

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 029312

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.03.30

(21) Номер заявки
201592256

(22) Дата подачи заявки
2014.05.26

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

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОПИРРОЛИДИНОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 13169390.5; 13177676.7

(32) 2013.05.27; 2013.07.23

(33) EP

(43) 2016.04.29

(86) PCT/IB2014/061715

(87) WO 2014/191894 2014.12.04

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

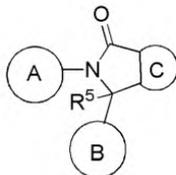
(72) Изобретатель:
Бланк Ютта, Болд Гвидо, Котеста
Симона, Гуаньяно Вито, Рюзгер
Хайнрих, Фаупель Андреа (CH)

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

(56) WO-A1-2013111105
WO-A2-2013033268
WO-A2-2012174487
PANAGIS FILIPPAKOPOULOS ET AL.:
"Benzodiazepines and benzotriazepines as protein
interaction inhibitors targeting bromodomains of
the BET family", BIOORGANIC & MEDICINAL
CHEMISTRY, vol. 20, no. 6, 1 March 2012
(2012-03-01), pages 1878-1886, XP055070757,
ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/j.bmc.2011.10.080
the whole document

CHUN-WA CHUNG ET AL.: "Fragment-
Based Discovery of Bromodomain Inhibitors Part
1: Inhibitor Binding Modes and Implications for
Lead Discovery", JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, vol. 55, no. 2, 26 January 2012
(2012-01-26), pages 576-586, XP055042647, ISSN:
0022-2623, DOI: 10.1021/jm201320w the whole
document

(57) Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, способу получения соединений по изобретению и их терапевтическим применениям. Настоящее изобретение также относится к комбинации фармакологически активных средств и фармацевтической композиции.



(I)

B1

029312

029312 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к производным имидазопирролидинона и их применению в качестве ингибиторов BET для лечения состояний или заболеваний, таких как рак.

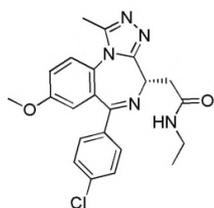
Предпосылки создания изобретения

Белки BET представляют собой белки, кодируемые любым из генов BRD2, BRD3, BRD4 или BRD5. Каждый из таких белков содержит два N-концевых бромодомена. Бромодомены включают консервативный сегмент в ~110 аминокислот, обнаруженный по меньшей мере в 42 различных белках, которые специфически взаимодействуют с ацетилированными лизинами, которые имеются, например, в гистоновых хвостах (Filippakopoulos and Knapp, FEBS Letters, 586 (2012), 2692-2704). Гистоны являются составной частью хроматина, и их ковалентные модификации, включающие ацетилирование лизина, регулируют транскрипцию гена. Поэтому полагают, что бромодомены регулируют транскрипцию путем рекрутинга белков для генов, которые помечены специфическими картинами ацетилирования лизина.

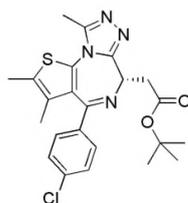
В некоторых публикациях семейство белков BET связывают с заболеваниями, включая рак, болезнь обмена веществ и воспаление. Онкогенные слияния BRD4 или BRD3 и ядерного белка в гене яичка (NUT), вызванные хромосомными транслокациями, лежат в основе агрессивного рака, именуемого медиальной NUT-карциномой ((French et al., J. Clin. Oncol., 22 (2004), 4135-9; French et al., J. Clin. Pathol., 63 (2008), 492-6). Бромодомены BRD3/4 сохраняются в таких слитых белках, и их ингибирование или путем нокдауна, или селективными ингибиторами бромодоменов JQ1 ведет к гибели и/или дифференцировке таких раковых клеток как *in vitro*, так и на животных моделях опухолей (Filippakopoulos et al., Nature, 468 (2010), 1067-73). Показано, что JQ1 и некоторые другие селективные ингибиторы BET связываются с бромодоменами BET и посредством этого предотвращают связывание ацетиллизина, что предотвращает взаимодействие белков BET с хроматином и посредством этого регулируется транскрипция. BRD4 также идентифицирован из скрининга РНКи как мишень при остром миелоидном лейкозе (AML) (Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524-8). Такое открытие подтверждается *in vitro* и *in vivo* с использованием ингибитора BET JQ1 и другого селективного ингибитора BET, именуемого I-BET151, который химически неродственен JQ1 (Dawson et al., Nature, 478 (2011), 529-33). Эти и другие исследования показали, что ингибиторы BET обладают широкой противораковой активностью при острых лейкозах, множественной миеломе и других гематологических злокачественностях. На некоторых моделях рака наблюдали резкую даунрегуляцию онкогенного фактора транскрипции Мус после ингибирования BET (Delmore et al., Cell, 146 (2011), 904-17; Mertz et al., Proc Natl Acad Sci USA, 108 (2011), 16669-74). Недавние исследования наводят на мысль, что терапевтический потенциал ингибиторов BET распространяется на другие виды рака, например, рак легких и головного мозга.

Сообщается, что другой ингибитор BET, именуемый I-BET762, который является близкородственным JQ1 по химической структуре и способу, которым он связывается с бромодоменами BET, модулирует экспрессию ключевых генов воспаления и посредством этого защищает мышинные модели от эндотоксического шока и сепсиса, вызываемого бактериями (Nicodeme et al., Nature, 468 (2010), 1119-23). Такой объем данных используется для поддержания клинической оценки ингибитора BET RVX-208 при клинических испытаниях на пациентах, страдающих от атеросклероза, коронарной болезни, дислипдемии, диабета и других сердечно-сосудистых заболеваний (McNeill, Curr Opin Investig Drugs, 3 (2010), 357-64 and www.clinicaltrials.gov). Показано, что как RVX-208, так и I-BET762 положительно регулируют аполипотеин А-1, который критически вовлекается в снижение уровней холестерина в тканях. Наконец, белки BET связывают с размножением и регуляцией транскрипции некоторых вирусов и поэтому полагают, что ингибиторы BET могут обладать противовирусной активностью (Weidner-Glunde, Frontiers in Bioscience 15 (2010), 537-549).

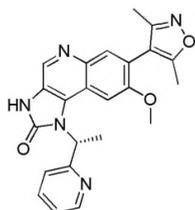
Как итог, ингибиторы бромодоменов BET имеют терапевтический потенциал при некоторых болезнях человека.



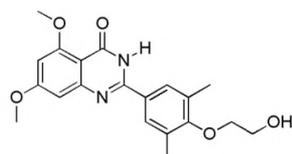
I-BET 762



JQ1



I-BET 151



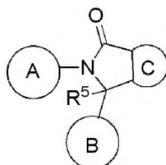
RVX-208

Сущность изобретения

Сохраняется потребность в новых лечениях и терапиях для лечения рака. Изобретение относится к соединениям как ингибиторам BET, их фармацевтически приемлемым солям, их фармацевтическим композициям и их комбинациям. Изобретение также относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности рака, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора BET.

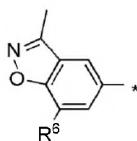
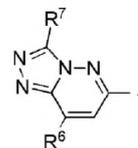
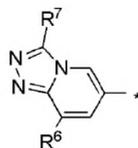
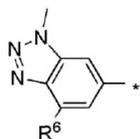
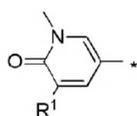
В данном описании описываются различные воплощения изобретения. Соединения по изобретению, представляющие особый интерес, имеют хорошую эффективность в биологических анализах, описанных в данном описании. В другом аспекте они должны иметь благоприятный профиль безопасности. В другом аспекте они должны обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами.

Согласно первому аспекту изобретения воплощение 1 относится к соединению формулы (I) или его соли

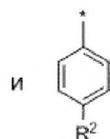
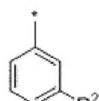
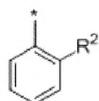


(I),

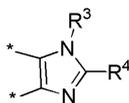
при этом в формуле I
A выбирают из



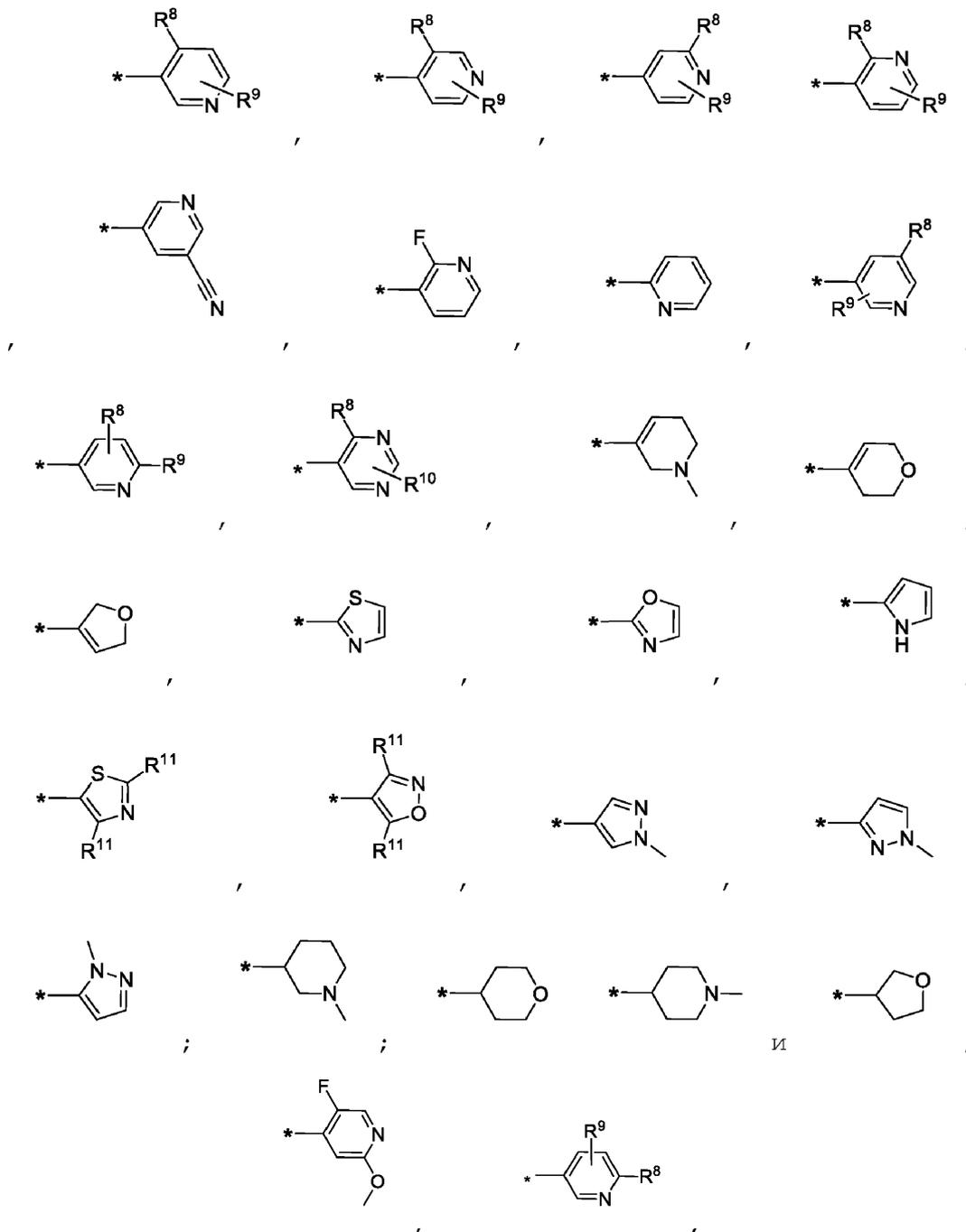
В выбирают из



С выбирают из



R^1 выбирают из H, галогена и метила;
 R^2 выбирают из галогена, циано, метила, $-CF_3$ и $-O((C_1-C_4)$ алкила);
 R^3 выбирают из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, метоксиэтила;
 R^4 выбирают из метила, циклопропила, циклобутила, циклопентила,



где R^8 независимо выбирают из OCH_3 , OH и OCF_3 ;
 R^9 выбирают из H и галогена;
 R^{10} выбирают из H, $O(C_1-C_4)$ алкила и OH ;
 каждый из R^{11} независимо выбирают из H и CH_3 ;
 R^5 представляет собой H;
 R^6 выбирают из метила и метокси;

R⁷ выбирают из метила, -CH₂F и -CHF₂;

и при этом * показывает место присоединения к остальной части молекулы.

В другом воплощении изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения согласно определению формулы (I) или его соли или ее субформулам и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом воплощении изобретение относится к комбинации, в частности фармацевтической комбинации, включающей терапевтически эффективное количество соединения согласно определению формулы (I) или его соли или ее субформулам и одно или несколько терапевтически активных средств.

Подробное описание

Описанное ниже представляет собой ряд воплощений (E) первого аспекта изобретения, где для удобства воплощение I идентично этому.

Если не указано иное, термин "соединения по настоящему изобретению" относится к соединениям формулы (I) и ее субформулам и их солям, а также стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам и соединениям, меченым изотопами (включая замещения дейтерием), а также образованным от природы группам.

Используемый в данном описании термин "C₁₋₆ алкил" относится к полностью насыщенным разветвленной или линейной углеводородной группе с 1-6 атомами углерода. Характерные примеры C₁₋₆ алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, неопентил (или 2,2-диметилпропил). Используемый в данном описании термин "C₁₋₄ алкил" относится к полностью насыщенным разветвленной или линейной углеводородной группе с 1-4 атомами углерода. Характерные примеры C₁₋₄ алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил.

Используемый в данном описании термин "галоген-C₁₋₄ алкил" относится к C₁₋₄ алкильной группе, в которой по меньшей мере один из атомов водорода заменен атомом галогена. Галоген-C₁₋₄-алкильная группа может представлять собой моногалоген-C₁₋₄-алкил, дигалоген-C₁₋₄-алкил или полигалоген-C₁₋₄-алкил, включая пергалоген-C₁₋₄-алкил. Моногалоген-C₁₋₄-алкил может иметь один атом иода, брома, хлора или фтора в алкильной группе. Дигалоген-C₁₋₄-алкильные и полигалоген-C₁₋₄-алкильные группы могут иметь два или больше одинаковых атомов галогена или комбинацию различных галогенов в алкиле. Типично полигалоген-C₁₋₄-алкильная группа содержит до 8 галогенов или 6, или 4, или 3, или 2 галогенов. Неограничительные примеры галоген-C₁₋₄-алкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорхлорметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергалоген-C₁₋₄-алкильная группа обозначает C₁₋₄-алкильную группу, в которой все атомы водорода заменены на атомы галогена.

Используемый в данном описании термин "C₃₋₆-циклоалкил" относится к насыщенным или ненасыщенным моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам с 3-6 атомами углерода. Примеры C₃₋₆-циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил.

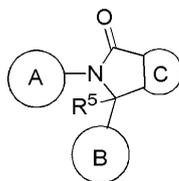
Используемый в данном описании термин "гетероциклический цикл", "гетероцикл" или "гетероцикло" относится к насыщенному или ненасыщенному неароматическому циклу или циклической системе, которые представляют собой 5-6-членные моноциклические циклы, содержащие 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N. Гетероциклическая группа может присоединяться по гетероатому или атому углерода. Примеры гетероциклических групп включают тетрагидрофуран (ТГФ), дигидрофуран, 1,4-диоксан, морфолин, 1,4-дитиан, пиперазин, пиперидин, 1,3-диоксолан, имидазолидин, имидазолин, пирролин, пирролидин, тетрагидропиран, дигидропиран, оксатиолан, дитиолан, 1,3-диоксан, 1,3-дитиан, оксатиан и тиоморфолин.

Используемый в данном описании термин "гетероарил" относится к 5- или 6-членному моноциклическому ароматическому циклу, содержащему 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N. Типичные гетероарильные группы включают 2- или 3-тиенил, 2- или 3-фурил, 2- или 3-пирролил, 2-, 4- или 5-имидазолил, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 3- или 5-1,2,4-триазолил, 4- или 5-1,2,3-триазолил, тетразолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридазинил, 3-, 4- или 5-пиразинил, 2-пиразинил и 2-, 4- или 5-пиримидинил.

В данном описании описываются различные воплощения изобретения. Следует иметь в виду, что особенности, описанные в каждом воплощении, могут быть объединены с другими описанными особенностями и предоставлять другие воплощения настоящего изобретения.

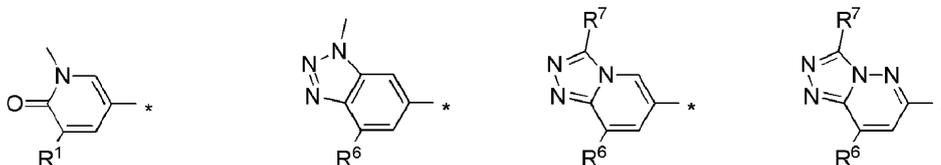
Вследствие этого изобретение относится к соединению формулы (I), описанному выше как воплощение I.

Воплощение 1.1. Соединение формулы (I) или его соль

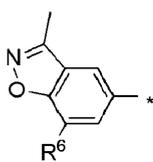


(I),

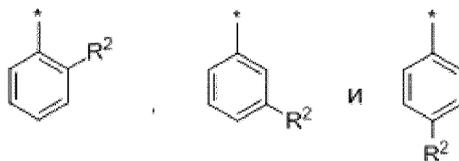
при этом в формуле I
A выбирают из



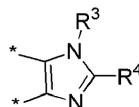
и



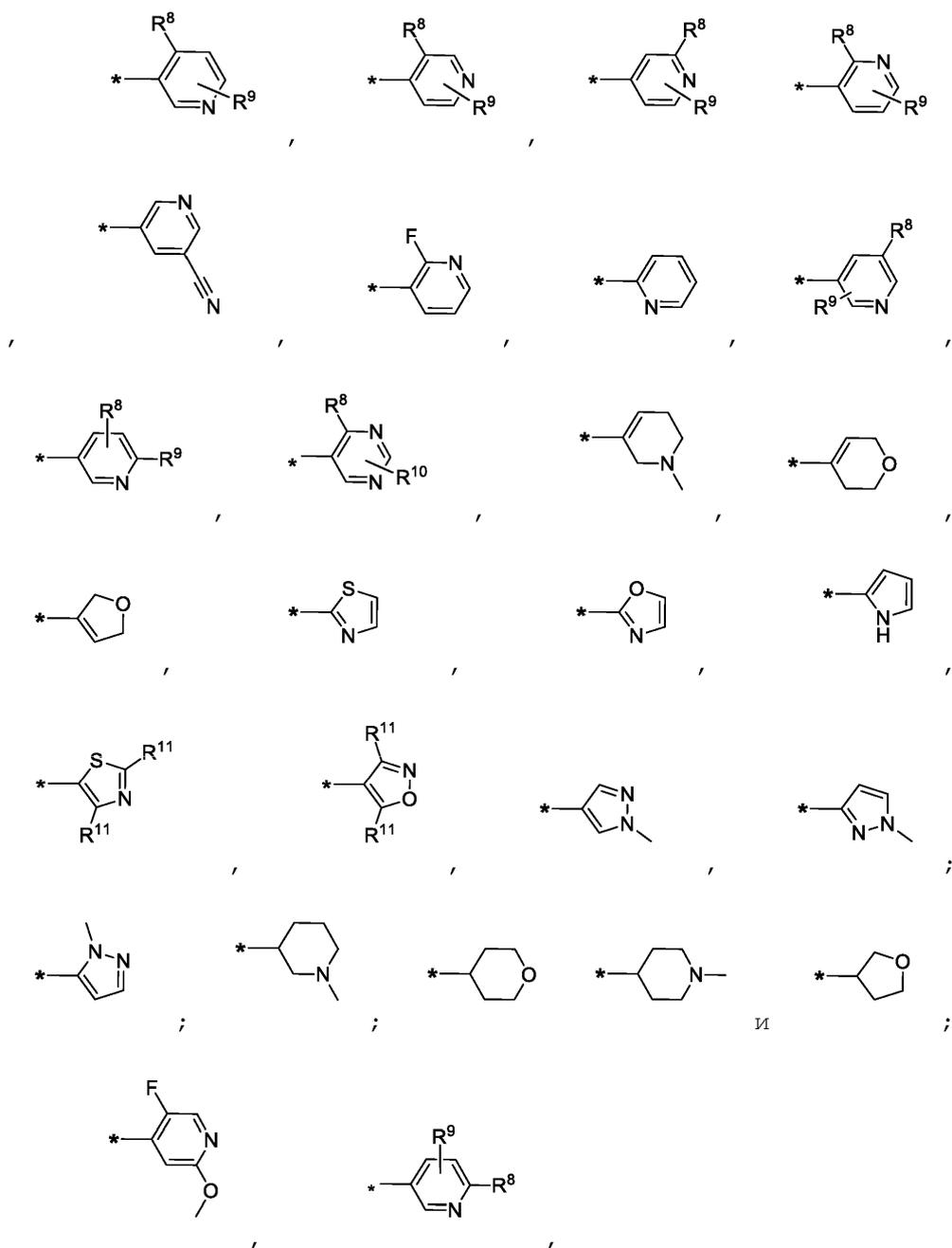
B выбирают из



C выбирают из



R^1 выбирают из H, галогена и метила;
 R^2 выбирают из галогена, циано, метила, $-CF_3$ и $-O((C_1-C_4)$ алкила);
 R^3 выбирают из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, циклопентила и метоксиэтила;
 R^4 выбирают из метила, циклопропила, циклобутила, циклопентила,



где R^8 независимо выбирают из OCH_3 , OH и OCF_3 ;

R^9 выбирают из H и галогена;

R^{10} выбирают из H , $O(C_1-C_4)$ алкила и OH ;

каждый из R^{11} независимо выбирают из H и CH_3 ;

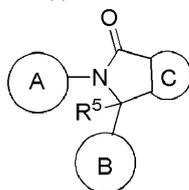
R^5 представляет собой H ;

R^6 выбирают из метила и метокси;

R^7 выбирают из метила, $-CH_2F$ и $-CHF_2$;

и при этом * показывает место присоединения к остальной части молекулы.

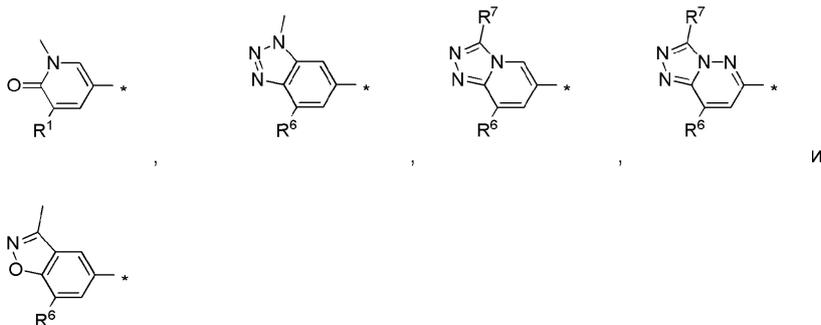
Воплощение 1.2. Соединение формулы (I) или его соль



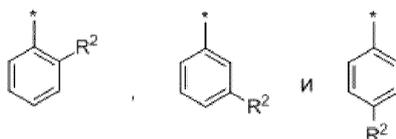
(I),

при этом в формуле I

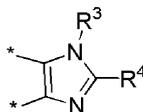
А выбирают из



В выбирают из



С выбирают из

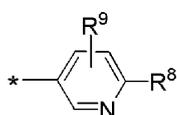
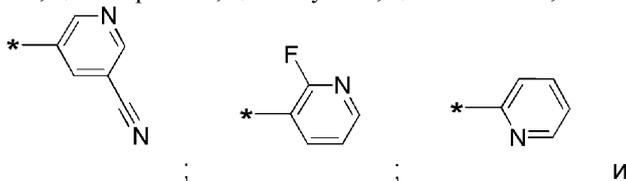


R¹ выбирают из H, галогена и метила;

R² выбирают из галогена, циано, метила, -CF₃ и -O((C₁-C₄) алкила);

R³ выбирают из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, циклопентила и метоксиэтила;

R⁴ выбирают из метила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, алкиламина;

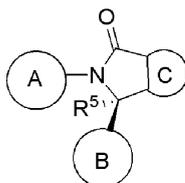


при этом R⁸ выбирают из OCH₃, OH и OCF₃;

R⁹ представляет собой галоген;

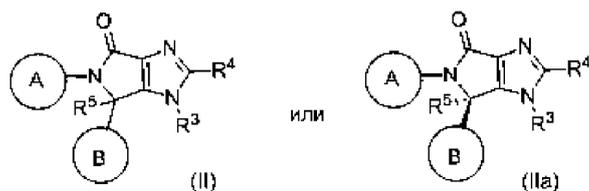
и при этом * показывает место присоединения к остальной части молекулы.

Воплощение 2. Соединение формулы (I) или его соль согласно воплощению 1, 1.1 или 1.2, имеющее формулу (Ia)

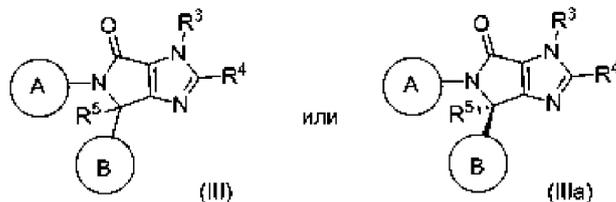


(Ia).

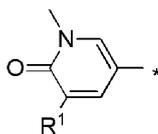
Воплощение 3. Соединение формулы (I) или его соль согласно воплощению 1, 1.1 или 1.2, имеющее формулу (II) или (IIa)



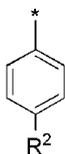
Воплощение 4. Соединение формулы (I) или его соль согласно воплощению 1, 1.1, 1.2 или 2, имеющее формулу (III) или (IIIa)



Воплощение 5. Соединение формулы (I) или его соль согласно любому предшествующему воплощению, при этом когда А представляет собой



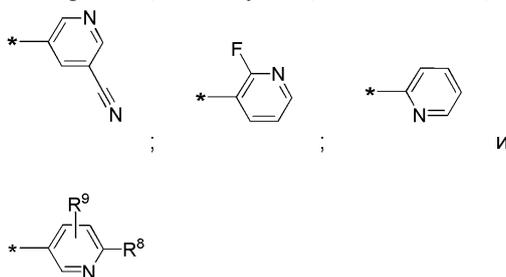
В представляет собой



R^2 выбирают из хлора, фтора, трифторметила, метила и циано;

R^3 представляет собой изопропил, изобутил, циклопропил, циклобутил или циклопентил; тогда

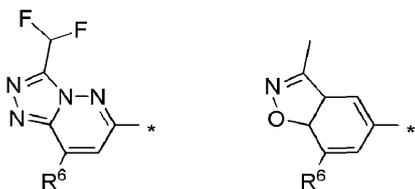
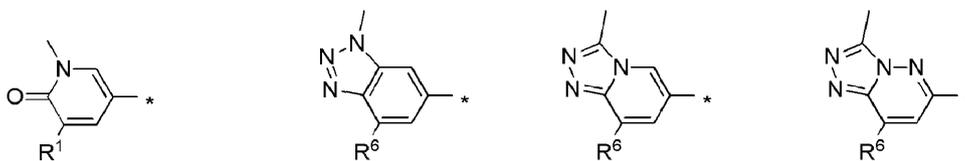
R^4 выбирают из метила, циклопропила, циклобутила, циклопентила,



при этом R^8 выбирают из OCH_3 , OH и OCF_3 ; и

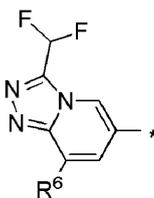
R^9 представляет собой галоген.

Воплощение 6. Соединение формулы (I) или его соль согласно любому предшествующему воплощению, при этом А выбирают из

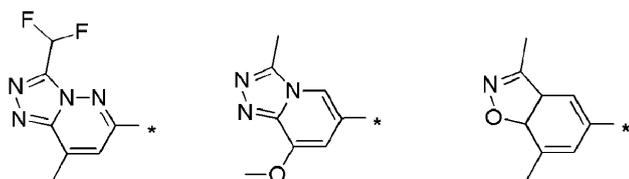
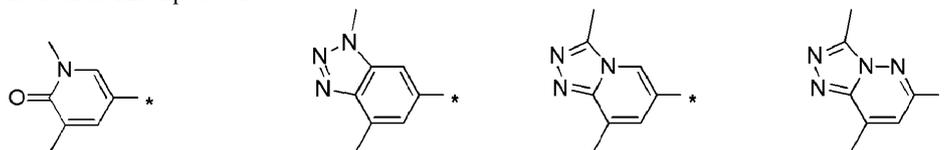


и ;

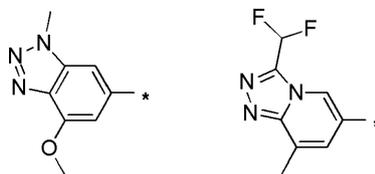
или А выбирают из



Воплощение 7. Соединение формулы (I) или его соль согласно любому предшествующему воплощению, при этом А выбирают из

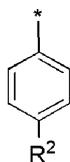


или А выбирают из



и

Воплощение 8. Соединение формулы (I) или его соль согласно любому предшествующему воплощению, при этом В представляет собой

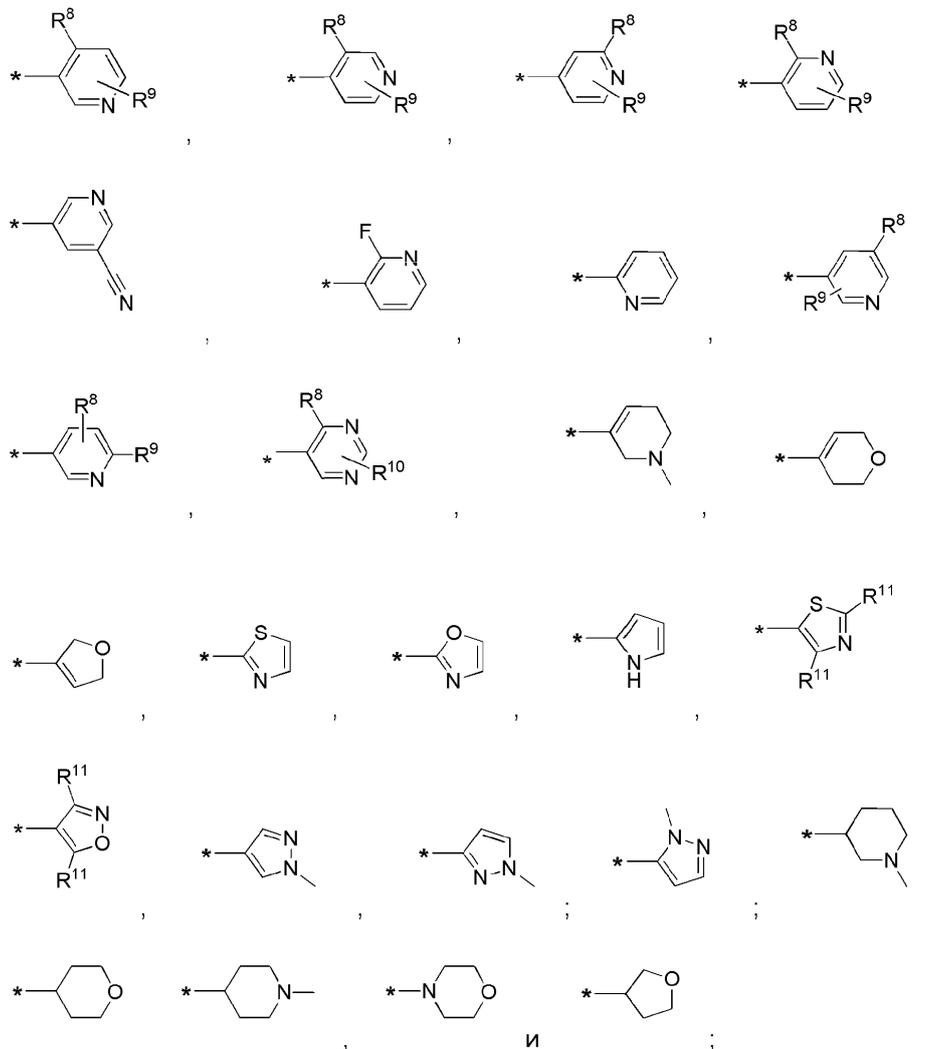


Воплощение 9. Соединение формулы (I) или его соль согласно любому предшествующему воплощению, при этом R² выбирают из хлора, фтора, брома, циано и -CF₃.

Воплощение 10. Соединение формулы (I) или его соль согласно любому предшествующему воплощению, при этом R² представляет собой хлор.

Воплощение 11. Соединение формулы (I) или его соль согласно любому предшествующему воплощению, при этом R^3 выбирают из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила и трет-бутила.

Воплощение 12. Соединение формулы (I) или его соль согласно любому предшествующему воплощению, при этом R^4 выбирают из



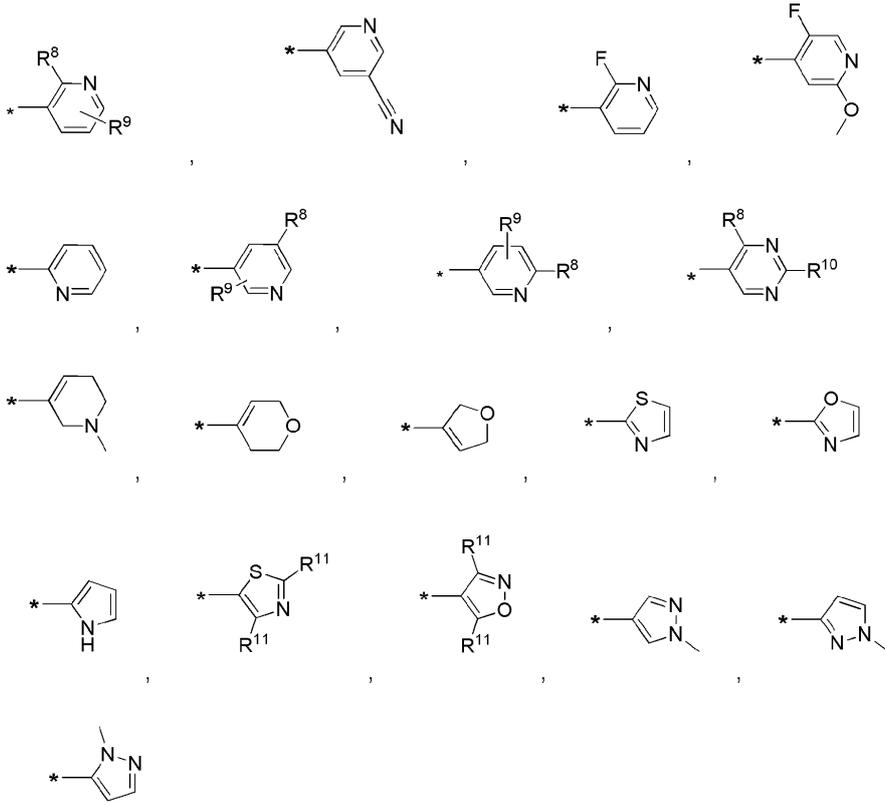
при этом R^8 независимо выбирают из OCH_3 , OH и OCF_3 ;

R^9 выбирают из H и галогена;

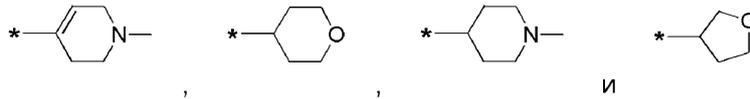
R^{10} выбирают из H, $O((C_1-C_4)$ алкила) и OH ;

каждый R^{11} независимо выбирают из H и CH_3 .

Воплощение 13. Соединение формулы (I) или его соль согласно любому предшествующему воплощению, при этом R^4 выбирают из метила, циклопропила, циклобутила, циклопентила,

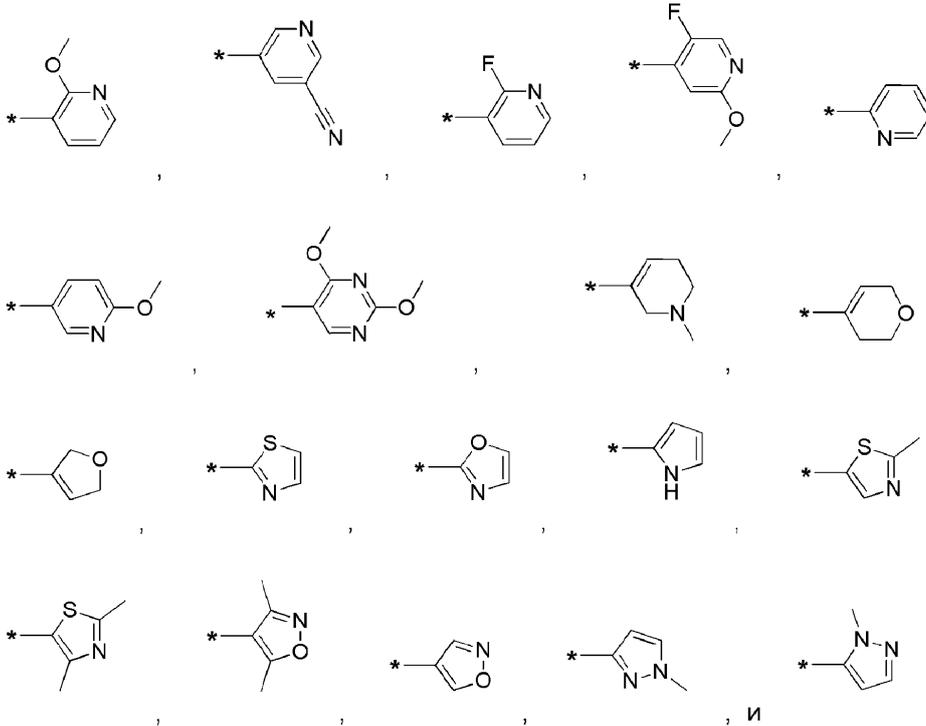


И

или R⁴ выбирают из

И

Воплощение 14. Соединение формулы (I) или его соль согласно любому предшествующему воплощению, при этом R⁴ выбирают из метила, циклопропила, цикlopентила,



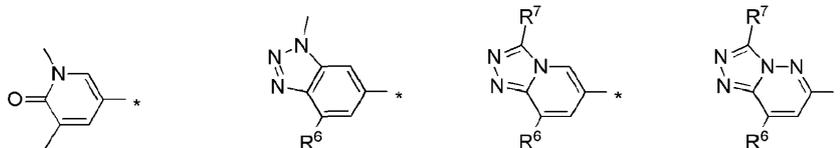
И

или R⁴ выбирают из



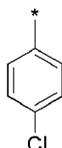
И

Воплощение 15. Соединение формулы (I) или его соль согласно воплощению 1, при этом А выбирают из

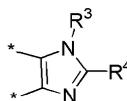


И

В представляет собой



С выбирают из



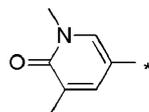
R³ выбирают из H, изопропила;

R⁴ выбирают из метила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, пиридина, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, циано, -ОН, -(С₁-С₄)алкила, галоген(С₁-С₄)алкила, -О(галоген(С₁-С₄)алкила) и -(С₁-С₄)алкокси; 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического цикла, содержащего 1 атом кислорода, или 1 атом азота, или 1 атом азота и 1 атом кислорода и необязательно замещенного одним -(С₁-С₆)алкильным заместителем, или необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 метильными группами;

R⁶ выбирают из метила и метокси;

R⁷ выбирают из метила, -СН₂F, -СНF₃;

при условии, что когда А представляет собой



R³ представляет собой изопропил, тогда R⁴ выбирают из метила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического цикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из атомов кислорода, серы и азота, и необязательно замещенного (С₁-С₄)алкилом; или 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического цикла, содержащего 1 атом кислорода или 1 атом азота и необязательно замещенного одним (С₁-С₄) алкильным заместителем или необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 метильными группами;

и при этом * показывает место присоединения к остальной части молекулы.

Воплощение 16. Соединение формулы (I) или его соль согласно любому из воплощений 1-3 или 15, при этом соединение присутствует в виде рацемата 2 энантиомерных форм (Ia) и (Ib), раскрытых в данном описании.

Воплощение 17. Соединение формулы (I) или его соль согласно воплощению 1, которое выбирают из группы, включающей

пример 1: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он;

пример 2: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он;

пример 3: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он;

пример 4: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он;

пример 5: (R)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он;

пример 158: (R)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он;

пример 164: (R)-6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он;

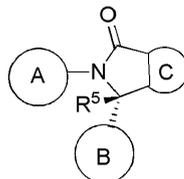
пример 165: (R)-6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он;

пример 168: 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он;

пример 169: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он и

пример 172: (6R)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он.

Настоящее раскрытие включает соединения, стереохимически показанные формулой (Ib)



(Ib).

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут присутствовать в форме одного из возможных изомеров или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметричных атомов углерода. Настоящее изобретение предназначено для включения всех таких возможных изомеров, включая рацемические смеси, смеси диастереомеров и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры можно получить с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или расщеплением с использованием известных методов. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может представлять E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также предполагается, что включены все таутомерные формы.

Используемые в данном описании термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения по изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений данного изобретения, которые типично не являются биологически или иначе нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать соли кислот и/или оснований в силу присутствия амино- и/или карбоксильных групп или групп, подобных таким группам.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут образовываться с неорганическими кислотами и органическими кислотами.

Неорганические кислоты, с которыми можно получить соли, включают, например, хлороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, с которыми можно получить 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.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме соли ацетата, аскорбата, адипата, аспартата, бензоата, безилата, бромида/гидробромида, бикарбоната/карбоната, бисульфата/сульфата, камфорсульфоната, капрата, хлорида/гидрохлорида, хлортеофиллоната, цитрата, этандисульфоната, фумарата, глицерата, глюконата, глюкуроната, глутамата, глутарата, гликолята, гиппурата, гидроиодида/иодида, изэтионата, лактата, лактобионата, лаурилсульфата, малата, малеата, малоната, манделата, мезилата, метилсульфата, муката, нафтоата, напсилата, никотината, нитрата, октадеканата, олеата, оксалата, пальмитата, памоата, фосфата/гидрофосфата/дигидрофосфата, полигалактуроната, пропионата, себацата, стеарата, сукцината, сульфосалицилата, сульфата, тартрата, тозилата, трифената, трифторацетата или ксинофоата.

Также предполагается, что любая формула, приведенная в данном описании, представляет немеченные формы соединений, а также формы, меченные изотопами. Соединения, меченные изотопами, имеют структуры, отображенные формулами, приведенными в данном описании, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P ,

^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно. Изобретение включает различные меченные изотопами соединения, определенные в данном описании, например соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие меченные изотопами соединения применимы в исследованиях метаболизма (с ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например, с ^2H или ^3H), детекции или методах визуализации изображений, таких как позитронная эмиссионная томография (PET) или одиночных фотонов эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиационном лечении больных. В частности, ^{18}F или меченое соединение могут быть особенно желательными для исследований PET или SPECT. Меченные изотопами соединения формулы (I), как правило, можно получить обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными методом, описанным в прилагаемых примерах и способах получения, с использованием соответствующих меченных изотопами реагентов вместо немеченных реагентов, используемых ранее.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е. ^2H или D), может предоставить некоторые терапевтические преимущества, проистекающие из большей метаболической устойчивости, например повышенное время полувыведения *in vivo*, или пониженные требования по дозировке, или улучшенный терапевтический индекс. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель в соединении формулы (I). Концентрацию такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, можно определить с помощью фактора изотопного обогащения. Термин "фактор изотопного обогащения", используемый в данном описании, обозначает соотношение между относительным изотопным составом и распространенностью определенного изотопа в природе. Если заместителем в соединении по данному изобретению указан дейтерий, такое соединение имеет фактор изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (52,5% включение дейтерия на каждый указанный атом дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включение дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включение дейтерия), по меньшей мере 5000 (76% включение дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включение дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включение дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включение дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включение дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включение дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включение дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты согласно изобретению включают сольваты, в которых растворитель кристаллизации может представлять собой изотопно замещенный растворитель, например D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Соединения по изобретению, т.е. соединения формулы (I), которые содержат группы, способные действовать как доноры и/или акцепторы для водородных связей, могут быть способны совместно образовывать кристаллы с подходящими образователями совместных кристаллов. Такие совместные кристаллы можно получить из соединений формулы (I) известными процедурами совместного образования кристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или контактирование в растворе соединений формулы (I) с образователем совместных кристаллов в условиях кристаллизации и выделения образованных таким образом совместных кристаллов. Подходящие образователи совместных кристаллов включают образователи, описанные в WO 2004/078163. Следовательно, изобретение также относится к совместным кристаллам, включающим соединение формулы (I).

Используемый в данном описании термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покровные материалы, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), средства, регулирующие изотоничность, замедляющие поглощение средства, соли, консерванты, лекарственные стабилизаторы, связующие вещества, эксципиенты, дезинтеграторы, смазывающие вещества, подслащивающие вещества, корригенты, красители и т.п. и их комбинации, известные специалистам в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За исключением случая, когда обычный носитель несовместим с активным ингредиентом, его применение в терапевтических или фармацевтических композициях рассматривается.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологическую или медицинскую реакцию субъекта, например уменьшение или ингибирование активности фермента или белка, или уменьшение интенсивности симптомов, облегчение состояний, замедление или задержку развития заболевания или предупреждение заболевания, и т.д. В одном неограниченном воплощении термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое, когда введено субъекту, эффективно для (1), по меньшей мере частичного, облегчения, ингибирования, предупреждения и/или уменьшения симптомов состояния или расстройства или заболевания, (i) опосредуемого белками ВЕТ, или (ii) ассоциированного с активностью белков ВЕТ, или (iii) характеризуемого активностью (нормальной или аномальной) белков ВЕТ; или (2) уменьшения или ингибирования активности белков ВЕТ; или (3) уменьшения или ингибирования экспрессии ВЕТ. В другом неограниченном воплощении термин "терапевтически эффективное количество" относится к ко-

личеству соединения по настоящему изобретению, которое, когда введено в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду, эффективно для, по меньшей мере частичного, уменьшения или ингибирования активности белков BET, или, по меньшей мере частичного, уменьшения или ингибирования экспрессии белков BET.

"Белок BET" представляет собой белок, кодированный любым из генов BRD2, BRD3, BRD4 или BRDT. Если не указано иное, белки BET или белок BET используются в данном описании в форме единственного или множественного числа взаимозаменяемо, и использование любой формы не является ограничивающим. Если не указано иное, термин "белки BET" включает все такие кодированные белки или их любую комбинацию.

Используемый в данном описании термин "субъект" относится к животному. Типично животное является млекопитающим. Термин "субъект" также относится, например, к приматам (например, людям, мужчине или женщине), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т.п. В некоторых воплощениях субъектом является примат. В еще других воплощениях субъектом является человек.

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

Используемый в данном описании термин "лечить", "лечащий от" или "лечение" любого заболевания или расстройства относится, в одном воплощении, к уменьшению интенсивности заболевания или расстройства (т.е. замедлению, или остановке, или ослаблению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом воплощении "лечить", "лечащий от" или "лечение" относится к облегчению или уменьшению интенсивности по меньшей мере одного из физических параметров, включающих параметры, которые могут не различаться пациентом. В еще одном воплощении "лечить", "лечащий от" или "лечение" относится к модуляции заболевания или расстройства физически (например, стабилизации неразличимого симптома), или физиологически (например, стабилизации физического параметра), или тем и другим образом. В еще одном воплощении "лечить", "лечащий от" или "лечение" относится к предупреждению или отсрочке начала или развития или прогрессирования заболевания или расстройства.

Как используется в данном описании, субъект "нуждается" в лечении, если такой субъект от такого лечения может получить пользу в биологическом, медицинском отношении или в качестве жизни.

Используемые в данном описании термины в единственном и множественном числе в контексте настоящего изобретения (в особенности, в контексте формулы изобретения) должны рассматриваться как перекрывающиеся как форму единственного, так и множественного числа, если в данном случае четко не указано иное или нет противоречия с контекстом.

Все методы, описанные в данном описании, можно выполнять в любом подходящем порядке, если в данном случае не указано иное или иначе явно противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или языковых примеров (например, "такой как"), приведенных в данном описании, предполагается только для лучшего разъяснения изобретения и не ставит ограничения объема изобретения иного, чем в формуле изобретения.

Любой асимметричный атом (например, углерода или подобного) соединения(й) по настоящему изобретению может присутствовать в рацемической или энантиомерно обогащенной, например, (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В некоторых воплощениях каждый асимметричный атом имеет 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% энантиомерный избыток или по меньшей мере 99% энантиомерный избыток (R)- или (S)-конфигурации. Заместители у атомов с ненасыщенной двойной связью могут, если возможно, присутствовать в цис- (Z)- или транс- (E)-форме.

Соответственно, как используется в данном описании, соединение по настоящему изобретению может находиться 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 смеси изомеров можно разделить на основании физико-химических различий составляющих частей на чистые или, по существу, чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, хроматографией и/или фракционной кристаллизацией.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных продуктов можно расщепить на оптические антиподы известными методами, например путем разделения их диастереомерных солей, полученных с оптически активной кислотой или основанием и высвобождения оптически активного кислотного или щелочного соединения. В частности, таким образом можно использовать основную группу для расщепления соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О,О'-п-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоново́й кислотой. Рацемические

продукты также можно расщепить хиральной хроматографией, например высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), с использованием хирального адсорбента.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, включая их соли, также можно получить в форме их гидратов или с включением других растворителей, используемых для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по природе или искусственно образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); поэтому предполагается, что изобретение включает как сольватированные, так 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 являются молекулами, обычно используемыми в области фармации, которые известны как безвредные для реципиента, например вода, этанол и т.п. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекулой растворителя является вода.

Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, гидраты и сольваты, могут по природе или искусственно образовывать полиморфы.

Композиции.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В другом воплощении композиция включает по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких как описанные в данном описании. Для целей настоящего изобретения, если не указано иное, сольваты и гидраты обычно рассматриваются в композициях. Предпочтительно фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Фармацевтическую композицию можно получить для определенных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение и т.д. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получить в твердой форме (включая, но не ограничиваясь указанным, капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая, но не ограничиваясь указанным, растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции можно подвергнуть обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать обычные инертные разбавители, смазывающие вещества или буферизирующие вещества, а также адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы и буферы и т.д. Типично фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, включающие активный ингредиент вместе с одним или несколькими

а) разбавителями, например лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;

б) смазывающими веществами, например диоксидом кремния, тальком, стеринаовой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; в случае таблеток также с

с) связующими веществами, например алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, натрийкарбоксиметилцеллюлозой и/или поливинилпирролидоном; если желателен, с

д) дезинтеграторами, например крахмалами, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью, или шипучими смесями; и

е) абсорбентами, красителями, корригентами и подслащивающими веществами.

На таблетки может быть нанесено или пленочное покрытие, или энтеросолюбильное покрытие согласно методам, известным в технике.

Подходящие композиции для перорального введения включают эффективное количество соединения по изобретению в форме таблеток, лепешек, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул или сиропа или эликсира. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают согласно любому методу, известному в технике для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подслащивающих веществ, корригентов, красителей и консервантов, для того, чтобы обеспечить фармацевтически изящные и приятные препараты. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые подходят для изготовления таблеток. Такими эксципиентами являются, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и способствующие рассыпанию вещества, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие вещества, например крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие вещества, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки не имеют покрытия или на них наносят покрытие известными методами для замедления рассыпания и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и обеспечения посредством этого пролонгированного действия в течение длительного периода. Например, может быть использован материал для задержки по времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Препараты для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мяг-

ких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например арахисовым маслом, медицинским парафиновым маслом или оливковым маслом.

Некоторые композиции для инъекции представляют собой водные изотоничные растворы или суспензии, а суппозитории преимущественно получают из жировых эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или содержат адьюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества или эмульгаторы, ускорители растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически ценные вещества. Указанные композиции получают согласно обычным методам смешивания, грануляции или нанесения покрытия, соответственно, и содержат примерно 0,1-75% или содержат примерно 1-50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального применения включают эффективное количество соединения по изобретению с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители, способствующие прохождению через кожу реципиента. Например, трансдермальные устройства имеют форму бандажа, включающего каркасный элемент, резервуар, содержащий соединение необязательно с носителями, необязательно барьер, регулирующий скорость доставки соединений в кожу реципиента с регулируемой и предварительно установленной скоростью в течение протяженного периода времени, и средства для безопасной связи с кожей.

Подходящие композиции для местного введения, например, на кожу и в глаза включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые препараты, например, для доставки с помощью аэрозоля или подобным образом. Такие системы местной доставки будут подходящими, в частности, для применения на коже, например для лечения рака кожи, например для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, спреях и т.п. Таким образом, они особенно подходят для применения в местных, включая косметические, препаратах, хорошо известных в технике. Так, они могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, вещества, усиливающие тонус, буферы и консерванты.

В данном описании местное нанесение также может относиться к ингаляции или к интраназальному нанесению. Такие препараты можно обычно доставлять в форме сухого порошка (или одного соединения или смеси, например сухой смеси с лактозой или частиц компонентов смешанных, например, с фосфолипидами) из ингалятора для сухого порошка или аэрозольной форме из емкости под давлением, с насосом, как спрей, из пульверизатора или небулайзера, без или с применением подходящего пропеллента.

Соединения формулы I в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли обнаруживают различные фармакологические свойства, например свойства модуляции белков ВЕТ, например, как показано в испытаниях, приведенных в последующих разделах, и поэтому показаны для терапии или для применения как химикатов для исследования, например, как вспомогательные соединения.

С учетом их активности как ингибиторов ВЕТ, соединения формулы (I) в свободной форме или форме фармацевтически приемлемой соли применимы при лечении состояний, которые опосредованы активностью белков ВЕТ, таких как рак, и/или которые чувствительны (обозначая в особенности терапевтически благоприятный путь) к ингибированию белка ВЕТ, наиглавнейшим образом заболевания или расстройства, упомянутого в данном описании ниже.

Полагают, что соединения по изобретению применимы при лечении заболеваний или расстройств, таких как рак. В частности, опухолевые заболевания включают доброкачественные или злокачественные опухоли, саркому мягких тканей или такую саркому, как липосаркома, рабдомиосаркому или костный рак, например остеосаркому, карциному, такую как рак головного мозга, почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких (включая мелкоклеточный рак легких), влагалища или щитовидной железы, глиобластома, глиому, мезотелиому, нейроэндокринную опухоль, такую как нейробластома, множественную миелому, гастроинтестинальный рак, в особенности, карциному толстой кишки или колоректальную аденому, опухоль головы и шеи, меланому, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, неоплазию эпителиального характера, неоплазию, берущую начало в крови или костном мозге, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (AML) или острый лимфобластный лейкоз (ALL), или В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому, такую как В- или Т-клеточного происхождения, такую как диффузная крупно-В-клеточная лимфома (DLBCL), медиальную NUT-карциному или любую другую неоплазию с хромосомными перестройками генов ВЕТ и метастазами в другие органы. В частности, полагают, что соединения по изобретению применимы при раке, выбранном из неоплазии, берущей начало в крови или костном мозге; лейкозе, такого как острый миелоидный лейкоз (AML) или острый лимфобластный лейкоз (ALL) или В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз; лимфомы, такой как В- или Т-клеточного происхождения, такой как диффузная крупно-В-клеточная лимфома (DLBCL); медиальной NUT-карциномы или любой другой неоплазии с хромосомными перестройками генов ВЕТ, нейроэндокринной опухоли, такой как нейробластома; множественной миеломы; рака легких (включая мелкоклеточный рак легких); и рака толстой кишки.

Соединения по изобретению также можно применять при лечении атеросклероза, коронарной болезни, дислипидемии, диабете и других сердечно-сосудистых заболеваниях и/или как противовирусные

средства.

Таким образом, в другом воплощении настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его соли в терапии. В другом воплощении терапию выбирают для заболевания, которое можно лечить путем ингибирования белков ВЕТ. В другом воплощении заболевание представляет собой онкозаболевание, выбранное из приведенного выше перечня.

Таким образом, в другом воплощении настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли для применения в терапии. В другом воплощении терапию выбирают для заболевания, которое можно лечить путем ингибирования белка ВЕТ. В другом воплощении заболевание представляет собой онкозаболевание, выбранное из приведенного выше перечня.

В другом воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, которое лечат путем ингибирования белка ВЕТ, включающему введение терапевтически приемлемого количества соединения формулы (I) или его соли. В другом воплощении заболевание представляет собой онкозаболевание, выбранное из приведенного выше перечня.

Таким образом, в другом воплощении настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его соли для изготовления лекарственного средства. В другом воплощении лекарственное средство является средством для лечения заболевания, которое можно лечить путем ингибирования белка ВЕТ. В другом воплощении заболевание представляет собой онкозаболевание, выбранное из приведенного выше перечня.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может находиться в стандартной дозировке с примерно 1-1000 мг активного(ых) ингредиента(ов) для субъекта примерно в 50-70 кг, или с 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 субъекта, массы тела, возраста и состояния индивидуума, расстройства или заболевания, от которого лечат, или его тяжести. Рядовой врач, практикующий врач или ветеринар может легко определить эффективное количество каждого активного ингредиента, необходимое для предупреждения, лечения или ингибирования развития расстройства или заболевания.

Вышеуказанные особенности дозировки можно показать в испытаниях *in vitro* или *in vivo* с использованием преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, обезьян, или отдельных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в форме растворов, например водных растворов, и *in vivo* энтерально, парентерально, преимущественно, внутривенно, например, в виде суспензии или в водном растворе. Дозировка может колебаться в молярных концентрациях от 10^{-3} до 10^{-9} . Терапевтически эффективное количество *in vivo* может колебаться в зависимости от пути введения в промежутке примерно 0,1-500 мг/кг или в промежутке примерно 1-100 мг/кг.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить одновременно, до или после одного или нескольких других терапевтических средств. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно таким же или другим путем введения или вместе в той же фармацевтической композиции, что и другие средства. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитела, фрагменты антител или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или усиливают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по изобретению.

Комбинации.

В одном воплощении изобретение относится к продукту, включающему соединение формулы (I) и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. В одном воплощении терапия является лечением заболевания или состояния, опосредуемого белком ВЕТ. Продукты, предоставляемые в виде комбинированного препарата, включают композицию соединения формулы (I) и другого(их) терапевтического(их) средства(средств) вместе в одной и той же фармацевтической композиции или соединении формулы (I) и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) в отдельной форме, например, в форме набора.

В одном воплощении изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а). Необязательно фармацевтическая композиция может включать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном воплощении изобретение относится к набору, включающему две или больше отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I). В одном воплощении набор включает средства для отдельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, пузырек с делениями или пакет из фольги с делениями. Примером такого набора является блистерная упаковка, которую типично используют для упаковки таблеток, капсул и т.п.

Набор по изобретению можно использовать для введения различных лекарственных форм, например пероральной и парентеральной, для введения отдельных композиций в различных дозовых интервалах или для титрования отдельных композиций против друг друга. Для способствования согласию набор

по изобретению типично включает указания по введению.

В комбинированных терапиях по изобретению соединение по изобретению и другое терапевтическое средство могут изготавливаться и/или включаться в композиции одними и теми же или различными изготовителями. Кроме того, соединение по изобретению и другое терапевтическое средство могут быть вместе включены в комбинированную терапию (i) до извлечения комбинированного продукта врачами (например, в случае набора, включающего соединение по изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под руководством врача) незадолго до применения; (iii) самими пациентами, 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, опосредуемого белком ВЕТ, при этом лекарственное средство получают для введения с другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к применению другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредуемого белком ВЕТ, при этом лекарственное средство вводят с соединением формулы (I).

Изобретение также относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредуемого белком ВЕТ, при этом 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, опосредуемого белком ВЕТ, при этом другое лекарственное средство получают для введения с соединением формулы (I). Изобретение также относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредуемого белком ВЕТ, при этом соединение формулы (I) вводят с другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к другому терапевтическому средству для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредуемого белком ВЕТ, при этом другое лекарственное средство вводят с соединением формулы (I).

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) для лечения заболевания или состояния, опосредуемого белком ВЕТ, при этом пациента предварительно (например, в пределах 24 ч) лечат другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к применению другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредуемого белком ВЕТ, при этом пациента предварительно (например, в пределах 24 ч) лечат соединением формулы (I).

В одном воплощении другое терапевтическое средство является противораковым средством.

В другом воплощении другое терапевтическое средство является модулятором мишени в области эпигенетики, таким как ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) или ингибитор гистонметилтрансферазы (HMT).

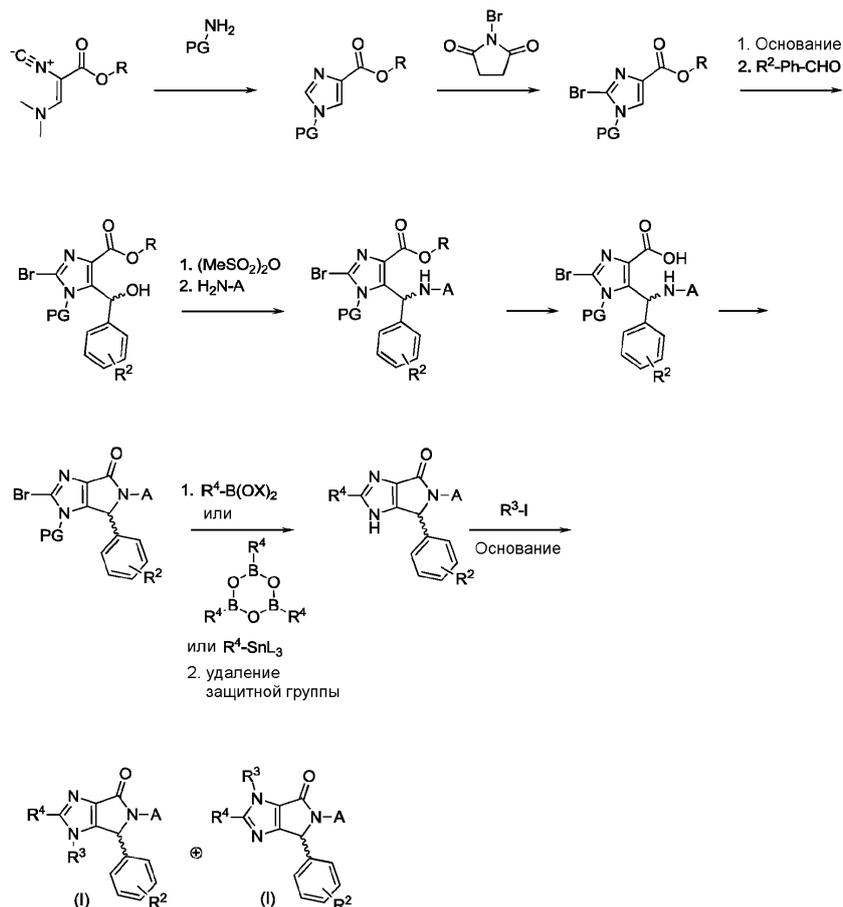
Общие схемы

Типично соединения формулы (I) можно получить согласно схемам, приведенным ниже, на которых R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, указанные в воплощении 1, и А представляет собой



и определен в воплощении 1.

Схема 1

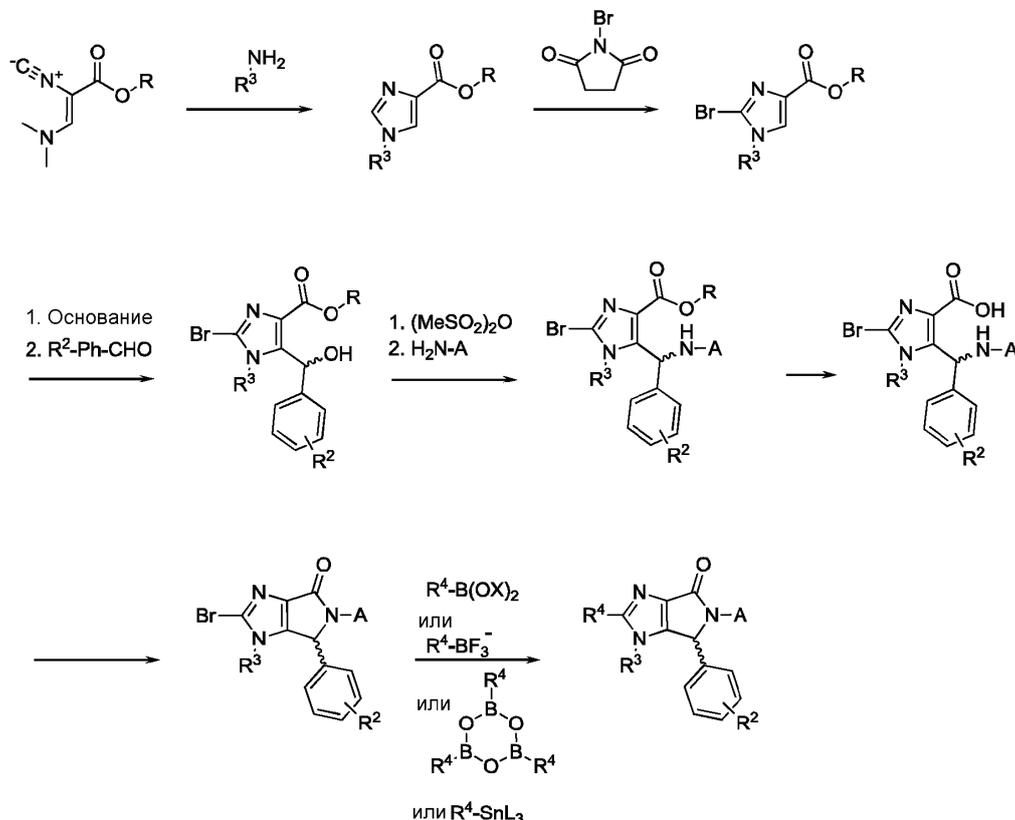


На данной схеме R представляет собой (C₁-C₄)алкил, подходяще, метил; PG представляет собой подходящую защитную группу (PG), такую как аллил, параметоксибензил или 3,4-диметоксибензил; B(OX)₃ представляет собой подходящую бороновую кислоту или эфир бороновой кислоты, такой как арил- или гетероарилбороновые эфиры, кислоты или триалкилбороксины; и SnL₃ представляет собой подходящее соединение олова, такое как SnBu₃.

Схема 1 поясняет способ получения соединений по изобретению (например, примеров 1-8, 45). Коммерчески доступное производное изонитрила вводят во взаимодействие с амином, подходящим для введения соответствующей защитной группы (PG), такой как аллил, параметоксибензил или 3,4-диметоксибензил, с образованием соответствующего имидазолового эфира. Бромирование N-бромсукцинимидом ведет к 2-бромимидазолу. Депротонирование имидазола сильными основаниями, например диизопропиламин лития, и взаимодействие с 4-замещенным бензальдегидом приводит к соответствующему спирту. Конверсия вторичного спирта в удаляемую группу, например, с помощью (а) метансульфонилхлорида или метансульфонового ангидрида в присутствии органического основания, такого как пиридин (вместе с каталитическим количеством 4-диметламинопиридина) или триэтиламин, или (б) 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламина с последующим взаимодействием с амином при температурах от -30 до 50°C приводит к введению группы А. Циклизацию лактама можно осуществить или (а) непосредственно из аминоэфира с использованием хлорида триметилалюминия, диметилалюминия или хлорида диэтилалюминия, или (б) в две стадии путем сначала омыления сложноэфирной группы при обработке основанием, таким как гидроксид щелочного металла (например, гидроксид лития или гидроксид натрия), в растворителе, таком как циклоалкилэфир или спирт (например, смесь диоксан/вода или метанол/вода), при температуре от 20 до 100°C, предпочтительно, от 20 до 50°C. Затем промежуточную аминокислоту, полученную после нейтрализации реакционной смеси кислотой (такой как минеральная кислота, например хлороводородная кислота, или слабая органическая кислота, например лимонная кислота), экстрагирования и упаривания досуха, подвергают внутримолекулярной циклизации с использованием реагентов пептидного сочетания, таких как гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (НАТУ), тетрафторборат О-бензотриазолилтетраметилизуруния (ТВТУ), 1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-трипропил-2,4,6-триоксид (пропсаль) или 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламин. Реакции перекрестного сочетания полученных промежуточных производных 2-бром-5,6-дигидропирироло[3,4-d]имидазол-4-(3H)-она с арил- или гетероарилбороновыми эфирами, кислотами или триалкилбороксинами (R⁴B(OX)₂, например R⁴-(B(OH))₂) или соединениями олова (R⁴SnL₃; например R⁴-Sn(н-бутил)₃) проводят в условиях или по Судзуки, или по Стиллиу, т.е. с использованием

катализаторов, таких как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ или комплекс $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$, в присутствии избытка неорганического основания (например, K_3PO_4) в системах растворителей, таких как смесь диоксан/вода или влажный толуол, в температурном интервале от 80 до 120°C. Такие условия типично могут влиять на сопутствующее отщепление N-аллильной защитной группы имидазола, приводящее к незамещенному N-Н имидазолу или необходимости в последующей отдельной стадии удаления защитной группы (например, обработкой ТФК или гидрированием). Затем N-незамещенные имидазолы можно подвергнуть алкилированию алкилиодидами в присутствии минерального основания (например, K_2CO_3 ; Cs_2CO_3) в растворителях, таких как ацетонитрил, и получить 2 региоизомерных продукта.

Схема 2

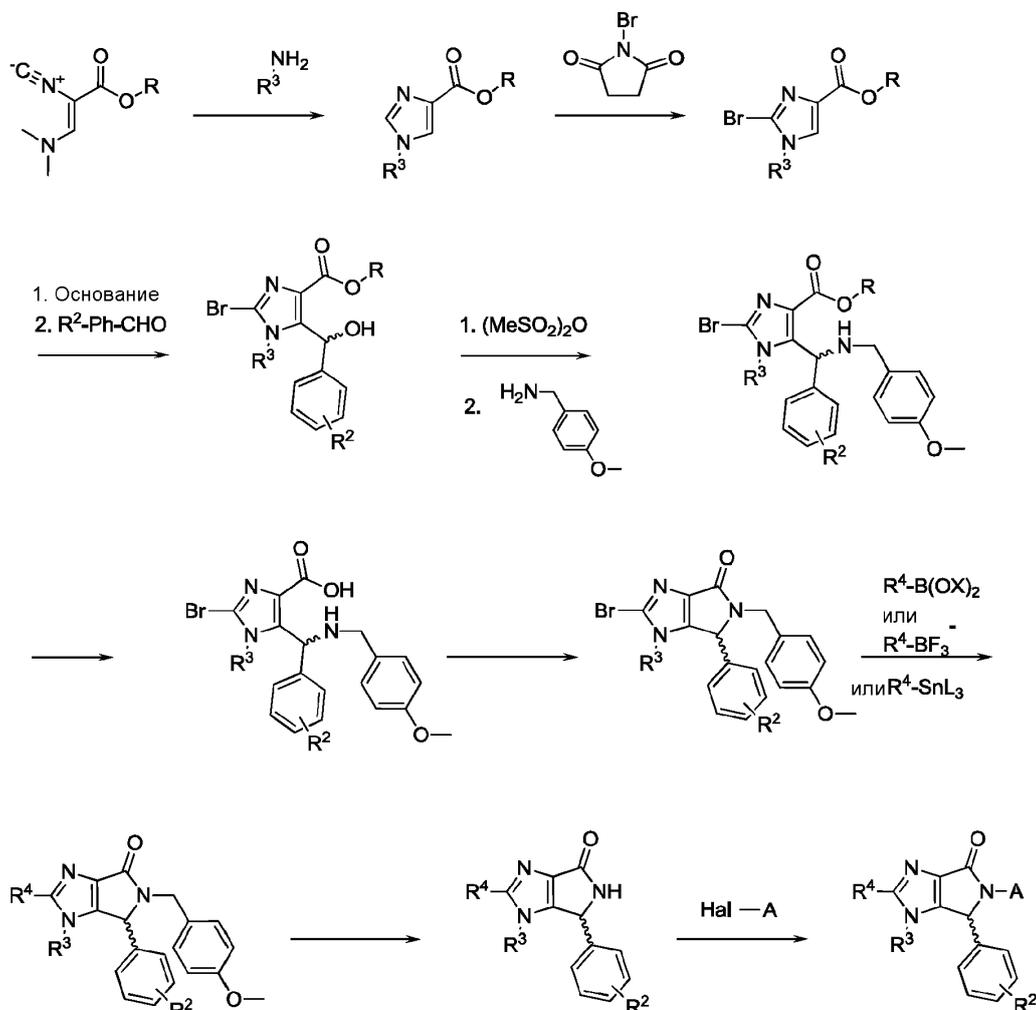


На данной схеме R, $\text{B}(\text{OX})_3$ и SnL_3 имеют значения, указанные для схемы 1.

Схема 2 поясняет вариант отображенного на схеме 1 способа получения соединений по изобретению (например, примеров 9-17, 19-35, 43). Коммерчески доступное производное изонитрила вводят во взаимодействие с аминоалканом и получают соответствующий имидазол. Бромирование N-бромсукцинимидом ведет к 2-бромимидазолу. Депротонирование имидазола сильными основаниями, например диизопропиламидом лития, и взаимодействие с 4-замещенным бензальдегидом приводит к соответствующему спирту. Конверсия вторичного спирта в удаляемую группу, например, с помощью (а) метансульфонилхлорида или метансульфонового ангидрида в присутствии органического основания, такого как пиридин (вместе с каталитическим количеством 4-диметламинопиридина) или триэтиламин, или (б) 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламина с последующим взаимодействием с амином при температурах от -30°C до 50°C приводит к введению группы А. Циклизацию лактама можно осуществить или (а) непосредственно из аминоэфира с использованием хлорида триметилалюминия, диметилалюминия или хлорида диэтилалюминия, или (б) в две стадии путем сначала омыления сложноэфирной группы при обработке основанием, таким как гидроксид щелочного металла (например, гидроксид лития или гидроксид натрия), в растворителе, таком как влажный циклоалкилэфир или спирт (например, смесь диоксан/вода или метанол/вода), при температуре от 20 до 100°C, предпочтительно от 20 до 50°C. Затем промежуточную аминокислоту, полученную после нейтрализации реакционной смеси кислотой (такой как минеральная кислота, например хлороводородная кислота, или слабая органическая кислота, например лимонная кислота), экстрагирования и упаривания досуха, подвергают внутримолекулярной циклизации с использованием реагентов пептидного сочетания, таких как гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриония (НАТУ), тетрафторборат O-бензотриазолилтетраметилуриония (ТВТУ), 1,3,5,2,4,6-триокса трифосфоринан-2,4,6-трипропил-2,4,6-триоксид (пропсаль) или 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламин. Реакции перекрестного сочетания полученных промежуточных производных 2-бром-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4-(3H)-она с арил- или гетероарилбороновыми эфирами, кислотами, алкилтрифторборатами ($\text{R}^4\text{-BF}_3$) или триалкилбороксинами ($\text{R}^4\text{B}(\text{OX})_2$, например $\text{R}^4\text{B}(\text{OH})_2$)

или соединениями олова (R^4SnL_3 ; например $R^4Sn(\text{н-бутил})_3$) проводят в условиях или по Судзуки, или по Стилли, т.е. с использованием катализаторов, таких как $Pd(PPh_3)_4$, $(Ph_3P)_2PdCl_2$ или комплекс $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$, в присутствии избытка неорганического основания (например, K_3PO_4 или Cs_2CO_3) в системах растворителей, таких как смесь диоксан/вода или влажный толуол, в температурном интервале от 80 до 120°C.

Схема 3

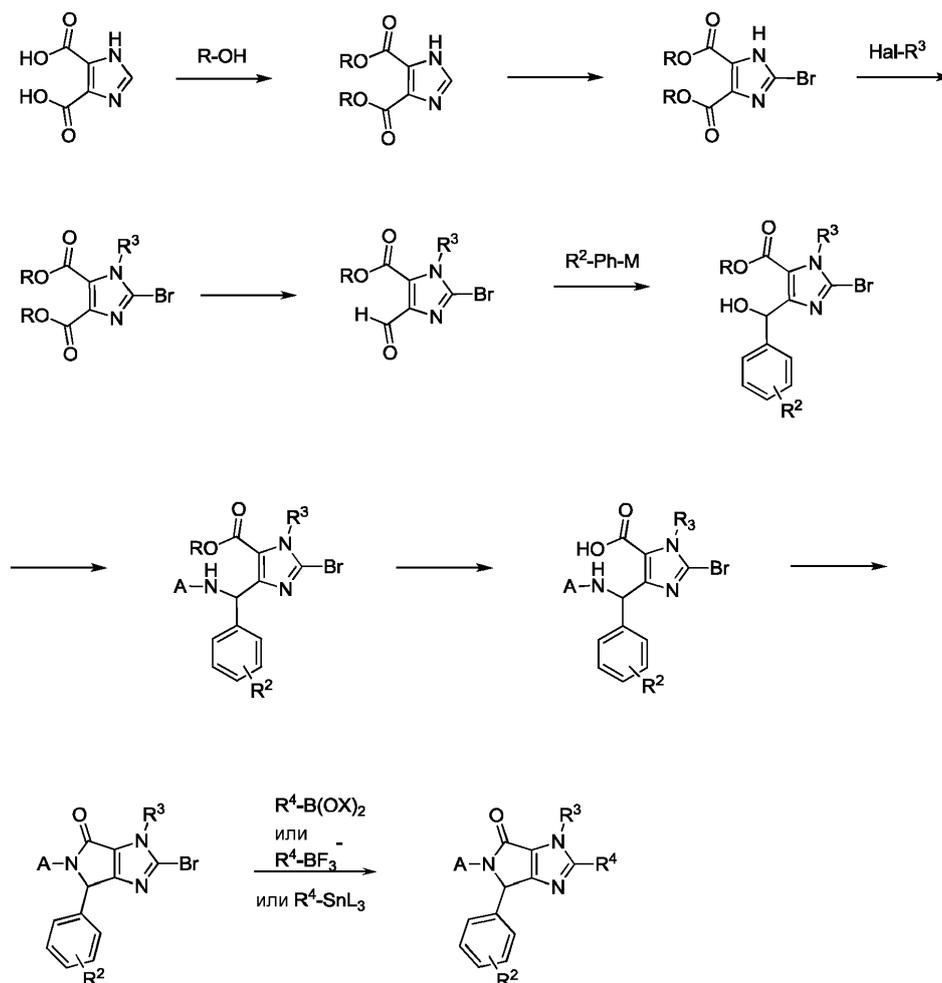


На данной схеме R , $B(OX)_3$ и SnL_3 имеют значения, указанные для схемы 1.

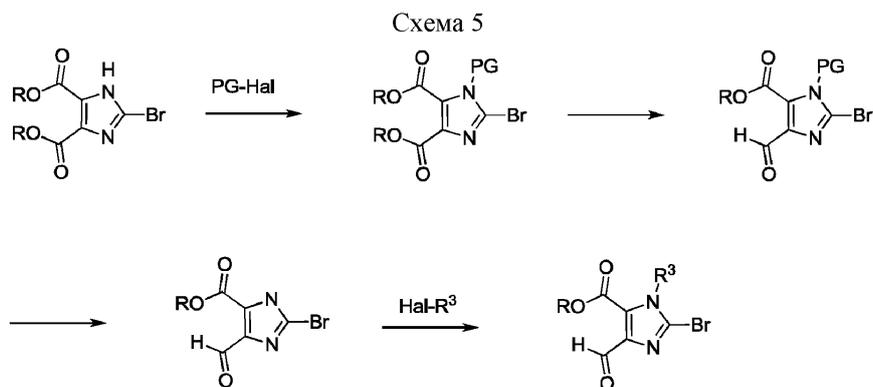
Схема 3 поясняет еще один вариант отображенного на схеме 1 способа получения соединений по изобретению (например, примера 18). Начальные стадии этой процедуры имеют такую же последовательность, как описанные на схеме 1 и 2 (причем подходящий R представляет собой алкил $C_1\text{-}C_4$). Конверсия вторичного спирта в удаляемую группу, например, с помощью (а) метансульфонилхлорида или метансульфонового ангидрида в присутствии органического основания, такого как пиридин (вместе с каталитическим количеством 4-диметиламинопиридина) или триэтиламин, или (б) 1-хлор- $N,N,2$ -триметилпропениламина с последующим взаимодействием с 4-метоксибензиламином при температурах от 0°C до rt дает аминокислоты. Циклизацию лактама следует осуществлять путем омыления сложноэфирной группы при обработке основанием, таким как гидроксид щелочного металла (например, гидроксид лития или гидроксид натрия), в растворителе, таком как влажный циклоалкилэфир или спирт (например, смесь диоксан/вода или метанол/вода), при температуре от 20 до 100°C, предпочтительно от 20 до 50°C. Затем промежуточную аминокислоту, полученную после нейтрализации реакционной смеси кислотой (такой как минеральная кислота, например хлороводородная кислота, или слабая органическая кислота, например лимонная кислота), экстрагирования и упаривания досуха, подвергают внутримолекулярной циклизации с использованием реагентов пептидного сочетания, таких как гексафторфосфат O -(7-азабензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилуриония (НАТУ), тетрафторборат O -бензотриазолилтетраметилизуриония (ТВТУ), 1,3,5,2,4,6-триокса трифосфоринан-2,4,6-трипропил-2,4,6-триоксид (пропсаль) или 1-хлор- $N,N,2$ -триметилпропениламин. Реакции перекрестного сочетания выполняют по аналогии с условиями, описанными на схемах 1 и 2. Отщепление параметоксибензильной (РМВ) группы можно осуществить путем обработки чистой трифторуксусной кислотой при облучении микроволнами при температуре 140°C. N -Гетероарилрование полученного незамещенного лактама гетероарилгалогенидами

(Hal-A) можно ускорить палладиевыми (например, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{ксантфос}$) или медными (например, условия Cham-Lam) катализаторами.

Схема 4

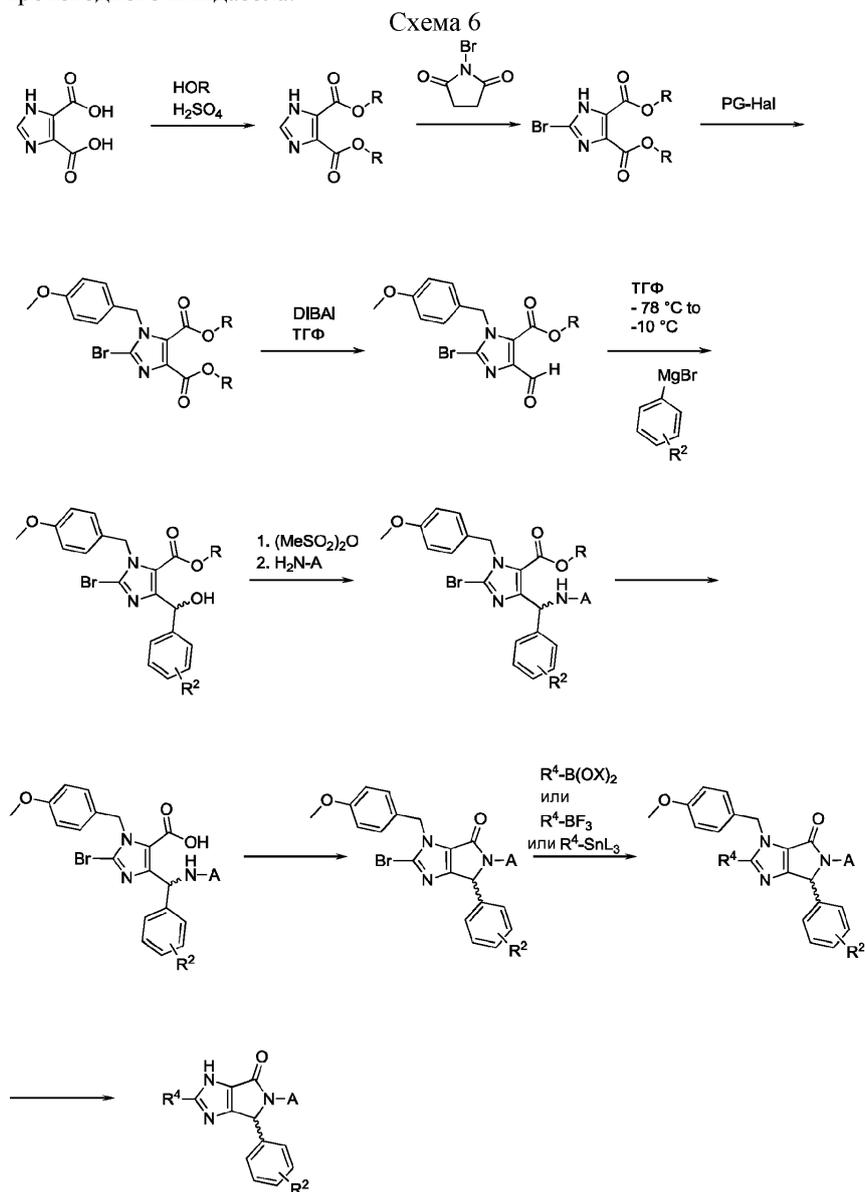


На данной схеме R, B(OX)₃ и SnL₃ имеют значения, указанные для схемы 1, и M представляет собой галогенид магния или литий. Схема 4 поясняет модификацию показанного на схемах 1 и 2 способа получения соединений по изобретению (например, примеров 36-37). Последовательность реакций схожа с порядком и/или способом введения заместителей R¹- и R⁴-, как описано на схемах 1 и 2, за исключением того, что для получения аналогов N-3-алкилзамещенного 5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-она используют другой исходный материал. 1H-Имидазол-4,5-дикарбоновую кислоту этерифицируют спиртом, наиболее предпочтительно н-бутанолом, до соответствующего диэфира в условиях кислотного катализа при повышенных температурах, предпочтительно при кипячении с обратным холодильником в условиях удаления воды. Затем диэфир бромруют в положении 2, и этого можно достичь с помощью различных реагентов бромирования в различных системах растворителей, наиболее обычно с помощью брома и K₂CO₃ в ацетонитриле при температуре окружающей среды. Затем промежуточный N-незамещенный имидазол вводят во взаимодействие с галогенированным реагентом R³-Hal, где Hal обозначает галоген, предпочтительно иод или бром, например н-пропилиодидом, в N,N-диметилформамиде при повышенной температуре, предпочтительно 50-80°C. Селективного восстановления наружной эфирной функциональной группы до альдегида можно добиться с помощью реагента гидрида металла, предпочтительно с помощью гидрида диизобутилалюминия, в тетрагидрофуране при низкой температуре, идеально от -78 до -20°C. Полученный промежуточный альдегид можно обработать далее путем взаимодействия с коммерчески доступным реактивом Гриньяра (R²-Ph-M) или литиевым реагентом (причем M представляет собой, например, магний-галоген или литий) и получить соответствующие вторичные спирты, которые можно превратить в конечные соединения по аналогии с последовательностью реакций, описанной на схемах 1 и 2.



На данной схеме R представляет собой (C₁-C₄)алкил, подходяще, метил; и PG представляет собой подходящую защитную группу, соответственно, защитную группу, удаляемую в кислой среде, такую как 4-метоксibenзил (PMB).

Схема 5 поясняет модификацию показанного на схеме 4 способа получения соединений по изобретению (например, примеров 38-42). Способ схож со способом, описанным на схеме 4, за исключением того, что группу R³ можно изменить после синтеза промежуточного альдегидэфира. Вместо введения группы R³ вначале, присоединяют защитную группу, наиболее предпочтительно защитную группу, удаляемую в кислой среде, такую как 4-метоксibenзил (PMB), которую можно удалить после образования промежуточного альдегидэфира, для алкилирования галогенированным K³-реагентом в N3-, а также в положении N1-производного имидазола.



На данной схеме R представляет собой (C₁-C₄)алкил, подходяще, метил; PG представляет собой подходящую защитную группу, соответственно защитную группу, удаляемую в кислой среде, такую как 4-метоксибензил (PMB); B(OX)₃ представляет собой подходящую бороновую кислоту или эфир бороновой кислоты, такой как арил- или гетероарилбороновые эфиры, кислоты или триалкилбороксины; и SnL₃ представляет собой подходящее соединение олова, такое как SnBu₃.

Схема 6 поясняет модификацию показанного на схеме 4 способа получения соединений по изобретению (например, примера 46). В последовательности реакций используют, как на схеме 4, подобные последовательность/способ для введения заместителей R¹- и R⁴-, как описано на схемах 1 и 2, за исключением того, что для получения аналогов N-3-алкилзамещенного 5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-она, как описано на схеме 4, используют другой исходный материал, следуя подобному порядку стадий синтеза. Промежуточный N-незамещенный имидазол вводят во взаимодействие с 4-метоксибензилхлоридом в N,N-диметилформамиде при повышенной температуре, предпочтительно 50-80°C, в присутствии минерального основания (например, K₂CO₃). Далее последовательность реакций осуществляют таким же путем, как описано на схеме 4. После сочетания по Судзуки или Стилли для введения R⁴, как описано на предыдущих схемах, от атома азота имидазола удаляют бензильную группу, что можно осуществить путем обработки, например, ТФК, при повышенных температурах, типично 100-140°C.

Схема 7

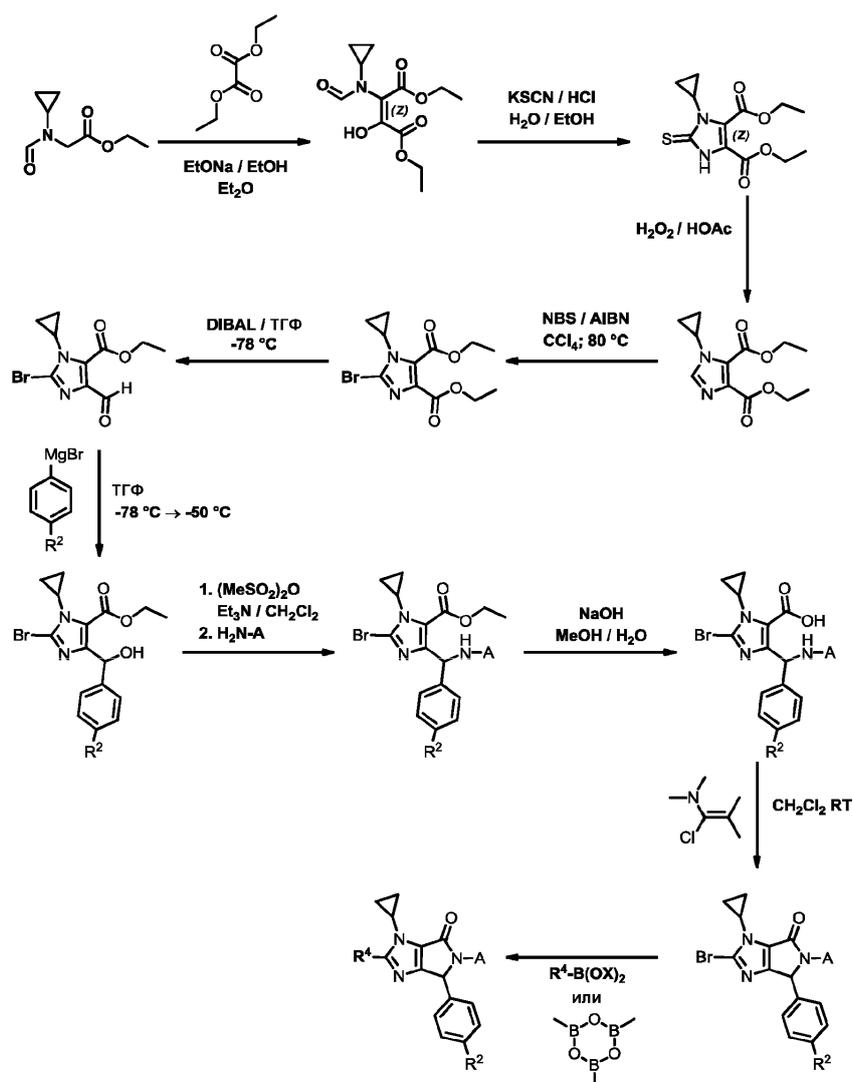


Схема 7 поясняет другую модификацию показанного на схеме 4 способа получения соединений по изобретению (например, примера 115). В последовательности реакций используют, как на схеме 4, подобные последовательность/способ для введения заместителей A- и R⁴-, как описано на схемах 1 и 2, за исключением того, что промежуточный эфир 2-бром-1-циклоалкил-1H-имидазол-4,5-карбоновой кислоты получают другим путем. Продукт конденсации производного N-формилглицина с эфиром щавелевой кислоты циклизуют с помощью KSCN до соответствующего эфира 2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-4,5-карбоновой кислоты. Десульфуризация смесью H₂O/HOAc и бромирование дают производное эфира 2-бром-1-циклоалкил-1H-имидазол-4,5-карбоновой кислоты.

Изобретение также включает любой вариант описанных способов, в которых промежуточный продукт, который можно получить на любой их стадии, используют в качестве исходного материала и осуществляют остальные стадии, или в которых исходные материалы получают *in situ* в условиях реакций, или в которых компоненты реакций используют в форме их солей или оптически чистого материала. Соединения по изобретению и промежуточные соединения также можно превращать одно в другое согласно способам, как правило, известным специалистам в данной области техники.

Методы синтеза.

Приведенные далее примеры предназначены для пояснения изобретения и не должны рассматриваться как являющиеся его ограничением. Температуры приводятся в градусах по Цельсию. Если не указано иное, все выпаривания выполняют при пониженном давлении, типично от примерно 15 до 100 мм рт.ст. (=2-13,3 кПа (20-133 мбар)). Структуру конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждают стандартными методами анализа, например микроанализом, и спектроскопическими характеристиками, например МС, ИК, ЯМР. Используемые аббревиатуры являются аббревиатурами, обычными в технике.

Все исходные материалы, составляющие группы, реагенты, кислоты, основания, осушители, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются или коммерчески доступными или могут быть получены методами органического синтеза, известными специалисту в данной области техники. Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно получить методами органического синтеза, известными специалисту в данной области техники, как показано в последующих примерах.

Аббревиатуры

Ac₂O - уксусный ангидрид,

AcOH - уксусная кислота,

ACN - ацетонитрил,

водн. - водный,

Ar - аргон,

Boc - трет-бутоксикарбонил,

рассол насыщенный (при rt) - раствор хлорида натрия,

ушс - уширенный синглет,

сс - концентрированный,

CH₂Cl₂ - дихлорметан,

CH₃CN - ацетонитрил,

Cs₂CO₃ - карбонат цезия,

д - дублет,

DIBAL-H - гидрид диизобутилалюминия,

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин,

DMA - диметилацетамид,

DMAP - 4-диметиламинопиридин,

DMFA - N,N-диметилформамид,

DMCO - диметилсульфоксид,

EP - этилпиридин,

ESI-МС - масс-спектрометрия с ионизацией электронным распылением,

Et₂O - диэтиловый эфир,

EtOAc - этилацетат,

EtOH - этанол,

ч - час(часы),

HCl - хлороводородная кислота,

HSO₃ - азотная кислота,

H₂SO₄ - серная кислота,

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,

IPAm - изопропиламин,

изоPr₂O - диизопропиловый эфир,

изоPrOH - изопропиловый спирт,

K₂CO₃ - карбонат калия,

K₃PO₄ - фосфат калия,

LDA - диизопропиламин лития,

м - мультиплет,

MeOH - метанол,

MgSO₄ - сульфат магния,

мин - минута(ы),

мл - миллилитр(ы),

МС - масс-спектрометрия,

Ms₂O - метансульфоновый ангидрид,
 MW - микроволны,
 NaH - гидрид натрия,
 NaHCO₃ - бикарбонат натрия,
 NaOAc - ацетат натрия,
 NaOH - гидроксид натрия,
 Na₂SO₄ - сульфат натрия,
 Na₂S₂O₃ - тиосульфат натрия,
 NBS - N-бромсукцинимид,
 n-BuOH - n-бутанол,
 NH₄Cl - хлорид аммония,
 NMP - N-метил-2-пирролидон,
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс,
 Pd₂(dba)₃·HCCl₃ - комплекс трис(дибензилиденацетон)-дипалладий·HCCl₃,
 Pd(OAc)₂ - ацетат палладия(II),
 Pd(PBu₃)₂ - ди(трибутилфосфин)палладий(0),
 Pd(PPh₃)₄ - тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0),
 ч./млн - м.д. частей на миллион, миллионные доли,
 PPU - пропилпиридилмочевина,
 пропсаль - 1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-трипропил-2,4,6-триоксид (50% в ДМФА),
 R_f - отношение фронтов,
 rt (или RT) - комнатная температура,
 RuPhos - 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил,
 c - синглет,
 scCO₂ - сверхкритический диоксид углерода, scCO₂,
 SFC - сверхкритическая флюидная хроматография,
 t - триплет,
 TBME - трет-бутилметилловый эфир,
 t_R - время удерживания,
 ТФК - трифторуксусная кислота,
 ТГФ тетрагидрофуран,
 ТСХ - тонкослойная хроматография,
 ксантфос - 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.
 Методы ВЭЖХ.

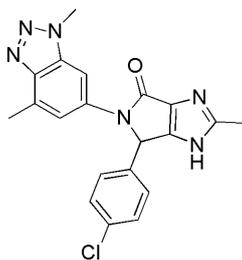
ВЭЖХ 1: колонка Nucleosil 100-3 C18 HD, 4,6×70 мм. Поток 1 мл/мин. Температура колонки 30°C.
 Градиент: 20% - 100% В за 5 мин, 100% В в течение 1,5 мин, 100% - 20% В за 0,5 мин; А = 0,1% ТФК в воде, В = 0,1% ТФК в ACN.

Методы ЖХ-МС.

ЖХ-МС 1: колонка Waters Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм, термостат при 50°C. Поток 1,2 мл/мин. Градиент: 2% - 98% В за 1,40 мин, затем 98% В в течение 0,40 мин, 98% - 2% В за 0,10 мин, 2% В в течение 0,10 мин; А = вода + 0,05% муравьиной кислоты + 3,75 мМ ацетата аммония, В = ACN + 0,04% муравьиной кислоты. Детекция УФ/VIS (DAD), ESI (±). Масс-спектрометрический интервал 100-1600 Да.

ЖХ-МС 2: колонка Waters Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм, термостат при 60°C. Поток 1,0 мл/мин. Градиент: 5% - 98% В за 1,40 мин, затем 98% В в течение 0,40 мин, 98% - 5% В за 0,10 мин, 5% В в течение 0,10 мин; А = вода + 0,05% муравьиной кислоты + 3,75 мМ ацетата аммония, В = ACN + 0,04% муравьиной кислоты. Детекция УФ/VIS (DAD), ESI (±). Масс-спектрометрический интервал 100-1200 Да.

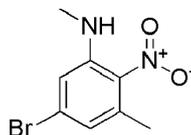
Пример 1. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]димидазол-4(1H)-он



К смеси 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]димидазол-4(1H)-она (стадия 1.11) (80 мг, 0,161 ммоль) с диоксаном (1,1 мл) и

водой (400 мкл) при перемешивании в атмосфере Ar добавляют K_3PO_4 (136 мг, 0,643 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (20 мг, 0,024 ммоль) и триметилбороксин (45 мкл, 0,32 ммоль). Полученную смесь греют и перемешивают при $100^\circ C$ в течение ночи. Добавляют аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (20 мг, 0,024 ммоль) и триметилбороксин (45 мкл, 0,32 ммоль) и реакцию смесь перемешивают 1,5 ч при $100^\circ C$. Добавляют аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (20 мг, 0,024 ммоль) и триметилбороксин (45 мкл, 0,32 ммоль) и реакцию смесь перемешивают 5,5 ч при $100^\circ C$. Реакционную смесь охлаждают до RT, разбавляют водой, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 35-55% CH_3CN за 16 мин) с последующей обработкой основанием и получают названный в заголовке продукт (5 мг, 0,012 ммоль, выход 7,52%). t_R : 0,80 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 393 $[M+H]^+$; ESI-МС: 391 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2).

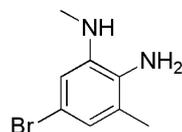
Стадия 1.1. 5-Бром-N,3-диметил-2-нитроанилин



В сосуд для облучения MW загружают 5-бром-1-фтор-3-метил-2-нитробензол (500 мг, 2,137 ммоль) и 2M раствор метиламина в ТГФ (5 мл, 10,0 ммоль). Сосуд для MW герметично закрывают и реакцию смесь подвергают облучению MW в течение 30 мин при $100^\circ C$. Реакционную смесь охлаждают до RT и концентрируют при пониженном давлении, получают названный в заголовке продукт (520 мг, 2,122 ммоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. t_R : 1,19 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС без ионизации (ЖХ-МС 2).

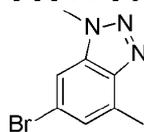
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 2,46 (с, 3H), 2,92 (д, $J=5,1$ Гц, 3H), 6,68 (д, $J=2,34$ Гц, 1H), 6,73-6,87 (м, 2H).

Стадия 1.2. 5-Бром-N1,3-диметилбензол-1,2-диамин



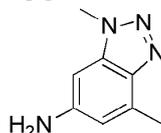
К раствору 5-бром-N,3-диметил-2-нитроанилина (стадия 1.1) (2,7 г, 11,02 ммоль) в ТГФ (100 мл) и MeOH (100 мл) добавляют никель Ренея (189 мг, 2,203 ммоль), полученную смесь перемешивают в атмосфере водорода при RT в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целлита, полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении и получают названный в заголовке продукт (2,5 г, 10,56 ммоль, выход 96%) в виде не совсем белого твердого вещества. t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 214 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 1.3. 6-Бром-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол



К раствору 5-бром-N1,3-диметилбензол-1,2-диамина (стадия 1.2) (2,5 г, 11,62 ммоль) в конц. HCl (15 мл, 494 ммоль), охлажденному до $0^\circ C$, постепенно добавляют раствор $NaNO_2$ (0,962 г, 13,95 ммоль) в воде (25 мл). Полученную смесь нагревают до RT и перемешивают при RT в течение 2 ч. Добавляют NaOH до тех пор, пока pH не станет щелочным, и происходит выпадение осадка. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат при пониженном давлении и получают названный в заголовке продукт (2,5 г, 9,95 ммоль, выход 86%) в виде бежевого твердого вещества. t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 228 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

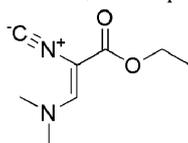
Стадия 1.4. 1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-амин



В сосуд для облучения MW загружают 6-бром-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол (стадия 1.3) (200 мг, 0,86 ммоль), оксид меди(II) (6,33 мг, 0,04 ммоль) и водн. раствор NH_3 (1,5 мл, 17,69 ммоль) и добавляют несколько капель NMP. Сосуд для MW герметично закрывают, реакцию смесь подвергают облучению MW при $100^\circ C$ в течение 1 ч и затем при $140^\circ C$ в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляют иодид меди(I) (примерно 6 мг) и смесь подвергают облучению MW при $150^\circ C$ в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении, получают названный в заголовке продукт (90 мг, 0,50 ммоль, выход 56,5%) в виде оранжевого твердого вещества. t_R : 0,473 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 163,1 $[M+H]^+$

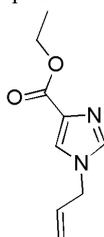
(ЖХ-МС 2).

Стадия 1.5. (Z)-Этил-3-(диметиламино)-2-изоцианоакрилат



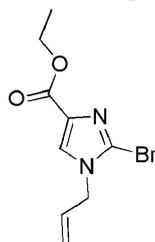
К темно-коричневому раствору этилизоцианоацетата (1000 г, 8,6 моль) в EtOH (11,3 л), охлажденному до -5°C , в атмосфере азота добавляют диэтилацеталь N,N-диметилформамида (2,0 л, 11,3 моль) в течение 30 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже 0°C . Темно-коричневый раствор нагревают до 25°C и перемешивают в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции растворяют в ТВМЕ (3 л), добавляют 1 кг силикагеля и полученную смесь перемешивают в течение 15 мин, фильтруют через слой силикагеля (0,5 кг) и промывают ТВМЕ ($5 \times 0,3$ л). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, полученный сырой продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гептан/EtOAc 6:4), и получают названный в заголовке продукт (1078 г, 6,4 моль, выход 74,0%) в виде желтого аморфно-кристаллического вещества.

Стадия 1.6. Этил-1-аллил-1H-имидазол-4-карбоксилат



К коричневому раствору (Z)-этил-3-(диметиламино)-2-изоцианоакрилата (стадия 1.5) (255 г, 1,5 моль) в EtOH (600 мл), охлажденному до 11°C , в атмосфере азота добавляют по каплям аллиламин (567 мл, 7,6 ммоль). Полученную смесь нагревают до RT и перемешивают при RT в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до RT, концентрируют при пониженном давлении и получают названный в заголовке продукт (281,1 г, 1,5 моль, выход 98%) в виде коричневого масла без дополнительной очистки.

Стадия 1.7. Этил-1-аллил-2-бром-1H-имидазол-4-карбоксилат



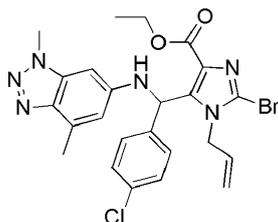
К коричневому раствору этил-1-аллил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 1.6) (280 г, 1,5 моль) в ТГФ (3 л) в атмосфере азота по частям в течение 15 мин при RT добавляют NBS (277 г, 1,5 моль) (экзотермическая реакция, колбу охлаждают на бане со смесью воды со льдом). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при RT. При RT добавляют NBS (138 г, 777 ммоль) по частям в течение 5 мин и реакционную смесь перемешивают еще в течение 5 ч. Смесь фильтруют через слой силикагеля и слой промывают EtOAc (ca 0,5 л). Полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении, разбавляют EtOAc (2л) и промывают насыщенным водн. раствором NaHCO_3 (1×2 л и 1×1 л). Объединенные водные слои экстрагируют EtOAc (0,5 л). Объединенные экстракты промывают рассолом (1 л), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции растворяют в смеси гептан/EtOAc (1:1) (1 л) и CH_2Cl_2 (200 мл) и полученный раствор фильтруют через слой силикагеля. Слой промывают несколько раз смесью гептан/EtOAc (1:1) (всего 8 л) и фильтрат, содержащий нужный продукт, концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (толуол/EtOAc 10-40%), и получают названный в заголовке продукт (130,6 г, 487 ммоль, выход 28,9%) в виде желтого масла. t_{R} : 0,79 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 259/261 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 1.8. Этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



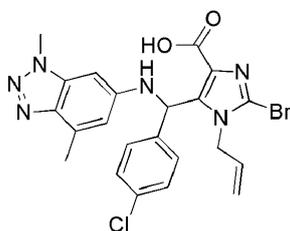
Этил-1-аллил-2-бром-1H-имидазол-4-карбоксилат (стадия 1.7) (6 г, 23,2 ммоль) растворяют в ТГФ (230 мл) в атмосфере Ar, добавляют 4-хлорбенальдегид (3,42 г, 24,3 ммоль), полученную смесь охлаждают до -78°C . Добавляют по каплям в течение 1,5 ч 2M раствор LDA (23,16 мл, 46,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревают до -20°C и перемешивают, реакцию гасят водн. раствором NH_4Cl . Добавляют EtOAc, две фазы разделяют и водн. слой экстрагируют три раза EtOAc. Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 0-50% EtOAc) и получают названный в заголовке продукт (3,2 г, 7,61 ммоль, выход 32,8%) в виде желтого твердого вещества, t_{R} : 1,13 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 399/401 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 1.9. Этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



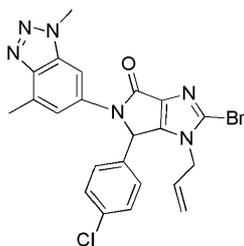
Этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилат (стадия 1.8) (130 мг, 0,33 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (3,2 мл) в атмосфере Ar, добавляют TEA (227 мкл, 1,63 ммоль), и полученную смесь охлаждают до 5°C . Добавляют метансульфоновый ангидрид (142 мг, 0,81 ммоль) и реакционную смесь нагревают до RT и перемешивают при RT в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до 5°C , добавляют 1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-амин (стадия 1.4) (63,3 мг, 0,39 ммоль) и реакционную смесь нагревают до RT и перемешивают при RT в течение 16 ч. Реакционную смесь промывают 1N HCl и водн. раствором NaHCO_3 , сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получают названный в заголовке продукт (190 мг, 0,29 ммоль, выход 88%) в виде желтой смолы. t_{R} : 1,19 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 543/545 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 1.10. 1-Аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



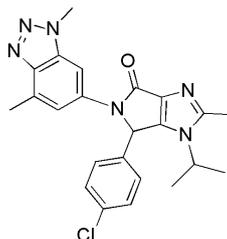
Этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилат (стадия 1.9) (190 мг, 0,290 ммоль) растворяют в MeOH (3 мл) и ТГФ (3 мл), добавляют 2N раствор NaOH (2,2 мл, 4,4 ммоль) и полученную смесь перемешивают при RT в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, водн. слой охлаждают на бане со смесью лед/вода и перемешивают, постепенно добавляют 2N HCl (са 2,2 мл), баню со смесью лед/вода убирают и полученную смесь перемешивают при RT в течение ночи. Полученное твердое вещество отфильтровывают, сушат при пониженном давлении и получают названный в заголовке продукт (142 мг, 0,23 ммоль, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. t_{R} : 1,00 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 515/517 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-МС: 513/515 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 1.11. 1-Аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



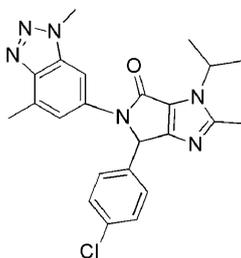
1-Аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1Н-имидазол-4-карбоновую кислоту (стадия 10) (142 мг, 0,26 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (2,8 мл) в атмосфере Ar , и смесь охлаждают до 5°C . Добавляют 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (73 мкл, 0,55 ммоль) и реакционную смесь нагревают до RT и перемешивают при RT в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и дважды экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции растирают в Et_2O , обрабатывают ультразвуком, полученное твердое вещество отфильтровывают и сушат при пониженном давлении, получают названный в заголовке продукт (82 мг, 0,156 ммоль, выход 56,8%) в виде бежевого твердого вещества. t_{R} : 1,06 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 497/499 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 2. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он



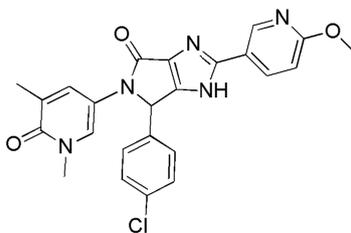
6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он (пример 1) (200 мг, 0,51 ммоль) растворяют в CH_3CN (5 мл), последовательно добавляют K_2CO_3 (148 мг, 1,1 ммоль) и изопропилиодид (255 мкл, 2,5 ммоль), и полученную смесь греют и перемешивают при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до RT и добавляют воду. Водн. слой дважды экстрагируют EtOAc . Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции растирают в смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, твердое вещество отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 0-10% MeOH), затем растирают в MeOH , и получают названный в заголовке продукт (23 мг, 0,05 ммоль, выход 9,9%) в виде бледно-желтого твердого вещества. t_{R} : 0,94 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 435/437 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 3. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он



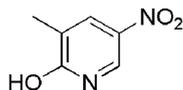
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 2, с использованием 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-она (пример 1). Сырой продукт реакции растирают в смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, и полученное твердое вещество отфильтровывают и сушат при пониженном давлении. Твердое вещество дополнительно очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 0-10% MeOH), и получают продукт (54 мг, 0,12 ммоль, выход 22,9%) в виде бледно-желтого твердого вещества, t_{R} : 1,00 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 4. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 4.6) и 6-метокси-3-пиридинилбороновой кислоты при 100°C в течение 16 ч. После обработки палладий удаляют с использованием нанесенной на полимер бензилмеркаптановой смолы (PL-BnSH-смола) и полученный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH, 0-10% MeOH). t_R : 0,85 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 462 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

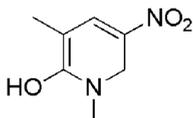
Стадия 4.1. 3-Метил-5-нитропиридин-4-ол



К раствору 3-метилпиридин-2-ола (280 г, 2,56 моль) в H_2SO_4 (750 мл), охлажденному до 0°C, при перемешивании добавляют по каплям H_2SO_4 (180 мл) и 70% HNO_3 (180 мл), поддерживая температуру 20-25°C. Полученный раствор перемешивают при RT в течение 2 ч, добавляют по каплям 70% HNO_3 (180 мл), поддерживая температуру ниже 35°C, и добавляют по каплям воду (500 мл), поддерживая температуру ниже 50-60°C. Полученную смесь греют и перемешивают 2 ч при 115°C. Реакционную смесь охлаждают до RT, затем до 0°C, добавляя в нее лед. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают холодным Et_2O и сушат при пониженном давлении, получают названный в заголовке продукт (362 г, 2,35 моль. Выход 92%).

1H ЯМР (DMCO- d_6 , 400 МГц) δ м.д. 12,55 (с, 1H), 8,56-8,54 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 2,04 (с, 3H).

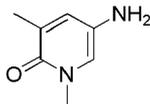
Стадия 4.2. 1,3-Диметил-5-нитропиридин-2(1H)-он



К суспензии 3-метил-5-нитропиридин-4-ола (стадия 4.1) (360 г, 2,34 моль) и K_2CO_3 (645,8 г, 4,68 моль) в ДМФА (4 л) при перемешивании в атмосфере азота и охлаждении при 0°C добавляют по каплям метилиодид (498,4 г, 3,51 моль). Полученную смесь нагревают до RT и перемешивают при в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют и промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют при пониженном давлении и получают названный в заголовке продукт (357 г, 2,13 моль, выход 91%).

1H ЯМР (DMCO- d_6 , 400 МГц) δ м.д. 9,10-9,09 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,08-8,09 (м, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

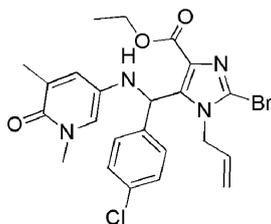
Стадия 4.3. 5-Амино-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он



К раствору 1,3-диметил-5-нитропиридин-2(1H)-она (стадия 4.2) (335 г, 1,9 моль) и NH_4Cl (1054,7 г, 19,9 моль) в EtOH (3,5 л) при перемешивании добавляют по частям порошок железа (334,3 г, 5,9 моль). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (1% $NH_3/CH_2Cl_2/MeOH$ 2-6%) и получают названный в заголовке продукт (113,7 г, 0,82 моль, выход 41,6%).

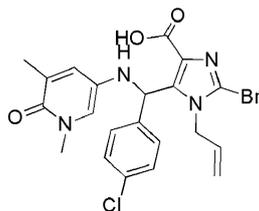
1H ЯМР (DMCO- d_6 , 400 МГц) δ м.д. 6,95-6,95 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,31 (с, 3H), 1,94 (с, 3H).

Стадия 4.4. Этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



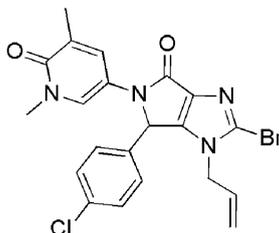
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 1.8) и 5-аино-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (стадия 4.3). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 0-15% MeOH), получают продукт в виде коричневатой пены, t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 519/521 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 4.5. 1-Аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



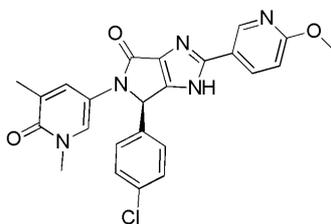
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 4.4). t_R : 0,87 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 491/493 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-МС: 489/491 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 4.6. 1-Аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



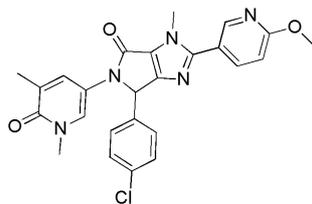
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 4.5). t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 473/475 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 5. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



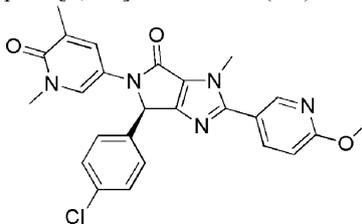
Названное в заголовке соединение (12 мг, 0,025 ммоль, выход 38%) получают энантиомерно чистым (эи>99,5%) после хиральной препаративной хроматографии (система: система ВЭЖХ Gilson PLC 2020; колонка Chiralpak IC 5 мкм, 20×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 75:15:10, изократная; скорость потока 11 мл/мин; детекция 210 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 4) (30 мг, 0,065 ммоль). t_R : 0,85 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 462/464 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2). Вторым энантиомер 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (13 мг, 0,03 ммоль, выход 41%) получают энантиомерно чистым (эи>99,5%) таким же разделением.

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



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 2, с использованием 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (пример 4) и метилиодида при RT в течение 2 ч. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 20-40% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием и получают названный в заголовке продукт в виде желтого твердого вещества. t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 476 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

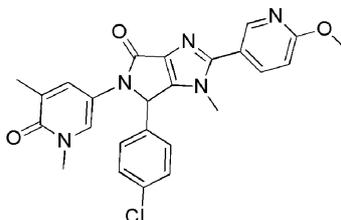
Пример 7. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(3H)-он



Названное в заголовке соединение (13 мг, 0,026 ммоль, выход 37,4%) получают энантиомерно чистым (эи>99,5%) после хиральной препаративной хроматографии (система: система ВЭЖХ Gilson PLC 2020; колонка Phenomenex Lux Cel-2 (= Chiralcel OZ-H) 5 мкм, 21,2×250 мм; подвижная фаза: EtOH/MeOH 50:50, изократная; скорость потока 10 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(3H)-она (пример 6) (33 мг, 0,069 ммоль). Белая пена. t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 476 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

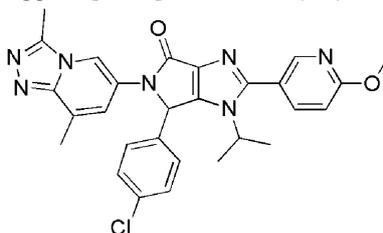
Второй энантиомер 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(3H)-она (12 мг, 0,024 ммоль, выход 34,5%) получают энантиомерно чистым (эи>99,5%) таким же разделением.

Пример 8. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают как второй продукт в примере 6. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 20-40% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием и растиранием в EtOAc, получают названный в заголовке продукт в виде желтого твердого вещества. t_R : 0,87 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 476 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

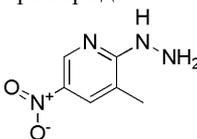
Пример 9. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 9.9) и 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты при 86°C в течение 1,5 ч. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка 4-EP, градиент 19-24% в течение 6 мин; всего 11 мин). t_R : 0,95 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 528 [M+H]⁺

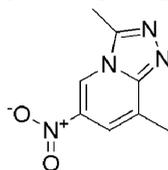
(ЖХ-МС 2).

Стадия 9.1. 2-Гидразинил-3-метил-5-нитропиридин



К раствору 2-хлор-3-метил-5-нитропиридина (35 г, 200 ммоль) в EtOH (400 мл) добавляют гидразингидрат (30,0 г, 600 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают на ледяной бане, полученный осадок отфильтровывают, промывают холодными H₂O и Et₂O и сушат при 50°C при пониженном давлении и получают названный в заголовке продукт (25,40 г, 113 ммоль, выход 98%) в виде желтого твердого вещества, t_R: 0,43 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 169 [M+H]⁺; ESI-МС: 167 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

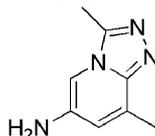
Стадия 9.2. 3,8-Диметил-6-нитро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



К суспензии 2-гидразинил-3-метил-5-нитропиридина (стадия 9.1) (33,2 г, 198 ммоль) в диоксане (175 мл) добавляют Ac₂O (20,5 мл, 217 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при RT в течение 30 мин. После добавления AcOH (35 мл) реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждают до RT, облегчают кристаллизацию, добавляя Et₂O (700 мл) в течение 3 ч. После перемешивания суспензии в течение 3 ч при 0°C кристаллическое вещество собирают, промывают Et₂O и сушат, получают названный в заголовке продукт (23,4 г, 119 ммоль, выход 60%) в виде светло-желтого твердого вещества, t_R: 0,51 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 193 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc/MeOH 9:1) R_f = 0,35;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,60 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 7,87 (д, J=1,9 Гц, 1H), 9,45 (д, J=1,8 Гц, 1H).

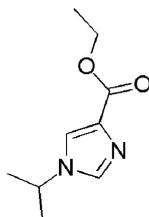
Стадия 9.3. 3,8-Диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин



Суспензию 3,8-диметил-6-нитро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (стадия 9.2) (14,1 г, 71,9 ммоль) и 10% Pd/C (2,75 г, 25,9 ммоль) в MeOH (300 мл) встряхивают в течение 5 ч в атмосфере водорода при давлении 400 кПа (4 бар) при RT. Добавляют еще 10% Pd/C и реакционную смесь встряхивают еще в течение 1 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтруют через целит. Слой целита промывают MeOH, полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/(CH₂Cl₂-MeOH 19:1) 50-100% (CH₂Cl₂-MeOH 19:1)) и получают названный в заголовке продукт в виде желтого твердого вещества, t_R: 0,29 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 163 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); ТСХ (CH₂Cl₂-MeOH 9:1) R_f = 0,26;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,43 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 5,05 (уш.с, 2H), 6,75 (уш.с, 1H), 7,18 (уш.с, 1H).

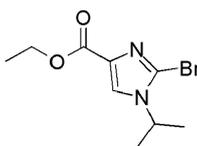
Стадия 9.4. Этил-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



К раствору (Z)-этил-3-(диметиламино)-2-изоцианоакрилата (стадия 1.5) (500 г, 2,973 моль) в n-BuOH (5 л) при RT добавляют изопропиламин (2,53 л, 29,73 моль) в течение 45 мин. Полученную смесь греют и перемешивают при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении до объема 2 л и разбавляют EtOAc (15 л), 1N HCl (2 л) и водой (1 л), две фазы разделяют. Водн. слой экстрагируют EtOAc (2×5 л). Объединенные экстракты промывают рассолом (2 л). Водн. слой подщелачивают до pH 6 2N раствором NaOH и экстрагируют EtOAc (2×5 л). Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получают названный в заголовке продукт (459,7 г, 2,52 моль, выход 85%) в виде желтого масла, t_R: 0,64 мин (ЖХ-

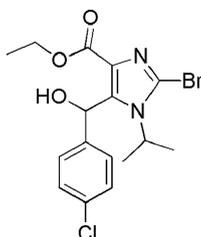
МС 1); ESI-МС: 183 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 9.5. Этил-2-бром-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилат



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.7, с использованием этил-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилата (стадия 9.4). t_R : 0,84 мин (ЖХ-МС 1); ESI-МС: 261/263 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

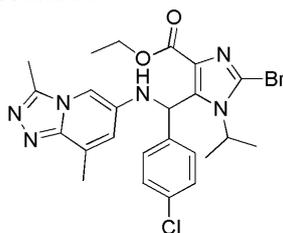
Стадия 9.6. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)гидроксиметил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилат



Этил-2-бром-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилат (стадия 9.5) (10 г, 38,3 ммоль) растворяют в ТГФ (200 мл) в атмосфере Ar и охлаждают до -78°C. Затем добавляют по каплям в течение 10 мин 2М раствор LDA (26,8 мл, 53,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 1/4 ч. Добавляют в течение 10 мин 4-хлорбензальдегид (7,3 г, 50 ммоль), растворенный в ТГФ (50 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C и затем нагревают до -20°C. Добавляют по каплям 10% водн. раствор NH₄Cl (250 мл). Полученную смесь экстрагируют три раза EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

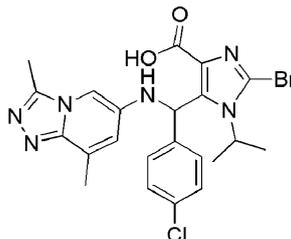
Кристаллизацией из isoPr₂O (100 мл) получают названный в заголовке продукт (12,5 г, 31,1 ммоль, выход 81%). t_R : 1,16 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 401/403 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 9.7. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилат



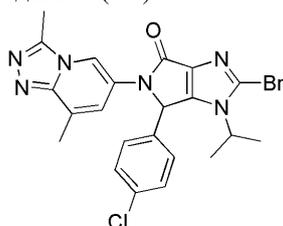
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)гидроксиметил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилата (стадия 9.6) и 3, 8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (стадия 9.3). Кристаллизация из isoPr₂O дает продукт в виде оранжевого кристаллического вещества, t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 545/547 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 9.8. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота



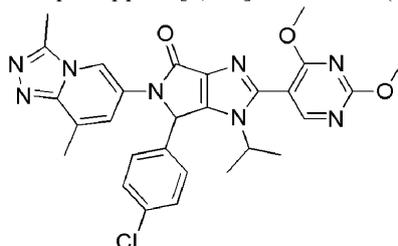
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилата (стадия 9.7). Сырой продукт реакции разбавляют смесью CH₂Cl₂/MeOH, 5:1, и обрабатывают ультразвуком. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают смесью CH₂Cl₂/MeOH, 5:1, объединенные фильтраты концентрируют при пониженном давлении, и получают нужный продукт, t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 515/517 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 9.9. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



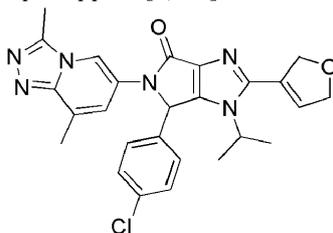
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 9.8). Кристаллизация из MeOH/обработка ультразвуком дают нужный продукт в виде бежевого кристаллического вещества. t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 499/501 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 10. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 9.9) и 2,4-диметоксипиримидин-5-бороновой кислоты при 85°C в течение 4,5 ч. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($CH_2Cl_2/MeOH$, 0-10% MeOH) с последующим осаждением из смеси $CH_2Cl_2/isoPr_2O$. t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 559 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

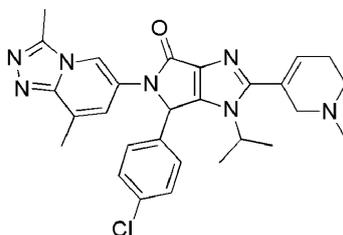
Пример 11. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 9.9) и 2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана при 90°C в течение 2 ч. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($CH_2Cl_2/MeOH$, 0-10% MeOH). t_R : 0,85 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 489 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 0,72 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,51 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 4,7-5,0 (м, 4H), 5,05 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 7,40 (м, 5H), 8,41 (с, 1H).

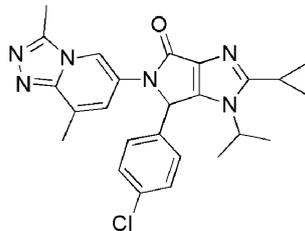
Пример 12. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопро-

пил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 9.9) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина при 90°C в течение 4 ч. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 5-30% MeOH). t_R: 0, 65 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 516 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

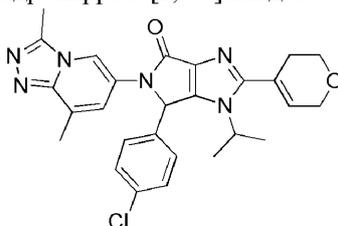
Пример 13. 6-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



В сосуд для облучения MW загружают 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 9.9) (420 мг, 0,84 ммоль), циклопропилтрифторборат калия (249 мг, 1,66 ммоль), RuPhos (49 мг, 0,10 ммоль) и K₃PO₄ (535 мг, 2,5 ммоль) в толуоле (10 мл) и воде (0,5 мл). Смесь продувают Ar, добавляют Pd(OAc)₂ (11 мг, 0,05 ммоль), сосуд для MW герметично закрывают и реакцию подвергают облучению MW при 115°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают. Добавляют вторую порцию циклопропилтрифторбората калия (125 мг, 0,84 ммоль), RuPhos (25 мг, 0,05 ммоль) и Pd(OAc)₂ (6 мг, 0,03 ммоль) и продолжают облучение MW при 115°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют CH₂Cl₂ (100 мл), водой (20 мл) и насыщ. раствором NaHCO₃ (10 мл). Водн. слой отделяют и дважды экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (кол. 2-EP/град. изократный 10% в течение 18 мин; всего 22 мин) и получают названный в заголовке продукт (139 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества, t_R: 0,89 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 461 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,72 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,85-1,05 (м, 4H), 1,45 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,12 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 4,74 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 7,38 (м, 5H), 8,36 (с, 1H).

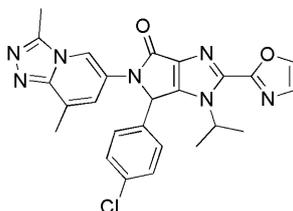
Пример 14. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 13, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 9.9) и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-трифторбората калия при облучении MW при 125°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют насыщенным водн. раствором NaHCO₃ и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием, и получают названный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества. t_R: 0,86 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 503 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,64 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,48 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,42 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,62 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 3,79 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,65 (септ, J=6,8 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 7,41 (м, 5H), 8,40 (с, 1H).

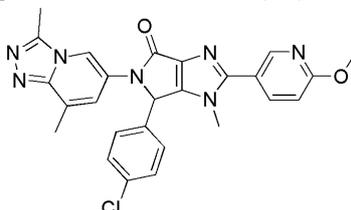
Пример 15. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(оксазол-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



В сосуд для облучения MW загружают 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-

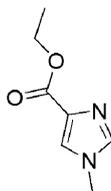
a]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (стадия 9.9) (90 мг, 0,180 ммоль) и 2-трибутилстаннилоксазол (94 мкл, 0,45 ммоль) в ДМФА (2 мл). Смесь продувают Ar, добавляют Pd(PPh₃)₄ (41,6 мг, 0,04 ммоль), сосуд для MW герметично закрывают и реакционную смесь греют и перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до RT, разбавляют рассолом и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка 2-EP/градиент изократный 15% в течение 10 мин; всего 14 мин) и получают названный в заголовке продукт (10 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества, t_R: 0,92 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 488 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 16. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-метокси-пиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



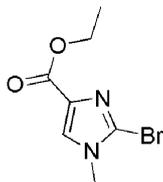
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 16.6) и 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты при 85°C в течение 1 ч. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка NH₂, градиент 24-29% в течение 6 мин, всего 11 мин) и получают нужный продукт в виде бледно-коричневого твердого вещества. t_R: 0,96 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 500 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 16.1. Этил-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат



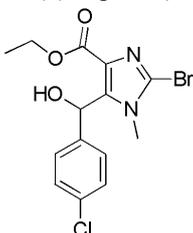
В колбу загружают этиловый эфир 2-диметиламино-3-изоцианатоакриловой кислоты (50 г, 297 ммоль) и метиламин в EtOH и полученную смесь перемешивают при 0°C до тех пор, пока не прекратится выделение тепла, и затем при RT в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и получают названный в заголовке продукт (54 г, 280 ммоль, выход 94%) в виде оранжевого твердого вещества. t_R: 0,44 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 155 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 16.2. Этил-2-бром-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат



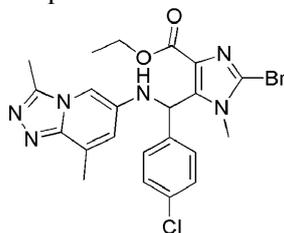
К смеси этил-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 16.1) (24,5 г, 159 ммоль) и ТГФ (490 мл), охлажденной до 0°C, при перемешивании добавляют по частям в течение 1,5 ч NBS (29,7 г, 167 ммоль). Реакционную смесь нагревают до RT и перемешивают при RT в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляют воду и лед, разбавляют водн. раствором NaHCO₃ и полученный водн. слой экстрагируют EtOAc. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле и получают названный в заголовке продукт в виде бледно-желтого твердого вещества, t_R: 0,62 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 233/235 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 16.3. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



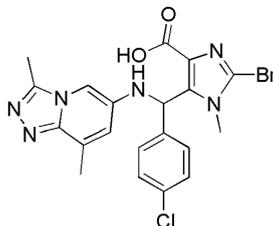
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 9.6, с использованием этил-2-бром-1-метил-1Н-имидазол-4-карбоксилата (стадия 16.2). Часть названного в заголовке продукта получают растиранием сырого продукта в Et₂O, смесь обрабатывают ультразвуком и полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают Et₂O. Маточную жидкость концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 5-50% EtOAc) и извлекают остальной нужный продукт, t_R: 1,03 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 373/375 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 16.4. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-4-карбоксилат



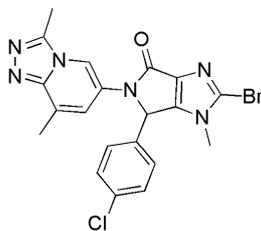
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1Н-имидазол-4-карбоксилата (стадия 16.3) и 3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (стадия 9.3). Кристаллизация из Et₂O дает коричневатое кристаллическое вещество, t_R: 0,97 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 517/519 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 16.5. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота



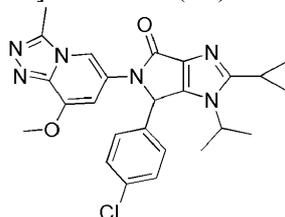
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 9.8, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-4-карбоксилата (стадия 16.4). t_R: 0,80 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 489/491 [M+H]⁺; ESI-МС: 487/489 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 16.6. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 16.5). Сырой продукт реакции растирают в изоPr₂O, обрабатывают ультразвуком, полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают изоPr₂O, и получают названный в заголовке продукт в виде коричневатого кристаллического вещества. t_R: 0,81 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 471/473 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

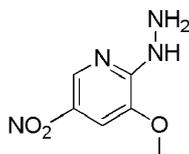
Пример 17. 6-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-1-изопропил-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 13, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пири-

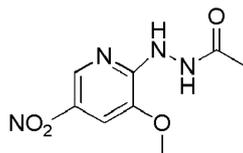
дин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 17.7) при 125°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и водой и две фазы разделяют. Водн. слой экстрагируют EtOAc. объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка 2-EP, градиент 15-20% в течение 6 мин; всего 11 мин). t_R: 0,90 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 477 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 17.1. 2-Гидразинил-3-метокси-5-нитропиридин



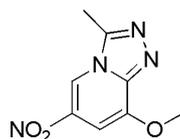
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 9.1, с использованием 2-хлор-3-метокси-5-нитропиридина. t_R: 0,46 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 185 [M+H]⁺; ESI-МС: 183 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 17.2. N¹-(3-Метокси-5-нитропиридин-2-ил)ацетогидразид



К суспензии 2-гидразинил-3-метокси-5-нитропиридина (стадия 17.1) (20 г, 106 ммоль) в диоксане (170 мл) добавляют при RT Ac₂O (13,1 мл, 138 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при RT. Реакционную смесь выливают в смесь воды со льдом (700 мл) и перемешивают в течение 1 ч при 0°C. Выпавшее в осадок вещество собирают фильтрацией, промывают H₂O и Et₂O и сушат при пониженном давлении при 50°C, получают названный в заголовке продукт (23,3 г, 101 ммоль, выход 95%) в виде желтого твердого вещества, t_R: 0,45 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 227 [M+H]⁺; ESI-МС: 225 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

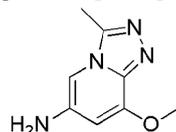
Стадия 17.3. 8-Метокси-3-метил-6-нитро[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиридин



К суспензии N¹-(3-метокси-5-нитропиридин-2-ил)ацетогидразида (стадия 17.2) (23,3 г, 84 ммоль) в ACN (200 мл) добавляют DIPEA (11,1 мл, 63,3 ммоль) и по каплям POCl₃ (11,8 мл, 127 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 3,5 ч при 90°C. Охлажденную смесь постепенно добавляют к воде (600 мл), перемешивают 30 мин и затем смесь нейтрализуют твердым NaHCO₃ до pH 6,5. Продукт реакции экстрагируют смесью CH₂Cl₂/MeOH 6:1. Объединенные экстракты промывают H₂O, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой материал очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc/MeOH, 50:50:5 0:50:5) с последующей кристаллизацией из смеси CH₂Cl₂/EtOAc/Et₂O. t_R: 0,49 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 209 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,79 (с, 3H), 4,10 (с, 3H), 7,29 (д, J=1,7 Гц, 1H), 9,25 (д, J=1,7 Гц, 1H).

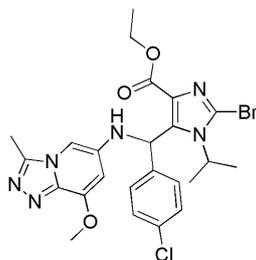
Стадия 17.4. 8-Метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 9.3, с использованием 8-метокси-3-метил-6-нитро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (стадия 17.3). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂-MeOH 9:1) и получают названный в заголовке продукт в виде желтого твердого вещества. ТСХ (CH₂Cl₂-MeOH 10:1) R_f=0,16; t_R: 0,31 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 179 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

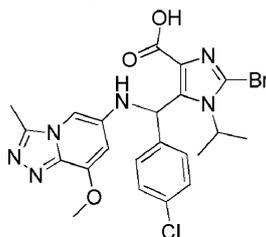
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,45 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 5,08 (с, 2H), 6,36 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J=1,2 Гц, 1H).

Стадия 17.5. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил))((8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



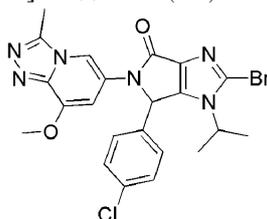
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 9.6) и 8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ина (стадия 17.4). Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ с последующей обработкой основанием. t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 561/563 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 17.6. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



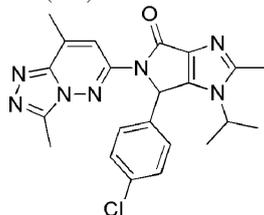
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 9.8, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 17.5) при 45°C в течение ночи, t_R : 0,88 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 533/535 $[M+H]^+$; ESI-МС: 531/533 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 17.7. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



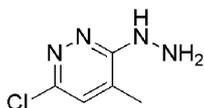
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 17.6). t_R : 0,91 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 515/517 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 18. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



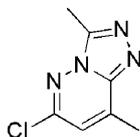
6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (стадия 18.7) (45 мг, 0,155 ммоль) растворяют в диоксане (2,6 мл) в атмосфере Ar. Добавляют 6-хлор-3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин (стадия 18.2) (34 мг, 0,186 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (14,22 мг, 0,016 ммоль), ксантфос (17,97 мг, 0,031 ммоль) и Cs_2CO_3 (101 мг, 0,311 ммоль), полученную смесь греют и перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и водой и две фазы разделяют. Органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ и получают названный в заголовке продукт (27 мг, 0,059 ммоль, выход 37,9%) в виде бежевого твердого вещества, t_R : 0,89 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 436 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 18.1. 6-Хлор-3-гидразинил-4-метилпиридазин



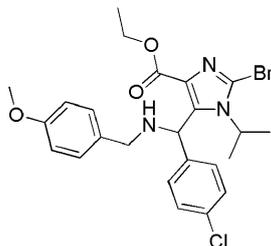
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 9.1, с использованием 3,6-дихлор-4-метилпиридазина при 80°C в течение ночи. Сырой продукт обрабатывают ультразвуком в EtOH в течение 1 ч и получают названный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества. t_R : 0,34 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 159 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 18.2. 6-Хлор-3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин



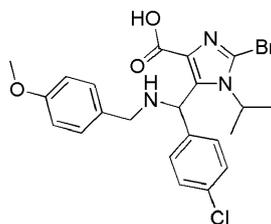
Смесь 6-хлор-3-гидразинил-4-метилпиридазина (стадия 18.1) (1,76 г, 11,1 ммоль) и AcOH (30 мл) греют и перемешивают при 115°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до RT, разбавляют CH₂Cl₂ и насыщенным водн. раствором NaHCO₃ и две фазы разделяют. Водн. слой дважды экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают названный в заголовке продукт (1,6 мг, 7,89 ммоль, выход 71,1%) в виде серого твердого вещества. t_R : 0,60 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 183 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 18.3. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((4-метоксибензил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



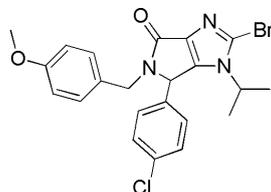
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 9.6) и 4-метоксибензиламина. t_R : 1,36 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 520/522 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 18.4. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((4-метоксибензил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((4-метоксибензил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 18.3). Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, нейтрализуют 2N HCl и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, t_R : 0,86 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 492/494 [M+H]⁺; ESI-МС: 490/492 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

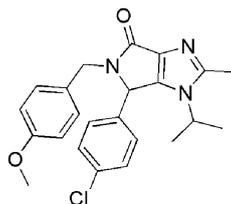
Стадия 18.5. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метоксибензил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((4-метоксибензил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 18.4) при RT в течение 2 ч. t_R : 1,19 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 474/476

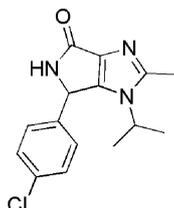
$[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 18.6. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метоксибензил)-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



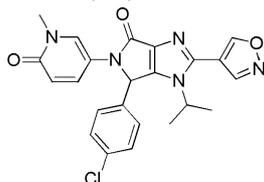
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метоксибензил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 18.5). t_R : 1,19 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 410,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 18.7. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



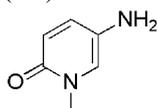
В сосуд для облучения MW загружают 6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метоксибензил)-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (стадия 18.6) (270 мг, 0,527 ммоль) и ТФК (1,218 мл, 15,81 ммоль). Сосуд для MW герметично закрывают и полученную смесь подвергают облучению MW при 140°C в течение 140 мин. Реакционную смесь выливают в смесь лед/водн. раствор NaHCO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции растирают в Et_2O и полученное твердое вещество отфильтровывают. Твердое вещество очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH , 0-20% MeOH) и получают названный в заголовке продукт (58 мг, 0,168 ммоль, выход 31,9%) в виде палевого твердого вещества. t_R : 0,79 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 290 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 19. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-(изоксазол-4-ил)-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



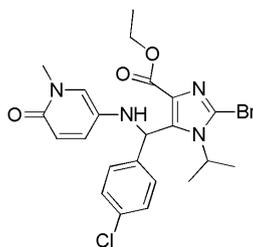
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 19.4) и изоксазол-4-бороновой кислоты при 110°C в течение ночи. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 0-20% MeOH) и получают бледно-коричневый липкий продукт. t_R : 0,77 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 450 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 19.1. 5-Амино-1-метилпиридин-2(1H)-он



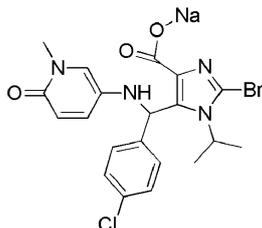
К раствору 5-нитро-1-метил-2(1H)-пиридинона (10 г, 64,9 ммоль) в ТГФ (130 мл) добавляют 10% Pd/C (1 г). Полученную суспензию встряхивают при РТ в течение 7,5 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтруют через слой целита. Слой промывают ТГФ, полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении и получают названный в заголовке продукт (8 г, выход 99%) в виде зеленоватого продукта, который непосредственно используют на последующих стадиях.

Стадия 19.2. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



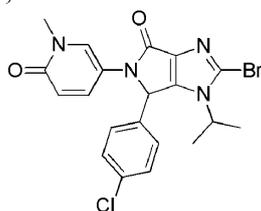
Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилат (стадия 9.6) (6 г, 14,94 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (60 мл). Добавляют ТЕА 812,49 мл, 90 ммоль) и полученную смесь охлаждают до -30°C и перемешивают при -30°C . Добавляют по частям метансульфоновый ангидрид (5,36 г, 29,9 ммоль) и смесь перемешивают при -30°C в течение 30 мин, затем нагревают до RT и перемешивают при RT в течение 1 ч. Добавляют по каплям раствор 5-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она (стадия 19.1) (2,06 г, 14,94 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) и полученную смесь перемешивают при RT в течение 3 ч. Смесь промывают водой (80 мл). Водн. слой дважды экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH, 5-20% MeOH) с последующей кристаллизацией из isoPr_2O и получают названный в заголовке продукт (2,22 г, выход 29%) в виде сине-зеленого кристаллического вещества, t_R : 1,02 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 507/509 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc/MeOH 9:1) $R_f = 0,2$.

Стадия 19.3. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)метил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилат натрия



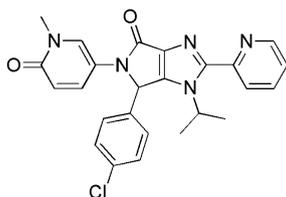
Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)метил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилат (стадия 19.2) (2,26 г, 4,45 ммоль) растворяют в диоксане (50 мл) и воде (25 мл) и добавляют 1N раствор NaOH (6,68 мл, 6,68 ммоль). Полученную смесь греют и перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и получают названный в заголовке продукт (2,35 г) в виде коричневой натриевой соли, t_R : 0,85 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 479/481 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-МС: 477/479 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 19.4. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



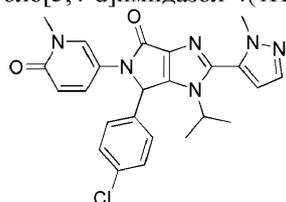
К раствору 2-бром-5-((4-хлорфенил)(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иламино)метил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилата натрия (стадия 19.3) (2,35 г, 4,45 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляют ТЕА (13,95 мл, 100 ммоль), DMAP (109 мг, 0,89 ммоль) и 50% раствор пропсаля в ДМФА (11,69 мл, 20,02 ммоль). Полученную смесь перемешивают 1,5 ч при RT. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и водой и две фазы разделяют. Органический слой промывают водой и дважды рассолом. Водн. слой экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции растворяют в EtOAc, полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают EtOAc и гексаном. Полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH, 0-30% MeOH) с последующим растиранием в EtOAc. Твердые вещества объединяют и получают названный в заголовке продукт (1,37 г, 2,9 ммоль, выход 67%) в виде бледно-бежевого кристаллического вещества, t_R : 0,86 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 461/463 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 20. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(пиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



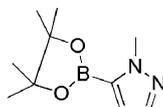
К раствору 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 19.4) (100 мг, 0,217 ммоль) в DMA (2,5 мл) в атмосфере азота добавляют 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,351 мл, 0,866), CsF (132 мг, 0,866 ммоль) и Pd(PBu₃)₂ (33,2 мг, 0,065 ммоль). Полученную смесь греют и перемешивают при 100°C в течение 4 ч. Реакцию гасят рассолом, смесь разбавляют EtOAc и водой и две фазы разделяют. Водн. слой дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-70% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием и растиранием в изоPr₂O и получают названный в заголовке продукт (27 мг, выход 26%) в виде бежевого кристаллического вещества. t_R: 0,95 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 460 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 21. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



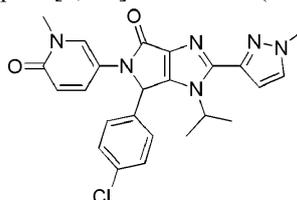
К раствору 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 19.4) (100 мг, 0,22 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) в атмосфере азота добавляют 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (стадия 21.1) (58,6 мг, 0,28 ммоль), Cs₂CO₃ (183 мг, 0,563 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (26,5 мг, 0,03 ммоль). Полученную смесь продувают Ar и греют и перемешивают при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до RT, добавляют 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (43 мг) и аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (20 мг), полученную смесь греют и перемешивают при 100°C в течение 105 мин. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и водой и две фазы разделяют. Водн. слой дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием и растиранием в изоPr₂O, получают названный в заголовке продукт (44 мг, выход 44%) в виде бледно-бежевого кристаллического вещества, t_R: 0,82 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 463 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 21.1. 1-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол



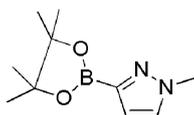
Названное в заголовке соединение получают, следуя процедуре, описанной в литературе (J. Heterocyclic Chem, 41, 931 (2004)).

Пример 22. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



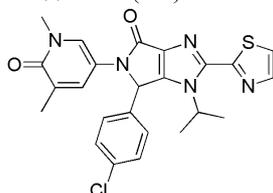
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 21, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 19.4) и 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (стадия 22.1) при 100°C в течение 7 ч. t_R: 0,87 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 463 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 22.1. 1-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол



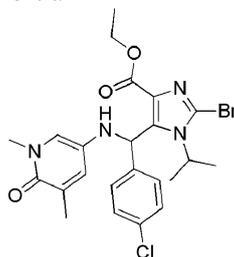
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в WO 2010075270, с. 137.

Пример 23. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(тиазол-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



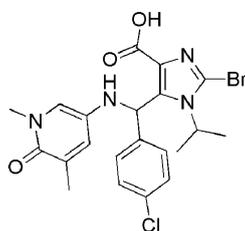
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 15, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 23.3) и 2-трибутилстаннилтиазола. Сырой продукт реакции разбавляют Et₂O, обрабатывают ультразвуком и полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают Et₂O. Твердое вещество очищают колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 2-10% MeOH) и получают названный в заголовке продукт (52 мг, 0,108 ммоль, выход 51%) в виде белого твердого вещества. t_R: 1,02 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 480 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 23.1. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



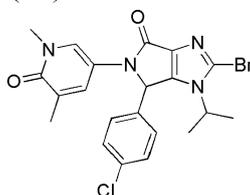
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 9.6) и 5-амино-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (стадия 4.3). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле. t_R: 1,09 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 521/523 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 23.2. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 9.8, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 23.1) в MeOH при 40°C в течение 1,5 ч. t_R: 0,91 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 493/495 [M+H]⁺; ESI-МС: 491/493 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

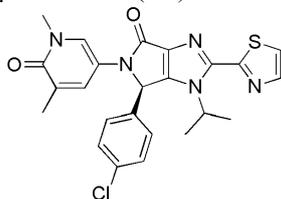
Стадия 23.3. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-

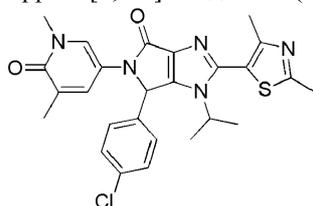
1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 23.2). Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 (500 мл) и насыщенным водн. раствором NaHCO_3 (100 мл) и две фазы разделяют. Водн. слой экстрагируют CH_2Cl_2 (50 мл). Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до объема са 100 мл. Суспензию отфильтровывают, промывают Et_2O и сушат при пониженном давлении, получают бесцветное кристаллическое вещество. t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 475/477 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 24. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(тиазол-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



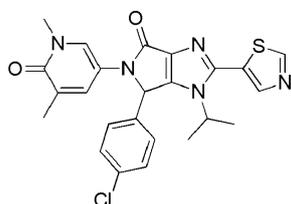
Названное в заголовке соединение (14 мг, 0,029 ммоль, выход 36,5%) получают энантиомерно чистым (эи>99,5%) после хиральной препаративной хроматографии (система: система ВЭЖХ Gilson PLC 2020; колонка Chiralpak IA 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: гептан/ CH_2Cl_2 /EtOH 55:30:15, изократная; скорость потока 10 мл/мин; детекция 312 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(тиазол-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 23) (38 мг, 0,079 ммоль). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(тиазол-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (17 мг, выход 44,3%) получают энантиомерно чистым (эи>99,5%) таким же разделением.

Пример 25. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



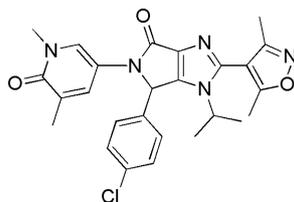
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 21, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 23.3) и 2,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола. Сырой продукт реакции очищают хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 /MeOH, 0-10% MeOH) с последующей кристаллизацией из isoPr_2O , получают серое кристаллическое вещество. t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 26. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(тиазол-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



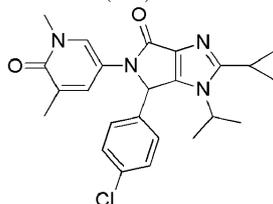
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной для примера 15, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 23.3) и 5-трибутилстаннилтиазола. Сырой продукт реакции очищают сначала колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 /MeOH, 0-10% MeOH) и затем препаративной ахиральной SFC (колонка 2-EP, градиент 14-22% в течение 6 мин, всего 11 мин), получают белое твердое вещество. t_R : 0,81 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 27. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(3,5-диметил-изоксазол-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



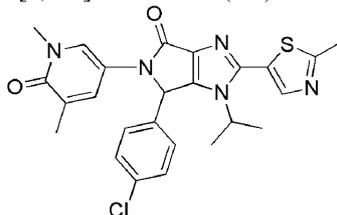
В сосуд для облучения MW загружают 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (стадия 23.3) (95 мг, 0,2 ммоль), пинаколовый эфир 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (89 мг, 0,40 ммоль) и K_2CO_3 (55,3 мг, 0,40 ммоль) в диоксане (1,5 мл) и воде (0,3 мл). Смесь продувают Ar, добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (14,2 мг, 0,012 ммоль), сосуд для MW герметично закрывают и полученную смесь подвергают облучению MW в течение 20 мин при $100^\circ C$, затем 40 мин при $100^\circ C$. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют EtOAc (7 мл) и насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ (3 мл) и две фазы разделяют. Водн. слой экстрагируют EtOAc (2 мл). Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($CH_2Cl_2/(CH_2Cl_2/EtOH 9:1)$, 3-50% ($CH_2Cl_2/EtOH 9:1$)), получают названный в заголовке продукт (45,5 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: $492 [M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 28. 6-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



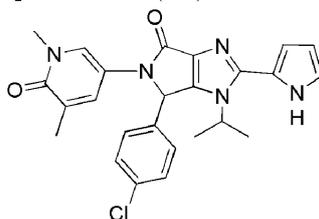
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 13, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 23.3). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($CH_2Cl_2/EtOH$, 0-10% EtOH) и получают бесцветную смолу. t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: $437 [M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 29. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(2-метилтиазол-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 27, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 23.3) и пинаколового эфира 2-метилтиазол-5-бороновой кислоты при облучении MW при $100^\circ C$ в течение 9 ч. Сырой продукт реакции очищают сначала колоночной хроматографией на силикагеле ($CH_2Cl_2/(CH_2Cl_2/EtOH 9:1)$, 5-60% ($CH_2Cl_2/EtOH 9:1$)) и затем препаративной ахиральной SFC (колонка Silica, градиент изократный 19%, всего 19 мин) и получают бесцветную смолу, t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: $494 [M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

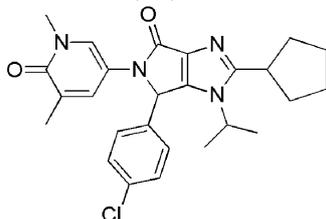
Пример 30. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-2-(1H-пиррол-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названный в заголовке продукт получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 27, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 23.3) и пинаколового эфира 1-вос-пиррол-2-

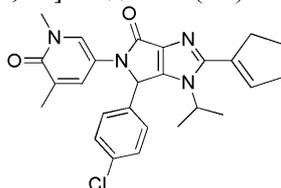
бороновой кислоты при облучении MW при 100°C в течение 2 ч. Сырой продукт реакции (смесь названного в заголовке соединения и трет-бутил-2-(6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил)-1H-пиррол-1-карбоксилата) очищают сначала колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/EtOH, 1-10% EtOH) и затем препаративной ахиральной SFC (колонка PPU, градиент изократный 10% всего 30 мин), получают бесцветную пену, t_R : 0,99 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 462 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 31. 6-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



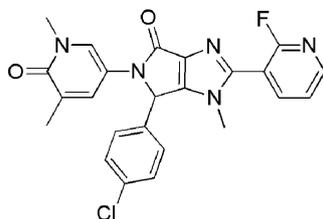
К раствору 6-(4-хлорфенил)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 31.1) (220 мг, 0,476 ммоль) в MeOH (5 мл) и ТГФ (2 мл) добавляют PtO₂ (50 мг). Полученную смесь встряхивают в атмосфере водорода при RT в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтруют через картридж PL-тиол SPE (поставляется Agilent), промывают MeOH, полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка NH₂, градиент 19-24% за 6 мин, всего 11 мин) и получают названный в заголовке продукт (95 мг, 0,194 ммоль, выход 40,8%) в виде бледно-желтоватого твердого вещества, t_R : 1,05 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 465,4 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 31.1. 6-(4-Хлорфенил)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



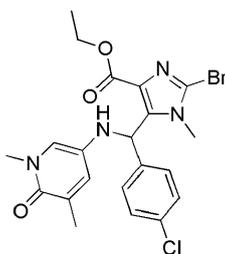
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 23.3) и циклопентен-1-илбороновой кислоты при 95°C в течение 2 ч. Сырой продукт реакции фильтруют через картридж PL-тиол SPE, промывают MeOH, фильтрат концентрируют при пониженном давлении и получают бежевое твердое вещество, t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 463,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 32. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-(2-фторпиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



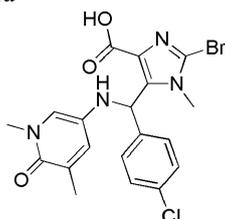
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной для примера 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 32.2) и 2-фторпиридин-3-бороновой кислоты при 95°C в течение 2 ч. Сырой продукт реакции фильтруют через картридж PL-тиол SPE и промывают MeOH. Полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении и очищают препаративной ахиральной SFC (колонка Silica, градиент изократный 20% всего 30 мин). t_R : 0,81 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 464,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 32.1. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат



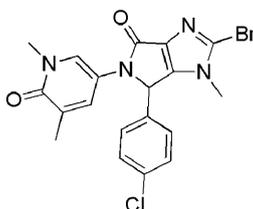
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-метил-1Н-имидазол-4-карбоксилата (стадия 16.3) и 5-амино-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (стадия 4.3) при RT в течение 4 ч. t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 493,2/495,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 32.2. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота



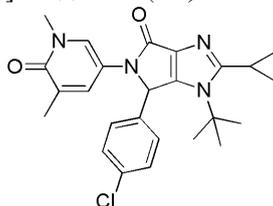
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-4-карбоксилата (стадия 32.1) при RT в течение 2 ч. t_R : 0,80 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 465,1/467,1 [M+H]⁺; ESI-МС: 463,1/465,1 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 32.3. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он



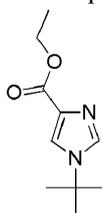
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 32.2). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 0-10% MeOH) и получают серое твердое вещество, t_R : 0,81 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 403,2/405,1 [M+H]⁺; ESI-МС: 401,3/403,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Пример 33. 1-(трет-Бутил)-6-(4-хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он



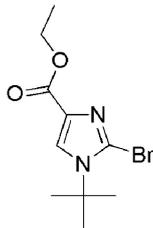
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 13, с использованием 2-бром-1-(трет-бутил)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-она (стадия 33.6) при 125°C в течение 8 ч. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка 4-EP, градиент 14-19% за 6 мин, всего 11 мин) и получают белый продукт. t_R : 0,96 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 451 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 33.1. Этил-1-трет-бутил-1Н-имидазол-4-карбоксилат



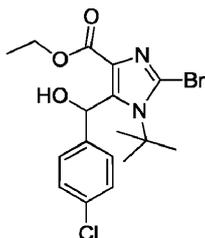
Названное в заголовке соединение получают, следуя процедуре, описанной в литературе (Organic Letters, 2002, Vol. 4, No. 23, 4133-4134).

Стадия 33.2. Этил-2-бром-1-(трет-бутил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



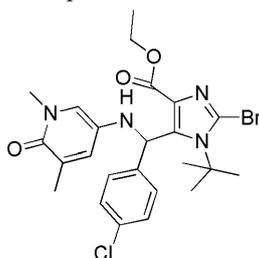
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.7, с использованием этил-1-(трет-бутил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 33.1) при RT в течение ночи. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 0-50% EtOAc). t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 1); ESI-МС: 275/277 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1).

Стадия 33.3. Этил-2-бром-1-(трет-бутил)-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



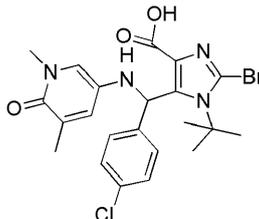
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 9.6, с использованием этил-2-бром-1-(трет-бутил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 33.2) и 4-хлорбензальдегида. t_R : 1,21 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 415/417 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 33.4. Этил-2-бром-1-(трет-бутил)-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



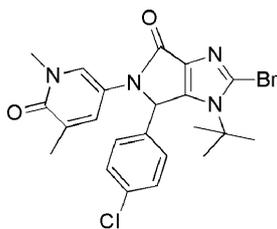
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-1-(трет-бутил)-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 33.3) и 5-амино-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (стадия 4.3). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($CH_2Cl_2/MeOH$, 0-10% MeOH) и получают темно-красное твердое вещество, t_R : 1,11 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 535/537 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 33.5. 2-Бром-1-(трет-бутил)-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



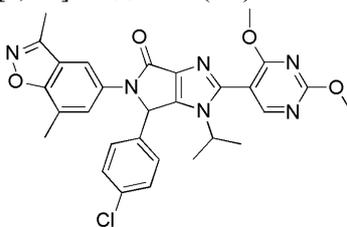
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 9.8, с использованием этил-2-бром-1-(трет-бутил)-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 33.4). t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 489/491 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 33.6. 2-Бром-1-(трет-бутил)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названный в заголовке продукт получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-1-(трет-бутил)-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 33.5) при 0-5°C в течение 45 мин. Сырой продукт реакции кристаллизуют из Et₂O/обрабатывают ультразвуком и получают бледно-желтое кристаллическое вещество, t_R: 0,98 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 489/491 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

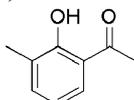
Пример 34. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(3,7-диметилбензо[d]изоксазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметилбензо[d]изоксазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 34.9) и (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты в ДМФА при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водн. раствором Na₂HPO₄ и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают сначала колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/(CH₂Cl₂/MeOH 9:1) 10-100% (CH₂Cl₂/MeOH 9:1)) и затем препаративной ахиральной SFC (колонка Silica, градиент 22-27% в течение 6 мин, всего 11 мин), и получают бледно-бежевое твердое вещество, t_R: 1,15 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 559/561 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc/MeOH) R_f = 0,44;

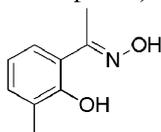
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,53 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,43 (д, J=6,7 Гц, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 4,15 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,33-7,47 (м, 4H), 7,66 (с, 1H), 7,80 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H).

Стадия 34.1. 1-(2-Гидрокси-3-метилфенил)этанон



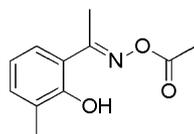
К бесцветному раствору 3-метилсалициловой кислоты (10 г, 65,7 ммоль) в Et₂O (350 мл) в атмосфере Ar и при охлаждении до 0°C добавляют по каплям в течение 30 мин 1,6М раствор метиллития в Et₂O (123 мл, 197 ммоль). Полученную смесь перемешивают при такой температуре в течение 30 мин и затем оставляют на ночь нагреваться до RT при перемешивании. Реакционную смесь выливают в холодную 2N HCl и продукт реакции экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают 10% раствором NaHCO₃ и рассолом, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получают названный в заголовке продукт (5,14 г, 32,5 ммоль, выход 49%) в виде бледно-желтого масла. t_R: 0,99 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: нет ионизации [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); ТСХ (гексан/EtOAc 3:1) R_f = 0,55.

Стадия 34.2. Оксим (E)-1-(2-гидрокси-3-метилфенил)этанона



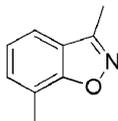
1-(2-Гидрокси-3-метилфенил)этанон (стадия 34.1) (5,14 г, 32,5 ммоль) растворяют в MeOH (70 мл) и последовательно добавляют NaOAc (4,27 г, 52,0 ммоль) и гидрохлорид гидроксилamina (3,39 г, 48,8 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получают названный в заголовке продукт (5,5 г, 31,0 ммоль, выход 95%) в виде бесцветного твердого вещества. t_R: 0,93 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 166 [M+H]⁺; ESI-МС: 164 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2); ТСХ (гексан/EtOAc 1:1) R_f = 0,55.

Стадия 34.3. О-Ацетилоксим 1-(2-гидрокси-3-метилфенил)этанона



Оксим (E)-1-(2-гидрокси-3-метилфенил)этанона (стадия 34.2) (5,5 г, 30 ммоль) добавляют к As_2O (48,1 мл, 509 ммоль) в атмосфере Ar и полученную смесь перемешивают при RT в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении до объема 10 мл, полученную суспензию разбавляют холодной водой и перемешивают при RT до тех пор, пока не образуется мелкий осадок. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат, получают названный в заголовке продукт (6,025 г, 28,8 ммоль, выход 96%) в виде бесцветного твердого вещества. t_R : 1,08 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ТСХ (гексан/ EtOAc 1:1) $R_f = 0,60$.

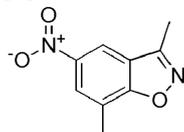
Стадия 34.4. 3,7-Диметилбензо[d]изоксазол



О-Ацетилоксим 1-(2-гидрокси-3-метилфенил)этанона (стадия 34.3) (6,0 г, 29,0 ммоль) растворяют в пиридине (60 мл), полученную смесь греют и перемешивают при 130°C в течение 40 ч, охлаждают до RT и концентрируют при пониженном давлении.

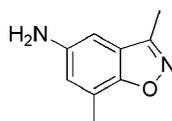
Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ EtOAc , 0-50% EtOAc) и получают названный в заголовке продукт (3,62 г, 23,12 ммоль, выход 80%) в виде бледно-желтого масла. t_R : 0,96 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 148 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ТСХ (гексан/ EtOAc 3:1) $R_f = 0,56$.

Стадия 34.5. 3,7-Диметил-5-нитробензо[d]изоксазол



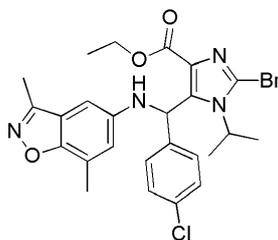
3,7-Диметилбензо[d]изоксазол (стадия 34.4) (2 г, 12,77 ммоль) растворяют в H_2SO_4 (5 мл), охлаждают до 0°C и перемешивают. Постепенно добавляют HNO_3 (0,878 мл, 12,77 ммоль) и полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (60 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты промывают раствором NaHCO_3 и рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Полученное твердое желтое вещество растирают в Et_2O , отфильтровывают, промывают Et_2O и сушат, получают названный в заголовке продукт (1,86 г, 9,29 ммоль, выход 72,7%) в виде желтого твердого вещества. t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 34.6. 3,7-Диметилбензо[d]изоксазол-5-амин



К суспензии 3,7-диметил-5-нитробензо[d]изоксазола (стадия 34.5) (50 мг, 0,260 ммоль) в уксусной кислоте (1,5 мл) добавляют по каплям раствор $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (176 мг, 0,781 ммоль) в конц. HCl (0,316 мл, 10,41 ммоль), полученную смесь перемешивают при RT в течение ночи. Реакционную смесь выливают в холодный 4N раствор NaOH и экстрагируют EtOAc . Объединенные экстракты сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ EtOAc , 0-55%) и получают названный в заголовке продукт (25 мг, 0,153 ммоль, выход 58%) в виде бежевого твердого вещества, t_R : 0,57 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 163 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2); ТСХ (гексан/ EtOAc 1:1) $R_f = 0,23$.

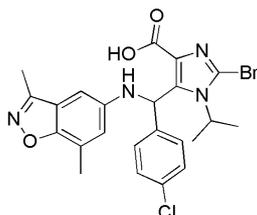
Стадия 34.7. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,7-диметилбензо[d]изоксазол-5-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 9.6) и 3,7-диметилбензо[d]изоксазол-5-амина (стадия 34.6). Сырой продукт реакции очи-

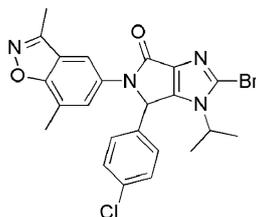
шают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 20-100% EtOAc), и получают бледно-желтое твердое вещество, t_R : 1,34 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 545/547 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 34.8. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((3,7-диметилбензо[d]изоксазол-5-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



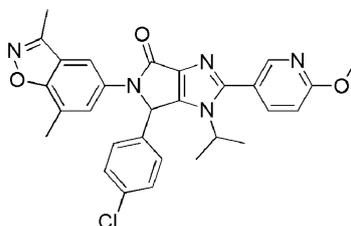
К раствору этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,7-диметилбензо[d]изоксазол-5-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 34.7) (1,0 г, 1,832 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляют 4N раствор NaOH (6,87 мл, 27,5 ммоль). Полученную смесь перемешивают при RT в течение 2 ч при 45°C. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, подкисляют, добавляя по каплям 4N HCl (7,5 мл), и MeOH удаляют при пониженном давлении. Полученный водн. слой экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получают названный в заголовке продукт (920 мг, 1,741 ммоль, выход 95%) в виде бежевого аморфного твердого вещества, t_R : 1,15 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 517/519 $[M+H]^+$; ESI-МС: 515/517 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 34.9. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметилбензо[d]изоксазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названный в заголовке продукт получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,7-диметилбензо[d]изоксазол-5-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 34.8). Сырой продукт кристаллизуют из isoPr₂O/обрабатывают ультразвуком и получают бесцветное твердое вещество. t_R : 1,17 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 499/501 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc) $R_f = 0,44$.

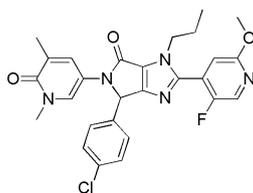
Пример 35. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметилбензо[d]изоксазол-5-ил)-1-изопропил-2-(6-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметилбензо[d]изоксазол-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 34.9) и (6-метокси-пиридин-3-ил)бороновой кислоты при 100°C в течение 1 ч. Сырой продукт реакции очищают сначала колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/(EtOAc/MeOH 9:1) 20-100% (EtOAc/MeOH 9:1)) и затем препаративной ахиральной SFC (колонка Silica, градиент изократный 15% 16 мин, всего 20 мин), получают белое твердое вещество, t_R : 1,18 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 528/530 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc/MeOH 9:1) $R_f = 0,59$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,66 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,47 (д, J=6,7 Гц, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 4,41 (м, 1H), 6,78 (м, 1H), 6,99 (м, 1H), 7,37-7,48 (м, 4H), 7,67 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,92-7,98 (м, 1H), 8,43 (м, 1H).

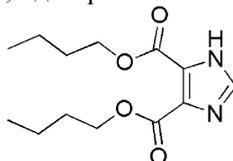
Пример 36. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(5-фтор-2-метокси-пиридин-4-ил)-3-пропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-пропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 36.8) и (5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты при 100°C в течение 16 ч. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/(EtOAc/MeOH 9:1) 20-100% (EtOAc/MeOH 9:1)) и получают желтое твердое вещество. t_R : 1,05 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 522/524 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc/MeOH 9:1) R_f = 0,42;

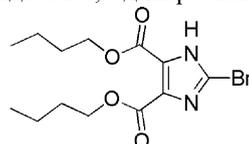
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,75 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,82-1,92 (м, 2H), 1,96 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 4,06 (т, J=7,1 Гц, 2H), 6,22 (с, 1H), 7,08 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,77 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).

Стадия 36.1. Дибутил-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилат



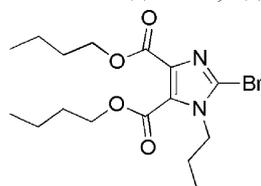
Названное в заголовке соединение получают, следуя процедуре, описанной в литературе (J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 1980, 495-505). t_R : 0,96 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 269 [M+H]⁺; ESI-МС: 2 67,3 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc/гептан 1:1) R_f = 0, 12.

Стадия 36.2. Дибутил-2-бром-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилат



К раствору дибутил-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилата (стадия 36.1) (20 г, 74,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (250 мл) и ACN (83 мл) последовательно добавляют K₂CO₃ (11,33 г, 82 ммоль) и затем по каплям бром (4,22 мл, 82 ммоль). Полученную смесь перемешивают 1 ч при RT. Реакционную смесь выливают в водн. раствор Na₂S₂O₃ и экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получают названный в заголовке продукт (27,1 г, 74,1 ммоль, выход 99%) в виде желтого масла, t_R : 1,09 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 347/349 [M+H]⁺; ESI-МС: 345/347 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc/гептан 1:1) R_f = 0,39.

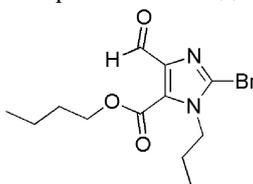
Стадия 36.3. Дибутил-2-бром-1-пропил-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилат



К раствору дибутил-2-бром-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилата (стадия 36.2) (14,2 г, 40,9 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляют K₂CO₃ (9,61 г, 69,5 ммоль) и 1-иодпропан (6,02 мл, 61,3 ммоль).

Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получают названный в заголовке продукт (14,93 г, 37,6 ммоль, выход 92%) в виде желтого масла. t_R : 1,35 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 389/391 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); ТСХ (гексан/EtOAc 3:1) R_f = 0,38.

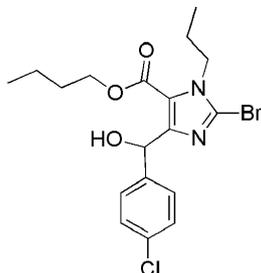
Стадия 36.4. Бутил-2-бром-1-формил-1-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



К раствору дибутил-2-бром-1-пропил-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилата (стадия 36.3) (14,8 г, 37,3 ммоль) в ТГФ (150 мл) в атмосфере Ar при -78°C добавляют 1M раствор DIBAL-H в ТГФ (50,3 мл, 50,3

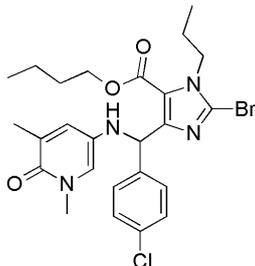
ммоль), полученную смесь перемешивают при такой температуре в течение 1 ч. Добавляют еще 1М раствор DIBAL-H в ТГФ (20 мл) и смесь перемешивают в течение 0,5 ч при -50°C для завершения реакции. Реакционную смесь выливают в смесь льда (400 г) и 4N HCl (100 мл) и перемешивают еще в течение 30 мин. Водн. слой экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 3:1) и получают названный в заголовке продукт (7,78 г, 24,28 ммоль, выход 65%) в виде бледно-желтого масла, t_R : 1,10 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 317/319 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc/гексан 1:1) R_f = 0,47.

Стадия 36.5. Бутил-2-бром-4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



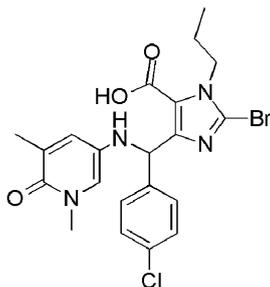
К раствору бутил-2-бром-1-формил-1-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилата (стадия 36.4) (7,7 г, 24,28 ммоль) в ТГФ (100 мл) в атмосфере Ar при -78°C добавляют 1М раствор (4-хлорфенил)магнийбромида в Et₂O (34 мл, 34 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при -78°C. Реакционную смесь выливают в водн. раствор NH₄Cl и продукт реакции экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 5-50% EtOAc) и получают названный в заголовке продукт (9,03 г, 20,59 ммоль, выход 85%) в виде бледно-желтой смолы, t_R : 1,33 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 429/431 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); ТСХ (толуол/EtOAc 3:1) R_f = 0,48.

Стадия 36.6. Бутил-2-бром-4-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием бутил-2-бром-4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилата (стадия 36.5) и 5-амино-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (стадия 4.3). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/(EtOAc/MeOH 9:1), 15-100% (EtOAc/MeOH 9:1)) и получают желтое твердое вещество, t_R : 1,30 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 549/531 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc/MeOH 9:1) R_f = 0,41.

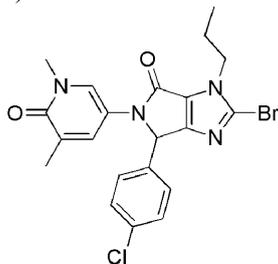
Стадия 36.7. 2-Бром-4-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-пропил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 34.8, с использованием бутил-2-бром-4-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилата (стадия 36.6) и получают бледно-коричневое твердое вещество, t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 493/495 [M+H]⁺; ESI-МС: 491/493 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

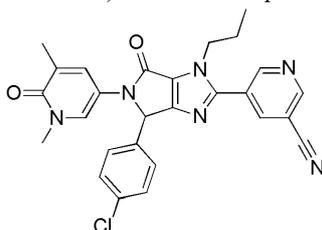
Стадия 36.8. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-пропил-

5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



Названный в заголовке продукт получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-4-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-пропил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (стадия 36.7). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/(EtOAc/MeOH 9:1), 20-100% (EtOAc/MeOH 9:1)) и получают бледно-зеленоватое аморфное твердое вещество. t_R : 0,99 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 475/477 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc/MeOH 9:1) R_f = 0,40.

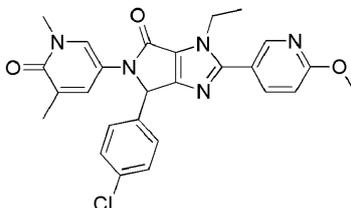
Пример 37. 5-(4-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-оксо-1-пропил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил)никотинитрил



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-пропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-она (стадия 36.8) и пинаколового эфира (5-цианопиридин-3-ил)бороновой кислоты при 100°C в течение 5 ч. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/(EtOAc/MeOH 9:1) 20-100% (EtOAc/MeOH 9:1)) и получают бежевое аморфное твердое вещество, t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 499/501 $[M+H]^+$; ESI-МС: 497 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc/MeOH 9:1) R_f = 0,16;

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,79 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,84-1,94 (м, 2H), 1,96 (с, 3H), 3,37-3,43 (м, 3H), 4,26 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,22 (с, 1H), 7,30 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,65 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,16 (д, $J=2,0$ Гц, 1H).

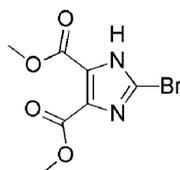
Пример 38. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5, 6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-она (стадия 38.9) и (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты при 100°C в течение 4 ч. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc/MeOH 80:20:2 - 0:10:1) и получают светло-желтую пену. t_R : 0,95 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 490/492 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2); ТСХ (CH_2Cl_2 /MeOH 9:1) R_f = 0,32;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,54-1,59 (м, 3H), 2,04 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,22 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 5,58 (с, 1H), 6,79 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,17 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,76 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,3$ Гц, 1H).

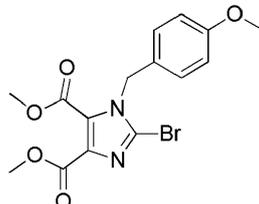
Стадия 38.1. Диметил-2-бром-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилат



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 36.2, с

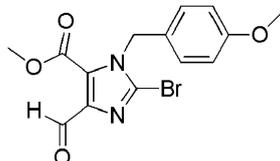
использованием метил-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилата при RT в течение 2 ч. Реакцию гасят минимальным объемом водн. раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, желтую суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Получают примерно 30-40% общего количества продукта реакции. Большая часть продукта кристаллизуется и требуется растворить продукт в горячей смеси ТГФ-МеОН, 4:1 (500 мл). Экстрагирование из насыщенной водн. фазы дает даже еще немного продукта. Отдельные экстрагированные партии, вероятно, содержащие некоторое количество соли KBr , объединяют и сушат при пониженном давлении. Остальную соль всегда проверяют после каждой обработки ТГФ-МеОН, если присутствует еще какое-либо количество продукта. При необходимости полярный и плохо растворимый продукт удаляют из неорганических солей за 4 цикла экстракции. ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) $R_f = 0,42$.

Стадия 38.2. Диметил-2-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилат



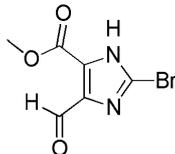
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 36.3, с использованием диметил-2-бром-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилата (стадия 38.1) и 4-метилбензилхлорида при 50°C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют 10% раствором NaHCO_3 и льдом и экстрагируют EtOAc . Объединенные экстракты промывают раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получают желтое масло. t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 383/385 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc) $R_f = 0,75$.

Стадия 38.3. Метил-2-бром-4-формил-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-5-карбоксилат



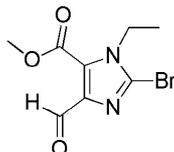
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 36.4, с использованием диметил-2-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилата (стадия 38.2). После растворения сырого продукта в небольшом количестве EtOAc и Et_2O и последующего внесения затравки продукт начинает кристаллизоваться. Кристаллическое вещество отфильтровывают и сушат и получают желтое кристаллическое вещество. t_R : 0,91 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 353/355 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2); ТСХ (гексан/ EtOAc 1:1) $R_f = 0,27$.

Стадия 38.4. Метил-2-бром-4-формил-1H-имидазол-5-карбоксилат



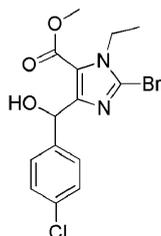
Раствор метил-2-бром-4-формил-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-5-карбоксилата (стадия 38.3) (30,5 г, 85 ммоль) в ТФК (50 мл) греют при перемешивании при 70°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Маслянистый остаток упаривают дважды с толуолом (250 мл). Сырой продукт реакции кристаллизуют из горячего толуола и получают названный в заголовке продукт (15,9 г, 64,8 ммоль, выход 77%) в виде светло-бежевого твердого вещества. t_R : 0,47 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 233/235 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-МС: 231/233 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 38.5. Метил-2-бром-1-этил-4-формил-1H-имидазол-5-карбоксилат



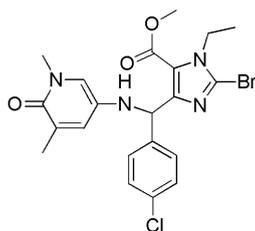
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 36.3, с использованием метил-2-бром-4-формил-1H-имидазол-5-карбоксилата (стадия 38.4) и этилиодида при 50°C в течение 1 ч. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ EtOAc , 30-100% EtOAc) и получают белое кристаллическое твердое вещество. t_R : 0,69 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 261/263 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2). ТСХ (EtOAc) $R_f = 0,23$.

Стадия 38.6. Метил-2-бром-4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-этил-1H-имидазол-5-карбоксилат



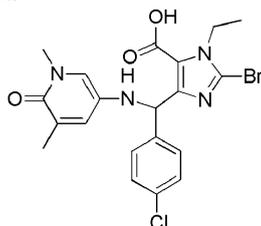
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 36.5, с использованием метил-2-бром-1-этил-4-формил-1H-имидазол-5-карбоксилата (стадия 38.5) (добавление реактива Гриньяра и реакцию выполняют при 0°C вместо -78°C). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 10:1 - 3:1) и получают бесцветное масло. t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 373/375 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2); ТСХ (гексан/EtOAc 1:1) $R_f = 0,32$.

Стадия 38.7. Метил-2-бром-4-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-этил-1H-имидазол-5-карбоксилат



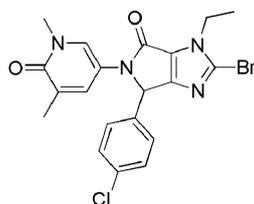
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием метил-2-бром-4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-этил-1H-имидазол-5-карбоксилата (стадия 38.6) и 5-амино-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (стадия 4.3). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc/MeOH, 50:50:5 0:50:5) и получают коричневую пену, t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 493/495 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 38.8. 2-Бром-4-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-этил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



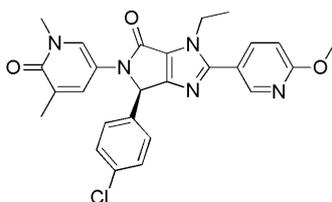
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 34.8, с использованием метил-2-бром-4-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-этил-1H-имидазол-5-карбоксилата (стадия 38.7) и получают коричневую пену, t_R : 0,88 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 479/481 $[M+H]^+$; ESI-МС: 477,0/479,1 $[M-H]$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 38.9. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



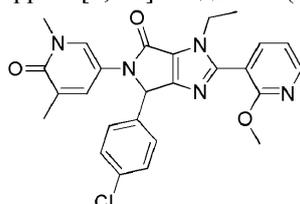
Названный в заголовке продукт получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-4-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-этил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (стадия 38.8). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc/MeOH, 75:25:2 - 0:100:10) и получают бежевую пену. t_R : 0,99 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 461/463 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc) $R_f = 0,08$.

Пример 39. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



Названное в заголовке соединение (131 мг, 0,265 ммоль, выход 46%) получают энантимерно чистым (эи 98%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak AD-H, 250×30 мм; подвижная фаза: ск CO₂/EtOH 60:40, изократная; скорость потока 120 мл/мин; детекция 290 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-она (пример 38) (280 мг, 0,571 ммоль). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он (128 мг, 0,259 ммоль, выход 45%) получают энантимерно чистым (эи >99,5%) таким же разделением.

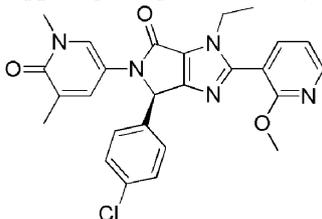
Пример 40. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-она (стадия 38.9) и (2-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты при 100°C в течение 2 ч. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/(EtOAc/MeOH) 9:1) 20-100% (EtOAc/MeOH) 9:1) и получают желтую пену. t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 490/492 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc/MeOH 9:1) R_f = 0,24;

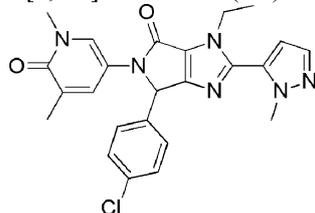
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,46 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,96 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,87-3,98 (м, 5H), 6,16 (с, 1H), 7,16 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=5,0, 1,9 Гц, 1H).

Пример 41. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



Названное в заголовке соединение (145 мг, 0,293 ммоль, выход 46%) получают энантимерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak IC 20 мкм, 7,65×37,5 см; подвижная фаза: MeOH/EtOH 25:75, изократная; скорость потока 80 мл/мин; детекция 220 нм и 254 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-она (пример 40) (280 мг, 0,571 ммоль). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он (160 мг, 0,323 ммоль, выход 49%) получают энантимерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 42. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он

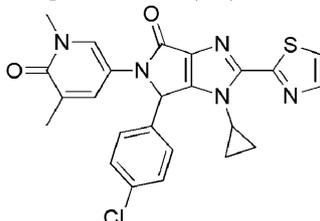


Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-5,6-

дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-она (стадия 38.9) и (1-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты при 100°C в течение 2 ч. Сырой продукт реакции очищают сначала колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/(CH₂Cl₂/MeOH) 19:1) 50-100% (CH₂Cl₂/MeOH 19:1) и затем препаративной ахиральной SFC (колонка Silica, градиент 20-25% за 6 мин, всего 11 мин) и получают желтую пену. *t_R*: 0,85 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 463/465 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 19:1) R_f = 0,33;

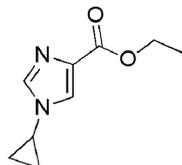
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,49 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,96 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 4,16-4,26 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 6,73 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (м, 1H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=2,7 Гц, 1H).

Пример 43. 6-(4-Хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(тиазол-2-ил)-5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



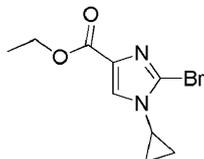
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 15, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 43.6) и 2-трибутилстанилтиазола. Сырой продукт реакции очищают сначала колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 0-10% MeOH) и затем препаративной ахиральной SFC (колонка PPU, градиент 20-25% за 6 мин, всего 11 мин), получают белое твердое вещество, *t_R*: 0,95 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 478 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 43.1. Этил-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



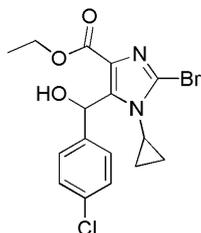
В сосуд для облучения MW загружают циклопропиламин (3,80 мл, 53,5 ммоль) и (Z)-этил-3-(диметиламино)-2-изоцианоакрилат (стадия 1.5) (3 г, 17,84 ммоль) в n-BuOH (8 мл). Сосуд для MW герметично закрывают и полученную смесь греют и перемешивают в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь разбавляют насыщенным водн. раствором NaHCO₃ и EtOAc. Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гептан/EtOAc, 20-100% EtOAc) и получают названный в заголовке продукт (2,24 г, выход 68%) в виде оранжевого масла, *t_R*: 0,63 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 181 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc) R_f = 0, 18.

Стадия 43.2. Этил-2-бром-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.7, с использованием этил-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 43.1). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 5-50% EtOAc) и получают светло-желтое липкое масло. *t_R*: 0,82 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 259/261 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); ТСХ (гексан/EtOAc 1:1) R_f = 0,40.

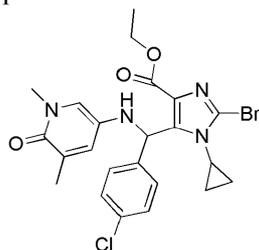
Стадия 43.3. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 9.6, с использованием этил-2-бром-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 43.2) и 4-

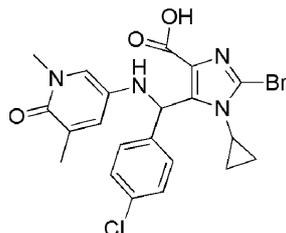
хлорбензальдегида. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 5-60% EtOAc), кристаллизуют из ТВМЕ и получают белое кристаллическое вещество. t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 399/401 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2); ТСХ (гексан/EtOAc 1:1) $R_f = 0,40$.

Стадия 43.4. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



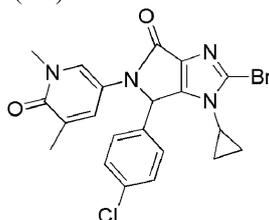
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 43.3) и 5-амино-1,3-диметилпиридин-2 (1H)-она (стадия 4.3). t_R : 1,09 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 519/521 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 43.5. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



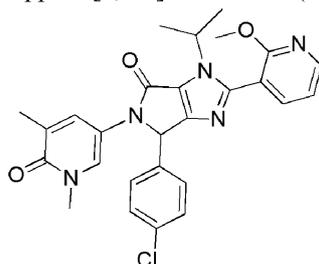
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 43.4). t_R : 0,85 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 491/493 $[M+H]^+$; ESI-МС: 489/491 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 43.6. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названный в заголовке продукт получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 43.5) при 0-5°C в течение 1 ч. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/EtOH, 0-20% EtOH), кристаллизуют из ТВМЕ и получают бежевое кристаллическое вещество. t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 473/475 $[M+H]^+$; ESI-МС: 471/473 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2); ТСХ (EtOAc/EtOH 9:1) $R_f = 0,19$.

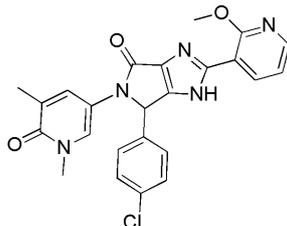
Пример 44. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 2, с использованием 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 44.1). Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 35-55% CH_3CN за 16 мин) с последующей обработкой основанием, получают бледно-желтое твердое вещество, t_R : 1,00 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 504,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-

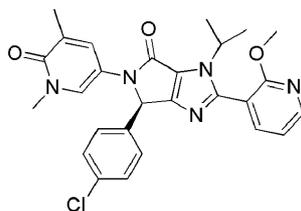
МС 2).

Стадия 44.1. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



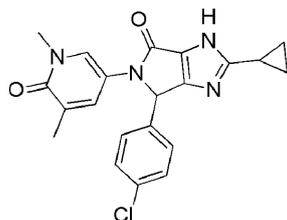
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 4, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 4.6) и 2-метокси-3-пиридинилбороновой кислоты при 100°C в течение 16 ч. После обработки палладий удаляют с использованием PL-тиол-МР-смолы и полученный сырой продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH, 0-10% MeOH). t_R : 0,91 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 462,3 [M+H]⁺; ESI-МС: 460,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Пример 45. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



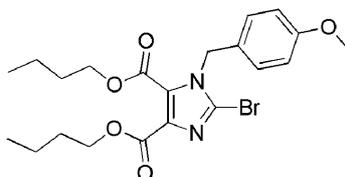
Названное в заголовке соединение (7 мг, 0,013 ммоль, выход 20,2%) получают энантиомерно чистым (эи = 87,8%) после хиральной препаративной хроматографии (система Thar Technologies Prep SFC200; колонка Chiralpak AD-H, 250x50 мм; подвижная фаза: скCO₂/изоPrOH/IPAm 50:50:0,5, изократная; скорость потока 100 мл/мин; детекция 300 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-она (пример 44) (33 мг, 0,065 ммоль). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (10 мг, 0,019 ммоль, выход 28,8%) получают энантиомерно чистым (эи = 95%) таким же разделением.

Пример 46. 6-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 18.7, с использованием 6-(4-хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(4-метоксибензил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-она (стадия 46.8). Сырой продукт реакции очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH, 0,10% MeOH) и получают желтоватое твердое вещество. t_R : 0,76 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 395 [M+H]⁺; ESI-МС: 393 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 46.1. Дибутил-2-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилат



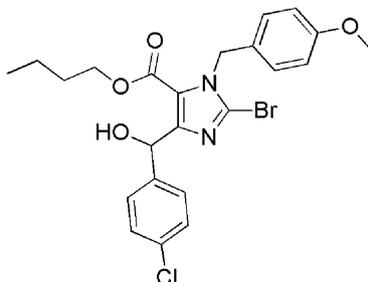
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 38.2, с использованием дибутил-2-бром-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилата (стадия 36.2) при 50°C в течение 8 ч. t_R : 1,37 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 467,2/469,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 46.2. Бутил-2-бром-4-формил-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-5-карбоксилат



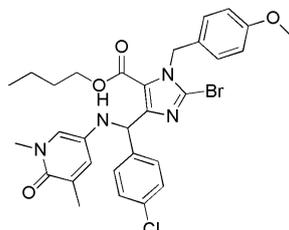
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 38.3, с использованием дибутил-2-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилата (стадия 46.1). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 0-35% EtOAc), и получают желтое масло. t_R : 1,16 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 395,2/397,1 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 46.3. Бутил-2-бром-4-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-5-карбоксилат



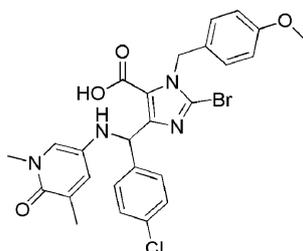
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 36.5, с использованием бутил-2-бром-4-формил-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-5-карбоксилата (стадия 46.2). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 0-30% EtOAc) и получают желтое масло. t_R : 1,34 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 507,2/509,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 46.4. Бутил-2-бром-4-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-5-карбоксилат



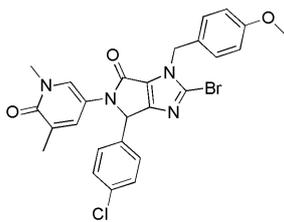
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием бутил-2-бром-4-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-5-карбоксилата (стадия 46.3) и 5-амино-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (стадия 4.3). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 40-100% EtOAc) и получают коричневатую пену, t_R : 1,32 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 627,3/629,2 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 46.5. 2-Бром-4-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



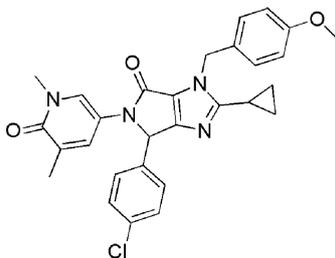
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием бутил-2-бром-4-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-5-карбоксилата (стадия 46.4). t_R : 0,99 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 571,2/573,1 $[M+H]^+$; ESI-МС: 569,1/571,0 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 46.7. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(4-метоксибензил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



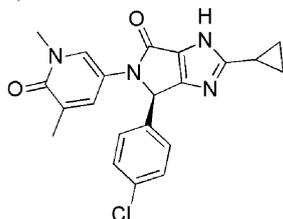
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-4-((4-хлорфенил)((1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (стадия 46.5). t_R : 1,08 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 553,1/555,2 $[M+H]^+$; ESI-МС: 551,1/553,1 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 46.8. 6-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(4-метоксибензил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



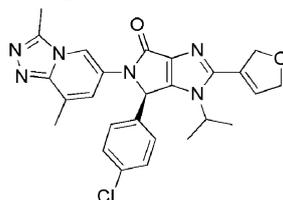
К суспензии 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(4-метоксибензил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-она (стадия 46.7) (350 мг, 0,63 ммоль) в толуоле (5,6 мл) и воде (0,63 мл) в атмосфере Ar добавляют циклопропилтрифторборат калия (187 мг, 1,26 ммоль), ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин (34 мг, 0,095 ммоль), Pd(OAc)₂ (14,19 мг, 0,063 ммоль) и Cs₂CO₃ (618 мг, 1,896 ммоль). Реакционную смесь продувают Ar и греют и перемешивают при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и EtOAc и две фазы разделяют. Водн. слой дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH, 0-10% MeOH) и получают названный в заголовке продукт (203 мг, 0,37 ммоль, выход 59,3%) в виде желтоватой смолы, t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 515/517 $[M+H]^+$; ESI-МС: 513/515 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2).

Пример 47. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



Названное в заголовке соединение (16 мг, 0,040 ммоль, выход 29,3%) получают энантиомерно чистым (эи = 98,8%) после хиральной препаративной хроматографии (система Sepiatec Prep SFC 100; колонка Chiralpak IC, 250×30 мм; подвижная фаза: скCO₂/MeOH 75:25, изократная; скорость потока 130 мл/мин; детекция 270 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-она (пример 46) (54 мг, 0,137 ммоль). t_R : 0,76 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 395 $[M+H]^+$; 393 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (16 мг) получают энантиомерно чистым (эи ≥99,0%) таким же разделением.

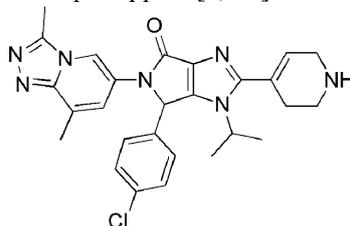
Пример 48. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



Названное в заголовке соединение (29 мг, 0,059 ммоль, выход 43%) получают энантиомерно чистым (эи 99,5%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak IA 5 мкм, 250 ×20 мм; подвижная фаза: гептан/CH₂Cl₂/MeOH 65:25:10, изократная; скорость потока 10 мл/мин; детекция 245 нм)

рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(3Н)-она (пример 11) (68 мг, 0,139 ммоль). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(3Н)-он (30 мг, 0,060 ммоль, выход 43%) получают энантиомерно чистым (эи >99,5%) таким же разделением (как 1 вымывающийся компонент).

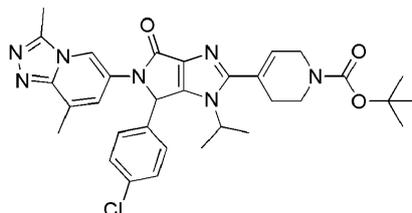
Пример 49. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1Н)-он



При охлаждении льдом раствор трет-бутил-4-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-д]имидазол-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (30 мг, 0,050 ммоль) (стадия 49.1) в CH_2Cl_2 (1 мл) обрабатывают ТФК (0,15 мл). Через 1 1/2 ч реакционную смесь выливают в насыщ. раствор NaHCO_3 и экстрагируют 3 порциями CH_2Cl_2 . Экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получают названное в заголовке соединение, t_R : 0,61 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 502/504 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

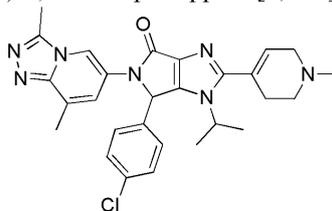
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,62 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н), 1,46 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н), 2,27 (м, 1Н), 2,43 (с, 3Н), 2,5 (м, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 2,94 (м, 2Н), 3,40 (м, 2Н), 4,60 (м, 1Н), 6,03 (м, 1Н), 6,69 (с, 1Н), 7,40 (м, 5Н), 8,39 (с, 1Н).

Стадия 49.1. трет-Бутил-4-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-д]имидазол-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат



Названное в заголовке соединение получают с использованием процедуры, аналогичной описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1Н)-она (стадия 9.9) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата при 90°C в течение 9,5 ч. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 0-15% MeOH). t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 602/604 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2); ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), $R_f = 0,19$.

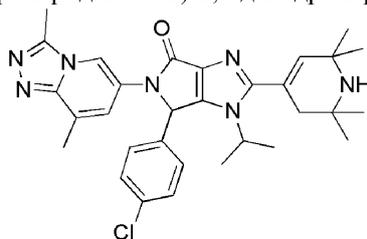
Пример 50. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1Н)-он



Названное в заголовке соединение получают с использованием процедуры, аналогичной описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1Н)-она (стадия 9.9) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина при 90°C в течение 14 ч. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием. t_R : 0,62 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 516/518 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,62 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н), 1,46 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н), 2,30 (с, 3Н), 2,38 (м, 1Н), 2,45 (с, 3Н), 2,6 (м, 3Н), 2,65 (с, 3Н), 3,00 (м, 1Н), 3,09 (м, 1Н), 4,60 (м, 1Н), 6,00 (м, 1Н), 6,70 (с, 1Н), 7,40 (м, 1Н), 7,41 (м, 4Н), 8,40 (с, 1Н).

Пример 51. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он

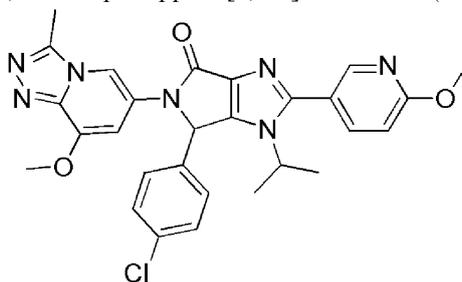


Названное в заголовке соединение получают с использование процедуры, аналогичной описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-

4(1H)-она (стадия 9.9) и 2,2,6,6-тетраметил-4-(4, 4, 5, 5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина при 90°C в течение 22 ч. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 20-55% CH₃CN за 30 мин) с последующей обработкой основанием, t_R: 0,68 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 558/560 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

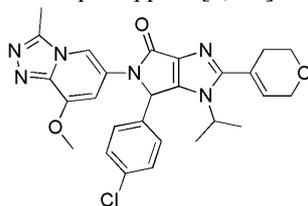
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,64 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,14, 1,15 (2с, 6H), 1,20 (уш.с, 6H), 1,47 (д, J=6,9 Гц, 3H), 2,10 (д, J=16,5 Гц, 1H), 2,27 (д, J=16,4 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 4,56 (м, 1H), 5,95 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 7,42 (м, 5H), 8,40 (с, 1H).

Пример 52. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



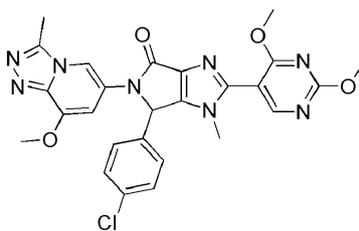
Данное соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 17.7) при 85°C в течение 3 час. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и остаток разбавляют CH₂Cl₂ и водой. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Кристаллизация из MeOH дает названное в заголовке соединение. t_R: 0,94 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 544 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 53. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-изопропил-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



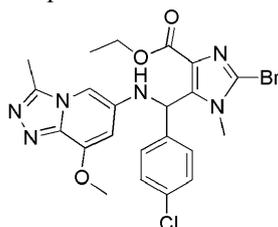
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 13, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 17.7) и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-трифторбората калия при нагревании при 115°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и остаток разбавляют CH₂Cl₂ и водой. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества, t_R: 0,86 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 519 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 54. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



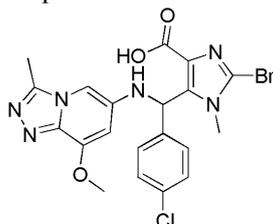
Данное соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 54.3) и 2,4-диметоксипиримидин-5-бороновой кислоты при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и остаток разбавляют CH_2Cl_2 и водой. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка Diol/град. 22-27%; 11 мин). t_R : 0,82 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 54.1. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат



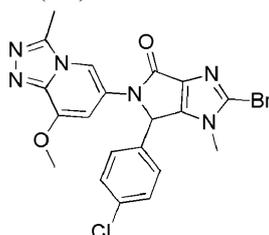
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 16.3) и 8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амина (стадия 17.4). Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, 1-80% EtOH) и получают названное в заголовке соединение. t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 533/535 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 54.2. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



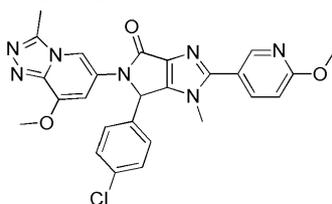
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилата при 40°C. Реакционную смесь подкисляют 4N HCl и затем концентрируют. Остаток перемешивают в смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1. Суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют, t_R : 0,81 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 505/507 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-МС: 504/505 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 54.3. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



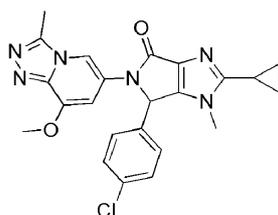
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты. Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и водн. раствором NaHCO_3 . Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты промывают расолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, 1-80% EtOH) и получают названный в заголовке продукт, t_R : 0,81 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 487/489 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 55. 6-(4-Хлорфенил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Данное соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 54.3) и 2-метоксипиридин-5-бороновой кислоты при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток разбавляют CH_2Cl_2 и водой. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка Diol/град. 22-27%; 11 мин). t_R : 0,85 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 56. 6-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он

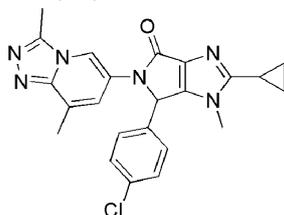


Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 13, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 54.3) и циклопропилтрифторбората калия при нагревании при 115°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток разбавляют CH_2Cl_2 и вод. раствором NaHCO_3 .

Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка Silica/изократные 20%; всего 24 мин). t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

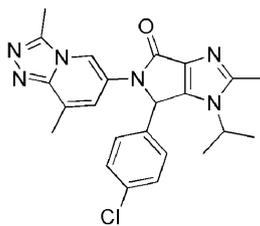
Пример 57. 6-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 13, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 16.6) и циклопропилтрифторбората калия при нагревании при 115°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток разбавляют CH_2Cl_2 и вод. раствором NaHCO_3 . Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка 2-EP/град. 18-23%; 11 мин). t_R : 0,85 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (с, 1H), 7,40 (с, 4H), 7,32 (м, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,06 (м, 1H), 0,99 (м, 4H).

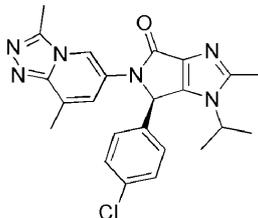
Пример 58. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Данное соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 9.9) и триметилбороксина при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток разбавляют CH_2Cl_2 и водой. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, 3-20% EtOH) и получают названное в заголовке соединение, t_R : 0,82 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

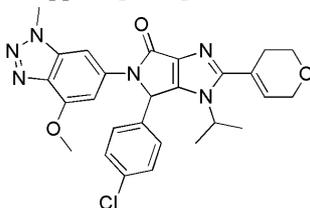
^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (с, 1H), 7,39 (м, 5H), 6,65 (с, 1H), 4,46 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,42 (д, 3H), 0,65 (д, 3H).

Пример 59. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



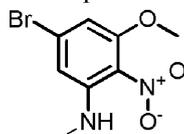
Названное в заголовке соединение (529 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak AD-H, 250x30 мм; подвижная фаза: $\text{CO}_2/(\text{изоPrOH} + 0,1\% \text{NH}_3)$ 0-40%; скорость потока 50 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (пример 58; 110 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он (51 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 60. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



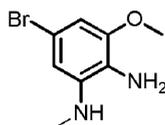
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 60.7) и пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты при нагревании при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток разбавляют CH_2Cl_2 и водн. раствором NaHCO_3 . Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100 CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием, t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 60.1. 5-Бром-3-метокси-N-метил-2-нитроанилин



Смесь 5-бром-1-фтор-3-метокси-2-нитробензола (CAS: 1137869-91-0, 5,5 г, 22 ммоль) и раствора метиламина в ТГФ (2M; 44 мл) медленно нагревают до 75°C. После 2 ч при 75°C реакционную смесь охлаждают до t_R . Твердое вещество отфильтровывают и отбрасывают. Концентрирование фильтрата дает названное в заголовке соединение, t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 261/263 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 60.2. 5-Бром-3-метокси-N1-метилбензол-1,2-диамин



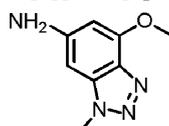
Гидрируют смесь 5-бром-3-метокси-N-метил-2-нитроанилина (8,8 г, 33 ммоль) и никеля Ренея (1 г) в смеси MeOH/ТГФ 1:1 (0,4 л). Катализатор отфильтровывают, фильтрат концентрируют и получают названное в заголовке соединение, t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 231/633 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 60.3. 6-Бром-4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол



Смесь 5-бром-3-метокси-N1-метилбензол-1,2-диамина (7,7 г, 33 ммоль) и конц. HCl (42 мл) охлаждают на ледяной бане. Затем в течение 15 мин добавляют раствор NaNO₂ (2,56 г, 37 ммоль) в H₂O (25 мл). Суспензию перемешивают в течение 15 мин при 0°C и 30 мин при rt. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (100 мл), H₂O (50 мл) и рассолом (100 мл). Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 3-40% EtOAc) и получают названное в заголовке соединение. t_R : 0,86 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 242/244 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

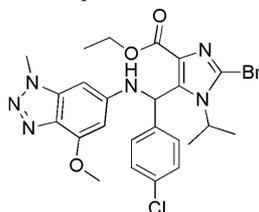
Стадия 60.4. 4-Метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-амин



Смесь 6-бром-4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (0,80 г, 3,3 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (56 мг, 0,165 ммоль), Pd₂(dba)₃·CCl₃ (34 мг, 0,033 ммоль), третбутоксид натрия (0,445 г, 4,63 ммоль) и NH₃ (0,5M раствор в диоксане, 33 мл, 16,5 ммоль) распределяют в две пробирки для обработки микроволнами. Смеси греют в течение 30 мин при 120°C в микроволновом устройстве и затем охлаждают до rt. Добавляют дополнительные количества 2-ди-трет-бутилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (56 мг, 0,165 ммоль) и Pd₂(dba)₃·HCCl₃ (34 мг, 0,033 ммоль). Дополнительное нагревание в течение 30 мин при 120°C при облучении микроволнами приводит к полной конверсии 6-бром-4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола. Холодную реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Перемешивание остатка в смеси CH₂Cl₂ (10 мл) и гексана (10 мл) ведет к кристаллическому продукту, t_R : 0,44 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 179 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

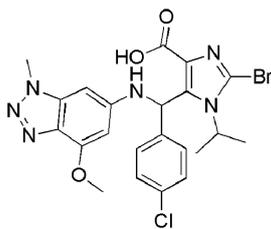
¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 6,18 (д, 1H), 6,10 (д, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,91 (с, 3H).

Стадия 60.5. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



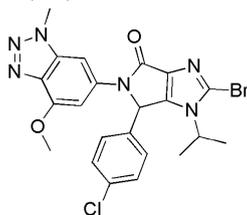
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 9.6) и 4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-амина. Реакционную смесь разбавляют CH₂Cl₂ и вод. раствором NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 50-75% EtOAc) и получают названное в заголовке соединение. t_R : 1,18 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 561/563 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 60.6. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



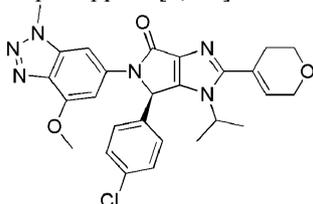
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата при 40-60°C. Нейтрализация холодной реакционной смеси 4N HCl ведет к выпадению в осадок продукта реакции. Фильтрация и промывка водой дают названное в заголовке соединение. t_R : 0,99 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 533/535 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 60.7. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



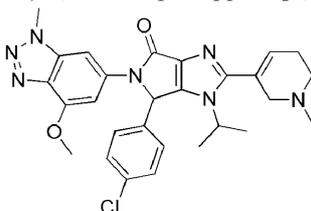
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты. Полученную суспензию фильтруют и твердый продукт промывают CH_2Cl_2 . Продукт можно выделить еще из фильтрата путем экстрагирования (CH_2Cl_2 , вод. раствор $NaHCO_3$). t_R : 1,03 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 515/517 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 61. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



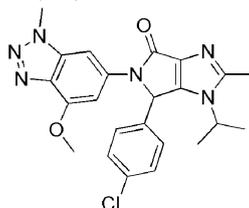
Названное в заголовке соединение (74 мг) получают энантимерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak AD-H, 250x4,6 мм; подвижная фаза: $CO_2/(MeOH + 0,05\% Et_2NH)$ 0-50%; скорость потока 2 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 60; 175 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (61 мг) получают энантимерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 62. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (стадия 60.7) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина при нагревании при 85°C в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и H_2O . Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием, t_R : 0,75 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 532 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

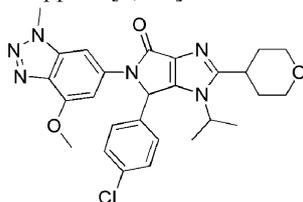
Пример 63. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (стадия 60.7) и триметилборксина при 85°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют над CH_2Cl_2 и H_2O . Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием, t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

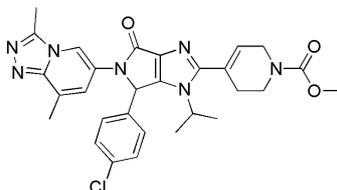
^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55 (д, 1H), 7,37 (м, 4H), 7,11 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,46 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,45 (д, 3H), 0,63 (д, 3H).

Пример 64. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



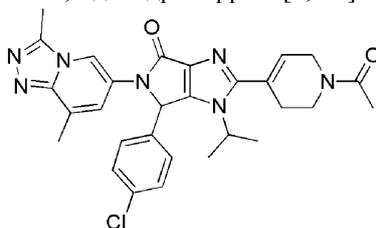
6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (пр. 60; 88 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (5 мл) гидрируют в присутствии $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 мг) в течение 35 ч. Катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием. t_R : 0,95 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 65. Метил-4-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Охлажденный на льду раствор 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (50 мг, 0,10 ммоль) (пр. 49) в CH_2Cl_2 (5 мл) и пиридине (1 мл) обрабатывают метилхлорформиатом (24 мкл, 0,3 ммоль). Через 1,5 ч реакционную смесь выливают в раствор NaHCO_3 и экстрагируют 3 порциями CH_2Cl_2 . Экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, 0-15% EtOH) и получают названное в заголовке соединение, t_R : 0,8 9 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

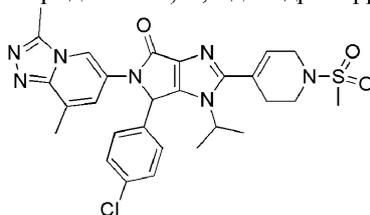
Пример 66. 2-(1-Ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Охлажденный на льду раствор 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (50 мг, 0,10 ммоль) (пр. 49) в CH_2Cl_2 (5 мл) и пиридине (1 мл) обрабатывают уксусным ангидридом (14 мкл, 0,15

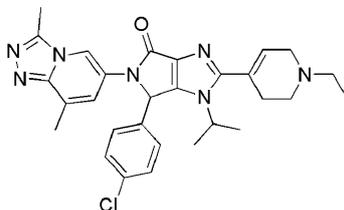
ммоль). Через 1,5 ч реакцию смесь выливают в раствор NaHCO_3 и экстрагируют 3 порциями CH_2Cl_2 . Экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием, t_R : 0,78 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 67. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



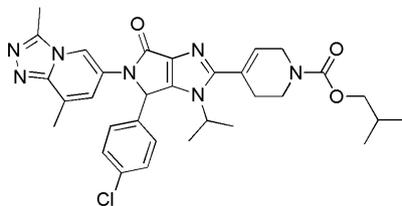
Охлажденный на льду раствор 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (50 мг, 0,10 ммоль) (пр. 49) в CH_2Cl_2 (5 мл) и пиридине (1 мл) обрабатывают 3 порциями метансульфонового ангидрида (каждый раз 26,8 мг, 0,15 ммоль). Через 30 ч реакцию смесь выливают в раствор NaHCO_3 и экстрагируют 3 порциями CH_2Cl_2 . Экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием, t_R : 0,91 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 68. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



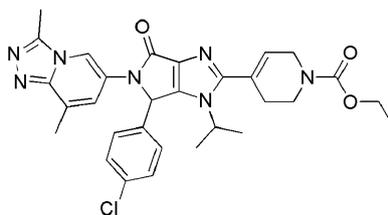
Раствор 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (82 мг, 0,16 ммоль) (пр. 49) в CH_2Cl_2 (2 мл) обрабатывают триацетоксиборгидридом натрия (105 мг, 0,5 ммоль) и уксусной кислотой (28 мкл, 0,5 ммоль). Через 5 мин добавляют ацетальдегид (14 мкл, 0,25 ммоль) по частям в течение 30 мин. Через 4 ч при *rt* добавляют еще триацетоксиборгидрид натрия (27 мг), ацетальдегид (3,5 мкл) и уксусную кислоту (7 мкл). Перемешивание продолжают в течение 16 ч. Затем реакцию смесь выливают в раствор NaHCO_3 и экстрагируют 3 порциями CH_2Cl_2 . Экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием. t_R : 0,64 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 69. Изобутил-4-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



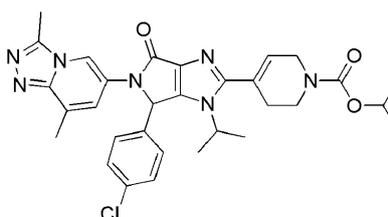
Охлажденный на льду раствор 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (50 мг, 0,10 ммоль) (пр. 49) в CH_2Cl_2 (5 мл) и пиридине (1 мл) обрабатывают изобутилхлорформиатом (20 мг, 0,15 ммоль). Через 1,5 ч реакцию смесь выливают в раствор NaHCO_3 и экстрагируют 3 порциями CH_2Cl_2 . Экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка $\text{NH}_2/\text{град.}$ 22-27%; 11 мин). t_R : 1,11 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 70. Этил-4-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



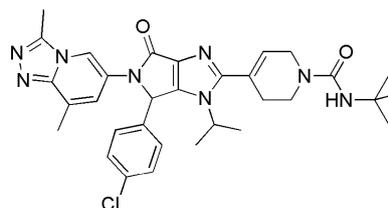
Охлажденный на льду раствор 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (60 мг, 0,12 ммоль) (пр. 49) в CH_2Cl_2 (5 мл) и пиридине (1 мл) обрабатывают этилхлорформиатом (17 мкл, 0,18 ммоль). Через 1,5 ч реакционную смесь выливают в раствор NaHCO_3 и экстрагируют 3 порциями CH_2Cl_2 . Экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием. t_R : 0,96 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 574 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 71. Изопропил-4-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-д]имидазол-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



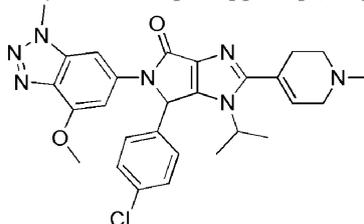
Охлажденный на льду раствор 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (50 мг, 0,10 ммоль) (пр. 49) в CH_2Cl_2 (5 мл) и пиридине (1 мл) обрабатывают изопропилхлорформиатом (1M раствор в толуоле, 0,15 мл, 0,15 ммоль). Через 1,5 ч реакционную смесь выливают в раствор NaHCO_3 и экстрагируют 3 порциями CH_2Cl_2 . Экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка Diol/град. 18-23%; 11 мин). t_R : 1,02 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 72. N-(трет-Бутил-4-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-д]имидазол-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Охлажденный на льду раствор 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (50 мг, 0,10 ммоль) (пр. 49) в CH_2Cl_2 (5 мл) обрабатывают трет-бутилцианатом (18 мкл, 0,15 ммоль). Через 1,5 ч реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка 2-EP/град. 16-21%; 11 мин). t_R : 0,99 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 601 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

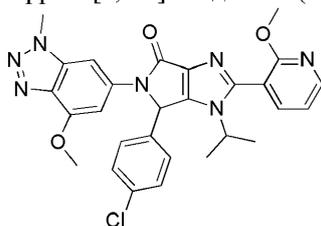
Пример 73. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 60.7) и пинаколового эфира 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты при нагревании при 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток разбавляют CH_2Cl_2 и водн. раствором NaHCO_3 . Водн. слой отделяют

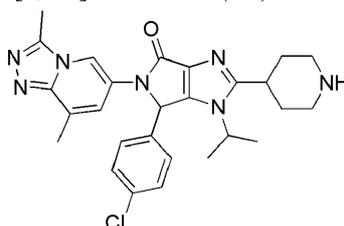
и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{EtOH} + 5\% \text{NH}_3)$, 2-25% ($\text{EtOH} + 5\% \text{NH}_3$)] и получают названное в заголовке соединение, t_R : 0,73 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 74. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



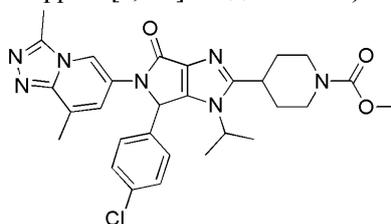
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 60.7) и пинаколового эфира 2-метокси-3-пиридинбороновой кислоты при нагревании при 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток разбавляют CH_2Cl_2 и H_2O . Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле [$\text{TBME}/(\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 10\% \text{EtOH})$, 5-48% ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 10\% \text{EtOH}$)] и получают названное в заголовке соединение. t_R : 1,05 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 75. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



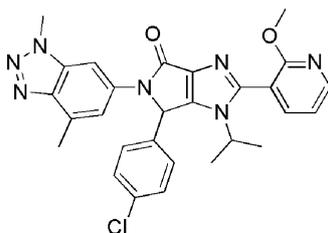
Гидрирование 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (116 мг, 0,23 ммоль) (пр. 49) в EtOH (20 мл) в присутствии $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,17 г, 20%), как описано в примере 64, дает названное в заголовке соединение. t_R : 0,77 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 76. Метил-4-(6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-изопропил-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



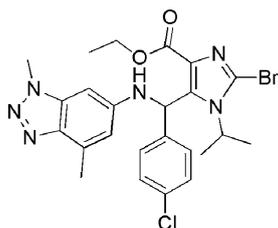
Охлажденный на льду раствор 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (98 мг, 0,113 ммоль) (пр. 75) в CH_2Cl_2 (6 мл) и пиридине (1,2 мл) обрабатывают 2 порциями метилхлорформиата (каждый раз 13 мкл, 0,17 ммоль). Через 4 ч реакционную смесь выливают в раствор NaHCO_3 и экстрагируют 3 порциями CH_2Cl_2 . Экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-10% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием, t_R : 0,91 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 77. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



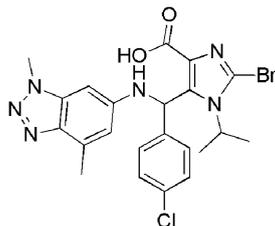
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 77.3) и пинаколового эфира 2-метокси-3-пиридинбороновой кислоты при нагревании при 90°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и раствором NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием. t_R: 1,09 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 528 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 77.1. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-4-карбоксилат



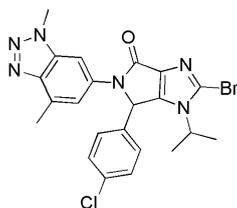
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 9.6) и 1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-амин (стадия 1.4). Реакционную смесь разбавляют CH₂Cl₂ и холодн. 1N HCl. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH₂Cl₂. Органические слои промывают водн. раствором NaHCO₃, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции используют как таковой на следующей стадии. t_R: 1,20 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 545/547 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 77.2. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-4-карбоновая кислота



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-4-карбоксилата. Реакционную смесь подкисляют 4N HCl и затем концентрируют. Остаток перемешивают в смеси CH₂Cl₂/MeOH 5:1. Суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют. t_R: 0,88 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 517/519 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

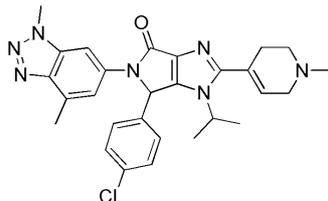
Стадия 77.3. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-4-карбоновой кислоты. Реакционную смесь разбавляют CH₂Cl₂ и водн. раствором NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Кристаллизация из MeOH дает названное в заголовке соединение. Продукт еще можно извлечь из фильтрата колоночной хроматографией на

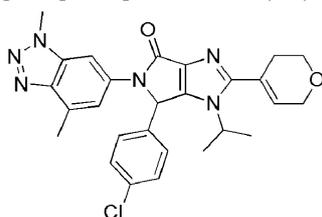
силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, 0-10% EtOH). t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 499/501 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 78. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 77.3) и пинаколового эфира 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты при нагревании при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и раствором NaHCO_3 . Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием, t_R : 0,89 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

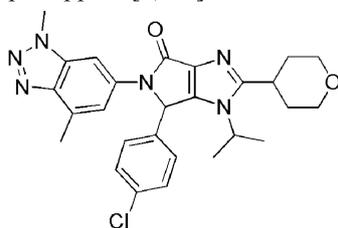
Пример 79. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 77.3) и пинаколового эфира 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-бороновой кислоты при нагревании при 90°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и раствором NaHCO_3 . Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH , 0-10% MeOH) и получают названное в заголовке соединение, t_R : 1,0 0 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,44 (mb, 2H), 7,38 (д, 2H), 6,80 (с, 1H), 6,11 (м, 1H), 4,64 (м, 1H), 4,26 (м, 2H), 4,24 (с, 3H); 3,88 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,40 (м, 1H), 1,50 (д, 3H), 0,62 (д, 3H).

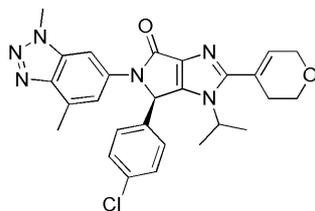
Пример 80. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Гидрирование 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (66 мг; 0,13 ммоль) (пр. 79) в EtOH (10 мл) в присутствии $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,02 г, 20%), как описано в примере 64, и очистка препаративной ахиральной SFC (колонка 2-EP/град. 18-23%; 11 мин) дают названное в заголовке соединение. t_R : 0,99 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

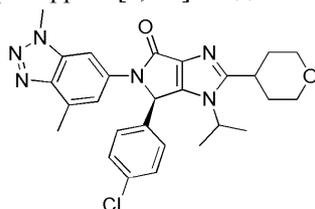
^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,41 (уш.с, 2H), 7,37 (д, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,94 (м, 2H), 3,49 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,90 (м, 1H), 1,79 (м, 3H), 1,48 (д, 3H), 0,59 (д, 3H).

Пример 81. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



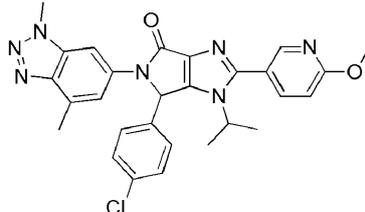
Названное в заголовке соединение (42 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralcel OD-H, 250×20 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH 1:1); скорость потока 10 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 79; 100 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (43 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 82. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



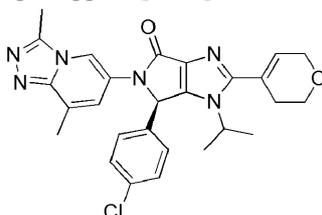
Названное в заголовке соединение (65 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak AD-3, 250×4,6 мм; подвижная фаза: CO₂/(MeOH + 0,05% Et₂NH) 0-40%; скорость потока 2,4 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 80; 132 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (57 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 83. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(6-метоксипирдин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 77.3) и пинаколового эфира 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты при нагревании при 90°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и раствором NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием. t_R: 1,08 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 528 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

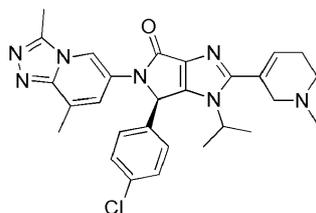
Пример 84. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение (45 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH 6:4); скорость потока 1 мл/мин; детекция 210 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 14; 100 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-

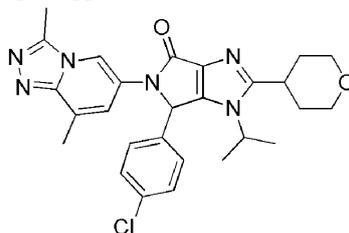
пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он (42 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 85. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение (66 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм; подвижная фаза: CO₂/(изоPrOH + 0,05% Et₂NH) 0-50%; скорость потока 2 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (пример 12; 151 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он (66 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

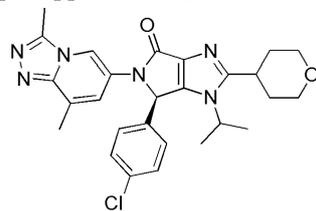
Пример 86. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



Гидрирование 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (66 мг, 0,13 ммоль) (пример 14; 50 мг) в EtOH (4 мл) в присутствии Pd(OH)₂ (0,03 г, 20%), как описано в пр. 64, и очистка препаративной ахиральной SFC (колонка 2-EP/град. 15-20%; 11 мин) дают названное в заголовке соединение, t_R: 0,87 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 505 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

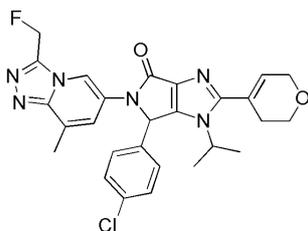
¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,41 (уш.с, 2H), 7,37 (д, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,94 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 3,15 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,90 (м, 1H), 1,79 (м, 3H), 1,48 (д, 3H), 0,59 (д, 3H).

Пример 87. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение (25 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak OD-H, 250×4,6 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH 1:1; скорость потока 1 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидропиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (пример 86; 56 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидропиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он (26 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 88. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он

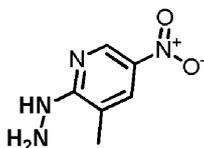


Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 88.8) и пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты при нагревании при 90°C в течение 5,5 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и раствором NaHCO₃.

Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием, t_R: 1,00 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 521 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (м, 4H), 6,76 (с, 1H), 6,12 (м, 1H), 5,94 (дд, 2H), 4,65 (гепт, 1H), 4,26 (м, 2H), 3,88 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,40 (м, 1H), 1,48 (д, 3H), 0,64 (д, 3H).

Стадия 88.1. 2-Гидразинил-3-метил-5-нитропиридин



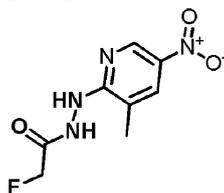
К раствору 2-хлор-3-метил-5-нитропиридина (15 г, 87 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляют гидразин-гидрат (12,7 мл, 0,26 ммоль). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 60°C. Охлаждение на ледяной бане ведет к кристаллическому продукту, который отфильтровывают и промывают H₂O и Et₂O. t_R: 0,42 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 169 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 88.2. 2-Фторуксусный ангидрид.

К раствору 2-фторуксусной кислоты (5 г, 64 ммоль) в ТГФ (64 мл) добавляют N,N'-дициклогексилкарбодиимид (14,5 г, 70,5 ммоль). Эту суспензию перемешивают в течение 2 ч при rt.

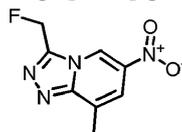
Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и используют непосредственно на стадии 88.3.

Стадия 88.3. 2-Фтор-N'-(3-метил-5-нитропиридин-2-ил)ацетогидразид



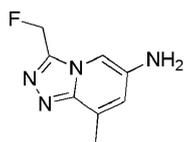
К раствору 2-фторуксусного ангидрида в ТГФ (65,4 мл, ≈32 ммоль) добавляют 2-гидразинил-3-метил-5-нитропиридин (5 г, 29,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин и затем частично концентрируют. Разбавление остатка H₂O (0,25 л) ведет к выпадению продукта в осадок, который отфильтровывают и промывают H₂O и небольшим количеством Et₂O. t_R: 0,49 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 229 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); содержит ≈40% 1,3-дициклогексилмочевины.

Стадия 88.4. 3-(Фторметил)-8-метил-6-нитро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



К раствору 2-фтор-N'-(3-метил-5-нитропиридин-2-ил)ацетогидразида (9,1 г, 23,9 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляют DIPEA (3,13 мл, 18 ммоль), а затем по каплям добавляют POCl₃ (3,35 мл, 35,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при rt и 16 ч при 70°C, охлаждают до rt и концентрируют, затем выливают в небольшое количество теплой воды и перемешивают в течение 30 мин. После нейтрализации NaHCO₃ (10 г, pH 4) продукт экстрагируют 3 порциями смеси EtOAc/MeOH 9:1. Органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле [гексан/(EtOAc/MeOH 9:1), 10-100% (EtOAc/MeOH 9:1)] дает названное в заголовке соединение, t_R: 0,59 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 211 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

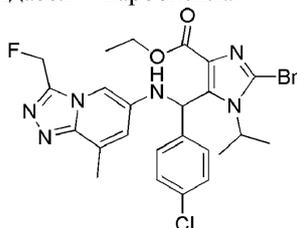
Стадия 88.5. 3-(Фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин



Смесь 3-(фторметил)-8-метил-6-нитро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (4,3 г, 20,46 ммоль) и Pd/C 10% (1,3 г) в MeOH (50 мл) гидрируют при 55°C в течение 6 ч. Катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле [гексан/(EtOAc/MeOH 9:1) 50-100% (EtOAc/MeOH 9:1)] дает названное в заголовке соединение, t_R : 0,40 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 181 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2);

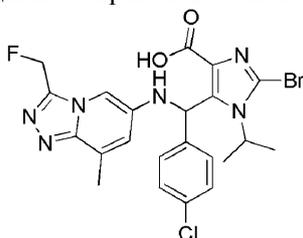
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,48 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,86 (д, $J = 49$ Гц, 2H), 5,26 (с, 2H), 2,49 (с, 3H).

Стадия 88.6. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



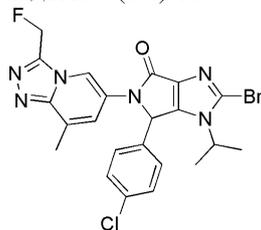
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)(метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 9.6) и 3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амина. t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 563/565 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 88.7. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



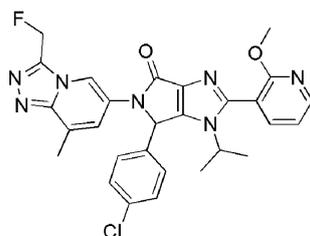
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата. Реакционную смесь подкисляют 4N HCl и частично концентрируют. Разбавление водой ведет к кристаллизации продукта, который отфильтровывают, t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 535/537 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 88.8. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



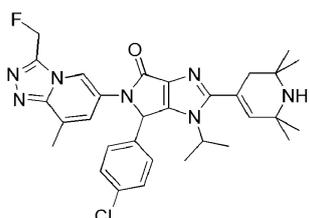
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты. Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и раствором $NaHCO_3$. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Кристаллизация из MeOH дает нужный продукт. Продукт еще можно получить колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 /MeOH, 0-10% MeOH). t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 517/519 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 89. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



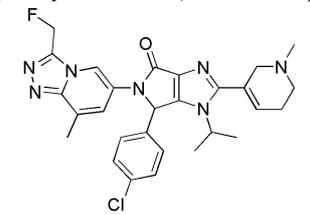
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 88.8) и 2-метокси-3-пиридинбороновой кислоты при нагревании при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и раствором NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием. t_R: 0,99 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 546 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 90. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



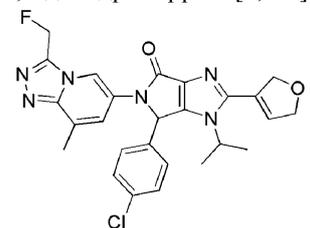
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 88.8) и пинаколового эфира 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинбороновой кислоты при нагревании при 90°C в течение 4,5 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и раствором NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием. t_R: 0,86 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 576 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 91. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



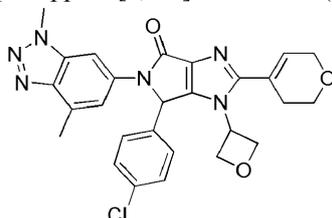
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 88.8) и 1-метил-5-(4,4,4,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина при нагревании при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и раствором NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка PPU/град. 30-35%; 11 мин). t_R: 0,68 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 534 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 92. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-5-(3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(фторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 88.8) и 2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана при нагревании при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и раствором NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка 4-EP/град. 20-25%; 11 мин). t_R: 0,91 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 507 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

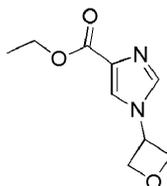
Пример 93. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 93.6) и пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты при нагревании при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и раствором NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка PPU/град. 21-26%; 11 мин). t_R: 0,89 мин (ЖХ-МС 2); t_R: 1,00 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 517 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

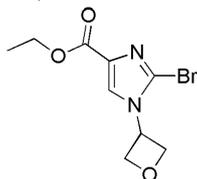
¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,00 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,55 (м, 1H), 4,98 (т, 1H), 4,86 (т, 1H), 4,54 (т, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,24 (с, 3H), 4,19 (м, 1H), 3,96 (т, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,36 (м, 1H).

Стадия 93.1. Этил-1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



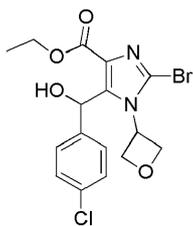
Смесь (Z)-этил-3-(диметиламино)-2-изоцианоакрилата (стадия 1.5) (4,8 г, 28,5 ммоль) и 3-оксетамин (6,5 г, 86 ммоль) в n-BuOH (3 мл) греют при перемешивании при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 0-10% MeOH). t_R: 0,45 мин (ЖХ-МС 1); ESI-МС: 179 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 1).

Стадия 93.2. Этил-2-бром-1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



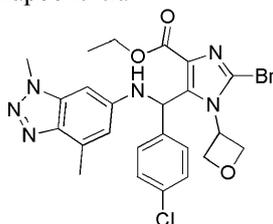
Смесь этил-1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (1,10 г, 4,49 ммоль), K₃PO₄ (1,43 г, 6,73 ммоль) и NBS (1,00 г, 5,6 ммоль) в ТГФ (27 мл) перемешивают в течение 16 ч при rt. Для полноты реакции добавляют еще одну порцию NBS (0,56 г) и продолжают перемешивание в течение 16 ч. Суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в EtOAc и растворе NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием, t_R: 0,58 мин (ЖХ-МС 2); t_R: 0,97 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 255/257 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 93.3. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



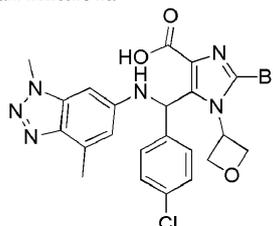
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 9.6, с использованием этил-2-бром-1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилата. Кристаллизация из isoPr_2O дает названное в заголовке соединение. Продукт еще можно выделить из фильтрата препаративной ахиральной SFC (колонка 4-EP/град. 11-16%; 11 мин). t_R : 0,89 мин (ЖХ-МС 2); t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 415/417 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 93.4. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



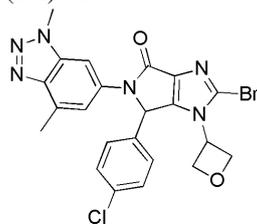
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилата и 1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-амин (стадия 1.4). Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и холодной 1N HCl. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органические слои промывают водн. раствором NaHCO_3 , сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт используют как таковой на следующей стадии. t_R : 1,10 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 559/561 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 93.5. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилата. Реакционную смесь подкисляют 4N HCl и затем концентрируют. Остаток перемешивают в смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1. Суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют. t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 531/533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

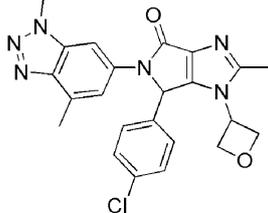
Стадия 93.6. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты. Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и водн. раствором NaHCO_3 . Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты промывают расолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Кристаллизация из MeOH дает названное в заголовке соединение, t_R : 0,95 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 413/515 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

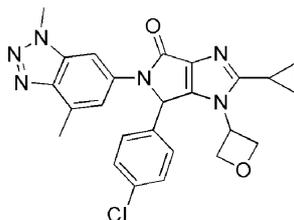
Пример 94. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-метил-1-(оксетан-3-

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



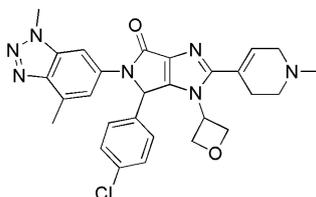
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 93.6) и триметилбороксина при нагревании при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и раствором NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием, t_R: 0,89 мин (ЖХ-МС 2); t_R: 0,83 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 449 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 95. 6-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



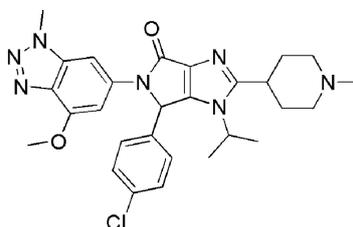
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 13, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 93.6) и циклопропилтрифторбората калия при нагревании при 115°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и раствором NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка PPU/град. 22-27%; 11 мин). t_R: 0,89 мин (ЖХ-МС 2); t_R: 0,91 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 476 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 96. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



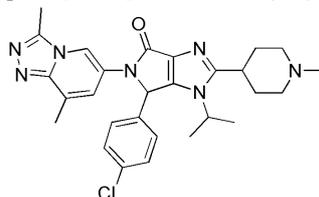
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 93.6) и пинаколового эфира 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты при нагревании при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и раствором NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ахиральной SFC (колонка 2-EP/град. 22-27%; 11 мин). t_R: 0,89 мин (ЖХ-МС 2); t_R: 0,89 мин (ЖХ-МС 2); t_R: 0,67 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 530 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 97. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



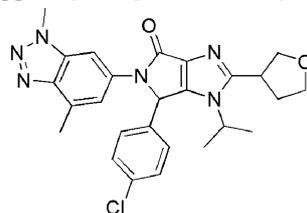
Гидрирование 6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (30 мг; 0,056 ммоль) (пр. 73) в EtOH (5 мл) в присутствии Pt (0,14 г) в течение 116 ч, фильтрация, обильная промывка остатка смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 4:1, концентрирование фильтрата и очистка препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием дают названное в заголовке соединение. t_R : 0,73 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 98. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



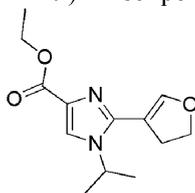
Гидрирование 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 50; 114 мг) в EtOH (4 мл) в присутствии $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,06 г, 20%), как описано в пр. 64, и очистка препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием дают названное в заголовке соединение. t_R : 0,65 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 99. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



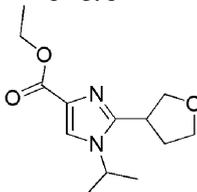
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 99.5). Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и водн. раствором NaHCO_3 . Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием дает названное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров. t_R : 0,98/0,99 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 99.1. Этил-2-(4,5-дигидрофуран-3-ил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилат



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием этил-2-бром-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилата (стадия 9.5) и пинаколового эфира 4,5-дигидрофуран-3-бороновой кислоты при нагревании при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и H_2O . Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5-40% EtOAc). t_R : 0,77 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

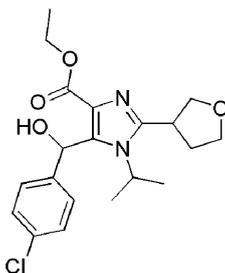
Стадия 99.2. Этил-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-имидазол-4-карбоксилат



Гидрирование этил-2-(4,5-дигидрофуран-3-ил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилата (810 мг, 3,24 ммоль) в EtOH (20 мл) в присутствии Pd/C 10% (0,2 г) в течение 19 ч, фильтрация и концентрирование фильтрата дают названное в заголовке соединение. t_R : 0,74 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

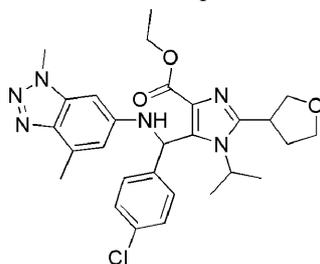
^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,97 (с, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,21 (м, 2H), 4,05 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,77 (м, 2H), 3,60 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,38 (м, 6H), 1,26 (м, 3H).

Стадия 99.3. Этил-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



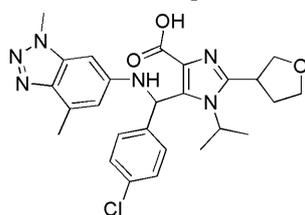
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 9.6, с использованием этил-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилата. Кристаллизация из CH_2Cl_2 дает названное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров. Дополнительное количество продукта можно получить колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TBME}$, 20-100% TBME). t_R : 1,07/1,09 мин (ЖХ-МС 2); t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 99.4. Этил-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



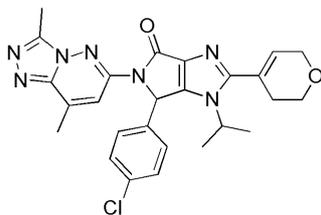
Этил-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилат (576 мг, 1,47 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (7,5 мл) в атмосфере Ar , добавляют TEA (1,016 мл, 7,33 ммоль) и полученную смесь охлаждают до -5°C . Добавляют по частям метансульфоновый ангидрид (511 мг, 2,93 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до -78°C и добавляют 1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-амин (стадия 1.4) (262 мг, 1,61 ммоль). Смесь оставляют постепенно нагреваться до rt и затем разбавляют CH_2Cl_2 и водн. раствором NaHCO_3 . Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием дает названное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров. t_R : 1,10/1,11 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 99.5. 5-((4-Хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 9.10, с использованием этил-5-((4-хлорфенил)((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилата при 45°C . Реакционную смесь подкисляют 4N HCl и затем концентрируют. Остаток перемешивают в смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1. Суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют. t_R : 0,91 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

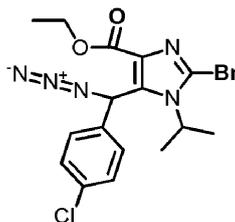
Пример 100. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-изопропил-5, 6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он (стадия 100.5) (50 мг, 0,14 ммоль) растворяют в диоксане (2,5 мл). Добавляют 6-хлор-3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин (стадия 18.2) (38,3 мг, 0,21 ммоль), Pd₂(dba)₃ (25,6 мг, 0,028 ммоль), ксантфос (32,3 мг, 0,056 ммоль) и Cs₂CO₃ (91 мг, 0,28 ммоль), полученную смесь греют и перемешивают при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляют диоксаном (3 мл) и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле [CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/EtOH, 9:1), 5-80% (CH₂Cl₂/EtOH, 9:1)] и наконец кристаллизация из CH₃CN дают названный в заголовке продукт (41 мг, выход 58%). t_R: 0,96 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 504 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

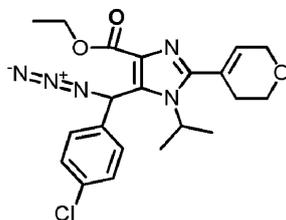
¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,17 (с, 1H), 7,54 (уш.с, 2H), 7,45 (д, 2H), 6,69 (с, 1H), 6,14 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,25 (м, 2H), 3,87 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,62 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,40 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 0,60 (д, 3H).

Стадия 100.1. Этил-5-(азидо(4-хлорфенил)метил)-2-бром-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



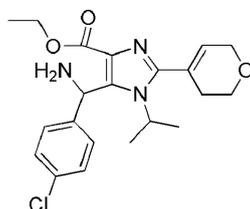
Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат (стадия 9.6) (8,03 г, 20 ммоль) растворяют в CH₂Cl₂ (150 мл), добавляют ТЕА (13,9 мл, 100 ммоль) и полученную смесь охлаждают до -5°C. После добавления по частям метансульфонового ангидрида (6,97 г, 40 ммоль) реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Затем добавляют азид тетрабутиламмония (11,34 г, 40 ммоль). Смесь оставляют нагреваться до rt. Через 16 ч смесь разбавляют CH₂Cl₂ и H₂O. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ТВМЕ, 5-30% ТВМЕ) дает названный в заголовке продукт (7,6 г, выход 89%). t_R: 1,34 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 426/428 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 100.2. Этил-5-(азидо(4-хлорфенил)метил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



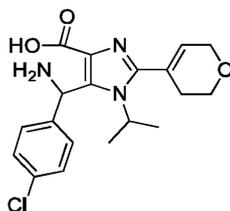
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием этил-5-(азидо(4-хлорфенил)метил)-2-бром-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата и пинаколового эфира 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-бороновой кислоты при нагревании при 90°C в течение 23 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и H₂O. Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 10-20% EtOAc). t_R: 1,24 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 430 [M+H]⁺.

Стадия 100.3. Этил-5-(амино(4-хлорфенил)метил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат



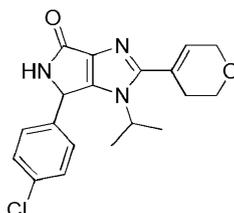
Гидрирование этил-5-(азидо-(4-хлорфенил)метил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилата (757 мг, 174 ммоль) в EtOH (10 мл) в присутствии никеля Ренея (0,1 г), фильтрация и концентрирование фильтрата дают названное в заголовке соединение. t_R : 0,73 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 404 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 100.4. 5-(Амино-(4-хлорфенил)метил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота



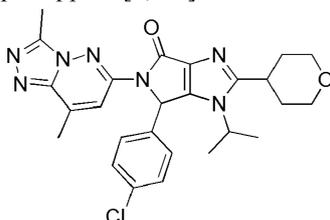
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-5-(амино-(4-хлорфенил)метил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилата при 50°C. Реакционную смесь подкисляют 4N HCl и затем частично концентрируют. Фильтрация дает названное в заголовке соединение. t_R : 0,56 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 376 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 100.5. 5-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-изопропил-5,5-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



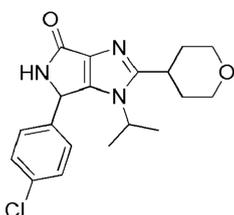
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 5-(амино-(4-хлорфенил)метил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты. Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и водн. раствором $NaHCO_3$. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Кристаллизация из $isoPr_2O$ дает названное в заголовке соединение. t_R : 0,84 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 358 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 101. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (стадия 101.1) (149 мг, 0,414 ммоль) растворяют в диоксане (7 мл). Добавляют 6-хлор-3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин (стадия 18.2) (113 мг, 0,62 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (76 мг, 0,083 ммоль), ксантофос (96 мг, 0,166 ммоль) и Cs_2CO_3 (270 мг, 0,83 ммоль), полученную смесь греют и перемешивают при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляют диоксаном (8 мл) и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле [$CH_2Cl_2/(CH_2Cl_2/EtOH, 9:1)$, 5-80% ($CH_2Cl_2/EtOH, 9:1$)] и окончательно препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием дают названный в заголовке продукт (45 мг, выход 21%). t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 506 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

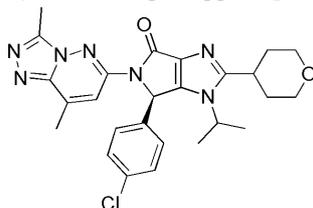
Стадия 101.1. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Гидрирование 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропир-

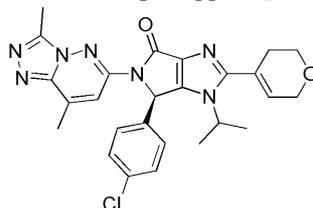
роло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 100.5) (128 мг, 0,286 ммоль) в EtOH (8 мл) в присутствии никеля Ренея (0,035 г) в течение 40 ч, фильтрация и концентрирование фильтрата дают названное в заголовке соединение. t_R : 0,84 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 360 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 102. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



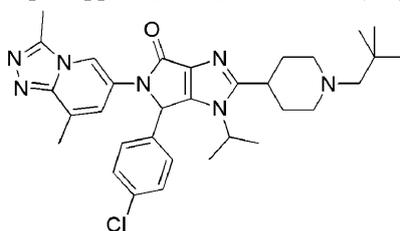
Названное в заголовке соединение (48 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 85:7,5:7,5; скорость потока 1 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 101; 112 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (56 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 103. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



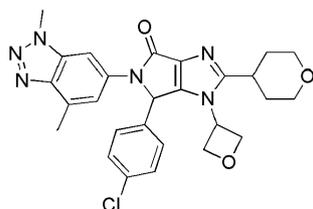
Названное в заголовке соединение (43 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 50:25:25; скорость потока 1 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 100; 90 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (45 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 104. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (пример 75) (50 мг, 0,1 ммоль) растворяют в CH₂Cl₂ (1,5 мл). Добавляют триацетоксидборгидрид натрия (63 мг, 0,30 ммоль) и HOAc (17 мкл, 0,30 ммоль), а затем через 5 мин пивальдегид (14 мкл, 0,125 мл). Через 2,5 ч добавляют еще пивальдегид (14 мкл) и продолжают перемешивание в течение 16 ч. Затем добавляют еще порции триацетоксидборгидрида натрия (63 мг), HOAc (17 мкл) и пивальдегида (14 мкл) и продолжают перемешивание. Такие добавления продолжают до тех пор, пока не отметят полную конверсию 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она. Реакционную смесь разбавляют CH₂Cl₂ и водн. раствором NaHCO₃. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием дает названный в заголовке продукт, t_R : 0,75 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 574 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

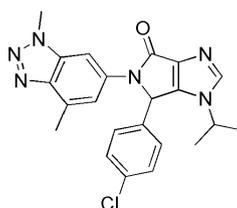
Пример 105. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-(оксетан-3-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Гидрирование 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-(оксетан-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 93; 45 мг) в EtOH (10 мл) в присутствии Pd(OH)₂ (23 мг, 20%), как описано в пр. 64, и очистка препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием дают названное в заголовке соединение, t_R: 0,87 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 519 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,47 (д, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,03 (с, 1H), 5,69 (м, 1H), 5,12 (т, 1H), 4,93 (т, 1H), 4,49 (т, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,95 (м, 2H), 3,44 (м, 3H), 3,11 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,86 (м, 3H), 1,66 (м, 1H).

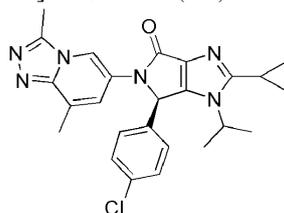
Пример 106. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Во время взаимодействия 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 77.3) с триметилбороксином, как описано в примере 1, образуются небольшие количества продукта восстановления 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она.

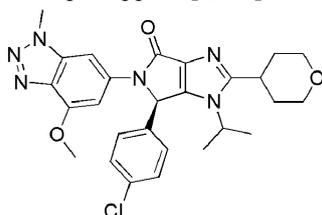
Разделение препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием дают названное в заголовке соединение. t_R: 0,89 мин (ЖХ-МС 2); t_R: 0,92 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 421 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 107. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение (74 мг) получают энантимерно чистым (эи >97%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм; подвижная фаза: гептан/изо-PrOH 60:40; скорость потока 1 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-2-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 13; 158 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-2-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (79 мг) получают энантимерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

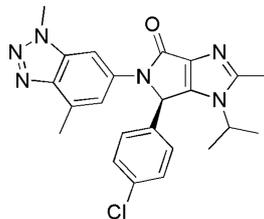
Пример 108. (R)-6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение (10 мг) получают энантимерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralcel OD-H, 250×4,6 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH 60:40; скорость потока 1 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло

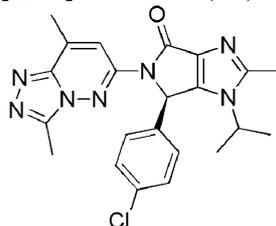
[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 64; 37 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (15 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 109. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



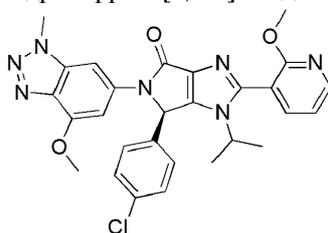
Названное в заголовке соединение (57 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralcel OD-3, 150×4,6 мм; подвижная фаза: CO₂/(EtOH + 0,05% Et₂NH) 0-50%; скорость потока 1 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 2; 125 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (42 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 110. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



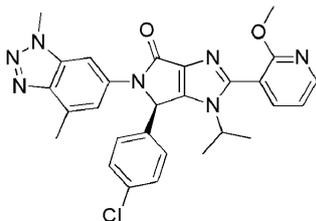
Названное в заголовке соединение (37 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH 65:35; скорость потока 1 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 18; 78 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (35 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 111. (R)-6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



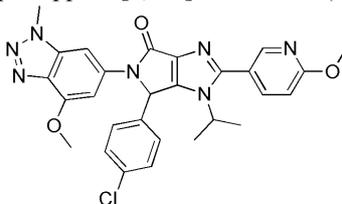
Названное в заголовке соединение (30 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 6:2:2; скорость потока 1 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 74; 71 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (32 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 112. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



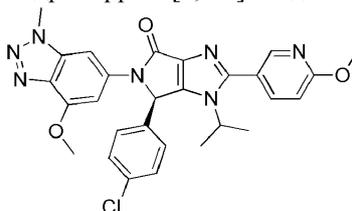
Названное в заголовке соединение (46 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak 1A, 250×4,6 мм; подвижная фаза: гептан/ЕтОН/МеОН 70:15:15; скорость потока 1 мл/мин; детекция 210 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-она (пример 77; 105 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он (46 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 113. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(6-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он



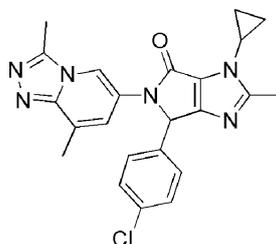
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он (стадия 60.7) и 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты при нагревании при 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток разбавляют CH_2Cl_2 и H_2O . Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле [ТВМЕ/(CH_2Cl_2 + 10% EtOH), 5-48% (CH_2Cl_2 + 10% EtOH)), и получают названное в заголовке соединение. t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 544 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 114. (R)-6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(6-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он



Названное в заголовке соединение (27 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (Chiralpak IB-H, 250×4,6 мм; подвижная фаза: гептан/ЕтОН/МеОН 50:25:25; скорость потока 1 мл/мин; детекция 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(6-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-она (пример 113; 70 мг). Второй энантиомер (S)-6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(4-метокси-1-метил-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-6-ил)-2-(6-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он (32 мг) получают энантиомерно чистым (эи >99%) таким же разделением.

Пример 115. 6-(4-Хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(3Н)-он



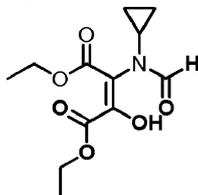
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(3Н)-она (стадия 115.9) и триметилбороксина при нагревании

при 85°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и раствором NaHCO_3 . Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 .

Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием, t_R : 0,89 мин (ЖХ-МС 2); t_R : 0,82 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

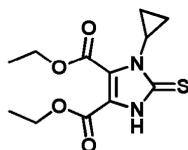
^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43 (с, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,32 (д, 2H), 6,37 (с, 1H), 3,47 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,25 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).

Стадия 115.1. Диэтил-2-(N-циклопропилформамидо)-3-гидроксималеат



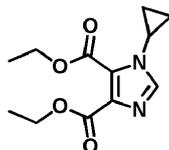
К раствору NaOEt (21% в EtOH ; 19,08 мл, 51,1 ммоль) в Et_2O (40 мл) добавляют диэтилоксалат (7,47 г, 51,1 ммоль). Добавляют раствор этил-2-(N-циклопропилформамидо)ацетата (8,75 г, 51,1 ммоль) в Et_2O (20 мл) и смесь перемешивают в течение 17 ч при *rt*. Реакционную смесь добавляют к смеси льда (70 г) и NaCl (10 г). После фильтрации водный слой фильтрата отделяют и промывают Et_2O (30 мл). Органический слой промывают H_2O (20 мл) и отбрасывают. Объединенные водн. слои, содержащие названное в заголовке соединение, используют как таковые на стадии 115.2.

Стадия 115.2. Диэтил-1-циклопропил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилат



К объединенным водн. слоям со стадии 115.1, содержащим диэтил-2-(N-циклопропилформамидо)-3-гидроксималеат, добавляют тиоцианат калия (8,78 г, 88 ммоль), конц. HCl (11,5 мл, 0,14 ммоль) и EtOH (20 мл). Раствор перемешивают в течение 8 ч при 60°C и затем охлаждают до *rt*. Полученную суспензию фильтруют и названное в заголовке соединение промывают небольшим количеством смеси $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (8,89 г, 56%). t_R : 0,84 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

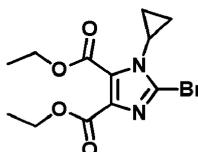
Стадия 115.3. Диэтил-1-циклопропил-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилат



Диэтил-1-циклопропил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилат (10,56 г, 33,4 ммоль) растворяют в уксусной кислоте (165 мл). Добавляют по каплям раствор H_2O_2 (30% раствор в H_2O ; 13,66 мл, 134 ммоль), в то же время поддерживая температуру ниже 55°C путем адекватного охлаждения реакционной смеси. Через 90 мин смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в EtOAc (150 мл) и охлаждают на ледяной бане. Добавляют разбавленный вод. раствор Na_2CO_3 (pH 8-9). Водн. слой отделяют и экстрагируют EtOAc . Объединенные экстракты промывают H_2O и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают названное в заголовке соединение (8,19 г, 97%). t_R : 0,79 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,94 (с, 1H), 4,33 (к, 2H), 4,23 (к, 2H), 3,55 (м, 1H), 1,31 (т, 3H), 1,25 (т, 3H), 1,00 (м, 4H).

Стадия 115.4. Диэтил-2-бром-1-циклопропил-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилат

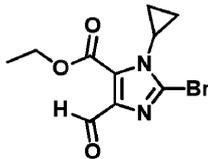


Диэтил-1-циклопропил-1H-имидазол-4,5-дикарбоксилат (8,19 г, 32,5 ммоль) растворяют в CCl_4 (120 мл). Добавляют NBS (8,09 г, 45,5 ммоль) и азобис(изобутиронитрил) (533 мг, 3,25 ммоль).

Смесь перемешивают в течение 10 ч при 80°C и охлаждают до *rt*. Суспензию фильтруют и фильтрат дважды промывают H_2O (50 мл). Водн. слои экстрагируют CH_2Cl_2 (30 мл). Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получают названное в заго-

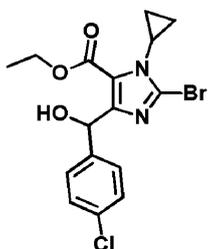
ловке соединение (11,35 г). t_R : 0,95 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 331/333 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 115.5. Этил-2-бром-1-циклопропил-4-формил-1Н-имидазол-5-карбоксилат



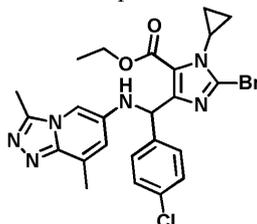
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 36.4, с использованием диэтил-2-бром-1-циклопропил-1Н-имидазол-4,5-дикарбоксилата путем восстановления с помощью DIBAL-H при -65°C и получают соединение после водн. обработки. t_R : 0,82 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 287/289 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 115.6. Этил-2-бром-4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-циклопропил-1Н-имидазол-5-карбоксилат



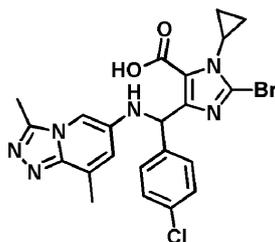
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 36.5, с использованием этил-2-бром-1-циклопропил-4-формил-1Н-имидазол-5-карбоксилата. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TBME}$, 0-7% TBME) дает нужный продукт. t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 399/401 $[M+H]^+$.

Стадия 115.7. Этил-2-бром-4-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4.3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-циклопропил-1Н-имидазол-5-карбоксилат



Этил-2-бром-4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-циклопропил-1Н-имидазол-5-карбоксилат (874 мг, 2,19 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (50 мл), добавляют ТЕА (1,82 мл, 13,1 ммоль), и полученную смесь охлаждают до -78°C . Добавляют раствор метансульфонового ангидрида (762 мг, 4,37 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 50 мин. После добавления 3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4.3-а]пиридин-6-амина (стадия 9.3) (532 мг, 3,28 ммоль) реакционную смесь постепенно нагревают до RT. Реакционную смесь промывают H_2O . Водн. слой экстрагируют 3 порциями EtOAc . Органические слои промывают H_2O и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/EtOH , 0-100% EtOH) дает нужный продукт. t_R : 1,12 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 543/545 $[M+H]^+$.

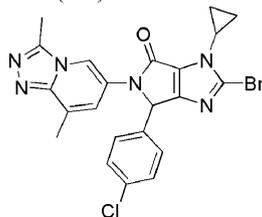
Стадия 115.8. 2-Бром-4-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4.3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-циклопропил-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-2-бром-4-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4.3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-циклопропил-1Н-имидазол-5-карбоксилата, в смеси $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$. Реакционную смесь подкисляют 4N HCl и затем концентрируют. Остаток перемешивают в смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4:1. Суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют. t_R : 0,84 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 515/517 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

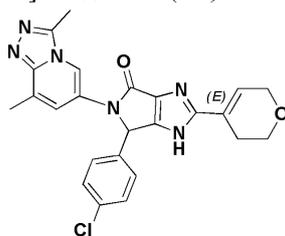
Стадия 115.9. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пири-

дин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-4-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-циклопропил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты. Реакционную смесь концентрируют. Очистка препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием дает названный в заголовке продукт. t_R : 0,95 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 497/499 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 116. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он



Стадия 116.1. Этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилат.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 1.8) и 3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (стадия 9.3) в качестве исходных материалов. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией (колонка Isco RediStep, 80 г, CH₂Cl₂/MeOH; градиент 0-15% MeOH); t_R : 1,03 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 544 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 116.2. 1-Аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 116.1) в качестве исходного материала. t_R : 0,84 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 517,1 [M+H]⁺/513,1 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

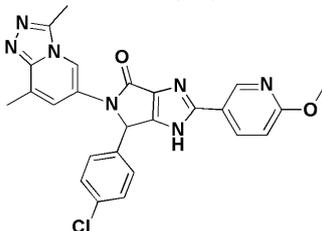
Стадия 116.3. 1-Аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 116.2) в качестве исходного материала. t_R : 0,89 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 499,1 [M+H]⁺/497,1 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 116.4. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 13, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 116.3) и пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18, 30×100×5 мм, растворитель А вода/0,1% ТФК; растворитель В ацетонитрил; градиент 25-45% В за 16 мин). t_R : 0,75 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 461,1 [M+H]⁺/459,1 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

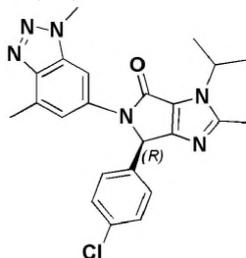
Пример 117. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 13, с

использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 116.3) и 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты в качестве исходных материалов. Сырой продукт реакции очищают препаративной ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18, 30×100×5 мкм, растворитель А вода/0,1% ТФК; растворитель В ацетонитрил; градиент 25-45% В за 16 мин) и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества, t_R : 0,84 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 461,1 [M+H]⁺/459,1 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Пример 118. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(3Н)-он

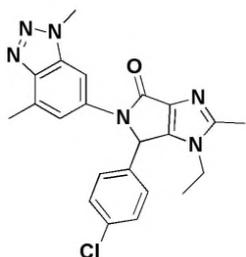


Названное в заголовке соединение (21 мг; выход 38%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система: препаративная SFC Thar SFC200; колонка Chiralpak IA, 30×250 мм; подвижная фаза: скСО₂/изоPrOH + 5% СН₂Сl₂ 75:25; поток 200 г/мин; температура 38°C; детекция УФ 300 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(3Н)-она (пример 3).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(3Н)-он. t_R : 3,54 мин (система: система аналитической SFC Thar; колонка Chiralpak IA, 4,6×250 мм; подвижная фаза: скСО₂/изоPrOH 75:25; поток 4,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

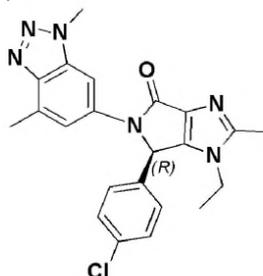
(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(3Н)-он. t_R : 5,24 мин (система: система аналитической SFC Thar; колонка Chiralpak IA, 4,6×250 мм; подвижная фаза: скСО₂/изоPrOH 75:25; поток 4,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 119. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-этил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(3Н)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 2, с использованием 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(3Н)-она (пример 1) и 1-иодэтана в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала препаративной ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18, 30×100×5 мкм, растворитель А вода/0,1% ТФК; растворитель В ацетонитрил; градиент 25-45% В за 16 мин) дает 40 мг 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-этил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(3Н)-она (пример 121) и 34 мг названного в заголовке соединения, t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 421,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 120. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-1-этил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(3Н)-он



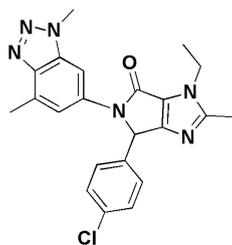
Названное в заголовке соединение (8 мг; выход 26%) получают энантиомерно чистым (эи >99%)

после хиральной препаративной хроматографии (система: преп. Gilson 215; колонка Chiralcel OD-H, 20×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 50:25:25; поток 12 мл/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-1-этил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3Н)-она (пример 119).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-1-этил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3Н)-он. t_R : 8,48 мин (аналитическая система Shimadzu LC 20АТ; колонка Chiralcel OD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 50:25:25; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

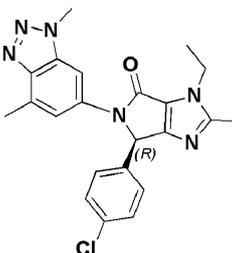
(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-1-этил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3Н)-он. t_R : 4,38 мин (система Shimadzu LC 20АТ; колонка Chiralcel OD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 50:25:25; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 121. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-этил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3Н)-он



Получение названного в заголовке соединения описано в примере 119. t_R : 0,94 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 421,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Пример 122. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-этил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3Н)-он

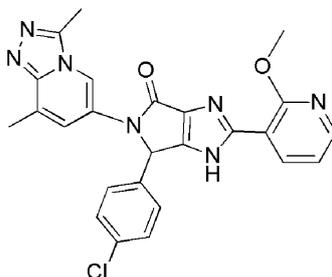


Названное в заголовке соединение (13 мг; выход 38%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система преп. Gilson 215; колонка Chiralpak AD-H, 20×250 мм; подвижная фаза: EtOH/MeOH 50:50; поток 12 мл/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-этил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3Н)-она (пример 121).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-этил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3Н)-он. t_R : 9,63 мин (аналитическая система Shimadzu LC 20АТ; колонка Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: EtOH/MeOH 50:50; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-этил-2-метил-5,6-дигидропирроло [3,4-d] имидазол-4(3Н)-он. t_R : 5,18 мин (аналитическая система Shimadzu LC 20АТ; колонка Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: EtOH/MeOH 50:50; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

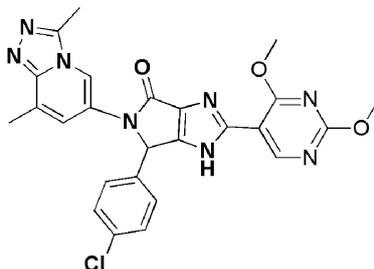
Пример 123. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1Н)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-

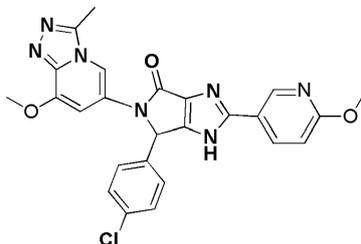
дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 116.3) и 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией (система ISCO-flashmaster; колонка 40 г, растворитель А дихлорметан; растворитель В MeOH; градиент (% В) 0% в течение 10 мин, 0-10% в течение 30 мин, 10% в течение 10 мин; поток 50 мл/мин. t_R : 0,9 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 486,4 [M+H]⁺/484,4 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Пример 124. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 116.3) и 2,4-диметоксипиримидин-5-бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала препаративной ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18, 30×100×5 мкм, растворитель А вода/0,1% ТФК; растворитель В ацетонитрил; градиент 25-45% В за 16 мин) дает названное в заголовке соединение в виде белого порошка, t_R : 0,85 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 517,3 [M+H]⁺/515,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Пример 125. 6-(4-Хлорфенил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 125.3) и 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты в качестве исходных материалов. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией (система ISCO-flashmaster; колонка 40 г, растворитель А дихлорметан; растворитель В MeOH; градиент (% В) 0%-100% за 45 мин; поток 50 мл/мин. t_R : 0,83 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 502,0 [M+H]⁺/500,1 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 125.1. Этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилат.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием 1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 1.8) и 8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (стадия 17.4) в качестве исходных материалов. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией (Isco RediSep, колонка 80 г, CH₂Cl₂/MeOH; градиент 0%-10% MeOH). t_R : 1,01 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 561,2 [M+H]⁺/559,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 125.2. 1-Аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота.

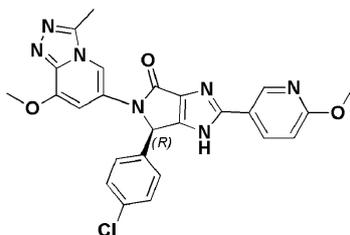
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 125.1) в качестве исходного материала. t_R : 0,85 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 533,1 [M+H]⁺/531,1 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 125.3. 1-Аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 125.2) в качестве исходного материала. t_R : 0,88 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 515,1 [M+H]⁺/513,1 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Пример 126. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-

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

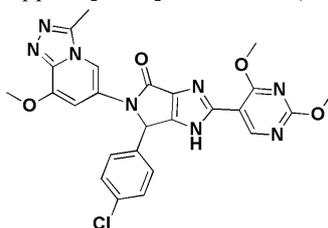


Названное в заголовке соединение (44 мг; выход 26%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система Gilson PLC2020; колонка Chiralcel OD-H, 20×250 мм; подвижная фаза: гептан/ЕtOH 80:20; поток 10 мл/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 125).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он. t_R : 14,76 мин (аналитическая система Shimadzu LC 20AT; колонка Chiralcel OD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: EtOH/MeOH 50:50; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

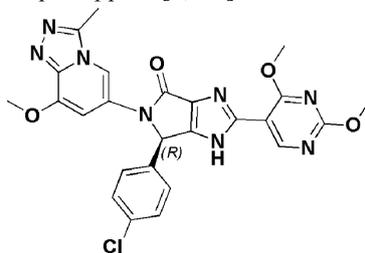
(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он. t_R : 18,17 мин (аналитическая система Shimadzu LC 20AT; колонка Chiralcel OD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: EtOH/MeOH 50:50; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 127. 6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 125.3) и 2,4-диметоксипиримидин-5-бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией (система ISCO-flashmaster; колонка 40 г, растворитель А дихлорметан; растворитель В MeOH; градиент (% В) 0%-100% за 45 мин; скорость потока 50 мл/мин, t_R : 0,84 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 533,2 [M+H]⁺/531,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Пример 128. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



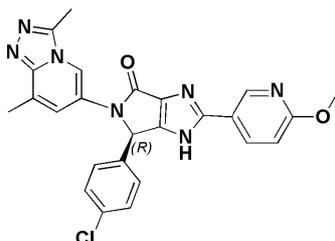
Названное в заголовке соединение (22 мг; выход 44%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система Thar SFC200; колонка Chiralpak AD-H, 20×250 мм; подвижная фаза: скCO₂/MeOH 60:40; поток 10 мл/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 127).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он. t_R : 2,86 мин (аналитическая система: система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: скCO₂/MeOH 60:40; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(8-метокси-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он. t_R : 7,17 мин (аналитическая система: система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза:

скCO₂/MeOH 60:40; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 129. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он

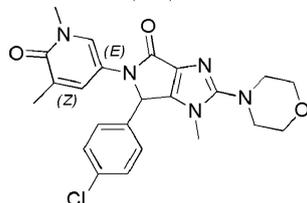


Названное в заголовке соединение (20 мг; выход 4 0%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система Thar SFC200; колонка Chiralpak AD-H, 20×250 мм; подвижная фаза: скCO₂/MeOH 60:40; поток 140 г/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 117).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он. *t_R*: 3,34 мин (аналитическая система: система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: скCO₂/изопропиловый спирт 60:40; поток 4,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он. *t_R*: 5,89 мин (аналитическая система: система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: скCO₂/изопропиловый спирт 60:40; поток 4,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 130. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-2-морфолино-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



К раствору 2-бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (50 мг, 0,112 ммоль; стадия 130.3) в ДМСО (3 мл) добавляют морфолин (195 мг, 2,23 ммоль) и фторид цезия (25,4 мг, 0,17 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывают и греют при 120°C в течение 6 ч. Затем реактор охлаждают до температуры окружающей среды и содержимое разбавляют EtOAc и водой. Органический слой отделяют, сушат и концентрируют, получают сырой продукт реакции, который очищают хроматографией SFC (Thar 100; колонка PFP, 25 см, Ø 3 см, 5 мкм, 60 Å; градиент 19% В в течение 1 мин, 19-24% В за 6 мин, 24-50% В за 1 мин, 50% В в течение 1 мин, 50%-19% В за 1 мин, 19% В в течение 0,5 мин; А скCO₂, В MeOH; поток 100 мл/мин), получают названное в заголовке соединение. *t_R*: 0,78 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 454,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ м.д. 2,04 (с, 3H), 3,10-3,15 (м, 4H), 3,32 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,76-3,84 (м, 4H), 6,04 (с, 1H), 7,24 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,34-7,41 (м, 3H), 7,54 (с, 1H).

Стадия 130.1. Метил-2-бром-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлорфенил)метил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидроксид)метил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 16.3) и 5-амино-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (стадия 4.3) в качестве исходных материалов. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией (колонка Isco RediSep 80 г, CH₂Cl₂/MeOH; градиент 0-2% MeOH). *t_R*: 0,94 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 502,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 130.2. 2-Бром-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлорфенил)метил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота.

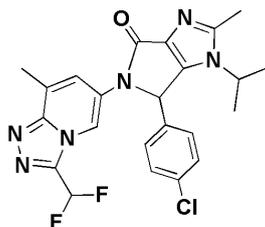
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием метил-2-бром-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлорфенил)метил)-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 130.1) в качестве исходного материала. *t_R*: 0,80 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 486,9 [M+H]⁺/484,9 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 130.3. 2-Бром-5-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-(((5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)(4-хлорфенил)метил)-

1-метил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 130.2) в качестве исходного материала. t_R : 0,83 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 471,1 $[M+H]^+$ /469, 01 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2).

Пример 131. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он

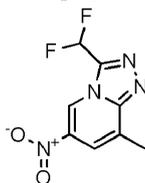


Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 131.6) в качестве исходного материала. Очистка сырого материала препаративной ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18, 30×100×5 мкм, растворитель А вода/0,1% ТФК; растворитель В ацетонитрил; градиент 25-45% В за 16 мин) дает названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. t_R : 0,91 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 471,3 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 131.1. 2-Гидразинил-3-метил-5-нитропиридин.

При температуре окружающей среды 2-хлор-3-метил-5-нитропиридин (150 г, 1449 ммоль) и этанол (2,8 л) помещают в реактор, и получают желтую суспензию. Через капельную воронку добавляют по каплям гидразингидрат (352 мл, 7243 ммоль). Реакционная смесь изменяется до темно-красного раствора. Через 1 ч внутреннюю температуру постепенно поднимают до 50°C. Реакционную смесь перемешивают еще в течение 1 ч и затем охлаждают на бане со смесью сухой лед/ацетон до 10°C и перемешивают в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтруют и дважды промывают смесью воды со льдом и дважды МТВЕ (200 мл). Желтый остаток на фильтре сушат при 50°C в течение 5 ч в вакууме, и получают названное в заголовке соединение в виде желтого порошка.

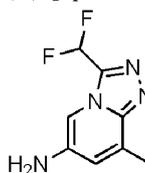
Стадия 131.2. 3-(Дифторметил)-8-метил-6-нитро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



К раствору 2-гидразинил-3-метил-5-нитропиридина (2 г, 11,9 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C в течение 0,5 ч добавляют раствор 2,2-дифторуксусного ангидрида (1,68 мл, 13,08 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч при 0°C, и затем образовавшийся сначала 2,2-дифтор-N'-(3-метил-5-нитропиридин-2-ил)ацетогидразид греют в течение 4 ч при 140°C в MW-устройстве. Реакционную смесь концентрируют, сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/CH₂Cl₂/MeOH, 90:10:1 - 50:50:5) и получают названный в заголовке продукт (2,31 г, выход 85%) в виде коричневого твердого вещества. t_R : 0,68 мин (ЖХ-МС 1); ESI-МС: 229 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); R_f = 0,48 (гексан/EtOAc/MeOH 50:50:5);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,69 (с, 3H), 7,77 (т, J=56,7 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 9,60 (с, 1H).

Стадия 131.3. 3-(Дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин



Раствор 3-(дифторметил)-8-метил-6-нитро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (3,3 г, 10,12 ммоль) в MeOH (30 мл) гидрируют над 10% Pd/C (0,86 г) в течение 3 ч при 50°C и давлении H₂ 1 кПа (1000 мбар). Реакционную смесь фильтруют через целит и фильтрат концентрируют. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/CH₂Cl₂/MeOH, 100:100:5 - 0:100:5, содержит 0,2% NEt₃), получают названный в заголовке продукт (1,05 г, выход 49%) в виде белого твердого вещества. t_R : 0,46 мин (ЖХ-МС 1); ESI-МС: 199 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 1); R_f = 0,35 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,52 (с, 3H), 5,41 (с, 2H), 6,95 (с, 1H), 7,61 (т, J=53,9 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H).

Стадия 131.4. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 9.6) и 3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (стадия 131.3). t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 583,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

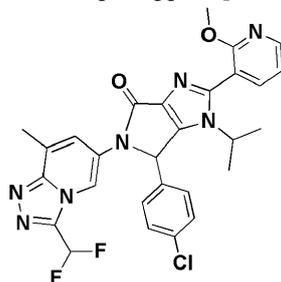
Стадия 131.5. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 131.4). Сырой продукт реакции разбавляют смесью CH₂Cl₂/MeOH, 5:1 и обрабатывают ультразвуком. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают смесью CH₂Cl₂/MeOH, 5:1, объединенные фильтраты концентрируют при пониженном давлении и получают нужный продукт. t_R : 0,96 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 555,2 [M+H]⁺/551,1 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 131.6. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 131.5). Растирание сырого продукта реакции в диэтиловом эфире дает названное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества, t_R : 1,02 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 537,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

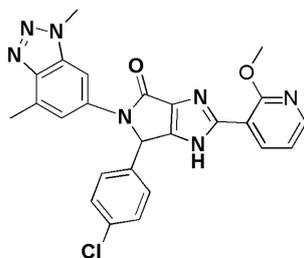
Пример 132. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 131.6) и 2-метокси-3-пиридинбороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала препаративной ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18, 30×100×5 мкм, растворитель А вода/0,1% ТФК; растворитель В ацетонитрил; градиент 40-60% В за 16 мин) дает названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества, t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 564,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

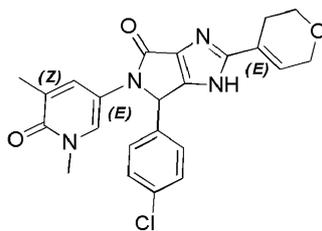
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,53 (д, J=6,72 Гц, 3H), 1,43 (д, J=6,72 Гц, 3H), 2,56 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 4,09 (квин, J=6,76 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,16-7,24 (м, 1H), 7,41-7,46 (м, 2H), 7,50 (д, J=7,58 Гц, 2H), 7,73 (д, J=5,38 Гц, 2H), 7,93 (дд, J=7,27, 1,90 Гц, 1H), 8,39 (дд, J=5,01, 1,83 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H).

Пример 133. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



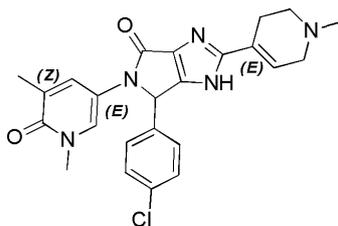
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 1.11) и 2-метокси-3-пиридинбороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала препаративной ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18, 30×100×5 мкм, растворитель А вода/0,1% ТФК; растворитель В ацетонитрил; градиент 40-60% В за 16 мин) дает названное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества. t_R : 1,06 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 486,3 [M+H]⁺/484,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Пример 134. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



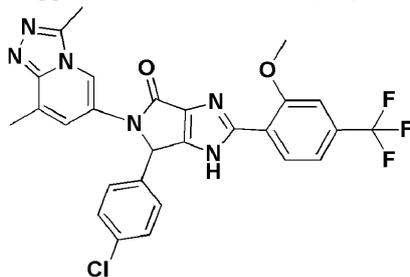
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 4.6) и пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала препаративной ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18, 30×100×5 мкм, растворитель А вода/0,1% ТФК; растворитель В ацетонитрил; градиент 20-40% В за 16 мин) дает названное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества, t_R : 0,77 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 437,3 $[M+H]^+$ /435,2 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2).

Пример 135. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



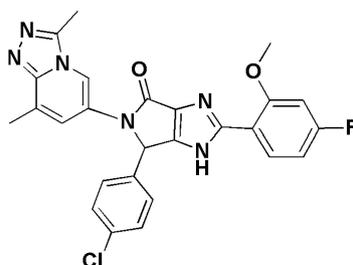
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 4.6) и пинаколового эфира 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала препаративной ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18, 30×100×5 мкм, растворитель А вода/0,1% ТФК; растворитель В ацетонитрил; градиент 10-30% В за 16 мин) дает названное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества, t_R : 0,57 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 450,3 $[M+H]^+$ /448,3 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2).

Пример 136. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



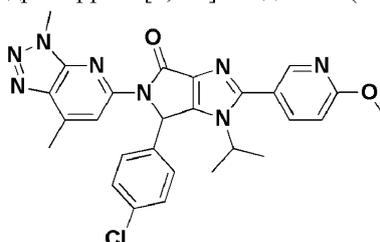
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 116.3) и 2-метокси-4-трифторметилфенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала хроматографией SFC (Thar 100; колонка PFP, 25 см, Ø 3 см, 5 мкм, 60 Å; градиент 18% В в течение 1 мин, 18-23% В за 6 мин, 23-50% В за 1 мин, 50% В в течение 1 мин, 50%-18% В за 1 мин, 18% В в течение 0,5 мин; А $scCO_2$, В MeOH; поток 100 мл/мин), получают названное в заголовке соединение, t_R : 1,11 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 553,2 $[M+H]^+$ /551,2 $[M-H]^-$ (ЖХ-МС 2).

Пример 137. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(4-фтор-2-метоксифенил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 116.3) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала хроматографией SFC (Thar 100; колонка PFP, 25 см, Ø 3 см, 5 мкм, 60 Å; градиент 19% В в течение 1 мин, 19-24% В за 6 мин, 24-50% В за 1 мин, 50% В в течение 1 мин, 50%-19% В за 1 мин, 19% В в течение 0,5 мин; А скCO₂, В MeOH; поток 100 мл/мин) дает названное в заголовке соединение, t_R : 0,99 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 503,2 [M+H]⁺/501,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Пример 138. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 138.8) и 2-метокси-5-пиридин-бороновой кислоты. Растирание сырого материала в MeOH дает названное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества, t_R : 1,18 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 529,4 [M+H]⁺.

Стадия 138.1. 2,6-Дихлор-4-метил-3-нитропиридин.

2,6-Дихлор-4-метилпиридин (1 г, 6,17 ммоль) добавляют к TFAA (5 мл) при 0°C и к полученной суспензии добавляют по каплям азотную кислоту (0,58 мл, 12,9 ммоль), пока все твердые вещества растворяются. Реакционную смесь перемешивают при t в течение 18 ч. Затем ее постепенно добавляют к охлажденному раствору метабисульфита натрия (1,173 г в 8 мл воды). После 2 ч стояния при t смесь нейтрализуют до pH 7 с помощью 8N раствора NaOH. Водный раствор дважды экстрагируют DCM, объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, получают белое твердое вещество, t_R : 1,07 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: без ионизации (ЖХ-МС 2);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,39 (с, 3H), 7,90 (с, 1H).

Стадия 138.2. 6-Хлор-N,4-диметил-3-нитропиридин-2-амин.

2,6-Дихлор-4-метил-3-нитропиридин (стадия 138.1; 1,17 г, 5,68 ммоль) добавляют при t к 2M раствору метиламина в ТГФ и перемешивают в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляют EtOAc/водой, дважды экстрагируют EtOAc и объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией (ISCO combi flash; EtOAc/гексан 1:4, SiO₂) и получают названное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. t_R : 1,08 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 202,0 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,39 (с, 3H), 2,90 (д, J=4,65 Гц, 3H), 6,73 (с, 1H), 7,95 (д, J=3,91 Гц, 1H).

Стадия 138.3. 6-Хлор-N-2,4-диметилпиридин-2,3-диамин.

6-Хлор-N,4-диметил-3-нитропиридин-2-амин (стадия 138.2; 1 г, 4,96 ммоль) добавляют к водному раствору хлорида аммония (21 мл) и порошку железа (1,4 г, 4,80 ммоль). Реакционную смесь греют при 85°C и перемешивают в течение 30 мин. Затем смесь фильтруют через целит и остаток на фильтре промывают EtOH. EtOH выпаривают. Полученную водную фазу экстрагируют три раза DCM, и объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Оставшийся сырой продукт очищают хроматографией (EtOAc/гексан 1:1, SiO₂), получают названное в заголовке соединение в виде желтого масла. t_R : 0,74 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 172,0 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,98 (с, 3H), 2,77 (д, J=4,69 Гц, 3H), 4,46 (с, 2H), 5,91 (д, J=4,30 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H).

Стадия 138.4. 5-Хлор-3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.3, за исключением использования в качестве исходного материала 6-хлор-N-2,4-диметилпиридин-2,3-диамина (стадия 138.3). Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией (EtOAc/гексан 1:4, SiO₂) и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. t_R : 0,78 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 183,0 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,72 (т, J=0,98 Гц, 3H), 4,18-4,30 (т, 3H), 7,43 (т, J=0,78 Гц, 1H).

Стадия 138.5. 3,7-Диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-амин.

5-Хлор-3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин (стадия 138.4; 500 мг, 2,20 ммоль) загружают в сосуд для облучения MW и добавляют водный раствор аммиака (25 мас.%; 13 мл); сосуд герметично закрывают и подвергают облучению MW при 120°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до rt, выпавший в осадок продукт реакции извлекают фильтрацией, промывают холодным диэтиловым эфиром и *ried* и получают названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества, t_R : 0,43 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 164,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 138.6. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат.

Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат (стадия 9.6; 2,5 г, 6,22 ммоль) растворяют в DCM (65 мл). Добавляют TEA (4,34 мл, 31,10 ммоль) и реакционную смесь охлаждают до 5°C. Добавляют метансульфоновый ангидрид (2,71 г, 15,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при rt. Смесь снова охлаждают до 5°C и затем добавляют 3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-амин (стадия 138.5; 1,06 г, 6,54 ммоль), охлаждающую баню убирают и реакционную смесь перемешивают в течение 72 ч. Смесь разбавляют DCM, органический слой промывают 1M раствором HCl и насыщ. раствором NaHCO₃, сушат и концентрируют. Оставшийся сырой материал очищают флэш-хроматографией (колонка ISCO flashmaster, 40 г, DCM/MeOH; градиент 0-10% MeOH) и получают названное в заголовке соединение в виде желтого масла (1,13 г, выход 31%). t_R : 1,23 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 546,2/549,1 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

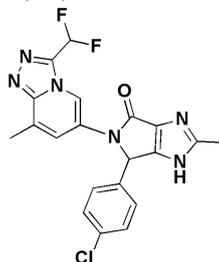
Стадия 138.7. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (1,13 г, 2,06 ммоль) (стадия 138.6) в качестве исходного материала и получают названное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. t_R : 1,05 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 518,2/520,2 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2); 516,2/518,1 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 138.8. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 138.7) в качестве исходного материала, t_R : 1,18 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 502,2 [M+H]⁺/500,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Пример 139. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 139.3) и триметоксибороксина в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала хроматографией SFC (Thar 100; колонка PFP, 25 см, \varnothing 3 см, 5 мкм, 60 Å; градиент 15% В в течение 1 мин, 15-20% В за 6 мин, 20-50% В за 1 мин, 50% В в течение 1 мин, 50%-15% В за 1 мин, 15% В в течение 0,5 мин; А scCO₂, В MeOH; поток 100 мл/мин) дает названное в заголовке соединение, t_R : 0,79 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 429,2 [M+H]⁺/427,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 139.1. Этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилат.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 1.8) и 3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амина (стадия 131.3).

Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 0-10% MeOH) и получают продукт в виде желтого твердого вещества. t_R : 1,11 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 581,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

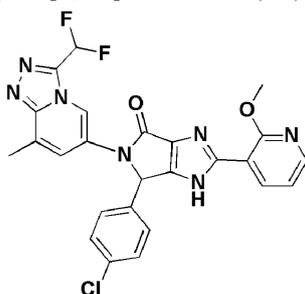
Стадия 139.2. 1-Аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 139.1). t_R : 0,93 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 355,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-МС: 353,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 139.3. 1-Аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он.

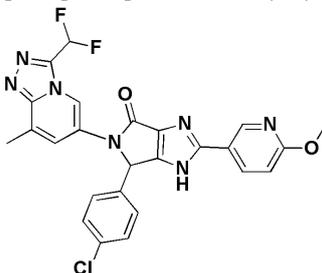
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 139.2). t_R : 1,03 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 535,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ /531,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ЖХ-МС 2).

Пример 140. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



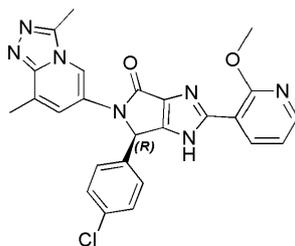
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 139.3) и 2-метокси-3-пиридинбороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала хроматографией SFC (Thar 100; колонка PFP, 25 см, \varnothing 3 см, 5 мкм, 60 Å; градиент 14% В в течение 1 мин, 14-19% В за 6 мин, 19-50% В за 1 мин, 50% В в течение 1 мин, 50%-14% В за 1 мин, 14% В в течение 0,5 мин; А scCO_2 , В MeOH; поток 100 мл/мин) дает названное в заголовке соединение. t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 522,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ /520,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ЖХ-МС 2).

Пример 141. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 139.3) и 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала хроматографией SFC (Thar 100; колонка PFP, 25 см, \varnothing 3 см, 5 мкм, 60 Å; градиент 19% В в течение 1 мин, 19-24% В за 6 мин, 24-50% В за 1 мин, 50% В в течение 1 мин, 50%-19% В за 1 мин, 19% В в течение 0,5 мин; А scCO_2 , В MeOH; поток 100 мл/мин) дает названное в заголовке соединение. t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 522,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ /520,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ЖХ-МС 2).

Пример 142. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он

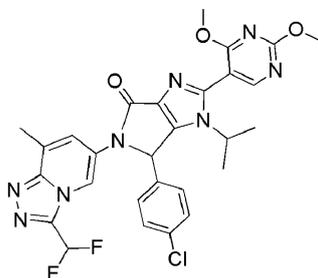


Названное в заголовке соединение (20 мг; выход 39%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система: преп. Gilson PLC2020; колонка Chiralcel OD-H, 20×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 70:15:15; поток 10 мл/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (пример 123).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он. t_R : 7,29 мин (аналитическая система: система ВЭЖХ Agilent; колонка Chiralcel OD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 60:20:20; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он. t_R : 5,62 мин (аналитическая система: система ВЭЖХ Agilent; колонка Chiralcel OD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 60:20:20; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

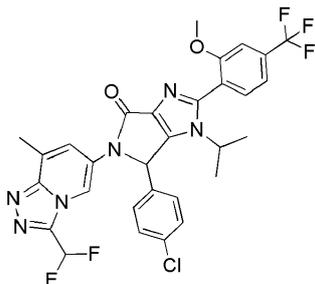
Пример 143. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 131.6) и 2,4-диметокси-5-пиримидинилбороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала флэш-хроматографией (система ISCO; колонка 40 г SiO₂, растворитель А гексан; растворитель В EtOAc; градиент (% В) 20% в течение 3 мин, 20-50% в течение 15 мин, 50% в течение 20 мин, 50-100% в течение 15 мин, 100% в течение 35 мин; поток 40 мл/мин) дает названное в заголовке соединение в виде белого порошка. t_R : 1,03 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 595,3 [M+H]⁺/593,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,54 (д, J=6,60 Гц, 3H), 1,42 (д, J=6,72 Гц, 3H), 2,55 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 4,16 (квин, J=6,66 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,38-7,55 (м, 4H), 7,56-7,89 (м, 2H), 8,51 (с, 1H), 8,69 (с, 1H).

Пример 144. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он

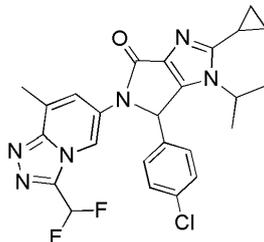


Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 131.6) и 2-метокси-4-трифторметилфенилбороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала флэш-хроматографией (система ISCO; колонка 40 г SiO₂, растворитель А гексан; растворитель В EtOAc; градиент (% В) 0% в течение 5 мин, 0-50% в течение 15 мин, 50% в течение 10 мин, 50-100% в течение 30

мин; поток 40 мл/мин) и затем препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Sunfire C18, 5 мкм, 30×100 мм; растворитель А вода + 0,1% ТФК; растворитель В ацетонитрил + 0,1% ТФК; градиент (% В) 50-70% за 16 мин; поток 50 мл/мин) дает названное в заголовке соединение в виде белого порошка, t_R : 1,21 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 631,3 [M+H]⁺/629,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2);

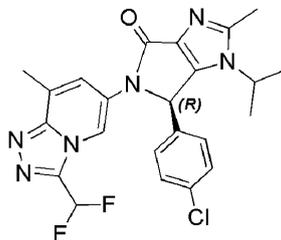
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,51 (д, J=6,11 Гц, 3H), 1,42 (д, J=6,72 Гц, 3H), 2,56 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 4,07 (дт, J=13,51, 6,69 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,41-7,53 (м, 6H), 7,57-7,88 (м, 3H), 8,70 (с, 1H).

Пример 145. 6-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 131.6) в качестве исходного материала и ди(1-адамантил)-н-бутилфосфина вместо лиганда Ruphos. Очистка сырого материала флэш-хроматографией (система ISCO; колонка 40 г SiO₂, растворитель А гексан; растворитель В EtOAc; градиент (% В) 50% в течение 10 мин, 50-100% в течение 40 мин, 100% в течение 20 мин; поток 40 мл/мин) с последующим растированием в диэтиловом эфире дает названное в заголовке соединение в виде белого порошка. t_R : 1,04 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 497,4 [M+H]⁺.

Пример 146. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он

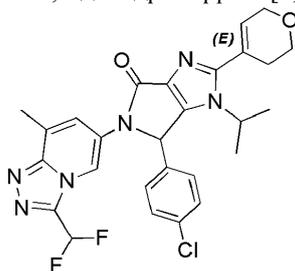


Названное в заголовке соединение (45 мг; выход 51%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система Gilson PLC2020; колонка Chiralcel OD-H, 20×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 70:15:15; поток 10 мл/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 131).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он. t_R : 7,66 мин (аналитическая система: система выделения ВЭЖХ Shimadzu; колонка Chiralcel OD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 60:20:20; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он. t_R : 4,30 мин (аналитическая система: система выделения ВЭЖХ Shimadzu; колонка Chiralcel OD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 60:20:20; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 147. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он

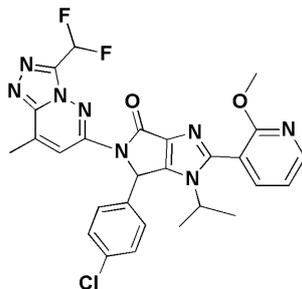


Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-

ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 131.6) и пинаколового эфира 2,3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала флэш-хроматографией (система ISCO; колонка 40 г SiO₂, растворитель А гексан; растворитель В EtOAc; градиент (% В) 0% в течение 5 мин, 0-50% в течение 15 мин, 50% в течение 10 мин, 50-100% в течение 30 мин; поток 40 мл/мин) и затем хроматографией SFC (Thar 100; колонка PFP, 25 см, Ø 3 см, 5 мкм, 60 Å; градиент 13% В в течение 12 мин, 13-50% В за 1 мин, 50% В в течение 1,5 мин, 50%-13% В за 1 мин, 13% В в течение 0,5 мин; А сКСО₂, В MeOH; поток 100 мл/мин) дает названное в заголовке соединение в виде белого порошка, t_R: 0,98 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 539,3 [M+H]⁺/537,3 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,63 (д, J=6,60 Гц, 3H), 1,48 (д, J=6,72 Гц, 3H), 2,55 (с, 3H), 3,18 (д, J=5,14 Гц, 2H), 3,74-3,94 (м, 2H), 4,09 (к, J=5,18 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=6,11, 2,81 Гц, 2H), 4,64 (квин, J=6,72 Гц, 1H), 6,12 (уш.с, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,34-7,50 (м, 4H), 7,54-7,88 (м, 2H), 8,69 (с, 1H).

Пример 148. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 148.6) и 2-метокси-3-пиридинбороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала хроматографией SFC (Thar 100; колонка PFP, 25 см, Ø 3 см, 5 мкм, 60 Å; градиент 9% В в течение 1 мин, 9-14% В за 1 мин, 14-50% В за 3 мин, 50% В в течение 3 мин, 50%-9% В за 1 мин, 9% В в течение 0,5 мин; А сКСО₂, В MeOH; поток 100 мл/мин) дает названное в заголовке соединение, t_R: 1,12 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 565,1 [M+H]⁺.

Стадия 148.1. 6-Хлор-3-гидразинил-4-метилпиридазин.

3,6-Дихлор-4-метилпиридазин (Combi-Blocks) (60 г, 361 ммоль) растворяют в моногидрате гидразина (Aldrich) (335 мл, 5411 ммоль) и раствор перемешивают при 80°C в течение 1 ч с образованием белого осадка. Реакционную смесь разбавляют водой и выпавшие в осадок продукты извлекают фильтрацией. Твердый сырой продукт суспендируют в EtOH и оставляют в ультразвуковой ванне на 1 ч. Нужный продукт (22,4 г) получают после фильтрации и сушки в вакууме в виде бежевого твердого вещества. t_R: 0,31 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 160,0 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц; ДМСО-d₆) δ м.д. 7,83 (уш.с, 1H), 7,32 (с, 1H), 4,49 (уш.с, 2H), 2,05 (с, 3H).

Стадия 148.2. 6-Хлор-3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин.

К бежевой суспензии 6-хлор-3-гидразинил-4-метилпиридазина (стадия 148.1) (22,4 г, 127 ммоль) в диоксане (250 мл) добавляют дифторуксусную кислоту (Aldrich) (9,40 мл, 146 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при rt в течение 5 мин и затем нагревают до 120°C в течение 2,5 ч. При нагревании суспензия превращается в красно-оранжевый раствор. Реакционную смесь охлаждают до rt. Добавляют Et₂O (80 мл), и суспензию перемешивают в течение 2 ч при 0°C. Выпавшее в осадок твердое вещество извлекают фильтрацией, суспендируют в гексане и снова отфильтровывают. После повторных промывок гексаном получают названное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества. t_R: 0,72 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 219,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц; ДМСО-d₆) δ м.д. 7,66 (т, 1H), 7,60 (с, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,51 (с, 3H).

Стадия 148.3. 3-(Дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-амин.

6-Хлор-3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин (стадия 148.2) (3,0 г, 13,7 ммоль) суспендируют в водном растворе NH₃ (24 мас.%; 41 мл) и добавляют иодид меди (135 мг, 0,79 ммоль). Реакционную смесь греют при 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды, выпавший в осадок продукт извлекают фильтрацией и сушат в вакууме, получают оранжевый порошок, t_R: 0,45 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 200,2 [M+H]⁺/198,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 148.4. Этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 9.6) и 3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-амин (стадия 148.3). Очистка сырого материала флэш-хроматографией (система ISCO; колонка 80 г SiO₂, растворитель А DCM; рас-

творитель В MeOH; градиент (% В) 0-10% в течение 45 мин) дает названное в заголовке соединение в виде желтого масла, t_R : 1,15 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 584,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

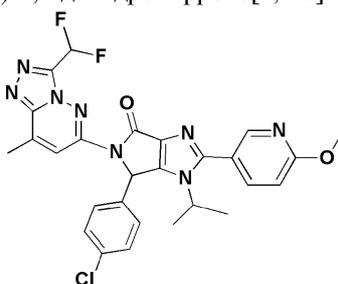
Стадия 148.5. 2-Бром-5-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 148.4) в качестве исходного материала. t_R : 0,97 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 556,2 [M+H]⁺/554,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Стадия 148.6. 2-Бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он.

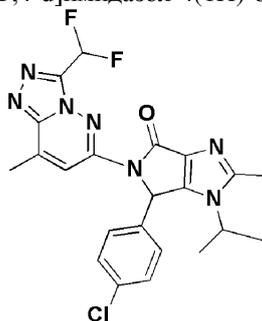
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 2-бром-5-((4-хлорфенил)((3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)амино)метил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 148.5). Кристаллизация из MeOH/обработка ультразвуком дают нужный продукт в виде бежевого кристаллического вещества. t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 538,3 [M+H]⁺/ESI-МС: 534,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Пример 149. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он



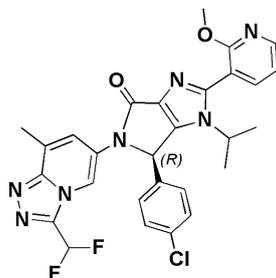
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-она (стадия 148.6) и 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала хроматографией SFC (Thar 100; колонка PFP, 25 см, Ø 3 см, 5 мкм, 60 Å; градиент 11% В в течение 1 мин, 11-16% В за 6 мин, 16-50% В за 1 мин, 50% В в течение 1,5 мин, 50%-11% В за 1 мин, 11% В в течение 0,5 мин; А скСО₂, В MeOH; поток 100 мл/мин) дает названное в заголовке соединение, t_R : 1,14 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 565,1 [M+H]⁺.

Пример 150. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-она (стадия 148.6) и триметилбороксина в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала хроматографией SFC (Thar 100; колонка PFP, 25 см, Ø 3 см, 5 мкм, 60 Å; градиент 9% В в течение 1 мин, 9-14% В за 6 мин, 14-50% В за 1 мин, 50% В в течение 1,5 мин, 50%-9% В за 1 мин, 9% В в течение 0,5 мин; А скСО₂, В MeOH; поток 100 мл/мин) дает названное в заголовке соединение, t_R : 1,01 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 472,2 [M+H]⁺/ESI-МС: 470,2 [M-H]⁻.

Пример 151. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он

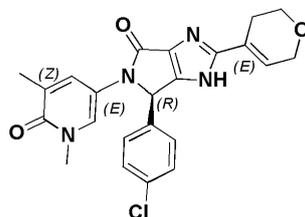


Названное в заголовке соединение (98 мг, выход 45%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система: система VWR LaPrep; колонка Chiralpak AD, 20 мкм; 7,65×39,3 см; подвижная фаза: гептан/EtOH 50:50; поток 100 мл/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (пример 132).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он. t_R : 13,19 мин (аналитическая система: система ВЭЖХ Agilent; колонка Chiralpak AD, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH 50:50; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он. t_R : 4,17 мин (аналитическая система: система ВЭЖХ Agilent; колонка Chiralpak AD, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH 50:50; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 152. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он

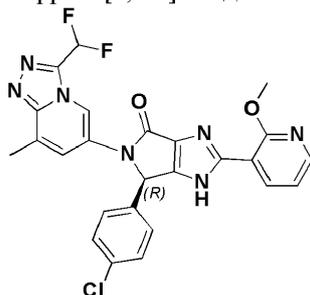


Названное в заголовке соединение (16 мг, выход 35%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система Gilson 215 ррег; колонка Chiralpak IC, 5 мкм; 250×20 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 50:25:25; поток 12 мл/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (пример 134).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он. t_R : 11,39 мин (аналитическая система Agilent 1200; колонка Chiralpak IC, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH 50:50; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он. t_R : 14,84 мин (аналитическая система Agilent 1200; колонка Chiralpak IC, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH 50:50; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 153. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



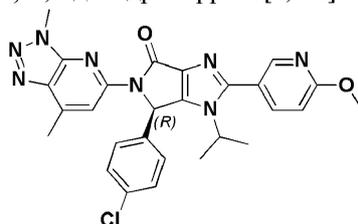
Названное в заголовке соединение (25 мг, выход 50%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система: Gilson 215 ррег; колонка Chiralcel OD-H, 5 мкм; 250×20 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 60:20:20; поток 12 мл/мин; температура 38°C; де-

текция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (пример 140).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он. t_R : 6,44 мин (аналитическая система Agilent 1200 AD; колонка Chiralpak OD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/ЕтОН/МеОН 60:20:20; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он. t_R : 4,89 мин (аналитическая система Agilent 1200 AD; колонка Chiralpak OD-H, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/ЕтОН/МеОН 60:20:20; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 154. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-изопропил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение (73 мг, выход 45%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система Sepiatec Prep 100; колонка Chiralpak IA, 30×250 мм; подвижная фаза: скСО₂/ЕтОН 60:40; поток 100 г/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-изопропил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (пример 138).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-изопропил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он. t_R : 5,49 мин (аналитическая система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка Chiralpak IA, 4,6×250 мм; подвижная фаза: скСО₂/ЕтОН 60:40; поток 4,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

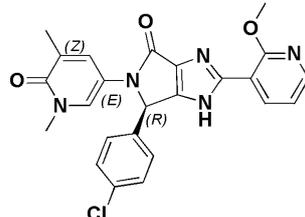
(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-1-изопропил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он. t_R : 4,22 мин (аналитическая система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка Chiralpak IA, 4,6×250 мм; подвижная фаза: скСО₂/ЕтОН 60:40; поток 4,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 155. 6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он.

Названное в заголовке соединение получают согласно процедуре, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-она (стадия 4.6) и 2-метокси-3-пиридинилбороновой кислоты при 100°C в течение 16 ч. После обработки палладий удаляют с использованием меркаптановой смолы (PL-BnSH-МР-смола) на полимерном носителе и полученный сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (система ISCO; колонка 40 г; растворитель А гексан; растворитель В ЕтОAc; градиент (% В) 0% в течение 15 мин, 0-15% в течение 5 мин, 15% в течение 10 мин; затем растворители меняют: растворитель А ЕтОAc; растворитель В МеОН; градиент (% В) 0-10% в течение 20 мин; поток 40 мл/мин). t_R : 0,92 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 462,3 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,93-1,99 (м, 3H), 3,36-3,41 (м, 3H), 3,95-4,10 (м, 3H), 6,13-6,24 (м, 1H), 7,07-7,21 (м, 1H), 7,22-7,33 (м, 2H), 7,36-7,49 (м, 3H), 7,65-7,78 (м, 1H), 8,22-8,29 (м, 1H), 8,32-8,50 (м, 1H), 12,58-13,08 (м, 1H).

Пример 156. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-д]имидазол-4(1H)-он



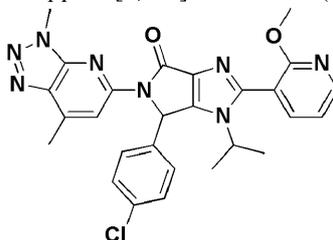
Названное в заголовке соединение (25 мг; выход 43%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система Gilson PLC2020; колонка Chiralpak IC, 5 мкм; 20×250 мм; подвижная фаза: гептан/ЕтОН/МеОН 60:20:20; поток 10 мл/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-

метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 155).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло [3,4-d] имидазол-4 (1H)-он. t_R : 21,02 мин (аналитическая система: система выделения ВЭЖХ Shimadzu; колонка Chiralpak IC, 5 мкм; 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 60:20:20; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

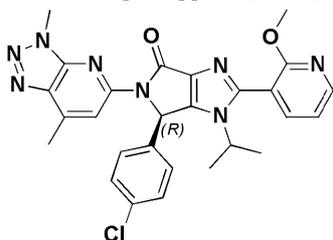
(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло [3,4-d] имидазол-4 (1H)-он. t_R : 17,27 мин (аналитическая система: система выделения ВЭЖХ Shimadzu; колонка Chiralpak IC, 5 мкм; 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/EtOH/MeOH 60:20:20; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 157. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 138.8) и 2-метокси-3-пиридинбороновой кислоты. Названное в заголовке соединение получают в виде бежевого порошка после растирания сырого материала в MeOH. t_R : 1,17 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 503,2 [M+H]⁺/501,2 [M-H]⁻ (ЖХ-МС 2).

Пример 158. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он

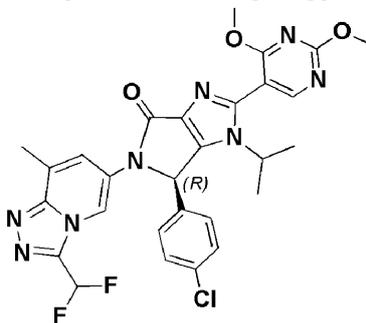


Названное в заголовке соединение (70 мг; выход 42%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система Sepiatec Prep 100; колонка Chiralpak IA, 30×250 мм; подвижная фаза: скCO₂/EtOH 80:20; поток 100 г/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 157).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он. t_R : 4,57 мин (аналитическая система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка Chiralpak IA; 4,6×250 мм; подвижная фаза: скCO₂/EtOH 75:25; поток 4,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он. t_R : 3,75 мин (аналитическая система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка Chiralpak IA; 4,6×250 мм; подвижная фаза: скCO₂/EtOH 75:25; поток 4,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 159. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-2-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



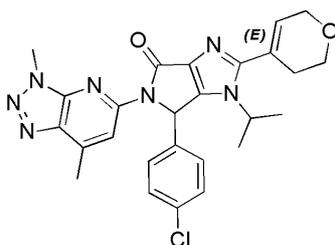
6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он.

Названное в заголовке соединение (42 мг; выход 37%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система: препаративная SFC MGII; колонка Chiralcel OD-H, 30×250 мм; подвижная фаза: $\text{scCO}_2/\text{EtOH}$ 60:40; поток 50 мл/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (пример 143).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он. t_R : 5,78 мин (аналитическая система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка ChiralCel OD-3, 4,6×150 мм; подвижная фаза: $\text{scCO}_2/\text{EtOH}$ 60:40; поток 2,4 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-2-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он. t_R : 2,71 мин (аналитическая система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка ChiralCel OD-3, 4,6×150 мм; подвижная фаза: $\text{scCO}_2/\text{EtOH}$ 60:40; поток 2,4 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

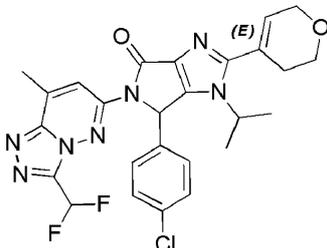
Пример 160. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 138.8) и пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты. После обработки палладий удаляют с использованием бензилмеркаптановой смолы (PL-BnSH MP-смола) на полимерном носителе и полученный сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (система ISCO; колонка 40 г; растворитель А гексан; растворитель В EtOAc; градиент (% В) 0% в течение 15 мин, 0-15% в течение 5 мин, 15% в течение 10 мин. t_R : 1,09 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 504,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,62 (д, $J=6,72$ Гц, 3H), 1,50 (д, $J=6,85$ Гц, 3H), 2,31-2,45 (м, 1H), 2,56-2,66 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 3,72-3,97 (м, 2H), 4,18-4,38 (м, 5H), 4,64 (квин, $J=6,76$ Гц, 1H), 6,14 (уш.с, 1H), 6,82 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,56$ Гц, 2H), 7,55 (уш.с, 2H), 8,26 (с, 1H).

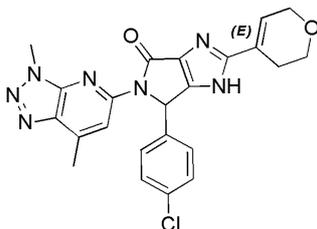
Пример 161. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (стадия 148.6) и пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала хроматографией SFC (Thar 100; колонка PFP, 25 см, \varnothing 3 см, 5 мкм, 60 Å; градиент 9% В в течение 1 мин, 9-14% В за 6 мин, 14-50% В за 1 мин, 50% В в течение 1,5 мин, 50%-9% В за 1 мин, 9% В в течение 0,5 мин; А scCO_2 , В MeOH; поток 100 мл/мин) дает названное в заголовке соединение. t_R : 1,05 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 540,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,61 (д, $J=6,72$ Гц, 3H), 1,47 (д, $J=6,85$ Гц, 3H), 2,31-2,46 (м, 1H), 2,56-2,74 (м, 4H), 3,72-3,94 (м, 2H), 4,15-4,35 (м, 2H), 4,64 (квин, $J=6,76$ Гц, 1H), 6,15 (уш.с, 1H), 6,62 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,68$ Гц, 2H), 7,52 (уш.с, 2H), 7,58-7,91 (м, 1H), 8,36 (с, 1H).

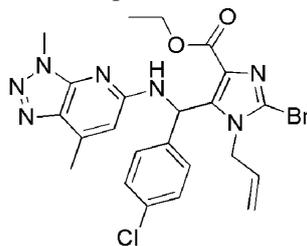
Пример 162. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-она (стадия 162.3) и пинаколатового эфира 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-бороновой кислоты. Очистка сырого материала хроматографией SFC (Thar 100; колонка PFP, 25 см, Ø 3 см, 5 мкм, 60 Å; градиент 9% В в течение 1 мин, 9-14% В за 6 мин, 14-50% В за 1 мин, 50% В в течение 1,5 мин, 50%-9% В за 1 мин, 9% В в течение 0,5 мин; А scCO_2 , В MeOH; поток 100 мл/мин) дает названное в заголовке соединение. t_R : 1,00 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 462,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ /ESI-МС: 460,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ЖХ-МС 2);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (с, 1Н), 7,40 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,32 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 5,73 (с, 1Н), 4,21 (т, $J=4,2$ Гц, 2Н), 4,09 (с, 3Н), 3,81-3,67 (м, 2Н), 2,67 (с, 4Н), 2,30 (д, $J=1,8$ Гц, 1Н).

Стадия 162.1. Этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-1Н-имидазол-4-карбоксилат



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.9, с использованием этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)(гидроксиметил)-1Н-имидазол-4-карбоксилата (стадия 1.8) и 3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-амина (стадия 138.5) в качестве исходных материалов. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 0-15% MeOH) и получают названный в заголовке продукт в виде коричневатой пены. t_R : 1,18 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 546,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

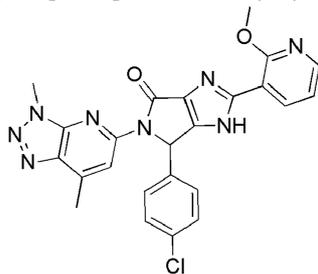
Стадия 162.2. 1-Аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-1Н-имидазол-4-карбоксилата (стадия 162.1). t_R : 0,98 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 518,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-МС: 514,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 162.3. 1-Аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он.

Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 1-аллил-2-бром-5-((4-хлорфенил)((3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)амино)метил)-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты (стадия 162.2). t_R : 0,90 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 473/475 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

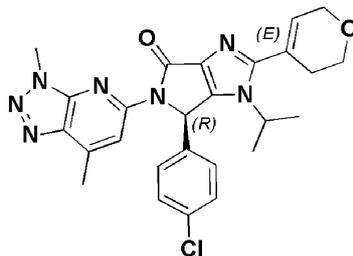
Пример 163. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-2-(2-метоксипирдин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием 1-аллил-2-бром-6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-она (стадия 162.3) и 2-метокси-3-пиридинбороновой кислоты в качестве исходных материалов. Очистка сырого материала колоночной хроматографией на си-

ликагеле (система ISCO; колонка 40 г; растворитель А CH_2Cl_2 ; растворитель В MeOH; градиент (% В) 0% в течение 15 мин, 0-10% в течение 5 мин, 10% в течение 10 мин; поток 35 мл/мин) дает названное в заголовке соединение. t_R : 1,13 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 487,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ /ESI-МС: 485,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ЖХ-МС 2).

Пример 164. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он

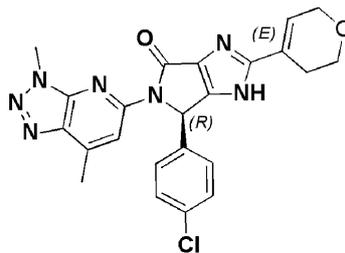


Названное в заголовке соединение (165 мг; выход 42%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система Sepiatec Prep 100; колонка Chiralpak IA, 30×250 мм; подвижная фаза: $\text{scCO}_2/\text{EtOH}$ 80:20; поток 100 г/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-она (пример 161).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он. t_R : 4,57 мин (аналитическая система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка Chiralpak IA; 4,6×250 мм; подвижная фаза: $\text{scCO}_2/\text{EtOH}$ 75:25; поток 4,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он. t_R : 3,75 мин (аналитическая система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка Chiralpak IA; 4,6×250 мм; подвижная фаза: $\text{scCO}_2/\text{EtOH}$ 75:25; поток 4,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 165. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он

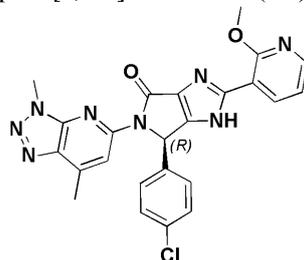


Названное в заголовке соединение (45 мг; выход 42%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система Gilson 215; колонка Chiralpak IC, 20×250 мм; подвижная фаза: гептан/ CH_2Cl_2 /EtOH 60:35:5; поток 12 мл/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-она (пример 162).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он. t_R : 18,02 мин (аналитическая система Shimadzu; колонка Chiralpak IC; 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/ CH_2Cl_2 /EtOH 60:35:5; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он. t_R : 21,36 мин (аналитическая система Shimadzu; колонка Chiralpak IC; 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/ CH_2Cl_2 /EtOH 60:35:5; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 166. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1Н)-он

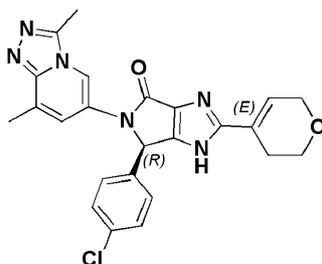


Названное в заголовке соединение (35 мг; выход 35%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система Gilson 215; колонка Chiralpak IC, 20×250 мм; подвижная фаза: гептан/CH₂Cl₂/EtOH 60:30:10; потока 12 мл/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-она (пример 163).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он. *t_R*: 11,62 мин (аналитическая система Shimadzu; колонка Chiralpak IC; 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/CH₂Cl₂/EtOH 60:30:10; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он. *t_R*: 8,09 мин (аналитическая система Shimadzu; колонка Chiralpak IC; 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/CH₂Cl₂/EtOH 60:30:10; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 167. (R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он

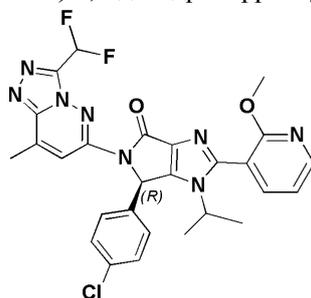


Названное в заголовке соединение (20 мг; выход 35%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система Sepiatec Prep 100; колонка Chiralpak IA, 30×250 мм; подвижная фаза: скСО₂/EtOH 80:20; поток 100 г/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-она (пример 116).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он. *t_R*: 3,70 мин (аналитическая система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка Chiralpak IA; 4,6×250 мм; подвижная фаза: скСО₂/EtOH 75:25; поток 4,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он. *t_R*: 6,02 мин (аналитическая система Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); колонка Chiralpak IA; 4,6×250 мм; подвижная фаза: скСО₂/EtOH 75:25; поток 4,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 168. (R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он



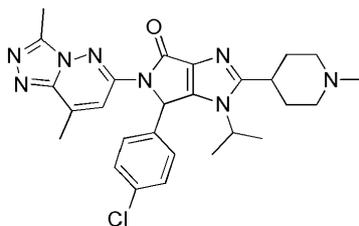
Названное в заголовке соединение (45 мг; выход 45%) получают энантиомерно чистым (эи >99%) после хиральной препаративной хроматографии (система Gilson 215; колонка Chiralpak IC, 20×250 мм; подвижная фаза: гептан/CH₂Cl₂/EtOH 60:35:5; поток 12 мл/мин; температура 38°C; детекция УФ 220 нм) рацемической смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-она (пример 148).

(R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он. *t_R*: 7,37 мин (аналитическая система: система ВЭЖХ Agilent; колонка Chiralcel ODH, 4,6×250 мм; подвижная фаза: гептан/MeOH/EtOH 60:20:20; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

(S)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3-(дифторметил)-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он. *t_R*: 12,73 мин (аналитическая система: система ВЭЖХ Agilent; колонка Chiralcel ODH, 4,6×250 мм; подвижная фаза: геп-

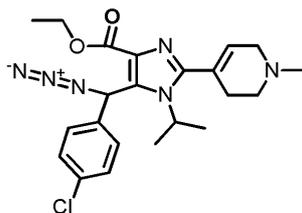
тан/MeOH/EtOH 60:20:20; поток 1,0 мл/мин; температура 35°C; детекция УФ 220 нм).

Пример 169. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он



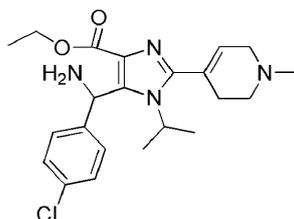
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 101, с использованием 6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-она (стадия 103.5). Очистка препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH₃CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием дает названный в заголовке продукт. *t_R*: 0,70 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 519 [M+H]⁺ (ЖХ-МС 2).

Стадия 169.1. Этил-5-(азидо(4-хлорфенил)метил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



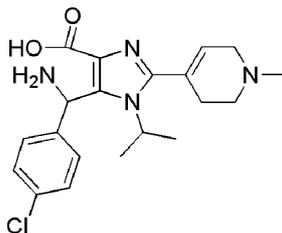
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной в примере 1, с использованием этил-5-(азидо(4-хлорфенил)метил)-2-бром-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 100.1) и пинаколового эфира 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты при нагревании 85°C в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляют CH₂Cl₂ и H₂O. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле [CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ 18:4:1), 0-100% (CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ 18:4:1)]. *t_R*: 0,95 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 443 [M+H]⁺.

Стадия 169.2. Этил-5-(амино(4-хлорфенил)метил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



Гидрирование этил-5-(азидо(4-хлорфенил)метил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (215 мг, 0,49 ммоль) в EtOH (20 мл) в присутствии никеля Ренея (0,07 г) в течение 20 ч, фильтрация и концентрирование фильтрата дают названное в заголовке соединение. *t_R*: 0,52 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 417 [M+H]⁺.

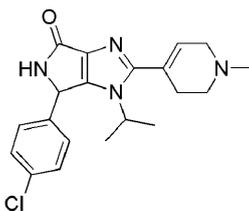
Стадия 169.3. 5-(Амино(4-хлорфенил)метил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-5-(амино(4-хлорфенил)метил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилата при 50°C. Реакционную смесь подкисляют 4N HCl и затем концентрируют. Остаток перемешивают в смеси CH₂Cl₂/MeOH 4:1. Суспензию фильтруют и

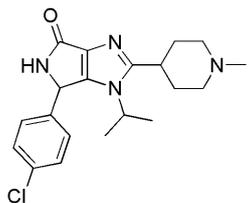
фильтрат концентрируют. t_R : 0,43 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 389 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 169.4. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



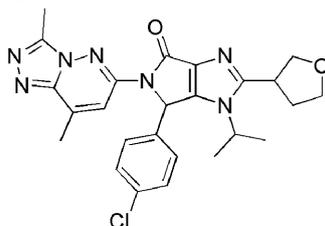
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 5-(амино-(4-хлорфенил)метил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты. Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и водн. раствором $NaHCO_3$. Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка препаративной ВЭЖХ (градиент 5-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием дает названный в заголовке продукт, t_R : 0,60 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 371 $[M+H]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 169.5. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-(1-метилпиридин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



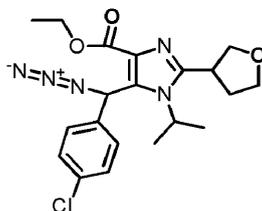
Гидрирование 6-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропирепидин-4-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она (51 мг, 0,138 ммоль) в EtOH (15 мл) в присутствии Pt/C 5% (110 мг) в течение 61 ч, фильтрация и концентрирование фильтрата дают названное в заголовке соединение. t_R : 0,62 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 373 $[M+H]^+$.

Пример 170. 6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (стадия 170.4) (90 мг, 0,26 ммоль) растворяют в диоксане (5 мл) в атмосфере Ar. Добавляют 6-хлор-3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин (стадия 18.2) (95 мг, 0,52 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (47,7 мг, 0,052 ммоль), ксантфос (60,2 мг, 0,104 ммоль) и Cs_2CO_3 (170 мг, 0,52 ммоль), полученную смесь греют и перемешивают при $85^\circ C$ в течение 10 ч. Охлажденную смесь фильтруют и остаток промывают диоксаном. Фильтрат концентрируют. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле [$CH_2Cl_2/EtOH$ 9:1], 0-50% ($CH_2Cl_2/EtOH$ 9:1)] и наконец препаративной ВЭЖХ (градиент 30-100% CH_3CN за 20 мин) с последующей обработкой основанием дает названное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров (66 мг, выход 51%). t_R : 0,93/0,95 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 492 $[M+H]^+$.

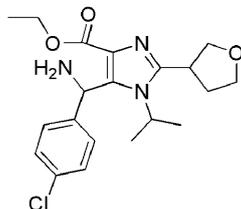
Стадия 170.1. Этил-5-(4-хлорфенил)метил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



Этил-5-(4-хлорфенил)метил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилат (стадия 99.3) (310 мг, 0,79 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (6 мл). Добавляют ТЕА (0,547 мл, 3,95 ммоль) и полученную смесь охлаждают до $-5^\circ C$. После добавления по частям метансульфонового ангидрида (275 мг, 1,58 ммоль) реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин.

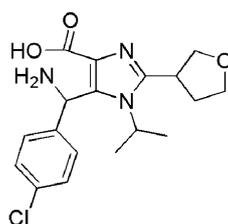
Затем добавляют азид тетрабутиламмония (449 мг, 1,58 ммоль). Смесь оставляют нагреваться до rt. Через 16 ч смесь разбавляют CH_2Cl_2 и H_2O . Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ТВМЕ, 10-80% ТВМЕ) дает названный в заголовке продукт (221 мг, выход 67%). t_R : 1,28 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 170.2. Этил-5-(амино(4-хлорфенил)метил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилат



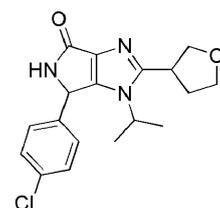
Гидрирование этил-5-(азидо(4-хлорфенил)метил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (219 мг, 0,524 ммоль) в EtOH (15 мл) в присутствии никеля Ренея (0,07 г), фильтрация и концентрирование фильтрата дают названное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров. t_R : 0,75/0,76 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 170.3. 5-(Амино(4-хлорфенил)метил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



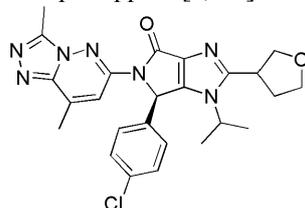
Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.10, с использованием этил-5-(амино-(4-хлорфенил)метил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилата при 40°C . Реакционную смесь подкисляют 4N HCl и затем экстрагируют 2 порциями CH_2Cl_2 по 5 мл. Орг. слой промывают рассолом (4 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получают названное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров. t_R : 0,58/0,60 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Стадия 170.4. 6-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



Названное в заголовке соединение получают по аналогии с процедурой, описанной на стадии 1.11, с использованием 5-(амино-(4-хлорфенил)метил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты. Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и водн. раствором NaHCO_3 . Водн. слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), 0-75% ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1)] дает названное в заголовке соединение. t_R : 0,85 мин (ЖХ-МС 2); ESI-МС: 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ЖХ-МС 2).

Пример 171. (6R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он



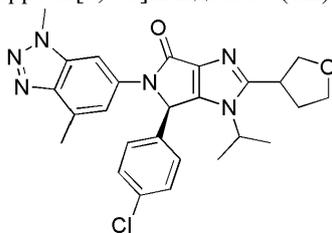
Хиральная препаративная хроматография (Chiralpak IC 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза гептан/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 30:50:2 + 0,05% Et_3NH ; скорость потока 15 мл/мин; детекция 275 нм) рацемической

диастереомерной смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-она (78 мг) дает два энантиомерно чистых названных в заголовке соединений (диаст. А: 20 мг, эи >99%; диаст. В: 21 мг, эи >99%). Вторую пару энантиомерно чистых диастереомеров {(6S)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он: диаст. А: 20 мг, эи >99%; диаст. В: 16 мг, эи >99%} получают таким же разделением.

¹H ЯМР диаст. А (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,16 (м, 1H), 7,50 (уш.с, 2H), 7,44 (д, 2H), 6,66 (с, 1H), 4,59 (м, 1H), 4,08 (т, 1H), 3,88 (м, 2H), 3,83 (к, 1H), 3,70 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,33 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,45 (д, 3H), 0,58 (д, 3H).

¹H ЯМР диаст. В (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,16 (м, 1H), 7,51 (уш.с, 2H), 7,44 (д, 2H), 6,65 (с, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,11 (т, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,69 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,25 (м, 2H), 1,44 (д, 3H), 0,59 (д, 3H).

Пример 172. (6R)-6-(4-Хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[*d*][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он



Хиральная препаративная хроматография (Chiralpak IC, 7,65×37,5 см; подвижная фаза гептан/CH₂Cl₂/EtOH 50:33:17 + 0,05% Et₃NH; скорость потока 90 мл/мин; детекция 230 нм) рацемической диастереомерной смеси 6-(4-хлорфенил)-5-(1,4-диметил-1H-бензо[*d*][1,2,3]триазол-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-она (пример 99, 478 мг) дает два энантиомерно чистых названных в заголовке соединений (диаст. А: 105 мг, эи >99%; диаст. В: 110 мг, эи >99%). Вторую пару энантиомерно чистых диастереомеров {(6S)-6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-*d*]имидазол-4(1H)-он: диаст. А: 95 мг, эи >99%; диаст. В: 105 мг, эи >99%} получают таким же разделением.

¹H ЯМР диаст. А (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,78 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,40 (уш.с, 2H), 7,36 (д, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,61 (м, 1H), 4,23 (с, 3H), 4,09 (т, 1H), 3,90 (м, 2H), 3,84 (к, 1H), 3,69 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,33 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,49 (д, 3H), 0,59 (д, 3H).

¹H ЯМР диаст. В (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,78 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,41 (уш.с, 2H), 7,36 (д, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,58 (м, 1H), 4,23 (с, 3H), 4,12 (т, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,69 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,27 (м, 2H), 1,48 (д, 3H), 0,60 (д, 3H).

Анализы

Активность соединения по настоящему изобретению можно оценить приведенными далее методами.

Анализы TR-FRET *in vitro* на связывание BRD2, BRD3 и BRD4.

Все анализы выполняют в 384-луночных титрационных микропланшетах. Каждый аналитический планшет содержит 8 серийных разведений 40 испытываемых соединений плюс 16 высокого и 16 низкого контроля. Стадии работы с жидкостями и инкубации осуществляют на Innovadyne Nanodrup Express, снабженном манипулятором (Thermo CatX, Perkin Elmer/Caliper Twister II) и термостатом (Liconic STX40, Thermo Cytomat 2C450).

Аналитические планшеты готовят, добавляя 50 нл на лунку раствора соединения в 90% ДМСО на пипеткой-дозатором HummingBird (Zinsser Analytic). Анализ начинают поэтапным добавлением 4,5 мкл на лунку содержащего бромодомены белка (50 mM HEPES, pH 7,5, 0,005% Твин 20, 0,1% BSA, 50 mM NaCl, 45 nM His-Brd2 (60-472) или 45 nM His-Brd3 (20-477) или 45 nM His-Brd4 (44-477), все белки получены на фирме) и 4,5 мкл на лунку раствора пептида (50 mM HEPES, pH 7,5, 0,005% Твин 20, 0,1% BSA, 50 mM NaCl, 60 nM ацетилгистона H4 (AcK 5, 8, 12, 16) (Biosynton GmbH)). Реакционные смеси инкубируют при 30°C в течение 35 мин. Затем добавляют 4,5 мкл на лунку смеси для детекции (50 mM HEPES, pH 7,5, 0,005% Твин 20, 0,1% BSA, 50 mM NaCl, 3 nM меченных Eu антител против His6, 21 nM стрептавидина-аллофикоцианина). После 35-минутной инкубации при 30°C планшеты читают на аппарате для множественных меток Perkin Elmer Envision. Концентрации, вызывающие 50% ингибирование (величины IC₅₀), определяют из величин ингибирования в процентах при различных концентрациях соединения нелинейным регрессионным анализом.

Анализ AlphaScreen *in vitro* на связывание CREBBP.

Для того чтобы оценить селективность в отношении бромодоменов, проводят анализ на связывание с использованием бромодомена, кодированного геном CREBBP. Соединения испытывают в анализе с

CREBBP по похожему протоколу, однако с использованием AlphaScreen (амплифицированный люминисцентный гомогенный анализ на сходство (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay), Perkin Elmer) как способа детекции вместо TR-FRET. Анализ начинают поэтапным добавлением 4,5 мкл на лунку содержащего бромодомены белка (50 mM HEPES, pH 7,5, 0,005% Твин 20, 0,02% BSA, 150 mM NaCl, 324 нМ His-CREBBP (1081-1197) (изготовлен Viva Biotech Ltd.)) и 4,5 мкл на лунку раствора пептида (50 mM HEPES, pH 7,5, 0,005% Твин 20, 0,02% BSA, 150 mM NaCl, 120 нМ ацетилгистона H4 (AcK 5, 8, 12) (Biosyntan GmbH)). Реакционные смеси инкубируют при 30°C в течение 35 мин. Затем добавляют 4,5 мкл на лунку смеси для детекции (50 mM HEPES, pH 7,5, 0,005% Твин 20, 0,02% BSA, 150 mM NaCl, 45 мкг/мл гранул акцептора с Ni-хелатом, 45 мкг/мл гранул донора со стрептавидином) (Perkin Elmer). После 60-минутной инкубации при комнатной температуре планшеты читают на аппарате для множественных меток Perkin Elmer Envision. Величины IC₅₀ определяют из величин ингибирования в процентах при различных концентрациях соединения нелинейным регрессионным анализом.

Для дополнительного представления о селективности в отношении других бромодоменов выполняют дополнительные группы анализов с использованием аналогичных протоколов с небольшими модификациями, специфичными для отдельного анализа, с использованием для детекции или TR-FRET, или AlphaScreen.

Получение разведений соединений.

Испытываемые соединения растворяют в ДМСО (10 mM) и переносят в 1,4-мл пробирки Matrix с плоским дном или V-образной формы с уникальным 2D-кодом. Исходные растворы, если их не используют немедленно, хранят при +2°C. Для процедуры испытания пробирки размораживают и идентифицируют с помощью сканера, посредством чего получают рабочую таблицу, которая служит руководством для следующих рабочих этапов.

Разведения соединений выполняют в 96-луночных планшетах. Такой формат допускает анализ максимум 40 отдельных испытываемых соединений в 8 концентрациях (отдельные точки), включая 4 эталонных соединения, если желательно (ингибиторы BET, известные из уровня техники, для данного и других анализов типа, раскрытого в данном описании). Протокол разведения включает получение "планшетов предварительного разведения", "мастер-планшетов" и "аналитических планшетов".

Планшеты предварительного разведения. В качестве планшетов предварительного разведения используют 96-луночные полипропиленовые планшеты. В целом готовят 4 планшета предварительного разведения, включающих по 10 испытываемых соединений каждый в позициях планшета A1-A10, одно стандартное соединение в A11 и один контроль ДМСО в A12. Все стадии разведения осуществляют на робототехническом устройстве HamiltonSTAR.

Мастер-планшеты.

Разведения отдельных соединений по 30 мкл, включая стандартное соединение и контроли 4 "планшетов предварительного разведения", переносят в 384-луночный "мастер-планшет", включая следующие концентрации: 10000, 3003, 1000, 300, 100, 30, 10 и 3 мкМ, соответственно, в 90% ДМСО.

Аналитические планшеты.

Затем получают идентичные "аналитические планшеты", пипетируя по 50 мкл каждого разведения соединений "мастер-планшета" в 384-луночные "аналитические планшеты" с помощью 384-канального диспенсера HummingBird. Эти планшеты используют непосредственно для анализа, который выполняют в общем объеме 13,55 мкл. Это ведет к конечной концентрации соединений в анализе 37, 11, 3,7, 1,1, 0,37, 0,11, 0,037 и 0,011 мкМ и конечной концентрации ДМСО 0,37%.

Анализ ингибирования роста клеток.

Используют линии клеток лейкоза человека MV-4-11, THP-1 и K-562 для характеристики действия ингибиторов BET на клеточную пролиферацию и жизнеспособность. Клетки получают из Американской коллекции типовых культур (ATCC) и культивируют при 37°C во влажной камере с 5% CO₂ в следующих средах: обогатенная глюкозой DMEM (Animed # 1-26F01-I), 10% FCS (Animed # 2-01F26-I), 4 mM L-глутамин (Animed # 5-10K50), 1 mM пирувата натрия (Animed # G03625P), 1× пенициллина-стрептомицина (Animed # F 12478P); K-562: Iscove's MEM (Animed # 1-28F16-I), 10% FCS (Animed # 2-01F26-I), 4 mM L-глутамин (Animed # 5-10K50), 1× пенициллина-стрептомицина (Animed # F12478P); THP-1: RPMI 1640 (Animed # 1-41F01-1), 10% FCS (Animed # 2-01F26-1), 2 mM L-глутамин (Animed # 5-10K50), 10 mM HEPES (Animed # 5-31F100), 1 mM пирувата натрия (Animed # G03625P), 1× пенициллина-стрептомицина (Animed # F12478P). Линии AML MV-4-11 и THP-1 весьма чувствительны к ингибиторам BET и показывают массовую гибель клеток после ингибирования BET (Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524-8). Опосредуемое соединением подавление клеточной пролиферации/жизнеспособности оценивают путем количественного определения уровней клеточного АТФ с использованием реагента CellTiter-Glo (CTG) (Promega). Коротко, клетки высевают в 20 мкл свежей среды в 384-луночные планшеты, затем добавляют 5 мкл среды, содержащей разведения соединения в его конечной предполагаемой 5-кратной концентрации. Действия в зависимости от дозы оценивают с помощью 3-кратных серийных разведений испытываемого соединения, начиная с 10 мкМ. После инкубации клеток в течение 4 дней при 37°C и 5% CO₂ определяют количественно действие ингибиторов на жизнеспособность клеток после до-

бавления 20 мкл СТГ и количественной оценки люминесценции (время интеграции 100 мс), как рекомендует поставщик, с использованием соответствующим образом оснащенного многорежимного аппарата для прочтения планшетов Tecan M200 (TECAN, Швейцария). Для результатов анализа, определенную величину фона в лунках, содержащих среду, но не клетки, вычитают из всех частных значений. Для возможности установления различий в цитотоксичности цитотоксических соединений оценивают число жизнеспособных клеток относительно числа, наблюдаемого во время добавления соединения с использованием отдельного клеточного планшета (день 0). Действие определенной концентрации испытываемого соединения на пролиферацию/жизнеспособность клеток выражают в проценте считанных величин люминесценции, исправленных на фон и день 0, полученных для клеток, обработанных только носителем (ДМСО, конечная концентрация 0,1%), которую принимают за 100%, в то время как считанные величины люминесценции для лунок, содержащих среду, принимают за -100%. Концентрации соединений, ведущие к половинному (IC_{50}) и полному ингибированию роста (TGI), определяют с использованием подбора стандартной четырехпараметрической кривой.

Анализ образования очагов Nut.

Клетки медиальной карциномы HCC2494 NUT (экспрессирующие слитый BRD4-NUT) получают из Университета Texas Southwestern и культивируют в среде RPMI-1640, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки, при 37°C во влажной камере с 5% CO_2 .

Опосредуемое соединением ингибирование активности BRD4 контролируют путем количественного определения числа и интенсивности очагов ядерного BRD4-NUT с использованием автоматической иммунофлуоресцентной микроскопии. Коротко, 5000 клеток в 20 мкл свежей среды высевает в 384-луночные планшеты, предварительно покрытые поли-D-лизин, и инкубируют при 37°C и 5% CO_2 , с последующим добавлением 5 мкл среды, содержащей разведения соединения в его предполагаемой 5-кратной конечной концентрации. Действия в зависимости от дозы оценивают с помощью 3-кратных серийных разведений испытываемого соединения, начиная с 10 мкМ. После инкубации клеток в течение 24 ч при 37°C и 5% CO_2 клетки фиксируют путем инкубации с 3,7% формальдегидом в течение 10 мин с последующим иммунофлуоресцентным окрашиванием с использованием кроличьих анти-NUT антител (Cell Signaling Technologies, Cat#3625) как первичных и меченных AlexaFluor4 88 козьих антикроличьих (Invitrogen, Cat#A11008) антител как вторичных антител (последние дополнены 1 мкг/мл Hoechst33342 как красителя ДНК). Аналитические планшеты визуализируют с использованием соответствующих наборов фильтров на платформе автоматической флуоресцентной микроскопии Cellomics VTi (ThermoFisher Scientific) и определяют количественно среднее популяций числа очагов BRD4-NUT на ядро с использованием алгоритма анализа изображений Cellomics Spot Detection BioApplication (ThermoFisher Scientific). Действие определенной концентрации испытываемого соединения на число и интенсивность очагов NUT выражают в виде процента величины, полученной для клеток, обработанных только носителем (ДМСО, конечная концентрация 0,1%), которую принимают за 100. Концентрацию соединения, ведущую к половинному ингибированию (IC_{50}) вышеуказанных считываемых параметров, определяют с использованием подбора стандартной четырехпараметрической кривой.

С использованием биохимических и клеточных анализов описанных в данной заявке, соединения по изобретению показывают эффективность ингибирования в соответствии с табл. 1 и 2, приведенными ниже.

Таблица 1

Биохимические величины IC_{50} *

Пример	IC_{50} (мкМ)			
	BRD4	BRD2	BRD3	CREBBP
1	0,046	0,067	0,053	7
2	0,02	0,033	0,015	8,6
3	0,015	0,027	0,012	2,6
4	0,064	0,068	0,068	1,4

029312

5	0,03	0,032	0,038	0,56
6	0,092	0,088	0,088	2,7
7	0,056	0,06	0,048	1,5
8	0,086	0,091	0,079	0,97
9	0,034	0,043	0,034	>37
10	0,045	0,06	0,059	6,3
11	0,018	0,041	0,025	5,7
12	0,02	0,043	0,021	8,9
13	0,037	0,041	0,039	4,5
14	0,016	0,033	0,015	2,3
15	0,037	0,048	0,041	16,1
16	0,045	0,049	0,047	>24,05
17	0,041	0,1	0,075	>37
18	0,013	0,019	0,011	27,7
19	0,22			
20	0,63	0,71	0,61	24,6
21	0,772	1,095	0,84	34,8
22	0,495	0,6066667	0,6033333	>37
23	0,052	0,055	0,068	
24	0,0425	0,03	0,0415	0,455
25	0,099	0,12	0,079	
26	0,14	0,17	0,14	
27	0,12	0,14	0,096	
28	0,117	0,104	0,0936667	3,4
29	0,11	0,081	0,1	0,8
30	0,12	0,092	0,1	1
31	0,047	0,045	0,037	
32	0,17	0,18	0,13	
33	0,1	0,065	0,066	0,51
34	0,06525	0,09825	0,0765	1,6666667
35	0,021	0,043	0,035	>37
36	0,15	0,1635	0,16	2,5
37	0,166	0,2745	0,1645	4,1
38	0,078	0,0925	0,076	2

029312

39	0,0285	0,024	0,032	0,91
41	0,016	0,0155	0,017	0,43
42	0,069	0,065	0,061	3,4
43	0,064	0,0595	0,055	32,3
44	0,039	0,033	0,039	1
45	0,016	0,017	0,017	1
46	0,078	0,084	0,077	2
47	0,04	0,039	0,038	1,1
48	0,027	0,041	0,033	3,05
49	0,035	0,056	0,042	2,205
50	0,027	0,041	0,0235	5,4
51	0,0195	0,04	0,025	6,4
52	0,035	0,08	0,063	>37
53	0,092	0,22	0,2	>37
54	0,059	0,12	0,098	>37
55	0,056	0,11	0,092	>37
56	0,13	0,29	0,21	>37
57	<0,011	<0,011	<0,011	5,1
58	0,055	0,078	0,038	10,35
59	0,03	0,048	0,034	5,7
60	0,0315	0,096	0,0535	21,9
61	0,0245	0,1	0,0515	17,9
62	0,12	0,15	0,086	31,35
63	0,072	0,24	0,0965	21,9
64	0,043	0,12	0,058	10,15
65	0,024	0,05	0,0275	4
66	0,0315	0,086	0,066	3,45
67	0,017	0,038	0,0205	5,2
68	0,03	0,077	0,0445	5
69	0,012	0,024	0,013	6,1
70	0,0175	0,032	0,017	6,65
71	0,0185	0,033	0,018	4,3
72	0,012	0,023	<0,011	5,1
73	0,058	0,15	0,0925	16,1

029312

74	0,032	0,14	0,061	10,3
75	0,017	0,027	0,024	4,9
76	0,054	0,097	0,064	2,05
77	<0,024	0,052	0,039	1,44
78	0,028	0,048	0,031	4,3
79	0,026	0,046	0,0215	3,4
80	0,013	0,017	0,012	1,45
81	<0,011	<0,011	<0,011	1,5
82	<0,011	0,013	<0,011	1,075
83	0,024	0,065	0,03	>37
84	0,018	0,036	0,024	3,5
85	0,015	0,029	0,02	3,65
86	<0,011	0,019	<0,011	3,8
87	0,014	0,025	0,014	1,8
88	0,039	0,075	0,043	15
89	0,015	0,035	0,013	8,35
90	0,03	0,067	0,037	13,1
91	0,0345	0,095	0,045	17,5
92	<0,011	0,027	0,027	5,8
93	0,0215		0,034	2,7
94	0,0715		0,046	8,05
95	0,0265		0,029	1,95
96	0,039		0,0335	3,95
97	0,0235	0,058	0,0355	15,65
98	0,015	0,028	0,023	2,9
99	0,016		0,018	0,96
100	0,0265	0,063	0,025	>37
101	0,023	0,034	0,024	19,6
102	0,015	0,02	0,017	17,4
103	<0,011	<0,011	<0,011	>37
104	0,0245	0,041	0,033	2,8
105	0,013		0,017	2
106	0,0405	0,09	0,0415	7,2
107	0,023	0,028	0,023	1,45

029312

108	0,061	0,18	0,074	9,75
109	0,022	0,038	0,019	4,35
110	<0,011	0,012	<0,011	35,9
111	0,014	0,033	0,02	8,9
112	<0,011	0,013	<0,011	0,775
113	0,2	0,1	0,1015	>37
114	0,038	0,087	0,1	12,9
115	0,048	0,068	0,066	
116	0,041		0,058	2,25
117	0,0245		0,03	2,7
118	<0,011	0,014	0,012	1,085
120	0,0205	0,0355	0,0295	5,1333333
121	0,029	0,029	0,027	4,4
122	0,019	0,0215	0,026	2,6166667
123	0,065	0,097	0,087	5,5
124	0,038	0,094	0,039	3,8
125				34,9
126	0,1043333	0,385	0,2833333	25,9
127	0,12	0,36	0,48	>37
128	0,0845	0,22	0,136	16,45
129	1,84	4,7	2,32	>37
130	0,18	0,23	0,16	2,4
131	0,028	0,049	0,031	>37
132	<0,011	0,019	0,012	27,5
133	0,023	0,035	0,0195	5,4
134	0,038	0,08	0,035	1,68
135	0,031	0,053	0,037	3,85
136	0,03		0,032	2,6
137	0,0845		0,089	
138	0,011	0,026	0,011	>37
139	0,0325	0,086	0,042	>37
140	0,029	0,042	0,028	>37
141	0,0235	0,047	0,021	>37
142	0,04	0,096	0,036	1,75

029312

143	0,019	0,034	0,018	>37
144	0,023	0,026	0,022	>37
145	0,028	0,054	0,029	>37
146	<0,011	0,02	0,012	>37
147	0,013	0,06	0,044	34,3
148	0,023	0,036	0,022	>37
149	0,016	0,022	0,021	>37
150	0,038	0,094	0,039	>37
151	0,011	0,014	0,014	13,9
152	0,025		0,0225	0,525
153	0,013	0,025	0,023	28,9
154	0,019	0,042	0,019	>37
156	0,025	0,032	0,0295	0,26
158	<0,011	0,016	<0,011	>37
159	<0,011	0,016	0,012	12,55
160	<0,011		<0,011	>37
161	0,015	0,03	0,016	>37
162	0,0115		0,013	>37
163	0,013		0,016	>37
164	<0,011		<0,011	11,25
165	0,019		0,018	14,75
166	0,013		0,012	33,1
167	0,035	0,063	0,053	1,65
168	<0,011	0,017	<0,011	>37
169	0,019	0,025	0,033	>37
170	0,031		0,043	>37
171	0,012		<0,011	17,8
172	0,013		0,017	0,98

* Величины или отдельного определения, или $n \geq 2$ независимых определений

Клеточные величины IC₅₀*

Пр.	MV-4-11 GI50 (мкМ)	MV-4-11 TGI (мкМ)	ТНР-1 GI50 (мкМ)	ТНР-1 TGI (мкМ)	К-562 GI50 (мкМ)	К-562 TGI (мкМ)	HCS Brd4- NUT IC50 (мкМ)
1	0,02635	0,05235	0,0384	0,0799	0,1595	>10	0,02795
2	0,0138	0,02865	0,0234	0,04095	0,09595	>10	0,01453
3	0,008195	0,01445	0,0137	0,02755	0,05515	>10	0,01235
4	0,0695	0,116	0,11	0,207	0,254	>10	0,0747
5	0,0371	0,0739	0,06	0,106	0,221	>10	0,067
6	0,0601	0,102	0,161	0,324	0,23	>10	0,0863
7	0,0446	0,085	0,0655	0,111	0,17	>10	0,0735
8	0,051	0,098	0,152	0,314	0,309	>10	0,092
9	0,0484	0,0942	0,0987	0,175	0,258	>10	2,0865
10	0,0297	0,0785	0,1585	0,302	0,3265	>10	0,1795
11	0,04845	0,09775	0,0909	0,2025	0,33	>10	0,11
12	0,04225	0,07845	0,2635	0,715	1,035	>10	0,3735
13	0,01129	0,02715	0,0261	0,05945	0,114	>10	0,01614
14	0,0204	0,0388	0,066	0,12	0,203	>10	0,0409
15	0,042	0,08625	0,0719	0,132	0,3175	>10	0,08005
16	0,0743	0,1255	0,22	0,37	0,5625	>10	0,2625
17	0,1665	0,3165	0,3225	0,7045	1,085	>10	0,323
18	0,01125	0,02695	0,01595	0,0356	0,09095	>10	0,00755 5
23	0,0875	0,143	0,158	0,311	0,381	>10	
25	0,0657	0,0904	0,118	0,209	0,528	>10	
27	0,0827	0,142	0,195	0,433	0,861	>10	0,2795
28	0,0979	0,136	0,208	0,384	0,908	>10	
31	0,0364	0,0599	0,0794	0,125	0,349	>10	
34	0,0366	0,0766	0,0649	0,109	0,219	>10	
35	0,226	0,384	0,289	0,462	0,946	>10	
36	0,0598	0,104	0,115	0,235	0,25	>10	
37	0,0669	0,105	0,1	0,195	0,32	>10	
38	0,0301	0,0489	0,0749	0,118	0,271	>10	0,02455
39	0,01165	0,0239	0,02625	0,0481	0,072	>10	0,0211
41	0,00672	0,011	0,0138	0,0306	0,0452	>10	0,007
42	0,0535	0,1023	0,07435	0,126	0,2735	>10	0,06415
43	0,06615	0,09955	0,09045	0,1625	0,3565	>10	0,05285
45	0,0225	0,0439	0,0328	0,0605	0,126	>10	0,0497

029312

46	0,0653	0,108	0,145	0,305	0,499	>10	0,226
47	0,04255	0,1028	0,07435	0,141	0,305	>10	0,0813
48	0,0105	0,0245	0,0565	0,109	0,351	>10	
49	0,191	0,32	0,989	1,47	2,04	>10	
50	0,0288	0,0571	0,233	0,495	0,575	>10	
51	0,0224	0,0479	0,212	0,612	0,439	>10	
52	0,271	0,409	0,981	1,92	2,48	>10	0,71
53	0,505	0,939	1,27	3,74	7,99	>10	1,33
54	2,1	3,6	3,71	>10	>10	>10	3,39
55	0,706	1,06	2	4,41	7,25	>10	2,8
56	0,816	1,34	1,24	3,67	3,23	>10	1,21
57	0,0405	0,0688	0,0836	0,193	0,572	>10	0,0912
58	0,02375	0,04875	0,09945	0,2075	0,3665	>10	
59	0,0178	0,0349	0,041	0,114	0,117	>10	
60	0,03405	0,0631	0,06905	0,132	0,2795	>10	
61	0,0282	0,0551	0,0654	0,149	0,116	>10	
62	0,04185	0,08025	0,1635	0,3315	0,391	>10	
63	0,0882	0,141	0,192	0,369	0,458	>10	
64	0,0351	0,0546	0,0843	0,155	0,156	>10	
65	0,0193	0,03895	0,1375	0,2995	0,298	>10	
66	0,2325	0,43	1,755	5,86	5,545	>10	
67	0,165	0,3325	1,275	3,275	5,405	>10	
68	0,0213	0,0371	0,2585	0,458	1,3825	>10	
69	0,03155	0,05845	0,0634	0,1675	0,184	>10	
70	0,02955	0,0413	0,05985	0,188	0,353	>10	
71	0,0313	0,0445	0,0637	0,1385	0,228	>10	
72	0,0458	0,0969	0,222	0,746	1,34	>10	
73	0,0306	0,0527	0,09365	0,2545	0,2995	>10	
74	0,03815	0,05925	0,0579	0,121	0,1575	>10	
75	0,7805	1,125	1,605	8,63	8,65	>10	
76	0,0233	0,0388	0,09565	0,266	0,3145	>10	
77	0,00493	0,00936	0,00794	0,0217	0,0215	>10	
78	0,00454	0,00958	0,0144	0,0388	0,0496	>10	
79	0,00558	0,0111	0,00792 5	0,0179	0,02955	>10	
80	0,00414	0,00945	0,00553	0,0154	0,0288	>10	
81	0,00342	0,005405	0,00382 5	0,0107	0,0195	>10	
82	0,00157	0,00603	0,00254	0,00982	0,00896	>10	
83	0,0239	0,0464	0,0271	0,0722	0,105	>10	

029312

84	0,0146	0,0294	0,044	0,0998	0,0732	>10	
85	0,0163	0,0325	0,138	0,37	0,277	>10	
86	0,02075	0,043	0,057	0,155	0,2495	>10	
87	0,00854	0,01445	0,02755	0,0792	0,1665	>10	
88	0,0237	0,03985	0,04275	0,11215	0,1715	>10	
89	0,01034	0,0208	0,01495	0,04045	0,0636	>10	
90	0,0162	0,03175	0,08275	0,271	0,27	>10	
91	0,02745	0,0637	0,1225	0,334	0,353	>10	
92	0,0153	0,03365	0,02395	0,0784	0,10985	>10	
93	0,01595	0,032	0,02125	0,06935	0,10365	>10	
94	0,0406	0,0687	0,04745	0,09435	0,2695	>10	
95	0,02805	0,042	0,017	0,0524	0,0857	>10	
96	0,0793	0,1206	0,20195	0,27355	0,351	>10	
97	0,0384	0,0902	0,1475	0,432	0,5955	>10	
98	0,126	0,282	0,472	2,14	3,63	>10	
100	0,004965	0,0138	0,00722 5	0,0267	0,04285	>10	
101	0,001865	0,00411	0,00349 5	0,01105	0,01555	>10	
102	0,00138	0,004435	0,00295	0,01051	0,0134	>10	
103	0,00209	0,003945	0,00346 5	0,01055	0,01239	>10	
104	0,008215	0,0187	0,02125	0,05395	0,05335	>10	
105	0,01076	0,02195	0,01235	0,02785	0,09025	>10	
106	0,0193	0,0347	0,0501	0,0868	0,0925	>10	
107	0,00484	0,00971	0,01125	0,02375	0,0418	>10	
108	0,0207	0,04295	0,04735	0,113	0,132	>10	
109	0,006285	0,01535	0,0119	0,0358	0,052	>10	
110	0,00448	0,011	0,00694	0,0216	0,0306	>10	
111	0,01855	0,04465	0,0402	0,0921	0,09005	>10	
112	0,00172	0,00461	0,00479	0,00984	0,0172	>10	
113	0,125	0,186	0,171	0,3595	0,3585	>10	
114	0,0777	0,1585	0,1175	0,3005	0,268	>10	
115	0,0103	0,0177	0,0234	0,0581	0,102	>10	0,0205
116	0,07145	0,1175	0,09105	0,166	0,3295	>10	
117	0,06955	0,112	0,08105	0,129	0,207	>10	
118	0,0021	0,00379	0,00512	0,0125	0,0284	>10	0,0034
121	0,0108	0,0209	0,009	0,0201	0,0481	>10	0,00307
124	0,0562	0,09675	0,0663	0,1345	0,257	>10	
125	0,809	1,12	2,14	3,92	5,29	>10	1,95
126	0,408	0,592	0,947	1,7	2,27	>10	

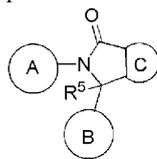
029312

127	0,209	0,317	0,377	0,966	1,72	>10	0,408
128	0,1885	0,3505	0,371	0,947	1,23	>10	
129	0,209	0,343	0,6625	1,08	1,07	>10	
130	0,167	0,3905	0,526	1,21	1,945	>10	
131	0,0164	0,0295	0,0238	0,055	0,0875	>10	
132	0,009435	0,0189	0,01255	0,03315	0,0518	>10	
133	0,0351	0,0608	0,0656	0,1375	0,1415	>10	
134	0,0724	0,141	0,1205	0,399	0,61	>10	
135	0,06495	0,1115	0,265	0,964	0,806	>10	
136	0,07665	0,114	0,07935	0,1795	0,227	>10	
137	0,09025	0,1245	0,1008	0,213	0,2535	>10	
138	0,007975	0,013	0,00937	0,0236	0,0372	>10	
139	0,05755	0,0992	0,0407	0,1155	0,2145	>10	
140	0,03845	0,0668	0,0636	0,1245	0,18	>10	
141	0,07325	0,1115	0,07695	0,179	0,2015	>10	
143	0,00919	0,0161	0,0113	0,03065	0,04405	>10	
144	0,03085	0,0469	0,04625	0,09295	0,11625	>10	
145	0,014	0,02695	0,0222	0,0476	0,07025	>10	
146	0,009565	0,01505	0,01103 5	0,02975	0,04685	>10	
147	0,00812	0,01625	0,01185	0,03355	0,05195	>10	
148	0,00647	0,0131	0,00999	0,02495	0,06955	>10	
149	0,02645	0,0435	0,0333	0,0839	0,14765	>10	
150	0,009635	0,0242	0,0173	0,0464	0,0753	>10	
151	0,003735	0,008015	0,00684 5	0,01745	0,0241	>10	
152	0,0344	0,0573	0,0627	0,1355	0,244	>10	
153	0,0256	0,0386	0,01835	0,0443	0,09505	>10	
154	0,00364	0,008305	0,00467 5	0,0122	0,02145	>10	
156	0,02535	0,05135	0,04335	0,099	0,122	>10	
157	0,0106	0,01515	0,00882 5	0,02475	0,05685	>10	
158	0,00164	0,00329	0,002	0,005065	0,008735	>10	
159	0,00586	0,0156	0,0121	0,0315	0,0405	>10	
160	0,00595	0,004973 3	0,0046	0,006383 3	0,0258333	>7	
161	0,00599	0,01365	0,00609	0,01365	0,0752	>10	
162	0,004366 7	0,01112	0,00503	0,010536 7	0,0409667	>7	
163	0,01553	0,02905	0,01578	0,02575	0,0533	>10	
164	0,000887	0,00183	0,00112	0,00243	0,013245	>10	
165	0,00412	0,01274	0,004	0,01567	0,0479	>10	
166	0,005425	0,00815	0,00754	0,01128	0,0846	>10	
167	0,03365	0,05785	0,1029	0,1885	0,537	>10	
168	0,00299	0,0077	0,00565	0,0189	0,0308	>10	
169	0,001945	0,005325	0,01155	0,03295	0,0559	>10	
172	0,00522	0,010325	0,00627 5	0,01226	0,01955	>10	

* Величины или отдельного определения, или $n \geq 2$ независимых определений

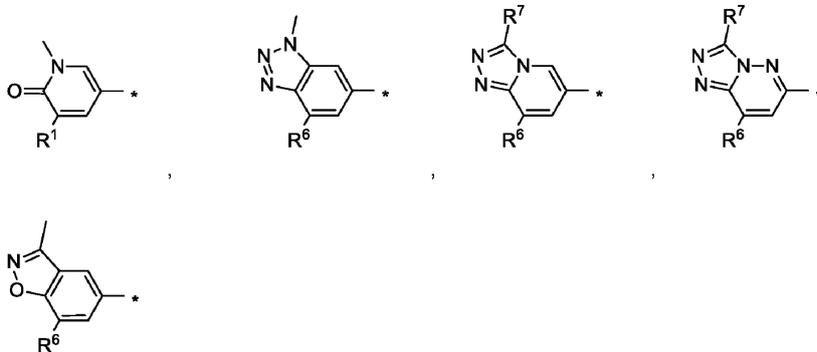
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

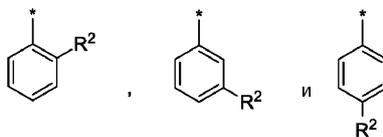


(I),

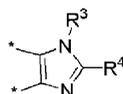
где A выбирают из



В выбирают из



С представляет собой

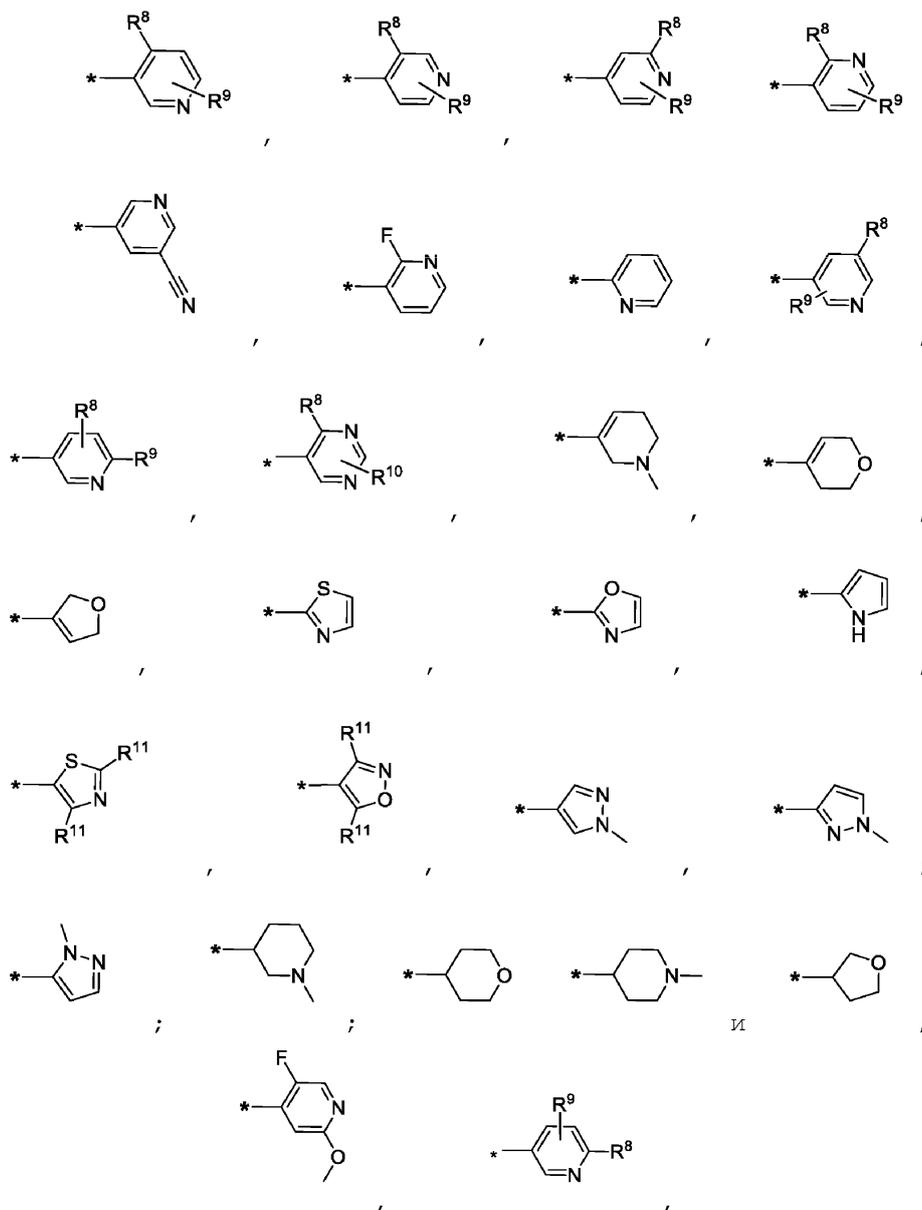


R¹ выбирают из H, галогена и метила;

R² выбирают из галогена, циано, метила, -CF₃ и -O(C₁-C₄алкила);

R³ выбирают из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, метоксиэтила;

R⁴ выбирают из метила, циклопропила, циклобутила, циклопентила,



где R^8 независимо выбирают из OCH_3 , OH и OCF_3 ;

R^9 выбирают из H и галогена;

R^{10} выбирают из H , $O(C_1-C_4)$ алкила и OH ;

каждый из R^{11} независимо выбирают из H и CH_3 ;

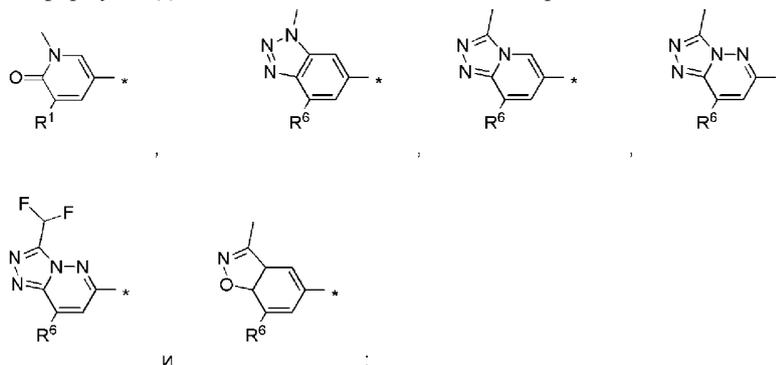
R^5 представляет собой H ;

R^6 выбирают из метила и метокси;

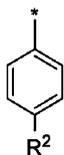
R^7 выбирают из метила, $-CH_2F$ и $-CHF_2$;

и при этом * показывает место присоединения к остальной части молекулы.

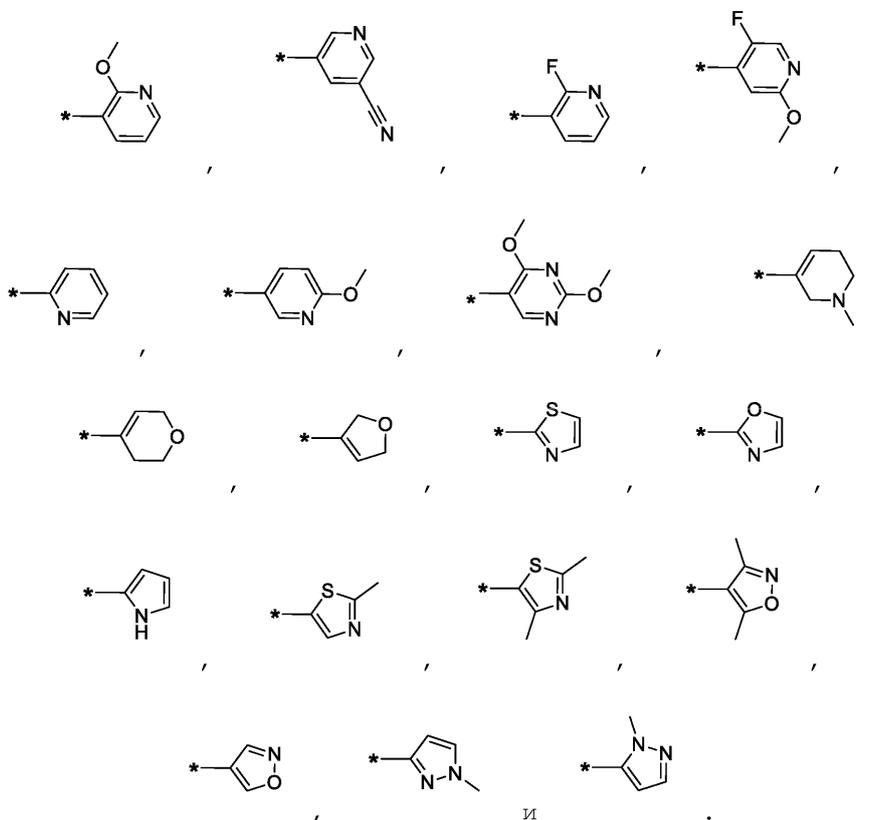
2. Соединение формулы (I) или его соль по п. 1, где А выбирают из



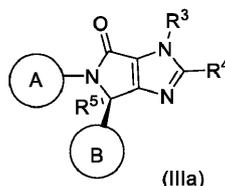
3. Соединение формулы (I) или его соль по п.1 или 2, где В представляет собой



4. Соединение формулы (I) или его соль по любому из пп.1-3, где R⁴ выбирают из метила, циклопропила, цикlopентила,



5. Соединение формулы (I) или его соль по любому из пп.1-4, представленное формулой (IIIa)



6. Соединение, выбранное из группы, включающей

пример 1: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он;

пример 2: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-1-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он;

пример 3: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,7-диметил-3Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-изопропил-2-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он;

пример 4: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он;

пример 5: (R)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он;

пример 6: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он;

пример 7: (R)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он;

пример 8: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он;

пример 9: 6-(4-хлорфенил)-5-(3,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-1-изопропил-2-(6-

пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он;

пример 41: (R)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-2-(2-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он;

пример 42: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-этил-2-(1-метил-1H-пирозол-5-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он;

пример 43: 6-(4-хлорфенил)-1-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(тиазол-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он;

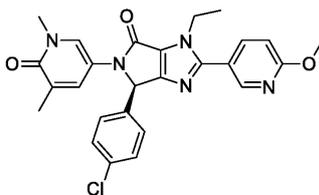
пример 44: 6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-2-(2-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он;

пример 45: (R)-6-(4-хлорфенил)-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-2-(2-метокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он;

пример 46: 6-(4-хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он;

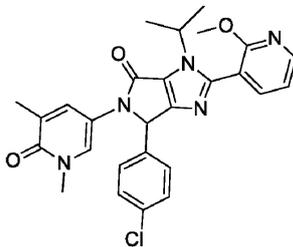
пример 47: (R)-6-(4-хлорфенил)-2-циклопропил-5-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(3H)-он.

7. Соединение формулы



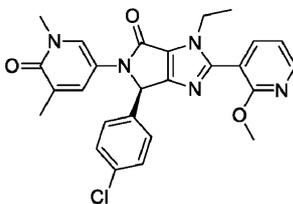
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение формулы



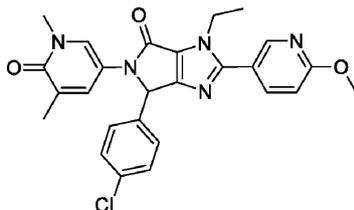
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

12. Способ модуляции активности белка ВЕТ у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Способ лечения рака, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака.

15. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения рака.

