{5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-[2-((S)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-4-метоксипиримидин-5-ил]-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил}бензонитрил		t_R : 1,02 мин. (LC-MS 4); ESI-MS: 602,2, 604,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
Пример 313: 2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-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 : 1,06/1,08 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 557,1/559,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,19 (EtOAc-MeOH, 20:1),
Пример 314: 2-(2-Амино-4-метоксипиримидин-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		t_R : 1,07/1,09 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 553,1/555,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,09 (EtOAc-MeOH, 98:2),

<p>Пример 315: (R)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-(R)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6-гидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-(R)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6-гидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-(R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-гидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он</p>		<p>t_R: 1,19 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 572,0/574,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 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>

		<p>1H), 3,97 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,62 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 0,52 (д, 3H),</p>
<p>Пример 318: (R)-5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-гидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он</p>		<p>t_R: 1,17 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 572,0/574,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,10 (гептан-ЕtОAc, 1:4),</p>
<p>Пример 319: 5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-гидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он</p>		<p>t_R: 0,91/0,93 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 585,0/587,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,07/0,10 (DCM-MeOH, 20:1),</p>
<p>Пример 320: 5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-</p>		<p>t_R: 0,99/1,01 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 585,0/587,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,07/0,10 (DCM-</p>

метоксипропан-2-ил) - 5,6- дигидропирроло[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- метоксипиримидин-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); R _f = 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-d6- пиримидин-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-((R)-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 (с, 1H), 7,35 (д, 2H), (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-((R)-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>

<p>Пример 325: (S)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-(R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он</p>		<p>t_R: 1,03 мин. (LC-MS 2); ESI-MS: 598,0/600,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 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)</p>
<p>Пример 326: (R)-5-(5-Хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-(R)-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: 598,0/600,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2)</p>

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°.

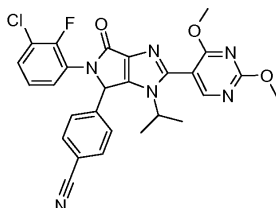
Размер этапа интеграции: 0,0157°.

Время сканирования: 13,02 мин.

Температура: комнатная температура.

В описанных ниже способах А-Г раскрыты способы получения определенных кристаллических форм описанных здесь иллюстративных соединений.

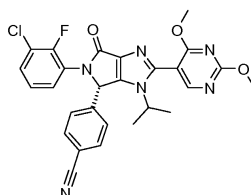
А) 4-[5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4-ил]бензонитрил (пример 79), кристаллическая форма А



Соединение примера 79 истирали в порошок в диизопропиловом 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

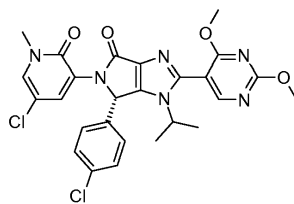
В) 4-[(S)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4-ил]бензонитрил (пример 199), кристаллическая форма А



Соединение примера 199 (2,20 г) растворяли в 25 мл этилацетата при перемешивании. Снова образовывалось бесцветное твердое вещество, и суспензию перемешивали в течение одного дополнительного часа. При перемешивании добавляли 25 мл простого диизопропилового эфира и смесь перемешивали в течение 5 мин. Суспензию фильтровали и остаток промывали простым диизопропиловым 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

С) (S)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-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), наблюдаемого ¹Н-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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-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).

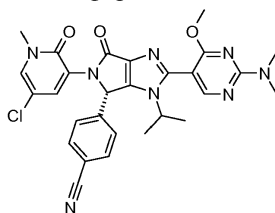
Угол 2-Тета	Величина d в ангстремах	Интенсивность
9,037	9,78	Высокая
11,64	7,60	Низкая
14,55	6,08	Низкая
15,14	5,85	Низкая
15,60	5,68	Низкая
16,55	5,35	Низкая
17,27	5,13	Высокая
19,52	4,54	Средняя
19,87	4,46	Низкая
20,85	4,26	Средняя
21,14	4,20	Средняя
23,42	3,80	Средняя
23,67	3,76	Средняя
24,54	3,62	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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он (пример 102), кристаллическая форма С (гидрат).

Соединение примера 102 (10 мг) растворяли в 0,1 мл IPA (изопропилового спирта) при встряхивании или нагревании при 50°C. Белое твердое вещество образовывалось после обработки ультразвуком в течение 5 секунд, и суспензию 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 сольвата 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

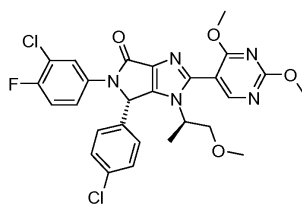
F) 4-[(S)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил (пример 160), кристаллическая форма А



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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (пример 317), кристаллическая форма А



Это 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 7 9, 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 Е.

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-диметоксиимидазол-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-диметоксиимидазол-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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он

4-[(S)-5-(5-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-диметиламино-4-метоксиимидазол-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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-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-[(S)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиимидазол-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±0,2, 14,29±0,2, 15,72±0,2, 16,78±0,2, 17,82±0,2, 19,41±0,2, 20,10±0,2, 20,67±0,2, 23,65±0,2 и 25,82±0,2, при температуре примерно 22°C, в частности 16,78±0,2, 19,41±0,2, 23,65±0,2 и 25,82±0,2.

EX5. Кристаллическая форма А. 4-[(S)-5-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксиимидазол-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±0,2, 10,34±0,2, 14,83±0,2, 15,33±0,2, 15,84±0,2, 19,16±0,2, 19,50±0,2, 20,94±0,2, 22,32±0,2, 25,05±0,2 и 25,74±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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-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±0,2, 12,33±0,2, 14,61±0,2, 16,21±0,2, 16,66±0,2, 17,50±0,2, 17,78±0,2, 19,83±0,2, 20,56±0,2, 22,35±0,2, 22,98±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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-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±0,2, 17,27±0,2, 19,52±0,2, 20,85±0,2, 21,14±0,2, 23,42±0,2, 23,67±0,2, 24,54±0,2, 26,95±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-диметоксиимидазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-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±0,2, 14,52±0,2, 14,88±0,2, 16,93±0,2, 17,56±0,2, 19,18±0,2, 20,46±0,2, 20,87±0,2, 21,86±0,2, 25,00±0,2, 25,68±0,2, 28,57±0,2, 32,17±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-метоксиимидазол-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±0,2, 9,11±0,2, 10,25±0,2, 11,16±0,2, 12,18±0,2, 14,47±0,2, 17,38±0,2, 18,37±0,2, 19,03±0,2,

20,78±0,2, 21,94±0,2, 23,53±0,2 и 24,09±0,2, при температуре примерно 22°C.

EX10. Кристаллическая форма А. (S)-5-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она в соответствии с любым из EX1-EX3, характеризующая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим 4 или более 2 величин тета, выбранных из группы, состоящей из 9,98±0,2, 12,56±0,2, 14,58±0,2, 14,95±0,2, 15,55±0,2, 17,08±0,2, 17,44±0,2, 19,72±0,2, 23,83±0,2, 25,78±0,2, 26,26±0,2 при температуре примерно 22°C, в частности 14,58±0,2, 17,08±0,2 и 17,44±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).

Ингибирование 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 меченым европием стрептавидином (Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA, USA), служащим в качестве донорского фторофора. Происходящий из p53 меченый 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×1000).

Тест выполняют в белых 384-луночных планшетах (Greiner Bio-One, ссылка 781207) в общем объеме 60 мкл добавлением 1 мкл соединения, тестируемого 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 конструктора) 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 конструктора 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.

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.

027130

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.

027130

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.

027130

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.

027130

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.

027130

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.

027130

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.

027130

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.

027130

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 SJSA-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, апоптотические 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 SJSA-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 апоптотических клеток. В последующем, клетки пермеабилзируют непосредственным добавлением литического буфера, содержащего детергент NP40, EDTA (этилендиамин-тетрауксусную кислоту) и EGTA (этиленгликольтетрауксусную кислоту) для получения конечных концентраций 0,01% и 5 мМ соответственно. После полной пермеабилзации 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-спектрометрия), ИР (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*.

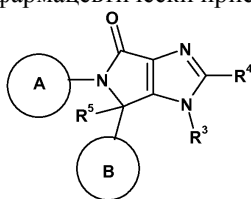
Имеются также эксперименты, которые могут продемонстрировать противоопухолевую активность соединений формулы (I) *in vivo*.

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-трифторэтилдиформетилэфиром, Abbot, Wiesbaden, Germany), 3×10^6 клеток инъецируют под кожу на левом боку животных. Когда опухоли достигают объема 100 мм³, мышей случайным методом делят на группы по 6-8 животных и начинают лечение. Лечение проводят в течение периода 2-3 недель пероральным, внутривенным или внутривентральным 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).

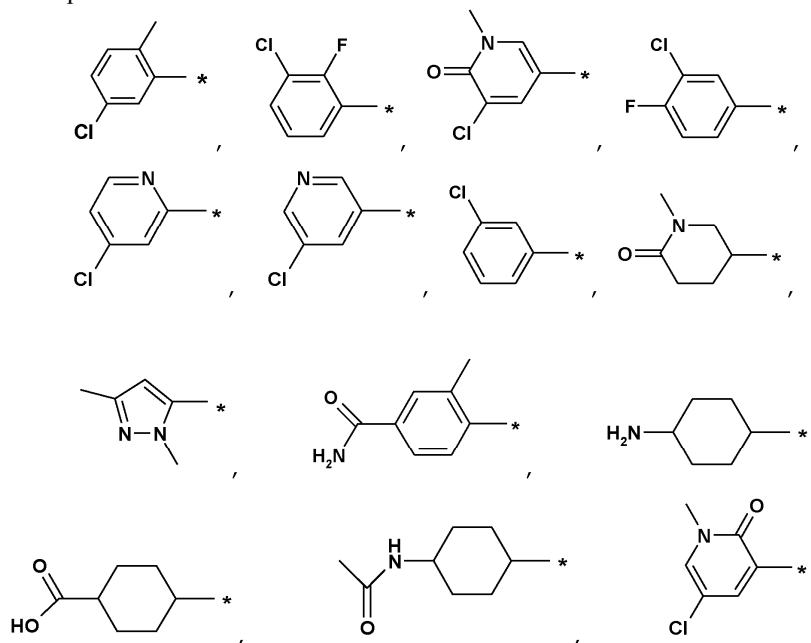
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

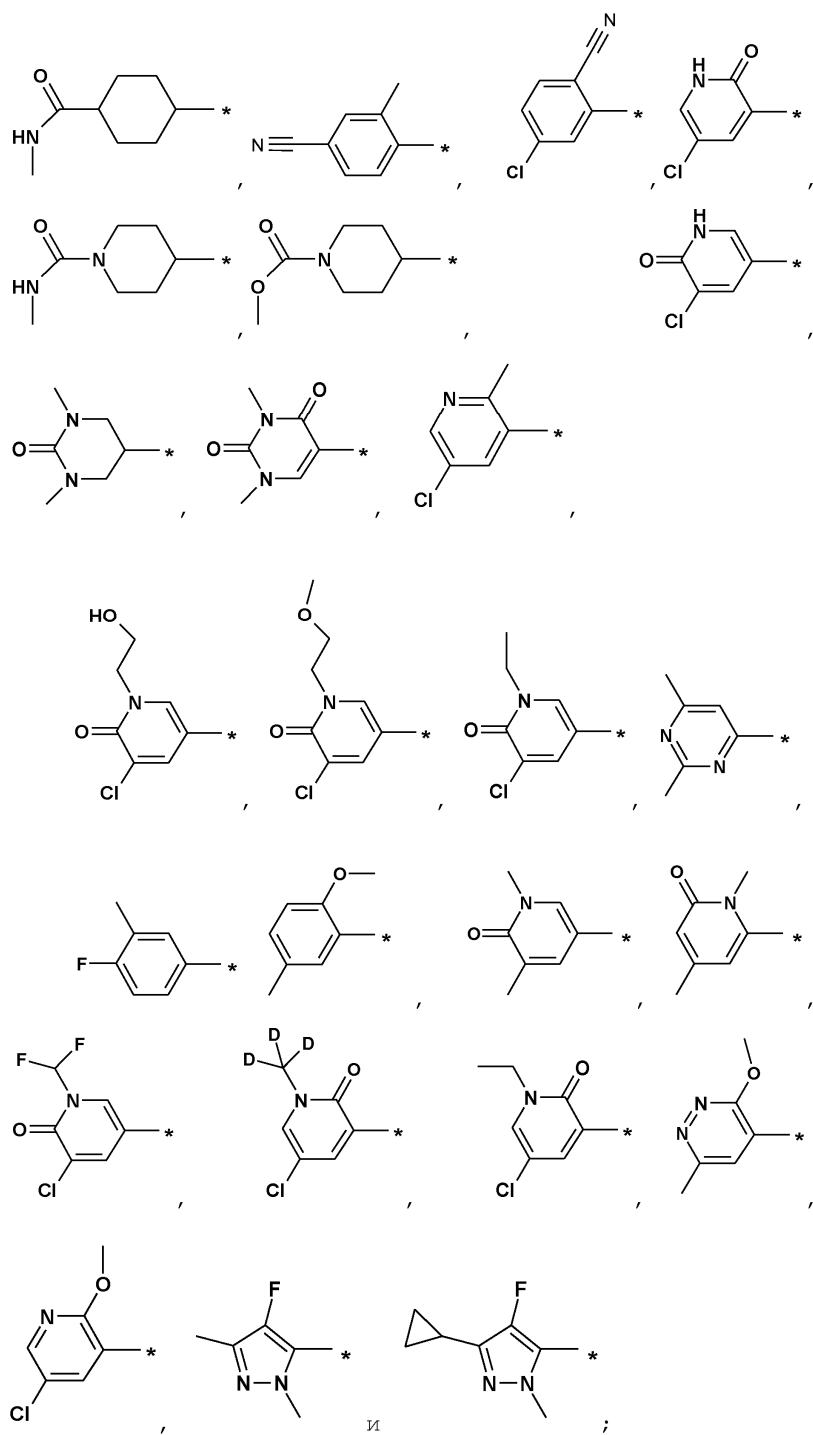
1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



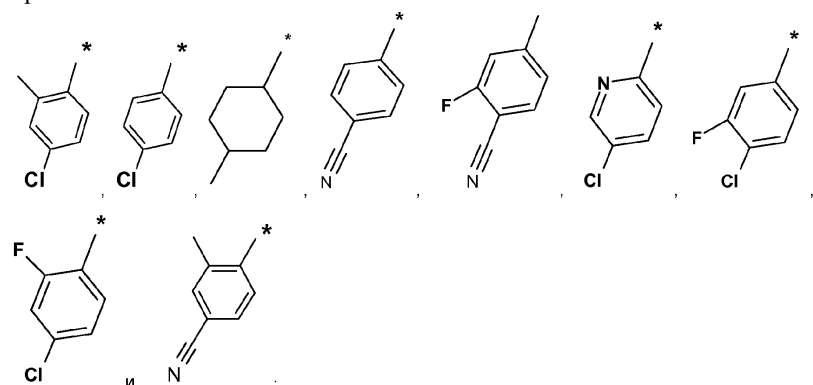
(I)

где группа А выбрана из:





группа В выбрана из:

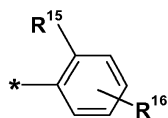


R³ выбран из изопропила, циклобутила, циклопропила, 2-метокси-1-метилэтила, 2-гидрокси-1-

метилэтила;

R^4 выбран из:

a)



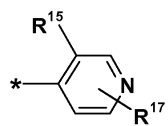
где R^{15} представляет собой метокси, трифторметокси, этил, гидрокси или Н и R^{16} представляет собой фтор, Н, CN, диметиламинокарбонил, метиламинокарбонил, аминокарбонил, гидроксиметиламинокарбонил, изопропиламинокарбонил, морфолин-4-илкарбонил, 3-гидроксиазетидин-1-илкарбонил, аминотетил, метилкарбониламинотетил, гидроксиметил, цианометил, 2-метилимидазол-4-ил, метиламинокарбонилметил-, диметиламинокарбонилметил-, метоксикарбонилметил-, гидроксикарбонилметил-, гидроксикарбонил-, гидроксиметилкарбониламинотетил-, 1-гидрокси-2-метилпропил- или 1-гидроксиэтил-;

b)



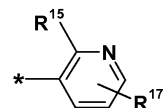
где R^{15} представляет собой метокси и R^{17} представляет собой Н;

c)



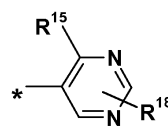
где R^{15} представляет собой метокси и R^{17} представляет собой Н, цианометил или метиламинокарбонилметил-;

d)



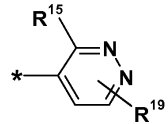
где R^{15} представляет собой метокси или этил и R^{17} представляет собой Н, метокси, цианометил или этоксикарбонилметил-, гидроксикарбонилметил- или метиламинокарбонилметил-;

e)



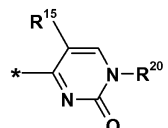
где R^{15} представляет собой метокси, Н или ОН и R^{18} представляет собой метокси, Н, метиламино-, диметиламино-, амино, гидроксиэтил(метил)амино-, гидроксиэтиламино, 3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил, 3-гидроксиазетидин-1-ил, ОН, 1,1-диоксо-1-тиоморфолин-4-ил или 3-гидроксипиперидин-1-ил;

f)



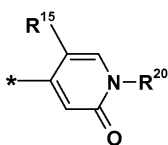
где R^{15} представляет собой метокси и R^{19} представляет собой метокси или диметиламинокарбонил;

g)

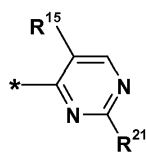


где R^{15} представляет собой метокси и R^{20} представляет собой Н;

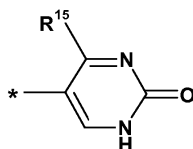
h)



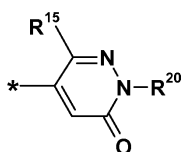
где R^{15} представляет собой метокси и R^{20} представляет собой метил или этил;
j)



где R^{15} представляет собой метокси и R^{21} представляет собой метокси, гидроксиэтил(метил)амино, аминокарбонил или циано, диметиламино, диметиламинокарбонил;
k)

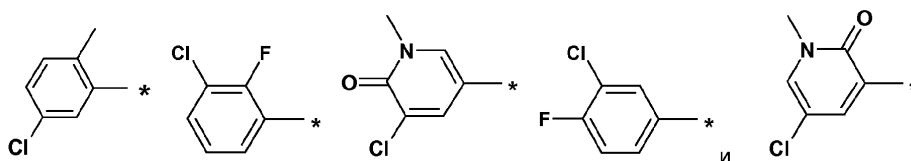


где R^{15} представляет собой метокси;
l)

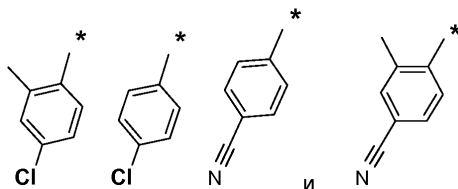


где R^{15} представляет собой метокси и R^{20} представляет собой метил;
 R^5 выбран из H, этоксикарбонила и метила.

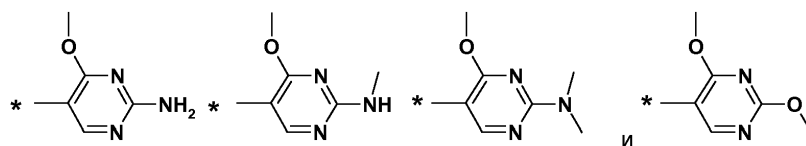
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где группа А выбрана из:



3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где группа В выбрана из:

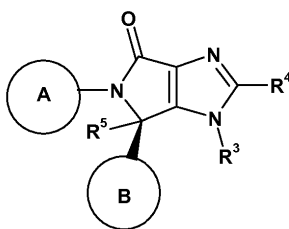


4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где R^4 выбран из:



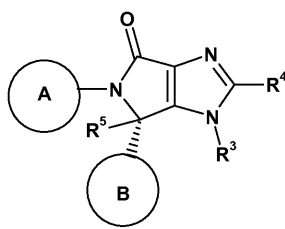
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, где R^5 представляет собой H.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, где соединение формулы (I) имеет стереохимию, показанную в формуле (IA)



(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-метоксипиридин-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-диметоксипиримидин-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-метоксипиридин-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-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-[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-метоксипиридин-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-метоксибензонитрила;
- 27: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-

- [illegible]

- 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-метоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-дигидропиридин-4-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 97: 5-(4-аминоциклогексил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 98: 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 104: метиламида 4-[6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-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-метоксипиридин-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-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-диметиламино-4-метоксипиримидин-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-метоксипиримидин-4-ил}-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;
- 115: 5-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-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-метоксипиримидин-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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-4-оксо-4,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-5-ил]-3-метилбензонитрила;

- [illegible]

- [illegible]

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-диметоксипиримидин-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-1Н-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-1Н-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-метилфенил)-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-метилпиридин-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-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-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-метоксипиридин-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-диметилпиридазин-3-карбоксамида;

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]имидазол-2-ил)-5-метоксипиридин-2-ил)ацетонитрила;

239: 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)-3-метилбензонитрила;

240: 4-(5-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(2-(цианометил)-5-метоксипиридин-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-метоксипиридин-2-ил}ацетонитрила;

242: 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]-3-метилбензонитрила;

- [illegible]

- [illegible]

ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-д]имидазол-4-она;

304: 6-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-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-метоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-она;

306: 6-(4-хлорфенил)-2-(2-димиламино-6-метоксипириимидин-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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-она;

309: 6-(4-хлорфенил)-5-(5-циклопропил-4-фтор-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-она;

310: 6-(4-хлорфенил)-5-(5-циклопропил-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-метоксипиримидин-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-гидроксиперидин-1-ил)-4-метоксиперидин-5-ил]-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил}бензонитрила;

313: 2-(2-амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она;

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

315: (R)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она;

316: (S)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она;

317: (S)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она;

318: (R)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она;

319: 5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она;

320: 5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-1-((R)-1-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-метоксипиримидин-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-2-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметокси-дб-пиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропиррол[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-она;

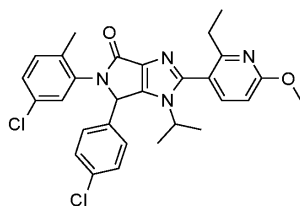
323: (S)-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она;

324: (R)-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она;

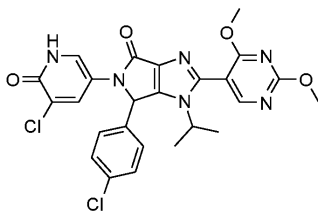
325: (S)-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она;

326: (R)-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она;

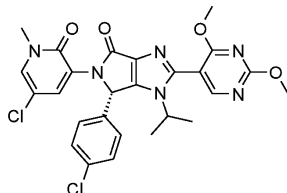
33:



141:

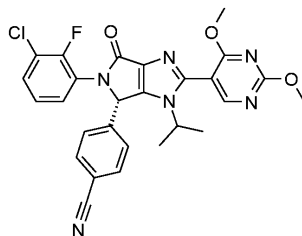


9. Соединение формулы (I) по п.1, которое представляет собой (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



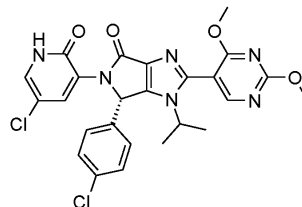
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение формулы (I) по п.1, которое представляет собой 4-[(S)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4-ил]бензонитрил



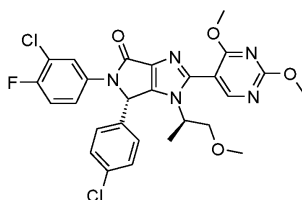
или его фармацевтически приемлемая соль.

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-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он



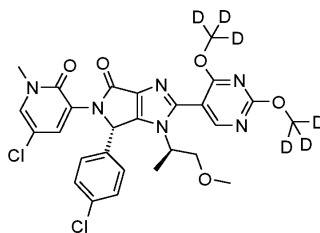
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение формулы (I) по п.1, которое представляет собой (S)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-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-пиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Кристаллическая форма А 4-[5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4-ил]бензонитрила, характеризующая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим четыре или более пика при углах 2-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 .

15. Кристаллическая форма А 4-[(S)-5-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-изопропил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4-ил]бензонитрила, характеризующая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим четыре или более пика при углах 2-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 .

16. Кристаллическая форма А (этанольный сольват) (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-она, характеризующая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим четыре или более пика при углах 2-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 .

17. Кристаллическая форма В (сокристалл янтарной кислоты) (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-она, характеризующая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим четыре или более пика при углах 2-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 .

18. Кристаллическая форма С (гидрат) (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-она, характеризующая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим четыре или более пика при углах 2-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 .

19. Кристаллическая форма А (S)-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-она, характеризующая типом порошковой рентгеновской дифракции, содержащим четыре или более пика при углах 2-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 .

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.

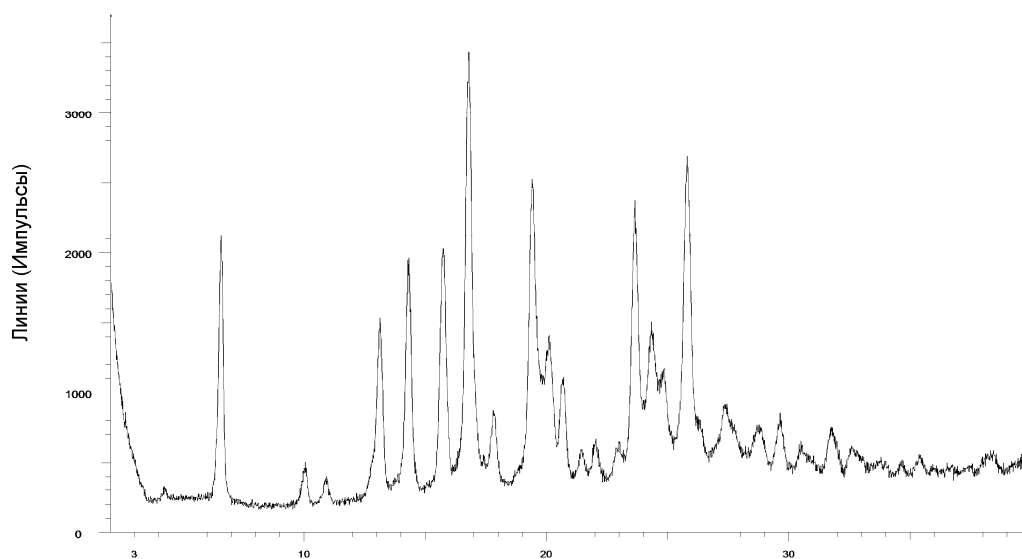
21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-19 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

22. Применение по п.20, где расстройство или заболевание, опосредованное активностью MDM2 и/или MDM4, представляет собой рак.

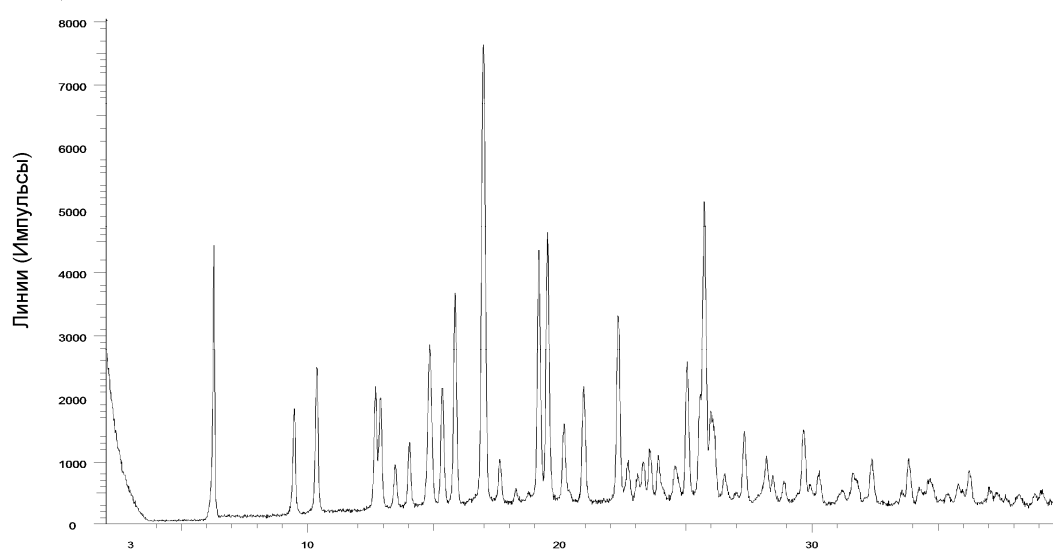
23. Комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-19 с одним или несколькими терапевтически активными средствами, представляющими собой антипролиферативные соединения, для лечения расстройства или заболевания, опосредованного активностью MDM2 и/или MDM4.

24. Применение по п.20, где расстройство или заболевание, опосредованное активностью MDM2 и/или MDM4, представляет собой доброкачественные или злокачественные опухоли, саркому 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, неоплазию эпителиального характера, лейкоз, такой как острый миело-

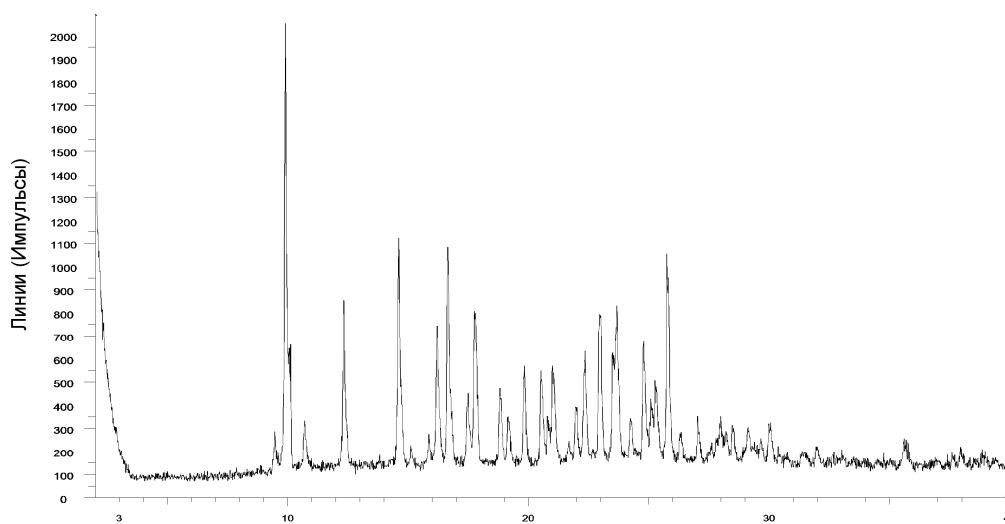
идный лейкоз или В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому, такую как В- или Т-клеточного происхождения, и метастазы в другие органы.



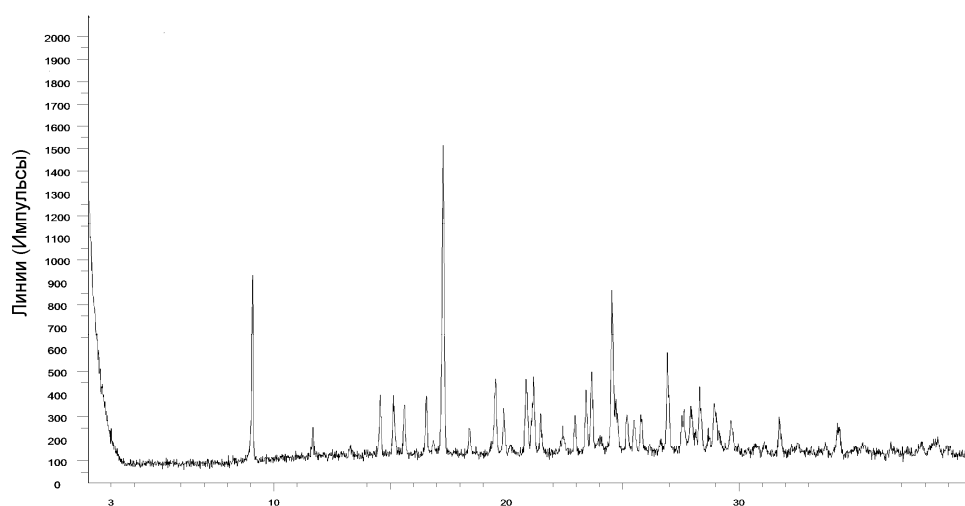
2 Тета - Шкала
Фиг. 1



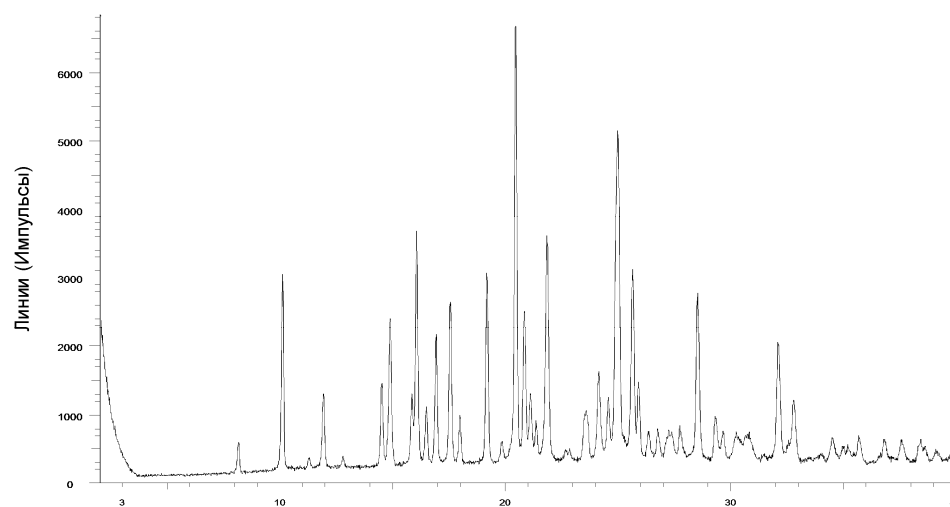
2 Тета - Шкала
Фиг. 2



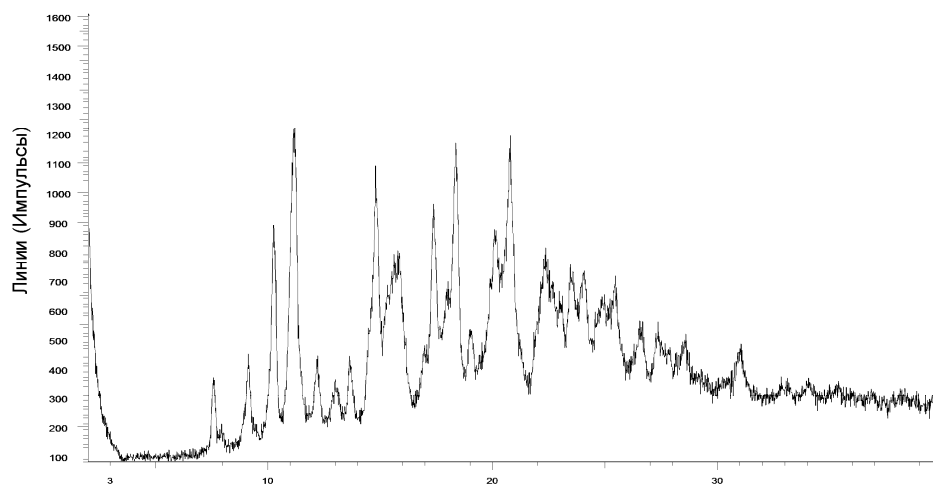
Фиг. 3



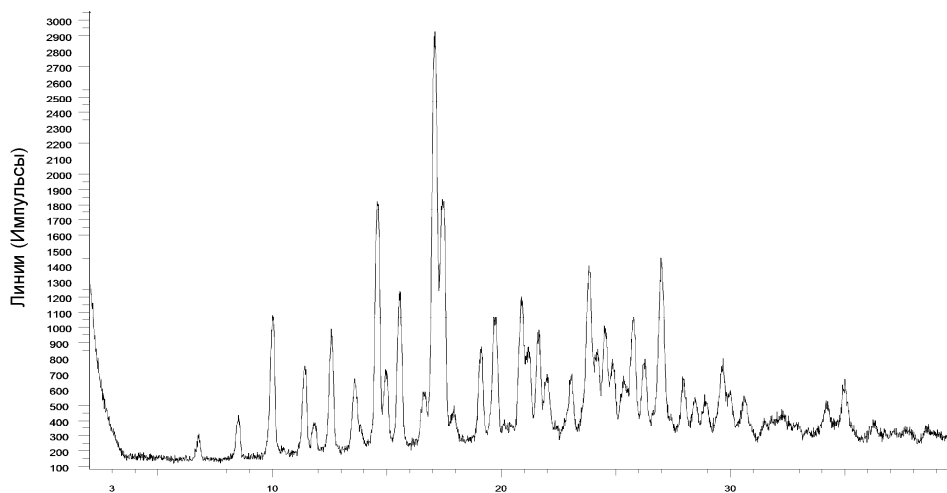
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

