

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091583 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.08(22) Дата подачи заявки
2018.12.21(51) Int. Cl. C07D 487/20 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРИМЕНЯТЬСЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА ОПУХОЛИ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201711484280.8

(32) 2017.12.29

(33) CN

(86) PCT/CN2018/122796

(87) WO 2019/128877 2019.07.04

(71) Заявитель:

ГАН ЭНД ЛИ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
(CN)

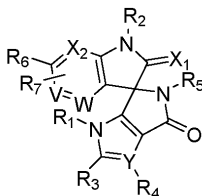
(72) Изобретатель:

Инь Лэй, Яо Чжэнлинь, Ли Хэн (CN)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Соединение, которое может применяться в качестве ингибитора опухоли, способ его получения и его применение. Соединение имеет структуру, представленную общей формулой (I); также охватываются стереоизомер, энантиомер, рацемат, цис/транс-изомер, таутомер и изотопный вариант данного соединения; соединение может применяться отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения опухолей или воспалительных заболеваний или для лечения других нарушений или заболеваний, опосредуемых активностью MDM2 и/или MDM4, и демонстрирует многообещающую лечебную активность.



(I)

A1

202091583

202091583

A1

СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРИМЕНЯТЬСЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА ОПУХОЛИ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

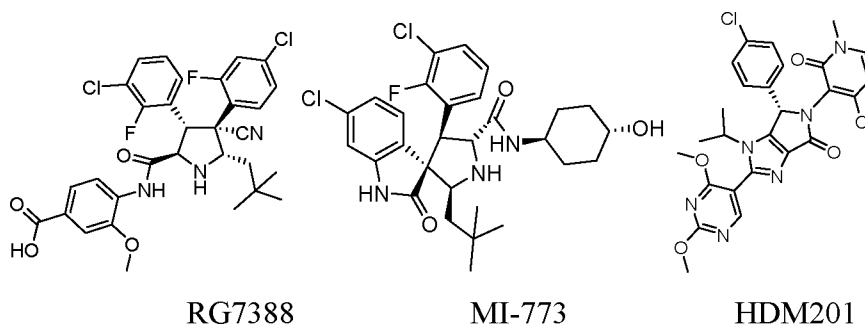
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается области фармацевтических препаратов, в частности соединения, которое может применяться в качестве ингибитора опухоли, способа его получения и его применения.

Предшествующий уровень техники

P53 представляет собой известный белок, подавляющий опухоли, который играет важную роль в ингибировании роста опухоли и в апоптозе опухолевых клеток. В качестве фактора транскрипции P53 может управлять ответом клеток на повреждение ДНК и предотвращать пролиферацию безвозвратно поврежденных клеток (контролируемая гибель клеток), запуская механизм остановки роста, апоптоза и старения для поддержания нормального функционирования клеток.

Однако примерно в 50% опухолей P53 дезактивирован вследствие генетической мутации или делеции. В остальных 50% опухолей работа P53 регулируется через серию сложных механизмов, в которых MDM2 работает как негативный регулятор P53 и оказывает важную регулирующую эффект на работу P53. В опухолевых клетках P53 часто дезактивирован из-за сверхэкспрессии MDM2. Исследования показали, что примерно в 10% опухолей наблюдается феномен амплификации и сверхэкспрессии MDM2. Поэтому ингибирование негативного регулирующего эффекта MDM2 на P53 в опухолевых клетках может активировать P53 механизм, тем самым приводя к ингибированию пролиферации опухолевых клеток и противоопухолевому действию. Известные ингибиторы MDM2 включают RG7388, MI-773, HDM201 и т.п.

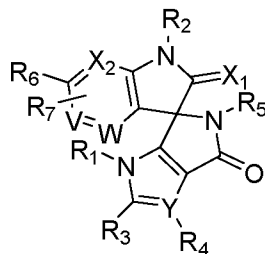


Однако рассмотрение актуальных клинических потребностей показывает, что сохраняется необходимость срочной разработки других новых соединений, которые могут применяться в качестве ингибиторов опухолей.

Краткое описание изобретения

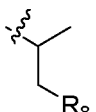
Таким образом, целью настоящего изобретения является преодоление недостатков, имеющих место в предшествующем уровне техники, получение соединения, которое может применяться в качестве ингибитора опухоли, разработка способа его получения и его применение.

В первом аспекте, в настоящем изобретении описано соединение, имеющее структурную формулу I; или стереоизомер, энантиомер, диастереомер, рацемат, мезомер, цис/транс изомер, таутомер, изотопный вариант соединения, имеющего структурную формулу I, или любая их комбинация; или фармацевтическая соль, сольват, гидрат, полиморф или пролекарство соединения, имеющего структурную формулу I, стереоизомера, энантиомера, диастереомера, рацемата, мезомера, цис/транс изомера, таутомера, изотопного варианта или их комбинации; или гидрат фармацевтической соли,



(I)

где R₁ выбран из линейного или разветвленного алкила или циклоалкила,

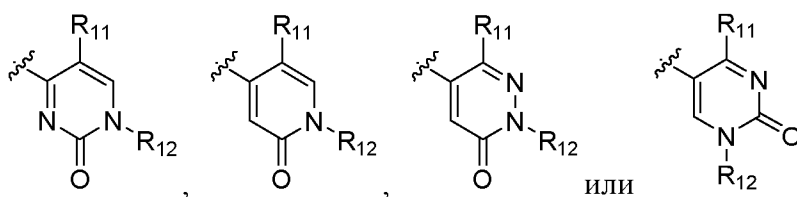
содержащего 1 - 5 атомов углерода, или  R₈;

R₂ выбран из H, -(C₁-C₆ алкила), где алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, где указанные 0 - 3 заместителя независимо выбраны из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -C(O)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила;

R₃ выбран из 5- или 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, который не имеет заместителей или имеет 1 - 3 заместителей, и указанные 1 -

3 заместителя независимо выбраны из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, -O-(C₁-C₆)алкила, -O-(C₃-C₆)циклоалкила, -S-(C₁-C₆)алкила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси-группы, гидроксиалкокси-группы, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -C(O)-морфолин-4-ила, гидрокси-азетидин-1-ил-карбонила, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, метил-имидазолил-, -CH₂C(O)NR₉R₁₀, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -N(R₉)-C(O)-(C₁-C₄)алкила, -NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -CH₂CN, тетрагидропиррол-1-ила, азетидин-1-ила или азетидин-1-ила, замещенного одной или больше группами -OH или группами -CH₃ и -OH; где указанный алкил или циклоалкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -C(O)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила; предпочтительно, R₃ выбран из 5- или 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, который не имеет заместителей или имеет 1 - 3 заместителей, и указанные 1 - 3 заместителя независимо выбраны из H, (C₁-C₆)алкила, -O-(C₁-C₆)алкила, -S-(C₁-C₆)алкила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси-группы, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -C(O)-морфолин-4-ила, гидрокси-азетидин-1-ил-карбонила, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, метил-имидазолил-, -CH₂C(O)NR₉R₁₀, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -N(R₉)-C(O)-(C₁-C₄)алкила, -NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -CH₂CN, азетидин-1-ила или азетидин-1-ила, замещенного одной или больше группами -OH или группами -CH₃ и -OH; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -C(O)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила;

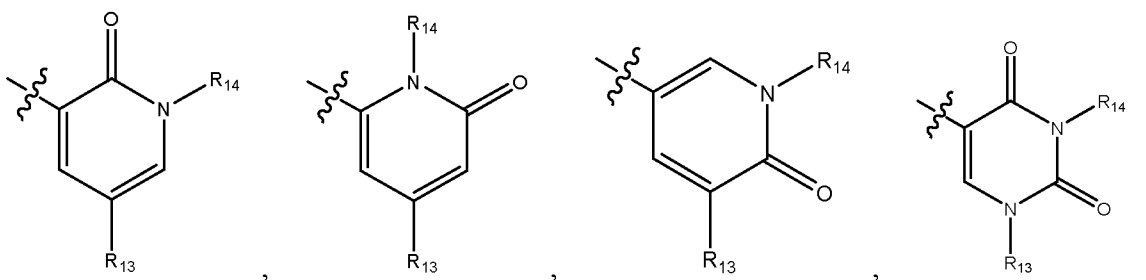
или R₃ выбран из:

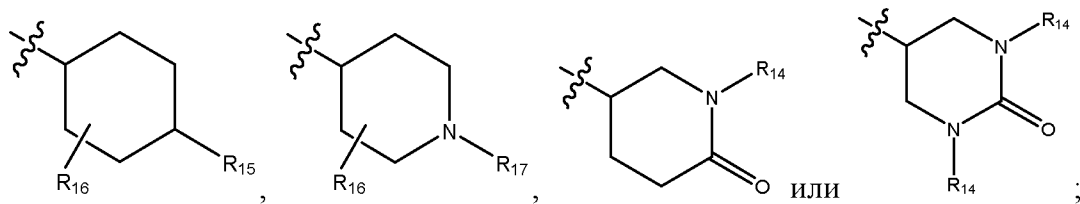


R₅ выбран из 5- или 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, который не имеет заместителей или имеет 1 - 3 заместителей, и указанные 1 -

3 заместителя независимо выбраны из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, -O-(C₁-C₆)алкила, -O-(C₃-C₆)циклоалкила, -S-(C₁-C₆)алкила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси-группы, гидроксиалкокси-группы, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -C(O)-морфолин-4-ила, гидрокси-азетидин-1-ил-карбонила, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, метил-имидазолил-, -CH₂C(O)NR₉R₁₀, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -N(R₉)-C(O)-(C₁-C₄)алкила, -NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -C(O)OCH₃, -CH₂CN, тетрагидропиррол-1-ила, азетидин-1-ила или азетидин-1-ила, замещенного одной или больше группами -OH или группами -CH₃ и -OH; где указанный алкил или циклоалкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -C(O)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила; предпочтительно, R₅ выбран из 5- или 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, который не имеет заместителей или имеет 1 - 3 заместителей, и указанные 1 - 3 заместителя независимо выбраны из H, (C₁-C₆)алкила, -O-(C₁-C₆)алкила, -S-(C₁-C₆)алкила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси-группы, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -C(O)-морфолин-4-ила, гидрокси-азетидин-1-ил-карбонила, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, -CH₂CN, метил-имидазолил-, -CH₂C(O)NR₉R₁₀, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -N(R₉)-C(O)-(C₁-C₄)алкила, -NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -C(O)OCH₃, -CH₂CN, азетидин-1-ила или азетидин-1-ила, замещенного одной или больше группами -OH или группами -CH₃ и -OH; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -C(O)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила;

или R₅ выбран из:





R_6 выбран из галогена, галогенметила, метила или циано-группы;

R_7 выбран из H, (C_1-C_6) алкила или галогена; где указанный алкил обязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-NR_9R_{10}$ или метансульфонила;

где:

R_8 выбран из $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-NHCOMe$, $-NHCONH_2$ или метансульфонила;

R_9 выбран из H или алкила, содержащего 1 - 4 атомов углерода;

R_{10} выбран из H или (C_1-C_6) алкила, где указанный алкил обязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила или метансульфонила;

R_{11} выбран из $-OCH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OH$, галогенметокси-группы или H;

R_{12} выбран из H или (C_1-C_6) алкила, где указанный алкил обязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-NR_9R_{10}$ или метансульфонила;

R_{13} выбран из галогена или алкила, содержащего 1 - 4 атомов углерода;

R_{14} выбран из H или (C_1-C_6) алкила, где указанный алкил обязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-NR_9R_{10}$ или метансульфонила;

R_{15} выбран из NH_2 , $-C(O)OH$, $-NH(C(O)-CH_3)$ или $-C(O)-NH(CH_3)$;

R_{16} выбран из H, (C_1-C_6) алкила или галогена; где указанный алкил обязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 -

4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-NR_9R_{10}$ или метансульфонила;

R_{17} выбран из $-C(O)-NR_9(R_{10})$, (C_1-C_6) алкила, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила и $-C(O)O(C_1-C_6)$ алкила; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-NR_9R_{10}$ или метансульфонила; и/или

X_1 выбран из кислорода или серы; Y , X_2 , V и W каждый независимо выбраны из углерода или азота; когда Y представляет собой углерод, R_4 выбран из H , гидроксила, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-CN$, галогена, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NR_9R_{10}$ или $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкила, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила или метансульфонила.

Предпочтительно, указанный линейный или разветвленный алкил или циклоалкил, содержащий 1 - 5 атомов углерода, в R_1 выбран из метила, этила, изопропила, циклопропила, изобутила, циклобутила или циклопентила;

алкокси-группа в R_2 выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

галогеналкил в R_3 представляет собой галогенметил, предпочтительно $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$; галогеналкокси-группа в R_3 выбрана из $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$ или $-OCH_2CH_2F$, и предпочтительно выбрана из $-OCF_3$, $-OCHF_2$ или $-OCH_2F$; и/или алкокси-группа в R_3 выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

галогеналкил в R_5 представляет собой галогенметил, предпочтительно $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$; галогеналкокси-группа в R_5 выбрана из $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$ или $-OCH_2CH_2F$, и предпочтительно выбрана из $-OCF_3$, $-OCHF_2$ или $-OCH_2F$; и/или алкокси-группа в R_5 выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

галоген в R_6 выбран из хлора, фтора или брома; и/или галогенметил в R_6 выбран из трифторметила, дифторметила или монофторметила;

алкокси-группа в R_7 выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

алкил в R₉ выбран из метила или этила;

алкокси-группа в R₁₀ выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

галогенметокси-группа в R₁₁ выбрана из -OCF₃, -OCHF₂ или -OCH₂F;

алкокси-группа в R₁₂ выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

алкил в R₁₃ выбран из метила или этила;

алкокси-группа в R₁₄ выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

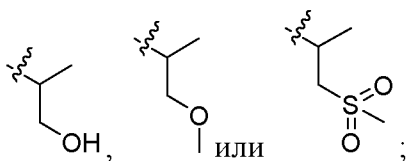
алкокси-группа в R₁₆ выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

алкокси-группа в R₁₇ выбрана из метокси-группы или этокси-группы; и

алкокси-группа в R₄ выбрана из метокси-группы или этокси-группы.

Кроме того, в соединении по настоящему изобретению, предпочтительно

R₁ выбран из метила, этила, изопропила, циклопропила, изобутила, циклобутила, циклопентила или представляет собой:



R₂ выбран из H или метила; предпочтительно H;

R₃ выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из H, -(C₁-C₆)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, -O-(C₁-C₆)алкила, -O-(C₃-C₆)циклоалкила, галогена, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CH₂F, гидроксиалкокси-группы, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, -CH₂C(O)NR₉R₁₀, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -N(R₉)-C(O)-(C₁-C₄)алкила, -NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -CH₂CN и тетрагидропиррол-1-ила, где указанный алкил или циклоалкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -C(O)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила; предпочтительно, R₃ выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из H, (C₁-C₆)алкила, -O-(C₁-C₆)алкила, галогена, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂,

-OCH₂F, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, -CH₂CN, -CH₂C(O)NR₉R₁₀, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -N(R₉)-C(O)-(C₁-C₄)алкила, -NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила и -CH₂CN, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -C(O)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила; предпочтительно, R₃ выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из H, метила, этила, изопропила, трет-бутила, циклопропила, метокси-группы, этокси-группы, изопропокси-группы, -O-циклопропила, гидроксietокси-группы, галогена, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CH₂F, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, -CH₂CN, -CH₂C(O)NR₉R₁₀, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -N(R₉)-C(O)-(C₁-C₄)алкила, -NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила и тетрагидропиррол-1-ила;

R₅ выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными предпочтительно из H, -(C₁-C₆)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, -O-(C₁-C₆)алкила, -S-(C₁-C₆)алкила, -O-(C₃-C₆)циклоалкила, галогена, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CH₂F, гидроксialкокси-группы, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, -CH₂C(O)NR₉R₁₀, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -N(R₉)-C(O)-(C₁-C₄)алкила, -NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -C(O)OCH₃, -CH₂CN и тетрагидропиррол-1-ила, где указанный алкил или циклоалкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -C(O)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила; предпочтительно, R₅ выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными предпочтительно из H, (C₁-C₆)алкила, -O-(C₁-C₆)алкила, галогена, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, -CH₂CN, -CH₂C(O)NR₉R₁₀, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-(C₁-C₄)алкила,

$-N(R_9)-C(O)-(C_1-C_4)$ алкила, $-NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9R_{10}$, $-C(O)OCH_3$ и $-CH_2CN$, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-NR_9R_{10}$ или метансульфонила; предпочтительно, R_5 выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из H, метила, этила, изопропила, трет-бутила, циклопропила, метокси-группы, этокси-группы, изопропокси-группы, -O-циклопропила, гидроксиэтокси-группы, галогена, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CH_2F$, $-CN$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9-C(O)R_{10}$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)NR_9R_{10}$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-N(R_9)-C(O)-(C_1-C_4)$ алкила, $-NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9R_{10}$, $-C(O)OCH_3$ и тетрагидропиррол-1-ила;

R_6 выбран из атома хлора и циано-группы; предпочтительно атома хлора;

R_7 представляет собой атом водорода;

X_1 представляет собой атом кислорода; X_2 , V и W все представляют собой атомы углерода; и/или

Y представляет собой атом азота или углерода; когда Y представляет собой углерод, R_4 выбран из H, гидроксила, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NR_9R_{10}$ или $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкила, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-NR_9R_{10}$ или метансульфонила;

где R_9 выбран из H, метила или этила;

R_{10} выбран из H или (C_1-C_6) алкила, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила или метансульфонила.

Кроме того, в качестве одного из предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения: когда Y представляет собой атом азота, R_4 отсутствует; когда Y представляет собой углерод, R_4 выбран из H, гидроксила, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-C(O)OH$,

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или метансульфонила;

R_1 выбран из метила, этила, изопропила, циклопропила, циклобутила или циклопентила;

R_2 представляет собой H;

R_3 представляет собой 6-членное ароматическое кольцо или ароматический гетероцикл, замещенный 1- 3 заместителями, ароматический гетероцикл предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридоновое кольцо, пиримидиновое кольцо, пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо, и заместитель независимо выбран из H, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{циклоалкила}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{циклоалкила}$, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, гидроксиалкокси-группы, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, тетрагидропиррол-1-ила или $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$; где указанный алкил или циклоалкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или метансульфонила; предпочтительно, R_3 представляет собой 6-членное ароматическое кольцо или ароматический гетероцикл, замещенный 1- 3 заместителями, ароматический гетероцикл предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридоновое кольцо, пиримидиновое кольцо, пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо, и заместитель независимо выбран из H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или метансульфонила; предпочтительно, R_3 выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, ароматический гетероцикл

предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридиноное кольцо, пиримидиновое кольцо, пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо, и заместитель независимо выбран из H, метила, этила, изопропила, трет-бутила, циклопропила, метокси-группы, этокси-группы, изопропокси-группы, -O-циклопропила, гидроксиэтокси-группы, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, тетрагидропиррол-1-ила или $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$;

R_5 представляет собой 6-членное ароматическое кольцо или ароматический гетероцикл, замещенный 1- 3 заместителями, и ароматический гетероцикл предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридиноное кольцо, пиримидиновое кольцо, пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо; заместитель независимо выбран из H, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ циклоалкила, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, гидроксиалкокси-группы, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, тетрагидропиррол-1-ила или $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или метансульфонила; предпочтительно, R_5 представляет собой 6-членное ароматическое кольцо или ароматический гетероцикл, замещенный 1- 3 заместителями, и ароматический гетероцикл предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридиноное кольцо, пиримидиновое кольцо, пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо; заместитель независимо выбран из H, (C_1-C_6) алкила, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или метансульфонила; предпочтительно, R_5 выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, ароматический гетероцикл

предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридоновое кольцо, пиримидиновое кольцо, пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо, и заместитель независимо выбран из H, метила, этила, изопропила, трет-бутила, циклопропила, метокси-группы, этокси-группы, изопропокси-группы, -О-циклопропила, гидроксиэтокси-группы, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, тетрагидропиррол-1-ила или $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$;

R_6 представляет собой атом хлора; R_7 представляет собой атом водорода; X_1 представляет собой атом кислорода; и/или X_2 , V и W все представляют собой атомы углерода;

где R_9 выбран из H, метила или этила, и R_{10} выбран из H и $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкила или метансульфонила; и R_{10} предпочтительно представляет собой H, метил, этил или 1-гидроксиэтил, более предпочтительно H, метил или этил.

Кроме того, в качестве наиболее предпочтительного варианта осуществления настоящего изобретения:

R_1 выбран из этила или изопропила;

R_2 представляет собой H;

R_3 представляет собой 6-членное ароматическое кольцо или ароматический гетероцикл, замещенный 1- 3 заместителями, ароматический гетероцикл предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридоновое кольцо, пиримидиновое кольцо, пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо, и заместитель независимо выбран из H, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$;

когда Y представляет собой атом азота, R_4 отсутствует;

R_5 представляет собой 6-членное ароматическое кольцо или ароматический гетероцикл, замещенный 1- 3 заместителями, ароматический гетероцикл предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридоновое кольцо, пиримидиновое кольцо,

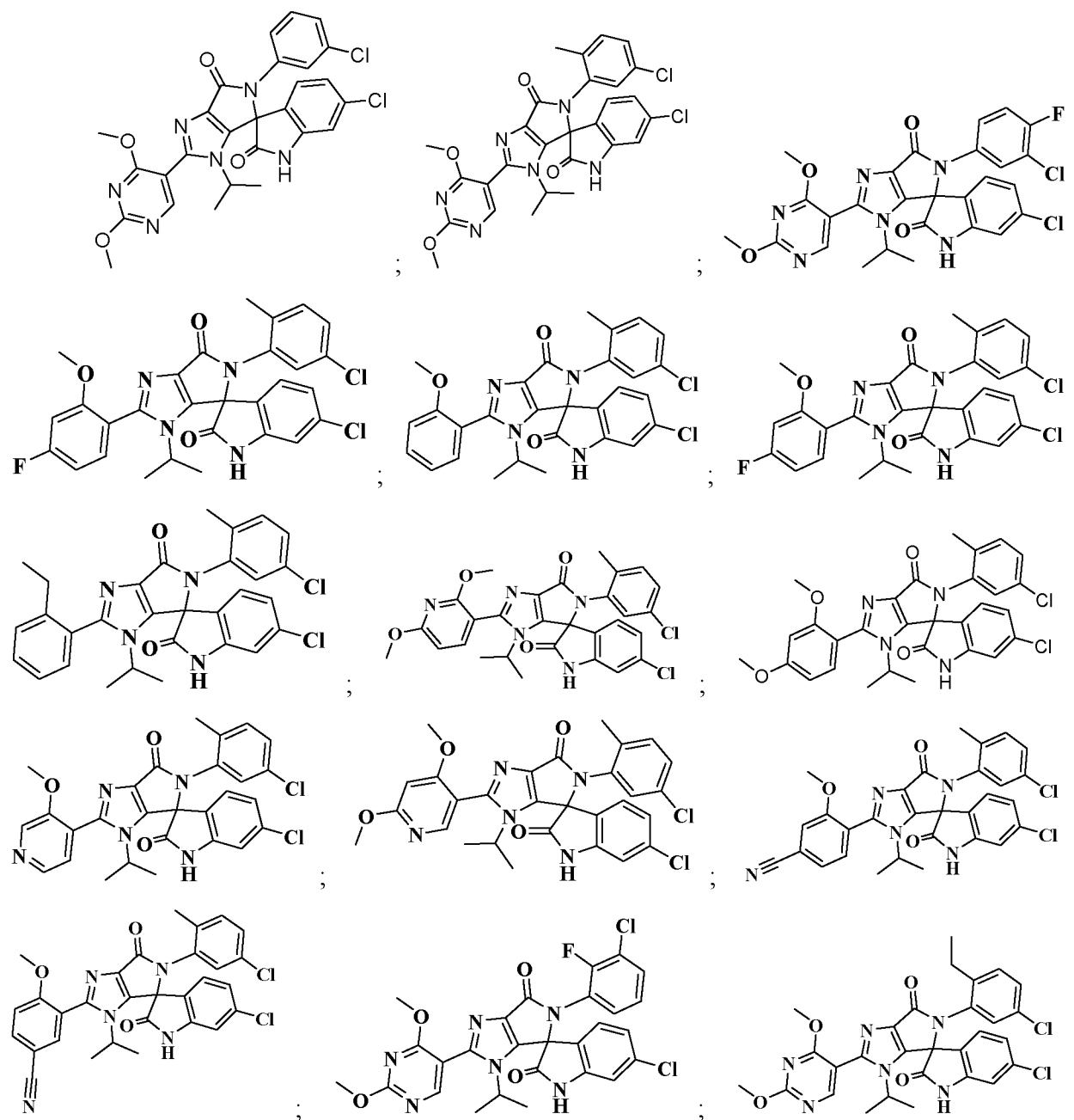
пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо, и заместитель независимо выбран из H, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-S-(C_1-C_6)$ алкила, галогена, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-CN$ или $-C(O)NH_2$;

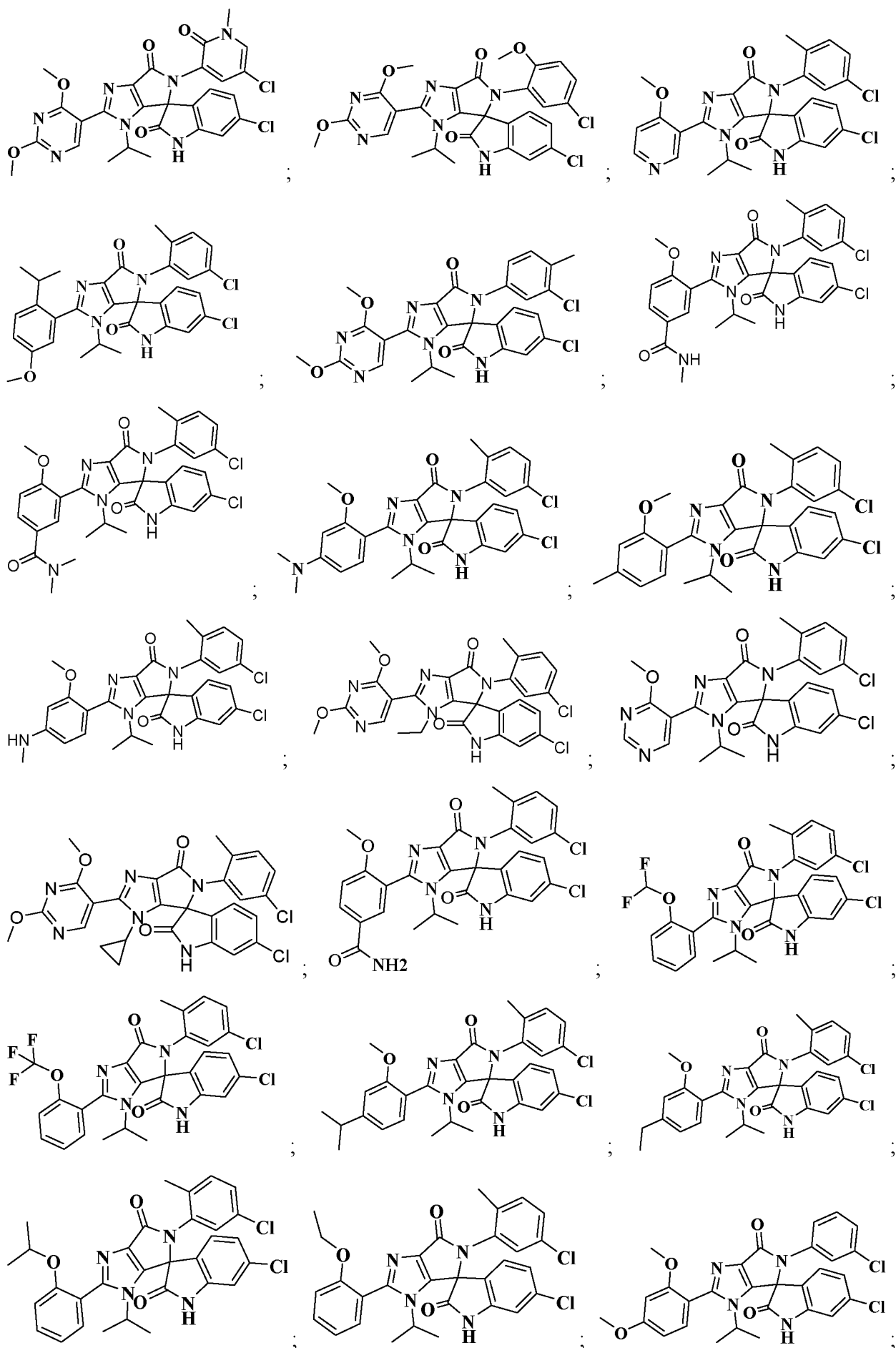
R_6 представляет собой атом хлора; R_7 представляет собой атом водорода;

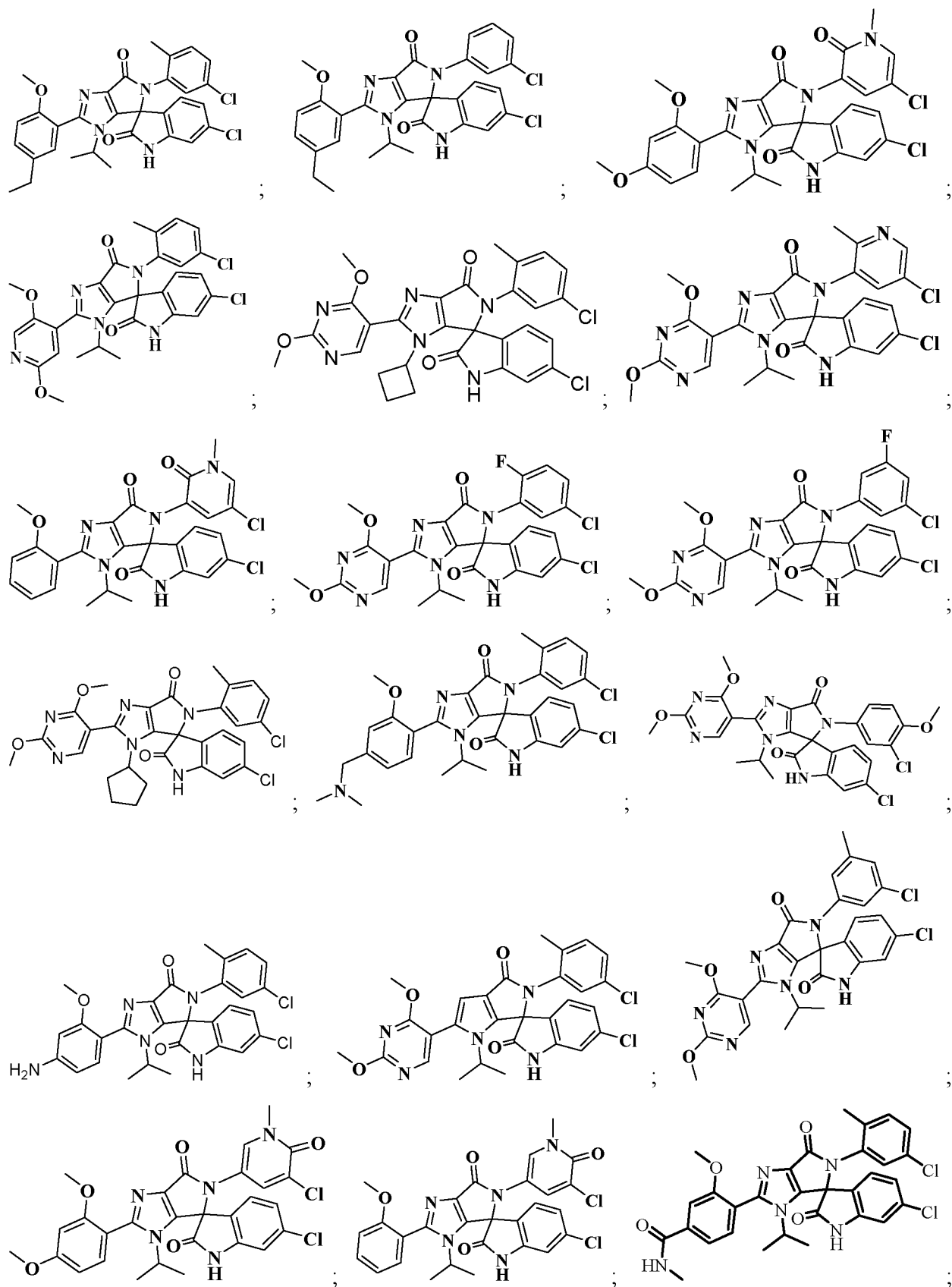
X_1 представляет собой атом кислорода; Y представляет собой атом азота; X_2 , V , и W все представляют собой атомы углерода;

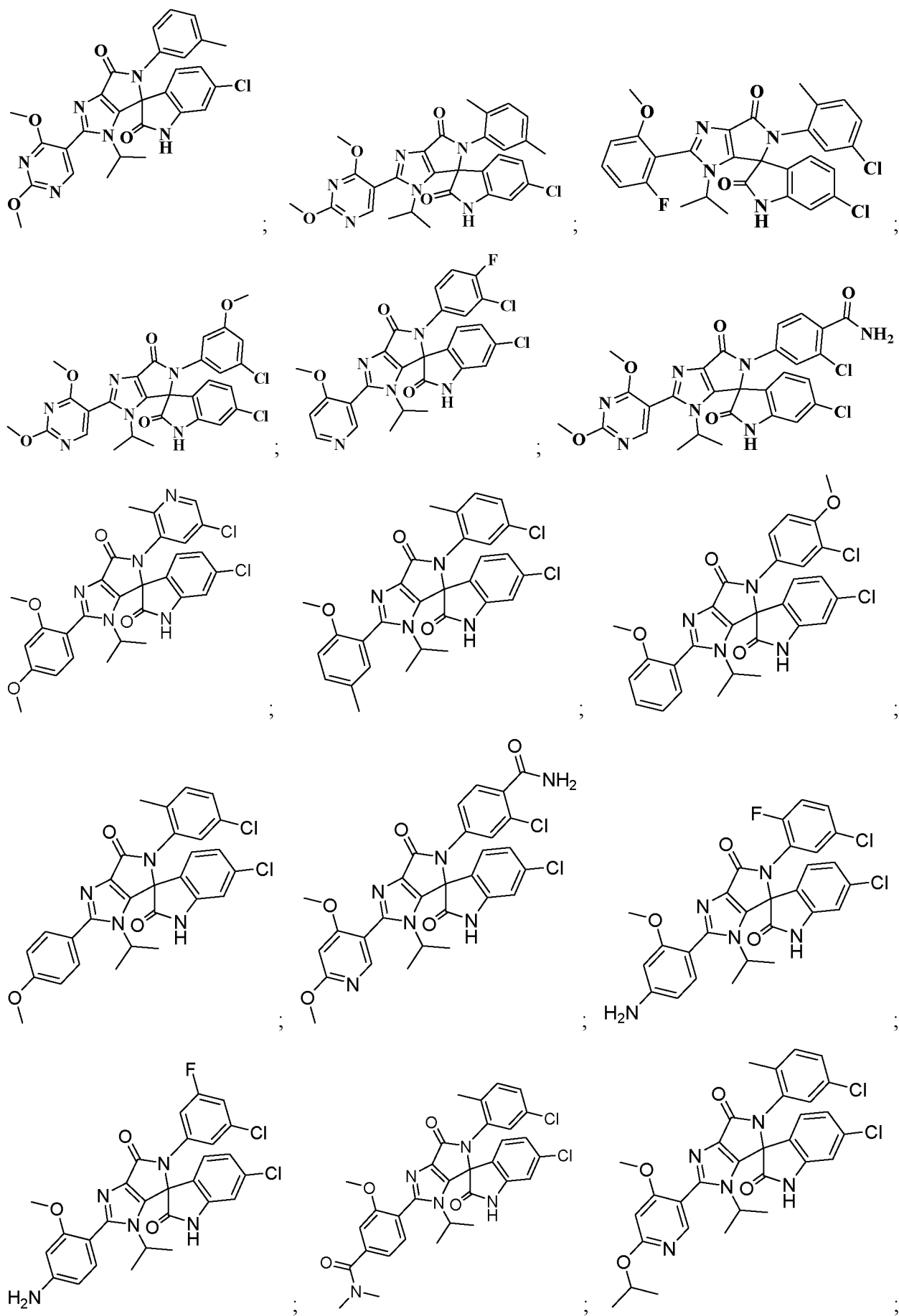
где R_9 выбран из H, метила или этила, и R_{10} выбран из H, метила или этила.

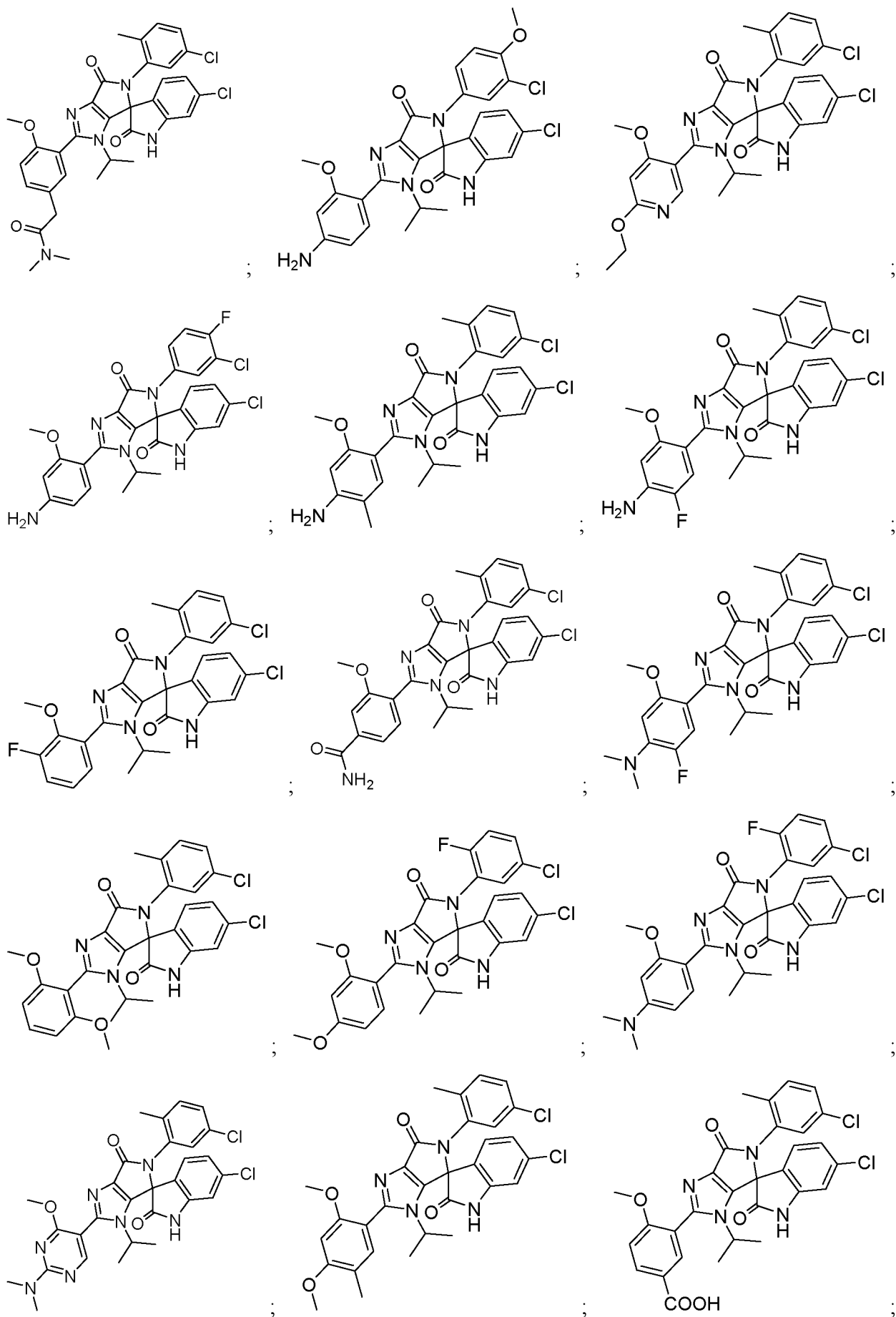
Более предпочтительно, соединение по первому аспекту представляет собой соединение, выбранное из следующих:

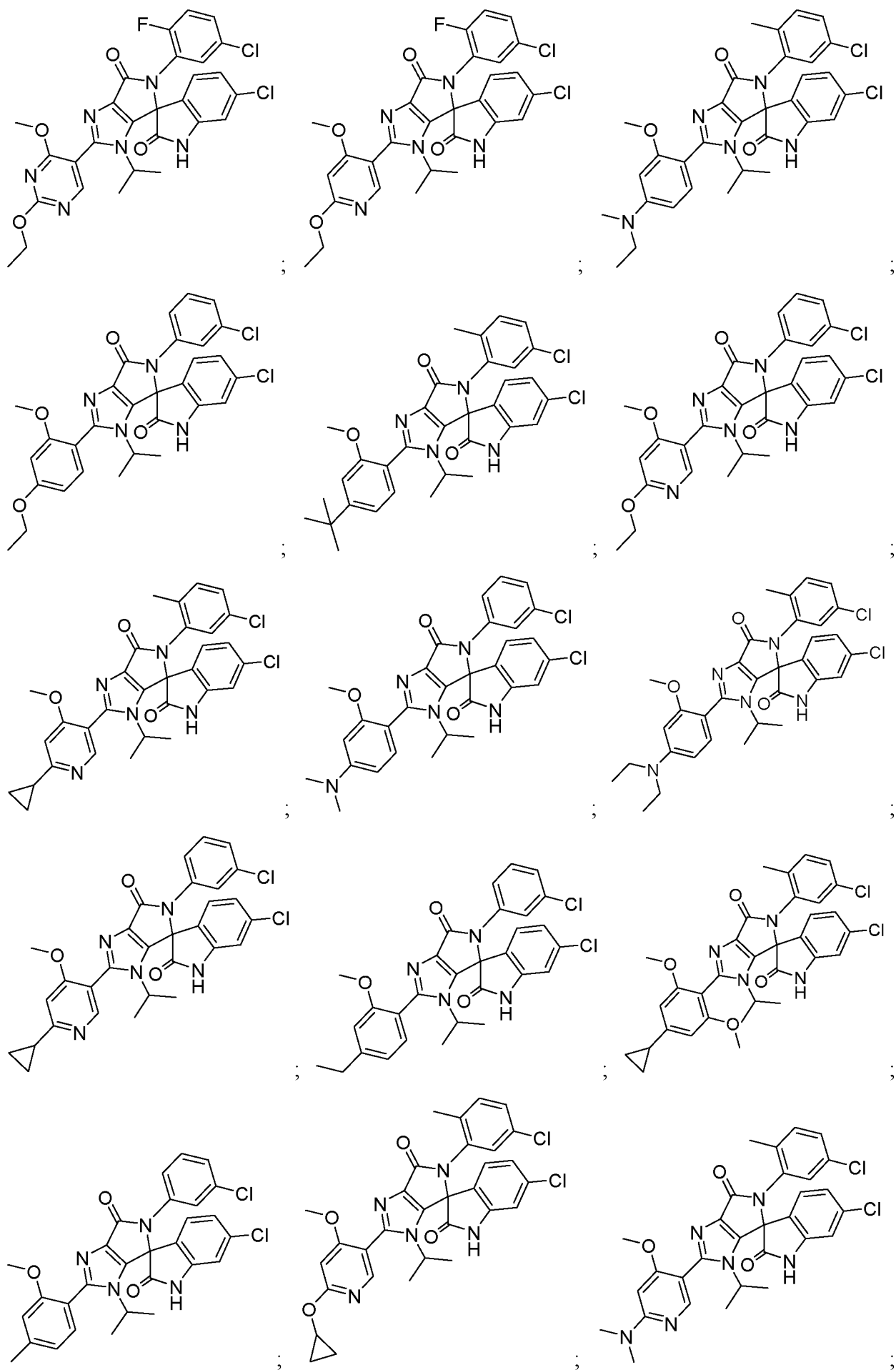


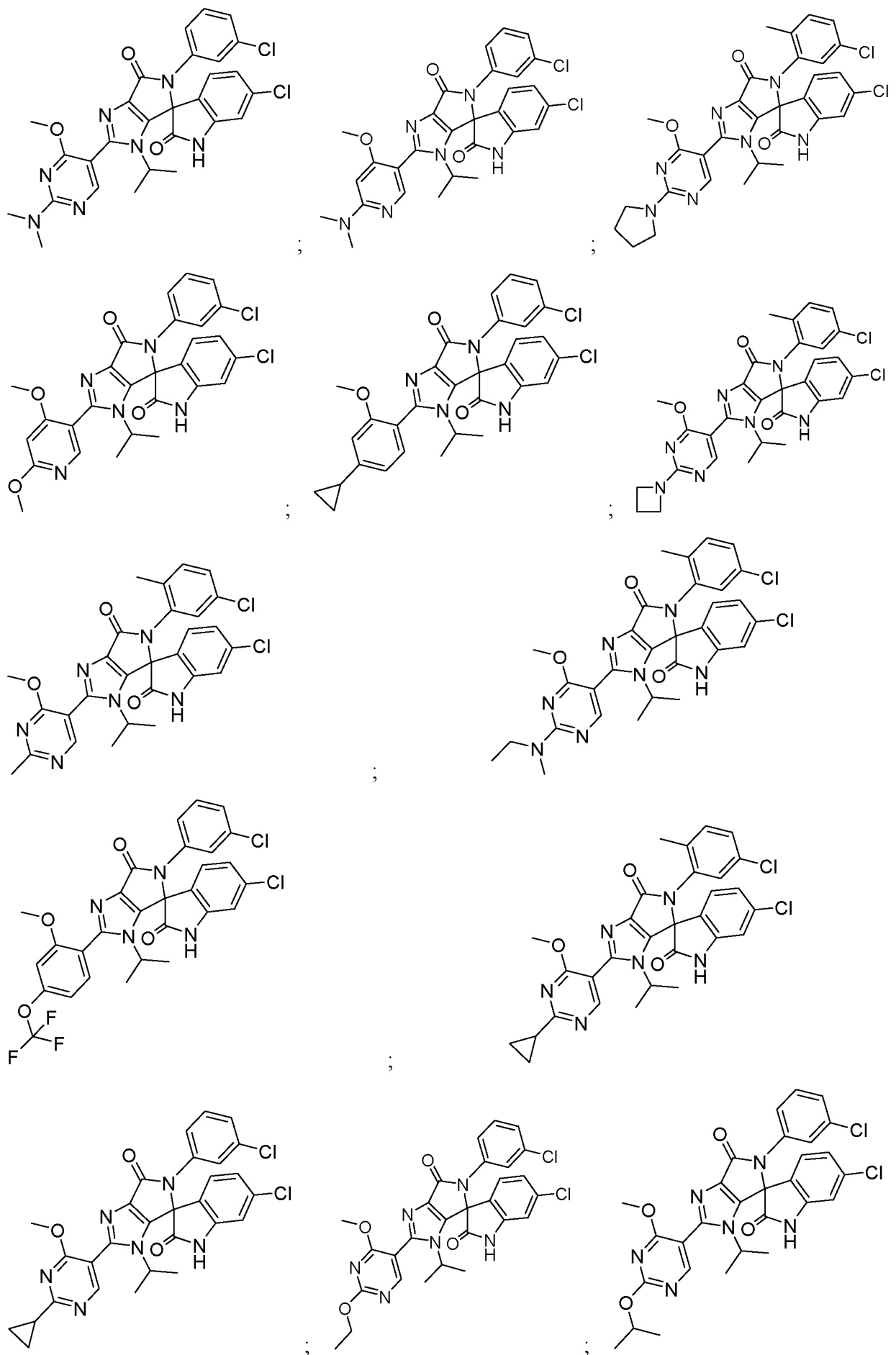


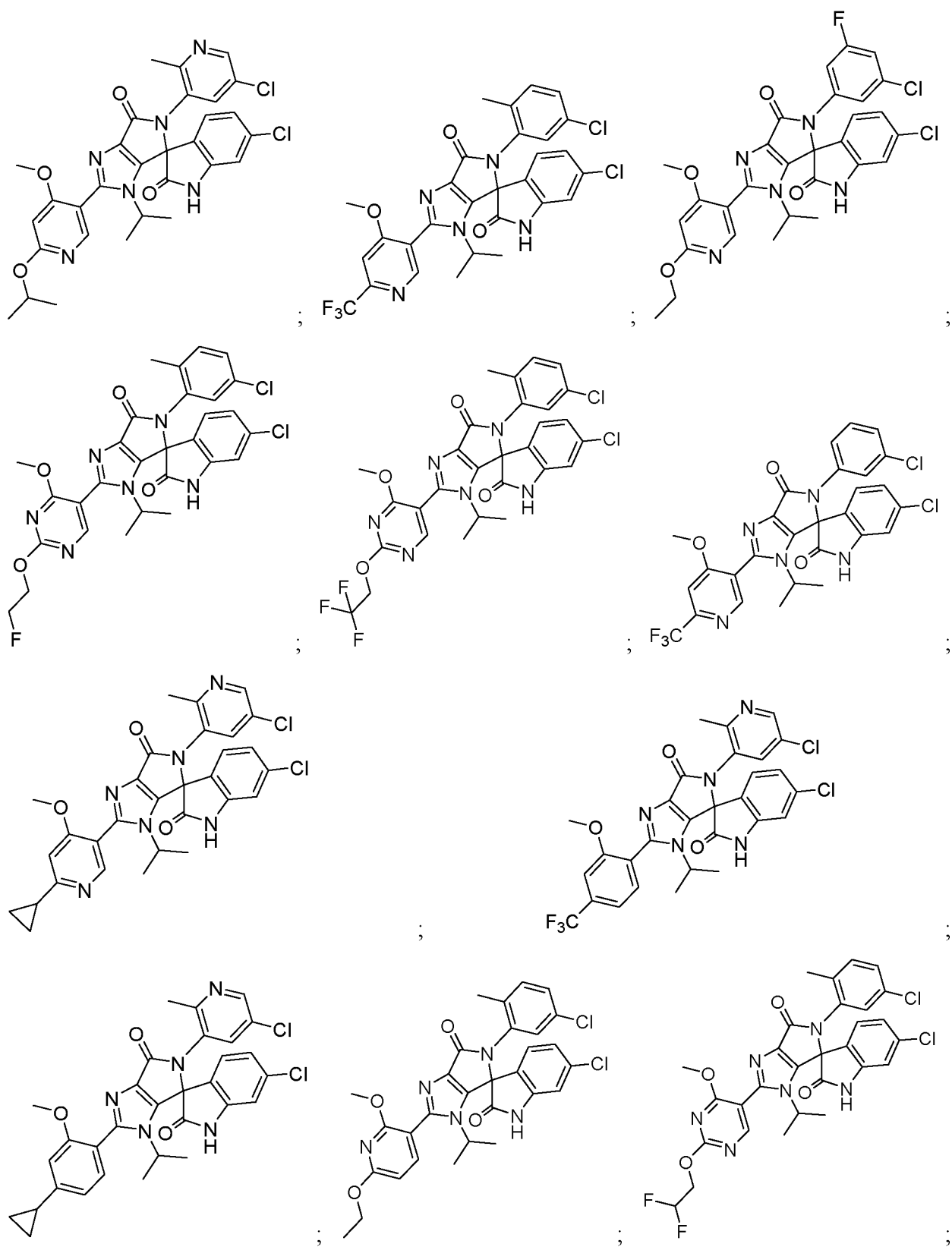


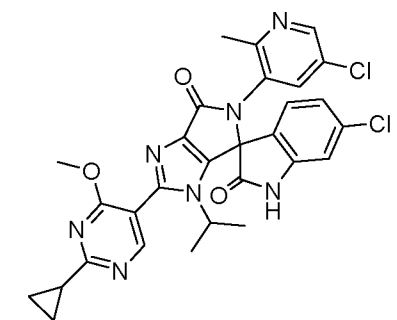
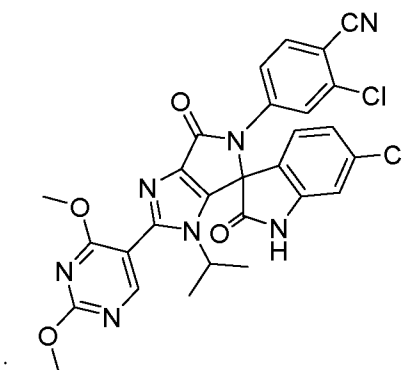
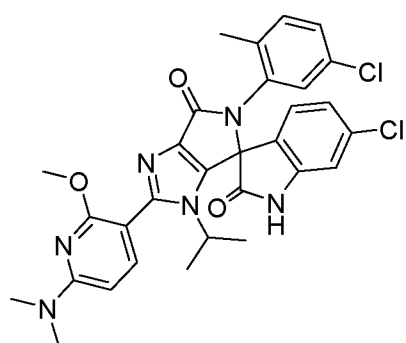
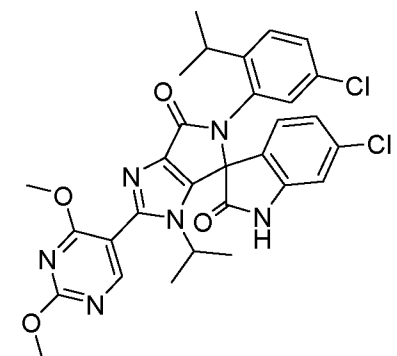
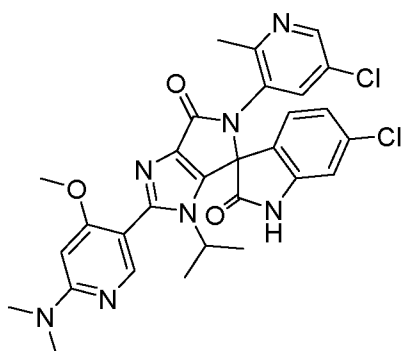
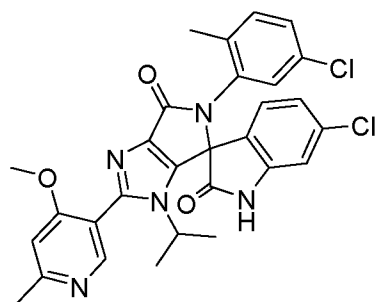
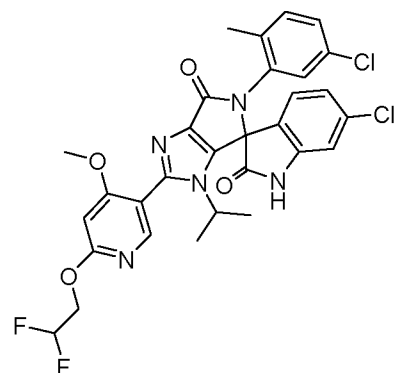
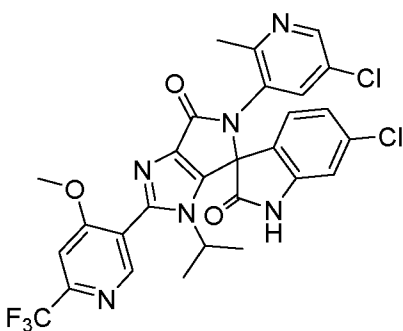
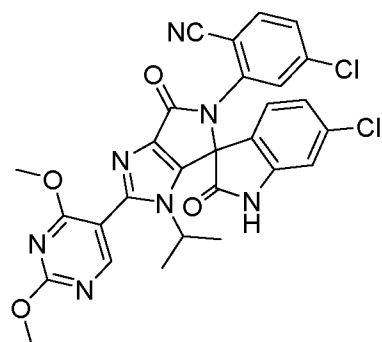
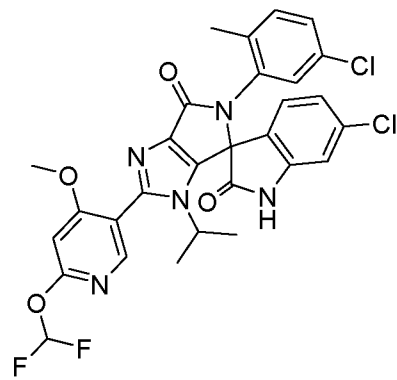
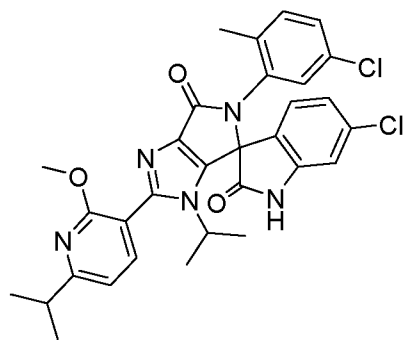
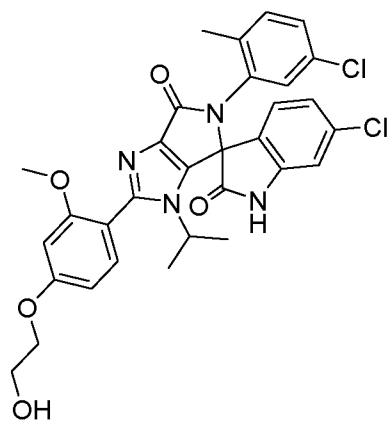


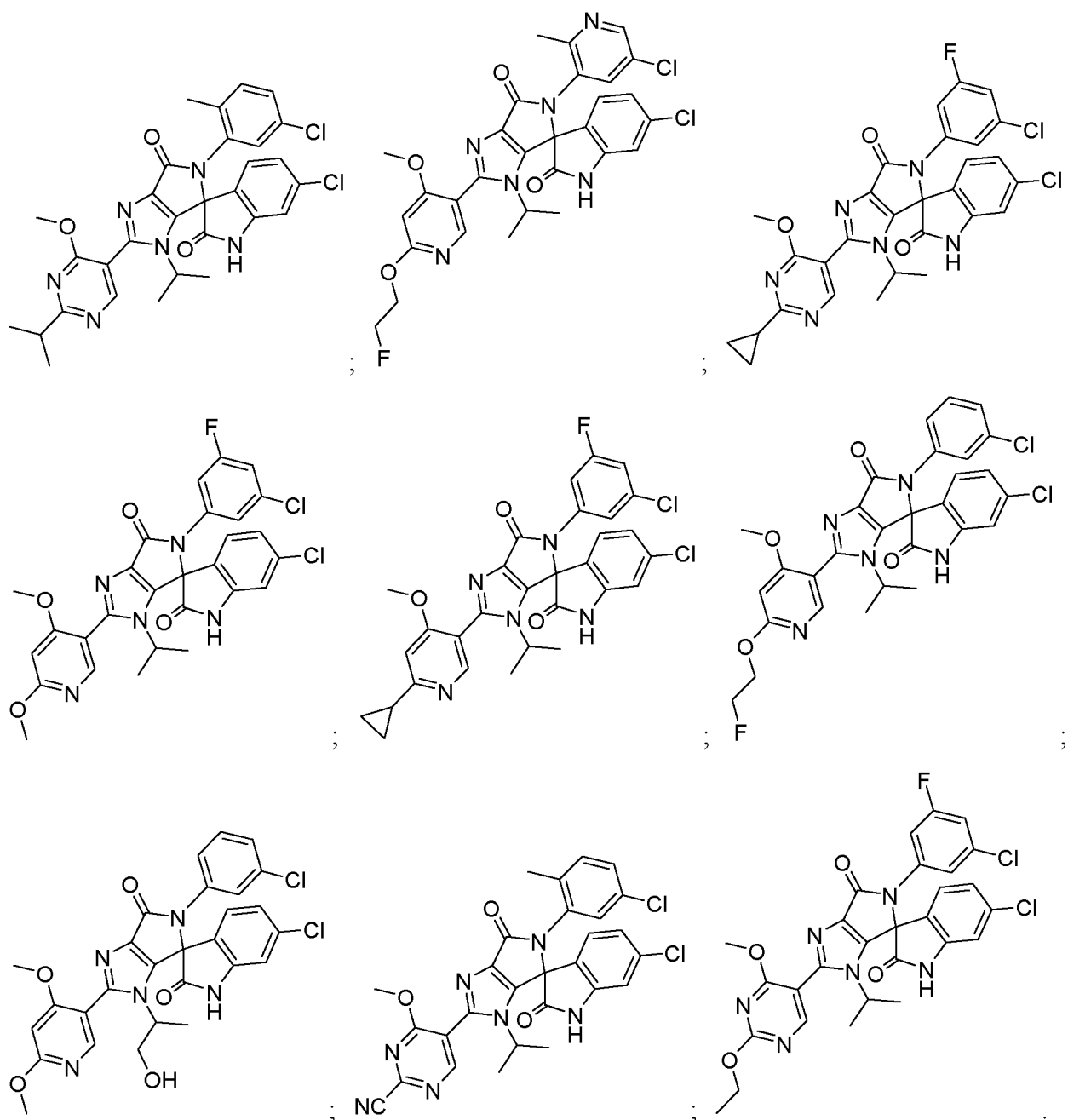












В зависимости от типа или комбинации заместителей, соединения, имеющие общую формулу (I) по настоящему изобретению, могут иметь различные изомеры, например эти изомеры включают (но не ограничиваются только ими) стереоизомеры (например, «цис» и «транс» формы, энантимеры), таутомеры и оптические изомеры (например, правовращающие и левовращающие формы). Предпочтительно, соединение по настоящему изобретению имеет S конфигурацию, которая обеспечивает более высокую активность. Соединения по настоящему изобретению также включают все перечисленные изомеры и смеси этих изомеров в любом соотношении, если иное не указано особо.

Кроме того, настоящее изобретение также включает соединение, которое

превращается в соединение (I), представляющее собой активный ингредиент фармацевтической композиции по настоящему изобретению, в ходе реакций с ферментами, желудочной кислотой и т.п. в физиологических условиях в организме, то есть соединение, которое превращается в соединение (I) в ходе ферментативного окисления, восстановления, гидролиза и т.п., или «фармацевтически приемлемое пролекарственное соединение», которое превращается в соединение (I) в ходе гидролиза под действием желудочной кислоты и т.п.

Любая структурная формула в настоящей заявке представляет как немеченую изотопами форму, так и изотопно-меченую форму соединений. Изотопно-меченое соединение или изотопный вариант имеет структуру, изображенную на приведенных в настоящем тексте структурных формулах, за исключением того, что один или больше атомов заменены на атомы, имеющие определенную атомную массу или массовое число. Например, соединение, имеющее общую формулу (I) по настоящему изобретению, может содержать изотоп(ы) в неприродном соотношении в качестве одного или больше замещающих атомов. Примеры изотопов включают (но не ограничиваются только ими), например, дейтерий (^2H), тритий (^3H), иод-125 (^{125}I) и углерод-14 (^{14}C). Эти соединения представляют собой полезные терапевтические или профилактические агенты, реагенты для исследований (например, тест-реагенты) и реагенты для диагностики (например, агенты для диагностической визуализации). Независимо от наличия или отсутствия радиоактивности, все изотопные варианты соединения, имеющего общую формулу (I), также включены в объем настоящего изобретения.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» в настоящем изобретении означает соль соединения по настоящему изобретению с кислотой или соль соединения по настоящему изобретению с основанием. Термин «соль» включает «фармацевтическую соль». Термин «фармацевтическая соль» означает соль, которая сохраняет биологическую эффективность свойства соединения по настоящему изобретению и которая в целом не является биологически или иным образом нежелательной. Во многих случаях соединение по настоящему изобретению может образовывать соли с кислотами и/или основаниями благодаря наличию амино-групп и/или карбоксильных или похожих групп, например,

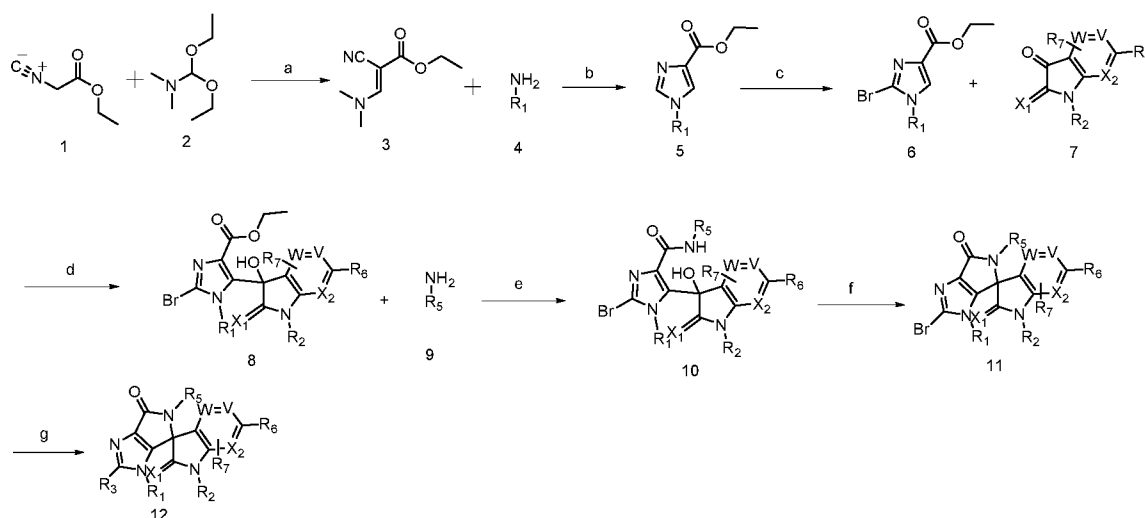
фармацевтические соли с кислотой могут представлять собой соли с неорганическими и органическими кислотами, такие как ацетат, аспаргат, бензоат, бензолсульфонат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорасульфонат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глюконат, глюкуронат, гиппурат, гидроиодат/иодид, гидроксипропансульфонат, лактат, лактобионат, додецилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафталинформиат, нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, октадеcanoат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, тартрат, тозилат и трифторацетат.

Фармацевтические сольваты по настоящему изобретению включают такие, в которых кристаллический растворитель может быть изотопно меченым, например, D₂O, d₆-ацетон и d₆-ДМСО.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, включая их соли, могут также быть получены в форме их гидратов или могут содержать другие растворители, применявшиеся для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут формировать сольваты самопроизвольно или их можно формировать преднамеренно с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); это означает, что настоящее изобретение включает и сольватированные, и несольватированные формы. Термин “сольват” означает молекулярный комплекс соединения по настоящему изобретению (включая его фармацевтически приемлемую соль) с одной или больше молекулами растворителя. Эти молекулы растворителя представляют собой общеупотребимые в области фармацевтики, известные как безопасные для пациентов, такие как вода, этанол и т.п. Термин “гидрат” означает комплекс, в котором молекула растворителя представляет собой воду. Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, гидраты и сольваты, могут образовывать полиморфы самопроизвольно, или их можно формировать преднамеренно. Сольваты или гидраты можно применять для получения кристаллических форм соединений, имеющих формулу (I).

Во втором аспекте, в настоящем изобретении описан способ получения соединений по первому аспекту как предпочтительный вариант осуществления:

В качестве первого параллельного варианта осуществления, когда Y представляет собой N, способ получения соединения, имеющего общую формулу I по настоящему изобретению, включает по меньшей мере следующие стадии:



(1) соединение 1 и соединение 2 вступают в реакцию замещения и перегруппировки, давая соединение 3;

(2) соединение 3 и соединение 4 вступают в реакцию циклизации с замыканием имидазольного кольца, давая соединение 5;

(3) соединение 5 бромруют с помощью NBS, получая соединение 6;

(4) соединение 6 и соединение 7 вступают в реакцию низкотемпературного литирования с участием LDA, давая соединение 8;

(5) соединение 8 и соединение 9 вступают в реакцию аммонолиза, давая соединение 10;

(6) соединение 10 подвергают реакции подкисления и дегидратации, получая соединение 11; и

(7) соединение 11 и арил- или гетероарилборат или бороновая кислота вступают в реакцию Сузуки, давая продукт 12 (соответствующий соединению, представленному общей формулой (I));

где R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, X₁, X₂, V и W имеют значения, указанные для общей формулы I.

В описанном выше способе получения по настоящему изобретению каждую реакцию можно проводить с использованием различных известных условий. В

предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, каждая стадия дополнительно характеризуется следующими деталями:

Стадия 1: предпочтительно, соединение 2 добавляют по каплям к соединению 1 при температуре $0 \pm 2^\circ\text{C}$, и реакцию проводят в течение ночи при комнатной температуре;

Стадия 2: предпочтительно, реакцию циклизации проводят при $70 \pm 2^\circ\text{C}$;

Стадия 3: предпочтительно, тетрагидрофуран используют в качестве растворителя, и более предпочтительно NBS добавляют порциями при $0 \pm 2^\circ\text{C}$, затем перемешивают в течение ночи при комнатной температуре;

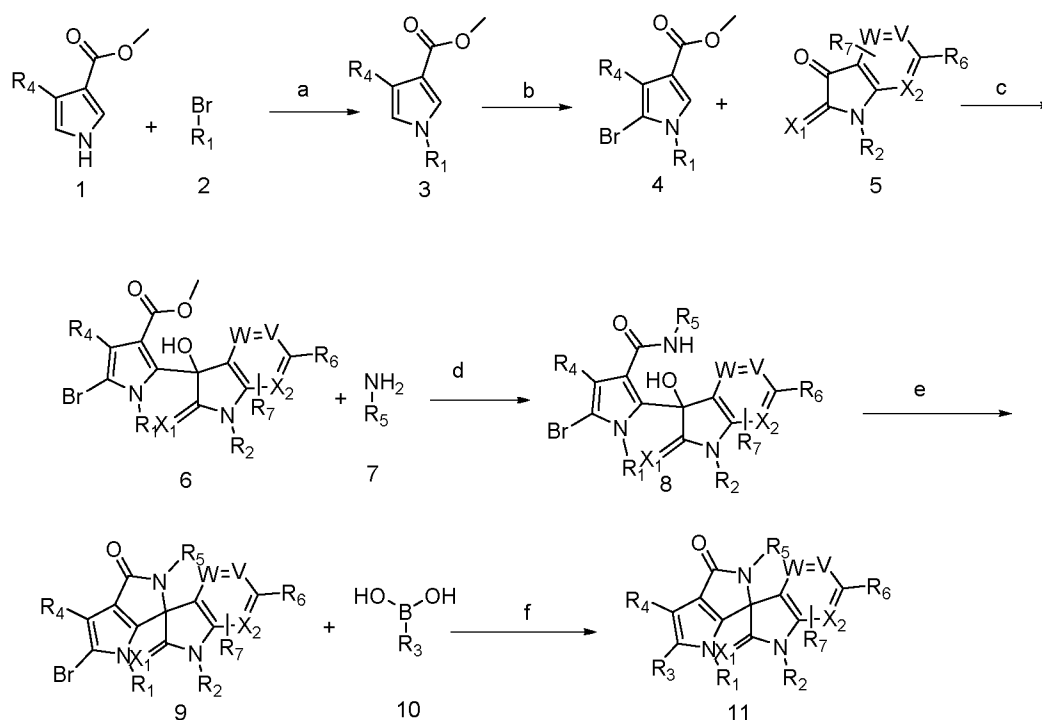
Стадия 4: предпочтительно, тетрагидрофуран используют в качестве растворителя, и более предпочтительно реакцию проводят при $-78 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 2 часов;

Стадия 5: предпочтительно, толуол используют в качестве растворителя, более предпочтительно AlMe_3 и соединение 9 добавляют по каплям при $0 \pm 2^\circ\text{C}$, и реакцию проводят в течение ночи при температуре $90 \pm 2^\circ\text{C}$;

Стадия 6: предпочтительно, ледяную уксусную кислоту используют в качестве растворителя, и реакцию проводят с концентрированной серной кислотой при $110 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 2 часов;

Стадия 7: предпочтительно, 1,4-диоксан и воду используют в качестве растворителей, более предпочтительно $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ используют в качестве катализатора, карбонат натрия или фосфат калия используют в качестве основания, и реакцию в микроволновой печи проводят при $100 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 1 ± 0.5 часа.

В качестве второго параллельного варианта осуществления, когда Y представляет собой C, способ получения соединения, имеющего общую формулу I по настоящему изобретению, включает по меньшей мере следующие стадии:



(1) соединение 1 и соединение 2 вступают в реакцию замещения, давая соединение 3;

(2) соединение 3 броморируют с помощью NBS, получая соединение 4;

(3) соединение 4 и соединение 5 вступают в реакцию низкотемпературного литиирования с участием LDA, давая соединение 6;

(4) соединение 6 и соединение 7 вступают в реакцию аммонолиза, давая соединение 8;

(5) соединение 8 подвергают реакции подкисления и дегидратации, получая соединение 9; и

(6) соединение 9 и арил- или гетероарилбороновая кислота вступают в реакцию Сузуки, давая продукт 11 (соответствующий соединению, представленному общей формулой (I));

где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X₁, X₂, V и W имеют значения, указанные для общей формулы I.; предпочтительно X₁ представляет собой O.

В описанном выше способе получения по настоящему изобретению каждую реакцию можно проводить с использованием различных известных условий. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, каждая стадия дополнительно характеризуется следующими деталями:

Стадия 1: предпочтительно проводится при $0 \pm 2^\circ\text{C}$, ДМФА используют в качестве растворителя, соединение 2 медленно добавляют к соединению 1, и реакцию проводят в течение ночи при комнатной температуре;

Стадия 2: предпочтительно, тетрагидрофуран используют в качестве растворителя, NBS добавляют порциями при $0 \pm 2^\circ\text{C}$, затем перемешивают в течение ночи при комнатной температуре;

Стадия 3: предпочтительно, тетрагидрофуран используют в качестве растворителя, и реакцию проводят при $-78 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 2 ± 1 часов;

Стадия 4: предпочтительно, толуол используют в качестве растворителя, AlMe_3 и соединение 7 добавляют по каплям при $0 \pm 2^\circ\text{C}$, и реакцию проводят в течение ночи при $90 \pm 2^\circ\text{C}$;

Стадия 5: предпочтительно, ледяную уксусную кислоту используют в качестве растворителя, и реакцию проводят с концентрированной серной кислотой при $110 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 2 ± 1 часов;

Стадия 6: предпочтительно, 1,4-диоксан и воду используют в качестве растворителей, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ используют в качестве катализатора, карбонат натрия или фосфат калия используют в качестве основания, и реакцию в микроволновой печи проводят при $100 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 1 ± 0.5 часа.

Для проведения реакций в описанных выше стадиях можно применять условия, общеизвестные в данной области, которые не ограничиваются в настоящем изобретении каким-либо особым образом.

В третьем аспекте, в настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего вещества по меньшей мере одно соединение по описанному выше первому аспекту.

Соединения, описанные в первом аспекте настоящего изобретения, можно также предпочтительно комбинировать с одним или больше терапевтически активными агентами, предпочтительно с одним или больше другими антипролиферативными соединениями. Такие антипролиферативные соединения включают (но не ограничиваются только ими) ингибиторы ароматазы; антиэстроген; ингибитор топоизомеразы I; ингибитор

топоизомеразы II; соединения, обладающие активностью в отношении микротрубочек; алкилирующие соединения; ингибиторы гистон-деацетилазы; соединения, индуцирующие процессы дифференциации клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR, такие как RAD001; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, блокирующие/снижающие активность протеинкиназ или липидкиназ; и другие антиангиогенные соединения; соединения, блокирующие, снижающие или ингибирующие активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; антиандрогены; ингибиторы метионин-аминопептидазы; бисфосфонаты; модификаторы биологического ответа; антипролиферативные антитела, такие как HCD122; ингибиторы гепараназы; ингибиторы Ras онкогенных изоформ; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасом; соединения для лечения рака крови, такие как флударабин; соединения, блокирующие, снижающие или ингибирующие активность Flt-3, такие как PKC412; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметокси-гелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024 и CNF1010, и AUY922 от Conforma Therapeutics; темозоломид (TEMODAL™); ингибиторы белка кинезинового веретена, такие как SB715992 или SB743921 от GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин от CombinatoRx; ингибиторы PI3K, такие как BEZ235; ингибиторы RAF, такие как RAF265; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 от Array BioPharma, AZD6244 от AstraZeneca, PD181461 от Pfizer, фолинат кальция, EDG-связывающие агенты, противолейкозные лекарственные соединения, ингибиторы нуклеотидредуктазы, ингибиторы S-аденозилметионин декарбоксилазы, регуляторы апоптоза, антипролиферативные антитела или другие химиотерапевтические соединения. Кроме того, их можно альтернативно или дополнительно использовать в комбинации с другими методами терапии опухолей, включая хирургическое вмешательство, ионизирующее излучение, фотодинамическую терапию, импланты, например с кортикостероидами и гормонами, или их можно применять в качестве радиосенсибилизирующих средств. Кроме того, при противовоспалительном и/или антипролиферативном лечении включены комбинации с противовоспалительными

средствами. Возможны также комбинации с антигистаминными, бронхорасширяющими средствами, нестероидными противовоспалительными средствами или антагонистами хемокиновых рецепторов.

Помимо действующего вещества, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно включать фармацевтически приемлемый носитель и может вводиться в виде различных инъекций (таких как внутривенная инъекция, внутримышечная инъекция, подкожная инъекция и т.п.) или может вводиться различными путями (такими как пероральное введение и чрезкожное введение). Фармацевтически приемлемый носитель – это фармакологически приемлемое вещество (например, вспомогательное вещество, разбавитель, добавка, растворитель и т.п.), которое участвует в переносе соединения по настоящему изобретению или композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, от одного органа к другому.

Препарат можно приготовить, подобрав подходящую дозированную форму (например, препарат для перорального введения или инъекция) в соответствии со способом введения и используя различные методы приготовления препарата. Примеры препаратов для перорального введения включают таблетки, порошки, гранулы, капсулы, пилюли, литые таблетки, растворы, сиропы, эликсиры, эмульсии, масляные или водные суспензии и т.п.

В настоящем изобретении также описано применение соединения, описанного в первом аспекте, для изготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции клеточного цикла.

В настоящем изобретении также описан способ лечения заболевания, связанного с регуляцией MDM2 и P53, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по первому аспекту настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в лечении заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции клеточного цикла, таких как пролиферативные заболевания или нарушения, такие как рак или опухолевые заболевания. В частности, такие заболевания или нарушения включают доброкачественные или злокачественные опухоли, саркомы мягких тканей или такие саркомы, как липосаркома,

рабдомиосаркома, или рак костей, такой как остеосаркома, рак мозга, рак почки, рак печени, рак надпочечника, рак мочевого пузыря, рак груди, рак желудка, рак яичника, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак вагины или рак щитовидной железы, глиобластома, менингиома, глиома, мезотелиома, множественная миелома, рак желудочно-кишечного тракта, в особенности рак толстой кишки или колоректальная аденома, рак головы и шеи, меланома, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера, лейкоз, такой как острый миелобластный лейкоз или В-клеточный хронический лимфолейкоз, лимфомы, такие как В-клеточная или Т-клеточная лимфома, и метастазы в другие органы, вирусные инфекции (такие как герпес, папиллома, ВИЧ, саркома Капоши, вирусный гепатит) и нефрит. Частными вариантами применения являются лечение доброкачественных или злокачественных опухолей, саркомы мягких тканей или таких сарком, как липосаркома, рабдомиосаркома, или рак костей, такой как остеосаркома, различных видов рака, таких как рак почки, рак печени, рак надпочечника, рак мочевого пузыря, рак груди, рак желудка, рак яичника, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак вагины или рак щитовидной железы, мезотелиома, множественная миелома, рак желудочно-кишечного тракта, в особенности рак толстой кишки или колоректальная аденома, рак головы и шеи, меланома, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера, лейкоз, такой как острый миелобластный лейкоз или В-клеточный хронический лимфолейкоз, лимфомы, такие как В-клеточная или Т-клеточная лимфома, метастазы в другие органы и нефрит.

Предпочтительно, их можно применять для лечения лейкоза, миеломы и нефрита.

В настоящем изобретении также описан способ лечения заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции клеточного цикла, и этот способ включает введение соединения, описанного в первом аспекте, или композиции, описанной в третьем аспекте, субъекту, нуждающемуся в этом, пероральным или непероральным путем.

Указанное заболевание предпочтительно представляет собой опухоль или нефрит; более предпочтительно – нарушение или заболевание, опосредуемое активностью MDM2

и/или MDM4.

В настоящем изобретении также описан способ лечения заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции клеточного цикла, и этот способ включает введение эффективной дозировки соединения, описанного в первом аспекте, или композиции, описанной в третьем аспекте, субъекту, нуждающемуся в этом, пероральным или непероральным путем.

Заболевания, в основе которых лежит нарушение регуляции клеточного цикла, включают раковые или опухолевые заболевания. Опухолевые заболевания включают доброкачественные или злокачественные опухоли.

Предпочтительно:

опухолевые заболевания включают саркому мягких тканей или саркому, лейкоз или рак костей; предпочтительно, саркома представляет собой липосаркому или рабдомиосаркому; лейкоз представляет собой острый миелобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз или В-клеточный хронический лимфолейкоз; и рак костей представляет собой остеосаркому.

Рак включает рак мозга, рак почки, рак печени, рак надпочечника, рак мочевого пузыря, рак груди, рак желудка, рак яичника, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак вагины или рак щитовидной железы, глиобластому, менингиому, глиому, мезотелиому, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, в особенности рак толстой кишки или колоректальную аденому, рак головы и шеи, меланому, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, неоплазию эпителиального характера, лейкоз, лимфому, метастазы в другие органы и вирусные инфекции.

Более предпочтительно, лейкоз представляет собой острый миелобластный лейкоз или В-клеточный хронический лимфолейкоз, лимфома представляет собой В-клеточную или Т-клеточную лимфому; вирусная инфекция представляет собой герпес, папиллому, ВИЧ, саркому Капоши или вирусный гепатит.

Или заболевание, в основе которого лежит нарушение регуляции клеточного цикла, представляет собой нарушение или заболевание иммунной системы, предпочтительно

аутоиммунное заболевание или иммунное заболевание, вызванное трансплантацией, хроническое воспалительное состояние или воспалительное или аллергическое состояние кожи, или другие воспалительные или аллергические состояния кожи, или гиперпролиферативное заболевание.

Предпочтительно:

Аутоиммунное заболевание или иммунное заболевание, вызванное трансплантацией, представляет собой ревматоидный артрит, болезнь трансплантат-против-хозяина, системную красную волчанку, синдром Шёгрена, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото, полимиозит.

Хроническое воспалительное состояние представляет собой астму, остеоартрит, нефрит, атеросклероз или болезнь Крона.

Воспалительное или аллергическое состояние кожи представляет собой псориаз, контактный дерматит, атопический дерматит, круговую алопецию, полиморфную эритему, дерматит герпетического типа, склеродерму, витилиго, аллергический васкулит, уртикарию, буллезный пемфигоид, пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермоз.

Гиперпролиферативное заболевание представляет собой синдром Ли-Фраумени.

В настоящем изобретении также описано соединение или композиция для лечения заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции клеточного цикла, где соединение представляет собой соединение, описанное в первом аспекте.

Заболевание предпочтительно представляет собой опухоль или нефрит; более предпочтительно – нарушение или заболевание, опосредуемое активностью MDM2 и/или MDM4.

В настоящем изобретении также описано соединение или композиция для лечения заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции клеточного цикла, где соединение представляет собой соединение, описанное в первом аспекте.

Заболевания, в основе которых лежит нарушение регуляции клеточного цикла, включает рак или опухолевые заболевания. Опухолевые заболевания включают доброкачественные или злокачественные опухоли.

Предпочтительно:

Опухолевые заболевания включают саркому мягких тканей или саркому, лейкоз или рак костей; предпочтительно, саркома представляет собой липосаркому или рабдомиосаркому; лейкоз представляет собой острый миелобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз или В-клеточный хронический лимфолейкоз; и рак костей представляет собой остеосаркому.

Рак включает рак мозга, рак почки, рак печени, рак надпочечника, рак мочевого пузыря, рак груди, рак желудка, рак яичника, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак вагины или рак щитовидной железы, глиобластому, менингиому, глиому, мезотелиому, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, в особенности рак толстой кишки или колоректальную аденому, рак головы и шеи, меланому, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, неоплазию эпителиального характера, лейкоз, лимфому, метастазы в другие органы и вирусные инфекции.

Более предпочтительно, лейкоз представляет собой острый миелобластный лейкоз или В-клеточный хронический лимфолейкоз, лимфома представляет собой В-клеточную или Т-клеточную лимфому; вирусная инфекция представляет собой герпес, папиллому, ВИЧ, саркому Капоши или вирусный гепатит.

Или заболевание, в основе которого лежит нарушение регуляции клеточного цикла, представляет собой нарушение или заболевание иммунной системы, предпочтительно аутоиммунное заболевание или иммунное заболевание, вызванное трансплантацией, хроническое воспалительное состояние или воспалительное или аллергическое состояние кожи, или другие воспалительные или аллергические состояния кожи, или гиперпролиферативное заболевание.

Предпочтительно:

Аутоиммунное заболевание или иммунное заболевание, вызванное трансплантацией, представляет собой ревматоидный артрит, болезнь трансплантат-против-хозяина, системную красную волчанку, синдром Шёгрена, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото или полимиозит.

Хроническое воспалительное состояние представляет собой астму, остеоартрит,

нефрит, атеросклероз или болезнь Крона.

Воспалительное или аллергическое состояние кожи представляет собой псориаз, контактный дерматит, атопический дерматит, круговую алопецию, полиморфную эритему, дерматит герпетического типа, склеродерму, витилиго, аллергический васкулит, уртикарию, буллезный пемфигоид, пемфигоид или приобретенный буллезный эпидермоз.

Гиперпролиферативное заболевание представляет собой синдром Ли-Фраумени.

В частных случаях дозировку и интервал введения можно надлежащим образом подобрать, основываясь на мнении лечащего врача и согласно локализации заболевания, а также роста, веса, пола или истории болезни пациента. Когда соединение по настоящему изобретению вводят человеку, дневная дозировка составляет примерно от 0.01 до 500 мг/кг веса тела, предпочтительно примерно от 0.1 до 100 мг/кг веса тела. Предпочтительно, соединение по настоящему изобретению вводят человеку один раз в сутки, или суммарную дозировку вводят в виде 2-4 разделенных доз, вводимых через надлежащие интервалы времени. Кроме того, при необходимости суточная дозировка может превышать указанные выше дозировки, согласно решению лечащего врача.

Частные варианты реализации настоящего изобретения

Описанные далее Примеры применяются для иллюстрации настоящего изобретения, а не для ограничения объема настоящего изобретения.

Все сырьевые компоненты, применяющиеся в настоящем изобретении, представляют собой известные коммерческие продукты.

В настоящем изобретении термин “Mdm2” означает белок, кодируемый геном Mdm2. Термин “Mdm2” включает белок Mdm2, кодируемый полноразмерным геном Mdm2, белок Mdm2, кодируемый мутировавшим геном Mdm2 (включая делеционные мутации, мутации по типу замены и мутации по типу добавления), и т.п. В настоящем изобретении термин “Mdm2” включает также гомологи, полученные от различных видов животных, такие как человеческий гомолог Mdm2 (HDM2).

В Примерах в настоящем изобретении применяются следующие аббревиатуры:

NBS: N-бромсукцинимид,

ЭА: этилацетат,

ПЭ: петролейный эфир,

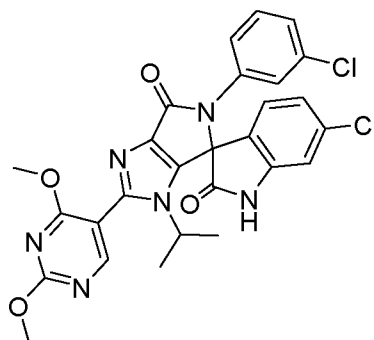
ТГФ: тетрагидрофуран,

LDA: диизопропиламид лития,

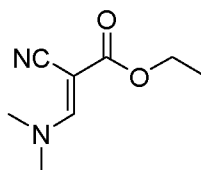
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: тетраakis(трифенилфосфин)палладий.

Пример 1

6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

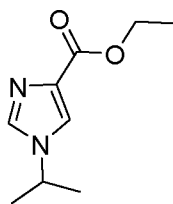


Стадия 1: Получение этил (Е)-2-циано-3-(диметиламино)акрилата



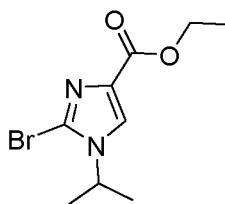
В атмосфере азота этил 2-изоцианат (500.0 г, 4.425 моль) и 1000 мл этанола помещали в 2000-миллилитровую трехгорлую колбу и охлаждали до -5°C , добавляли по каплям 1,1-диэтокси-N-метил-N-метилметанамин (845.6 г, 5.752 моль). Во время прикапывания температуру реакционного раствора поддерживали равной примерно 0°C , затем оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт растворяли в 5 литрах трет-бутил-метилового эфира, в полученную смесь добавляли 1 кг силикагеля, перемешивали в течение 30 минут и фильтровали. Фильтрат промывали 500 мл трет-бутил-метилового эфира 5 раз и упаривали в вакууме, получая 678.2 г этил (Е)-2-циано-3-(диметиламино)акрилата (выход 91.25%, желтое масло). МС (ESI): масса вычислена для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 168.2, m/z найдено 169.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Получение этил 1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилата



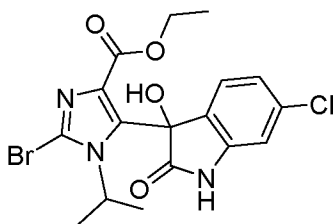
В атмосфере азота этил (Е)-2-циано-3-(диметиламино)акрилат (120.0 г, 0.714 моль), 100 мл н-бутанола и пропил-2-амин (126.4 г, 2.14 моль) помещали в 500-миллилитровую трехгорлую колбу. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение ночи и упаривали в вакууме. В полученную смесь добавляли 1000 мл этилацетата и промывали 500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия три раза. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая 119.3 г этил 1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилата (выход 91.76%, коричневое масло). МС (ESI): масса вычислена для C₉H₁₄N₂O₂ 182.2, m/z найдено 183.4 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение этил 2-бром-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилата



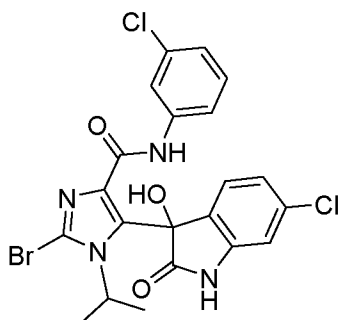
В атмосфере азота этил 1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилат (60.0 г, 0.328 моль) и 500 мл тетрагидрофурана помещали в 1000-миллилитровую трехгорлую колбу и охлаждали до 0°C, затем добавляли порциями NBS (87.0 г, 0.492 моль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи, упаривали в вакууме, добавляли 500 мл этилацетата, промывали 500 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия три раза, затем промывали один раз 45 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, упаривали в вакууме и разделяли методом колоночной хроматографии (этилацетат : петролейный эфир = от 1:10 до 1:2), получая 21.2 г этил 2-бром-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилата (выход 24.7%, желтое масло). МС (ESI): масса вычислена для C₉H₁₃BrN₂O₂ 260.0, m/z найдено 261.5 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение этил 2-бром-5-(6-хлор-3-гидрокси-2-оксоиндол-3-ил)-1-изопропил-1Н-имидазол-4-карбоксилата



В атмосфере азота этил 2-бром-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат (5.0 г, 19.15 ммоль) и 10 мл безводного ТГФ помещали в 50-миллилитровую трехгорлую колбу и охлаждали до -78°C . LDA (40 мл, 2 M) медленно добавляли по каплям, и полученную смесь выдерживали при -78°C в течение 1.5 часов. Затем медленно добавляли по каплям безводный тетрагидрофурановый раствор (100 мл) 6-хлордигидроиндол-2,3-диона (3.46 г, 19.15 ммоль). После завершения прикапывания, смесь выдерживали при -78°C для прохождения реакции в течение 2 часов, затем гасили добавлением 100 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и три раза экстрагировали 200 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали один раз 45 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, упаривали в вакууме и разделяли методом колоночной хроматографии (этилацетат : петролейный эфир = от 1:10 до 1:2), получая 1.4 г этил 2-бром-5-(6-хлор-3-гидрокси-2-оксоиндол-3-ил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (выход 17.0%, желтое твердое вещество) в виде желтого твердого вещества. МС (ESI): масса вычислена для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrClN}_3\text{O}_4$ 441.0, m/z найдено 442.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

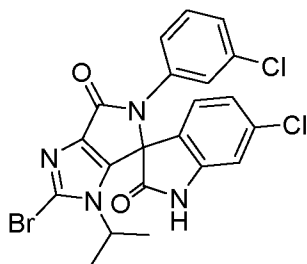
Стадия 5: Получение 2-бром-5-(6-хлор-3-гидрокси-2-оксоиндол-3-ил)-N-(3-хлорбензол)-1-изопропил-1H-имидазол-4-амида



В атмосфере азота 3-хлоранилин (503.3 мг, 2.94 ммоль) и 5 мл безводного толуола помещали в 25-миллилитровую трехгорлую колбу и охлаждали до 0°C . AlMe_3 (1.2 мл, 25% вес/вес) медленно добавляли по каплям в реакционный раствор, затем медленно

добавляли по каплям 5 мл безводного толуольного раствора этил 2-бром-5-(6-хлор-3-гидрокси-2-оксоиндол-3-ил)-1-изопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (600 мг, 1.36 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и добавляли 50 мл ледяной воды и 15 мл насыщенного водного раствора тартрата натрия-калия, два раза экстрагировали 100 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, промывали один раз 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, упаривали в вакууме и разделяли методом колоночной хроматографии, получая 401.2 мг 2-бром-5-(6-хлор-3-гидрокси-2-оксоиндол-3-ил)-N-(3-хлорбензол)-1-изопропил-1H-имидазол-4-амида (выход 56.47%, желтое твердое вещество). МС (ESI): масса вычислена для $C_{21}H_{17}BrCl_2N_4O_3$ 522.0, m/z найдено 523.4 $[M+H]^+$.

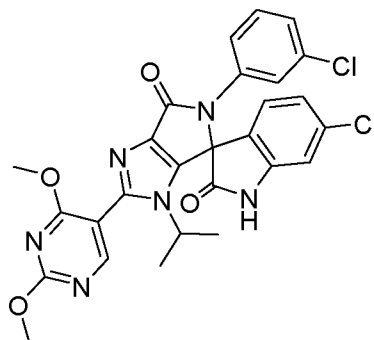
Стадия 6: Получение 2'-бром-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-3'H-спиро [дигидроиндол-3,4'пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона



2-Бром-5-(6-хлор-3-гидрокси-2-оксоиндол-3-ил)-N-(3-хлорбензол)-1-изопропил-1H-имидазол-4-амид (400.0 мг, 0.766 ммоль) и уксусную кислоту (5 мл) помещали в 25-миллилитровую трехгорлую колбу, добавляли порциями концентрированную серную кислоту (0.75 г, 7.66 ммоль), и температуру повышали до 110°C на ночь, затем температуру смеси понижали до комнатной и добавляли 20 мл ледяной воды. Значение pH довели до 7.0 насыщенным водным раствором карбоната натрия, затем два раза экстрагировали 200 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, промывали один раз 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, упаривали в вакууме и разделяли методом колоночной хроматографии (этилацетат: петролейный эфир = от 1:5 до 1:1), получая 130.2 мг 2'-бром-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-3'H-спиро [дигидроиндол-3,4'пирроло[3,4-

d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (33.67% выход, желтое твердое вещество). МС (ESI): масса вычислена для $C_{21}H_{15}BrCl_2N_4O_2$ 504.0, m/z найдено 505.3 $[M+H]^+$.

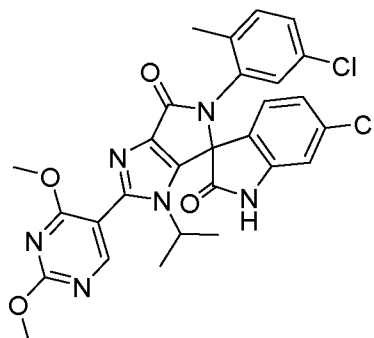
Стадия 7: Получение 6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона



В атмосфере азота 2'-бром-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4' пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион (90.0 мг, 0.178 ммоль), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (33.0 мг, 0.178 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (20.7 мг, 0.0178 ммоль), безводный Na_2CO_3 (57.0 мг, 0.535 ммоль), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (1 мл) помещали в пробирку для проведения реакции в микроволновой печи и затем температуру повышали до $100^\circ C$, проводя реакцию в условиях микроволнового облучения в течение 1 часа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, добавляли 10 мл воды, затем экстрагировали 10 мл дихлорметана три раза. Органические слои объединяли, промывали один раз 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, разделяли методом колоночной хроматографии и сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 7.8 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-1); и 8.8 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-1). МС (ESI): масса вычислена для $C_{27}H_{22}Cl_2N_6O_4$ 564.1, m/z найдено 565.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.54 (ушир.с, 1H), 8.51 (с, 1H), 7.48 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.38-7.32 (м, 2H), 7.15-7.12 (м, 2H), 7.01-6.97 (м, 1H), 6.96-6.95 (м, 1H), 4.19-4.12 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 1.12 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.64 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 2

6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

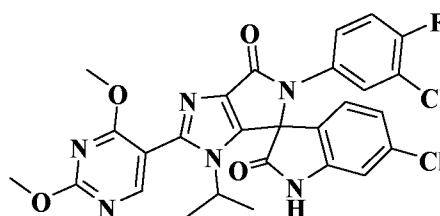


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 23.1 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-2) и 24.0 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-2).

МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{24}Cl_2N_6O_4$ 578.1, m/z найдено 579.1 $[M+H]^+$.
 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.62 (ушир.с, 1H), 8.53 (м, 1H), 7.51-7.41 (м, 4H), 6.98-6.89 (м, 2H), 4.16-4.13 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.10 (д, 3H, J = 4.8 Гц), 0.67 (д, 3H, J = 4.8 Гц).

Пример 3

6-Хлор-5'-(3-хлор-4-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

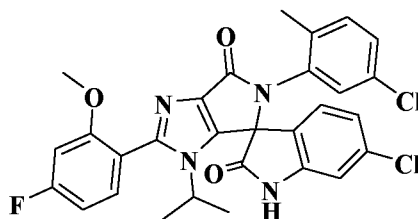


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 24.1 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-

d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-3) и 35.8 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-3). МС (ESI): масса вычислена для $C_{27}H_{21}Cl_2FN_6O_4$ 582.1, m/z найдено 583.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.55 (ушир.с, 1H), 8.51 (с, 1H), 7.51 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.43-7.39 (м, 1H), 7.27 (дд, 1H, $J^1 = 9.2$ Гц, $J^2 = 2.4$ Гц), 7.16-7.03 (м, 1H), 7.02-6.99 (м, 1H), 4.19-4.12 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 1.12 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.65 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 4

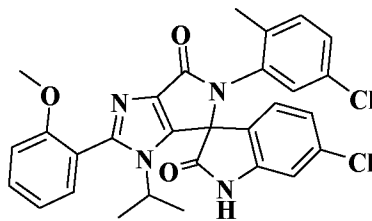
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-фтор-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 20.5 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-фтор-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-4) и 22.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-фтор-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-4). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{23}Cl_2FN_4O_3$ 564.1, m/z найдено 565.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.47 (ушир.с, 1H), 7.55-7.49 (м, 2H), 7.48-7.00 (м, 5H), 6.96-6.93 (м, 2H), 4.06-4.02 (м, 1H), 3.81 (с, 3H), 2.32 (с, 3H), 1.06 (д, 3H, $J = 5.2$ Гц), 0.63 (д, 3H, $J = 5.2$ Гц).

Пример 5

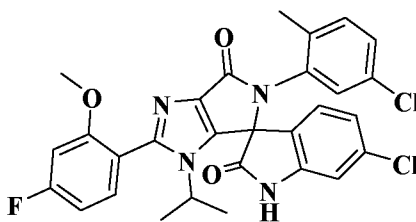
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метоксифенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 15.0 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метоксифенил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-5) и 13.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метоксифенил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-5). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{24}Cl_2N_4O_3$ 546.1, m/z найдено 547.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.52 (ушир.с, 1H), 7.57-7.42 (м, 3H), 7.33-7.08 (м, 6H), 7.06-7.00 (м, 1H), 4.08-4.04 (м, 1H), 3.79 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.14 (д, 3H, J = 5.2 Гц), 0.64(д, 3H, J = 5.2 Гц).

Пример 6

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(5-фтор-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

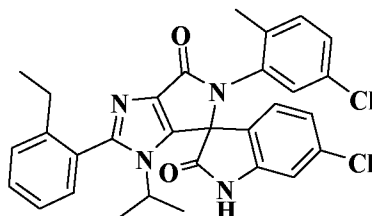


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 17.0 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(5-фтор-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-6) и 18.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(5-фтор-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-6). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{23}Cl_2FN_4O_3$ 564.1, m/z найдено 565.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.61 (ушир.с, 1H), 7.54-7.00 (м,

8H), 6.97-6.96 (м, 1H), 4.07-4.04 (м, 1H), 3.78 (с, 3H), 2.49 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.65(д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 7

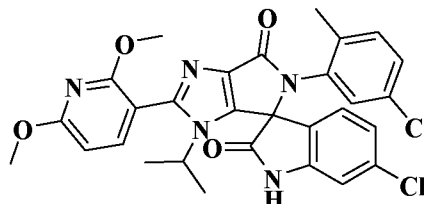
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-этилфенил)-3'-изопропилизопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 26.3 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-этилфенил)-3'-изопропилизопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-7) и 21.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-этилфенил)-3'-изопропилизопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-7). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_4O_2$ 544.1, m/z найдено 545.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.70 (ушир.с, 1H), 7.60-6.95 (м, 10H), 6.97-6.96 (м, 1H), 4.07-4.04 (м, 1H), 2.45 (с, 3H), 1.11-1.07 (м, 8H), 0.67(д, 3H, J = 4.8 Гц).

Пример 8

6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол] -2,6'(5'Н)-дион

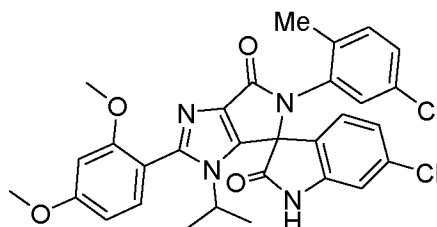


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 22.5 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-

3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-8) и 31.2 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-8). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{25}Cl_2N_5O_4$ 577.13, m/z найдено 578.2[M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.82-7.80 (м, 1Н), 7.79-7.04 (м, 6Н), 6.56 (д, 2Н, J = 8.0 Гц), 4.13-4.10 (м, 1Н), 3.94 (с, 3Н), 3.91 (с, 3Н), 2.21 (с, 3Н), 1.08 (д, 3Н, J = 6.4 Гц), 0.66 (д, 3Н, J = 6.4 Гц).

Пример 9

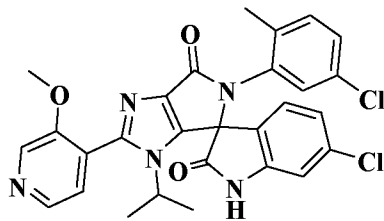
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 19.5 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-9) и 18.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-9). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_4O_4$ 576.1 m/z найдено 577.1 [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.58 (ушир.с, 1Н), 7.55-6.67 (м, 9Н), 4.08-4.04 (м, 1Н), 3.84 (с, 3Н), 3.78 (с, 3Н), 2.20 (с, 3Н), 1.06 (д, 3Н, J = 4.0 Гц), 0.62 (д, 3Н, J = 4.0 Гц).

Пример 10

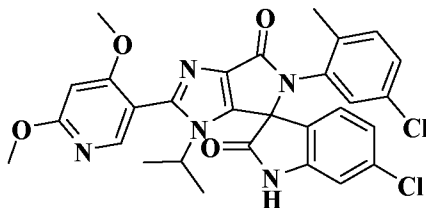
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(3-метоксипиридин-4-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 25.8 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(3-метоксипиридин-4-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-10) и 28.0 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(3-метоксипиридин-4-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-10). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{23}Cl_2N_5O_3$ 547.1, m/z найдено 548.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.79 (ушир.с, 1H), 8.61 (с, 1H), 8.40 (д, 1H, J = 4.8 Гц), 7.62-7.45 (м, 2H), 7.33-6.98 (м, 5H), 4.11-4.10 (м, 1H), 4.08 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.10 (д, 3H, J = 6.8 Гц), 0.66 (д, 3H, J = 6.8 Гц).

Пример 11

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

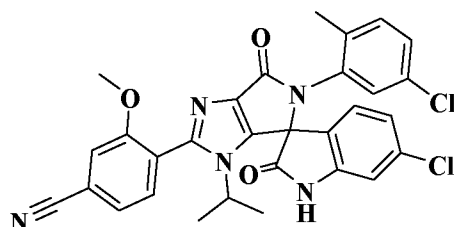


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 18.6 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-11) и 17.2 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-11). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{25}Cl_2N_5O_4$ 577.1, m/z найдено 578.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.61 (ушир.с, 1H), 8.13 (д, 1H, J = 4.8 Гц), 7.55 (д, 1H, J = 8.4 Гц), 7.43-7.22 (м,

3H), 7.16-6.96 (м, 2H), 6.59 (д, 1H, J = 1.6 Гц), 4.10-4.04 (м, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.69 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 12

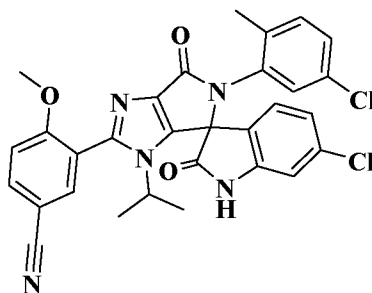
4-(6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-3-метоксибензонитрил



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 27.1 мг (S)-4-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-3-метоксибензонитрила (S-12) и 23.5 мг (R)-4-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-3-метоксибензонитрила (R-12). МС (ESI): масса вычислена для $C_{27}H_{22}Cl_2N_6O_4$ 564.1, m/z найдено 565.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.73 (с, 1H), 7.68-7.62 (м, 1H), 7.60-7.46 (м, 2H), 7.16-7.09 (м, 2H), 7.01-6.97 (м, 2H), 4.06-4.03 (м, 1H), 3.87 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.07 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.64 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 13

3-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксибензонитрил

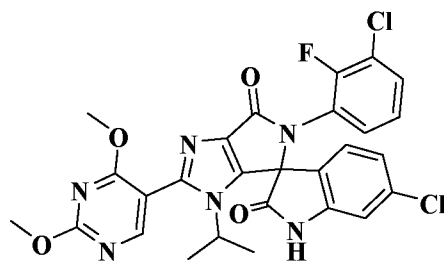


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в

Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 10.1 мг (S)-3-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксибензонитрила (S-13) и 13.7 мг (R)-3-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксибензонитрила (R-13). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{23}Cl_2N_5O_3$ 571.1, m/z найдено 572.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.06-8.04 (м, 2H), 7.97-6.97 (м, 7H), 4.05-4.02 (м, 1H), 3.89 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.65 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 14

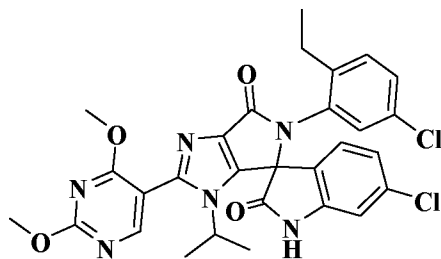
6-Хлор-5'-(3-хлор-2-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 54.9 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-2-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-14) и 50.8 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-2-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-14). МС (ESI): масса вычислена для $C_{27}H_{21}Cl_2FN_6O_4$ 582.1, m/z найдено 583.5 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.52 (ушир.с, 1H), 8.54 (с, 1H), 7.59 (т, 1H, J = 6.8 Гц), 7.34 (д, 1H, J = 7.6 Гц), 7.23-7.14 (м, 2H), 7.03-6.98 (м, 2H), 4.20-4.13 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 1.12 (д, 3H, J = 6.8 Гц), 0.66 (д, 3H, J = 6.8 Гц).

Пример 15

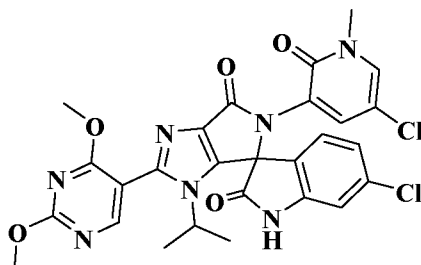
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-этилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 17.5 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-этилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-15) и 54.6 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-этилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-15). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{26}Cl_2N_6O_4$ 592.1, m/z найдено 593.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.38 (ушир.с, 1H), 8.53 (д, 1H, $J = 6.8$ Гц), 7.58-7.09 (м, 5H), 7.07-6.95 (м, 1H), 4.17-4.14 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 2.57-2.48 (м, 2H), 1.14-1.02 (м, 6H), 0.67 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц).

Пример 16

6-хлор-5'-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-2'-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

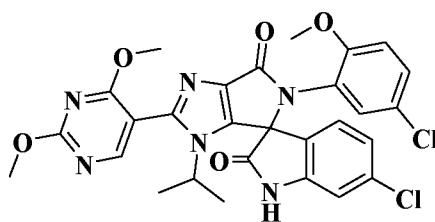


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 6.3 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-1-

метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-16) и 8.1 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-16). МС (ESI): масса вычислена для $C_{26}H_{21}Cl_2N_7O_5$ 581.1, m/z найдено 582.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.30 (ушир.с, 1H), 8.51 (с, 1H), 7.97 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц), 7.31 (д, 1H, $J = 2.4$), 7.21 (д, 1H, $J = 8.0$), 7.04 (д, 1H, $J = 8.0$), 6.99 (с, 1H), 4.13-4.08 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 1.35 (с, 3H), 1.11 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.62 (д, 3H, $J = 8.0$).

Пример 17

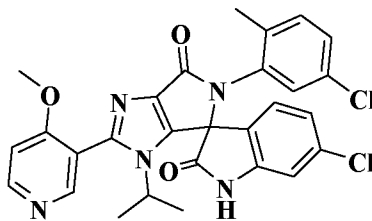
6-хлор-5'-(5-хлор-2-метоксифенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 15.1 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метоксифенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-17) и 14.6 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метоксифенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-17). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{24}Cl_2N_6O_5$ 594.1, m/z найдено 595.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.49 (с, 1H), 7.30-7.28 (м, 1H), 7.10 (с, 1H), 7.43-7.22 (м, 3H), 7.98-6.96 (м, 2H), 6.75-6.74 (м, 2H), 4.08-4.03 (м, 1H), 3.98 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 3.63 (с, 3H), 1.12 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.65 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 18

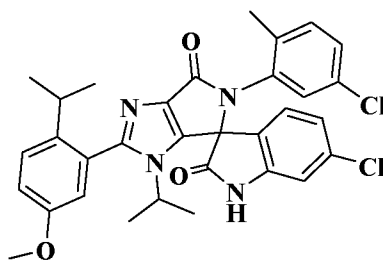
6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метоксипиримидин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 23.7 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метоксипиридин-3-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-18) и 30.9 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метоксипиридин-3-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-18). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{23}Cl_2N_5O_3$ 547.1, m/z найдено 548.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.64 (д, 1H, $J = 5.6$ Гц), 8.50 (д, 1H, $J = 6.0$ Гц), 7.56-6.94 (м, 7H), 4.07-4.04 (м, 1H), 3.89 (с, 3H), 2.20 (с, 3H), 1.09 (д, 3H, $J = 7.2$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 7.2$ Гц).

Пример 19

6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-изопропил-5-метоксифенил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

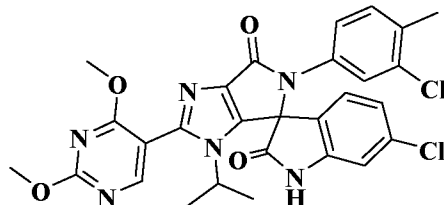


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 24.3 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-изопропил-5-метоксифенил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-19) и 24.6 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-изопропил-5-метоксифенил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-19). МС (ESI): масса вычислена для $C_{32}H_{30}Cl_2N_4O_3$ 588.2, m/z найдено 589.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6) δ , 7.59-6.89 (м, 9H), 4.06-4.03 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 2.63-2.59 (м, 1H), 2.22 (с, 3H), 1.23-1.15 (м, 6H), 0.83 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.65 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 20

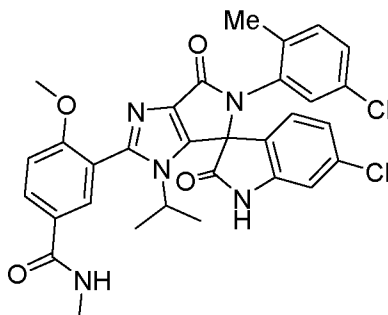
6-хлор-5'-(3-хлор-4-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 24.0 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-20) и 27.9 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-20). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{24}Cl_2N_6O_4$ 578.1, m/z найдено 579.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.51 (с, 1H), 7.96 (ушир.с, 1H), 7.94 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц), 7.47 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.30 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.15 (дд, 1H, $J^1=8.0$ Гц, $J^2=1.6$ Гц), 7.08-7.01(м, 1H), 6.87 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 4.18-4.13 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 2.26 (с, 3H), 1.11 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.65 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 21

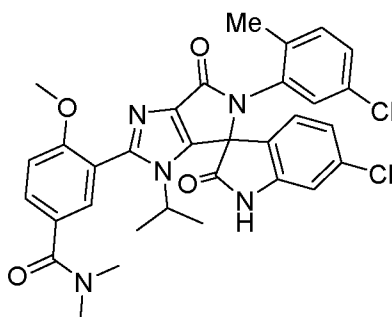
3-(6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метокси-N-метилбензамид



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 26.4 мг (S)-3-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метокси-N-метилбензамида (S-21) и 30.3 мг (R)-3-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метокси-N-метилбензамида (R-21). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O_4$, 603.1 m/z найдено 604.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.46 (д, 1H, J = 4.0 Гц), 8.08-8.06 (м, 1H), 7.96 (с, 1H), 7.55 -6.99 (м, 6H), 4.08-4.04 (м, 1H), 3.86 (с, 3H), 2.77 (д, 3H, J = 4.0 Гц), 2.23 (с, 3H), 1.07 (д, 3H, J = 6.0 Гц), 0.65 (д, 3H, J = 6.0 Гц).

Пример 22

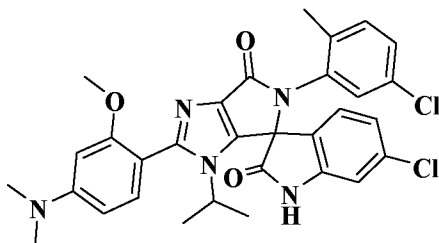
3-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метокси-N,N-диметилбензамид



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 26.9 мг (S)-3-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метокси-N,N-диметилбензамида (S-22) и 29.5 мг (R)-3-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метокси-N,N-диметилбензамида (R-22). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O_4$, 617.1 m/z найдено 618.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.66-6.97 (м, 9H), 4.09-4.06 (м, 1H), 3.85 (с, 3H), 2.98 (с, 6H), 2.22 (с, 3H), 1.08 (с, 3H), 0.65 (с, 3H).

Пример 23

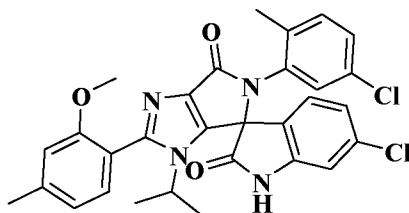
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(диметиламино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 23.2 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(диметиламино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион (S-23) и 22.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(диметиламино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-23). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{29}Cl_2N_5O_3$ 589.2, m/z найдено 590.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.50 (ушир.с, 1H), 7.51-6.38 (м, 9H), 4.12-4.09 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.00 (с, 6H), 2.22 (с, 3H), 1.06 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.62 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 24

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-метилфенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

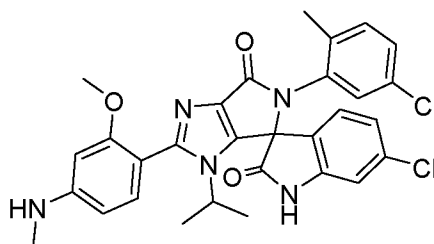


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 36.0 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-метилфенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-24), и 26.2 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-метилфенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-

пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-24). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_4O_3$ 560.1, m/z найдено 561.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.54-6.91 (м, 9H), 4.08-4.04 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 2.39 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.06 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц), 0.63 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц).

Пример 25

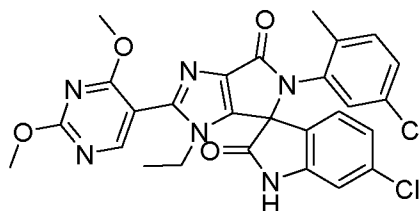
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(метиламин)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 9.0 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(метиламин)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-25), и 11.6 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(метиламин)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-25). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{27}Cl_2N_5O_3$ 575.2, m/z найдено 576.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.69 (ушир.с, 1H), 7.55-6.22 (м, 9H), 4.13-4.09 (м, 1H), 3.72 (с, 3H), 2.74 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.05 (д, 3H, $J = 5.2$ Гц), 0.60 (д, 3H, $J = 5.2$ Гц).

Пример 26

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-этил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

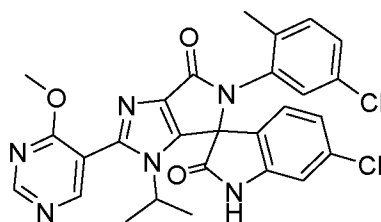


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной

препаративной хроматографии, получая 26.2 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-этил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-26) и 28.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-этил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-26). МС (ESI): масса вычислена для $C_{27}H_{22}Cl_2N_6O_4$ 564.1, m/z найдено 565.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.54 (д, 1H, $J = 6.0$ Гц), 7.64-6.95 (м, 6H), 3.99 (с, 3H), 3.95(с, 3H), 3.58-3.50 (м, 1H), 2.25 (с, 3H), 1.17 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц), 0.85 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц).

Пример 27

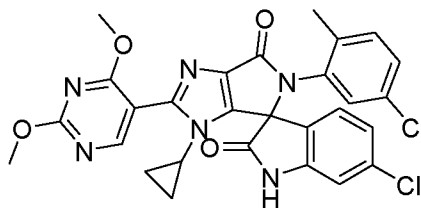
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 2.2 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-27) и 3.6 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-27). МС (ESI): масса вычислена для $C_{27}H_{22}Cl_2N_6O_3$ 548.1, m/z найдено 549.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.19 (ушир.с, 1H), 8.99 (с, 1H), 8.76 (д, 1H, $J = 7.2$ Гц), 7.57-6.98 (м, 6H), 4.19-4.12 (м, 1H), 4.00 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.11 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.68 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 28

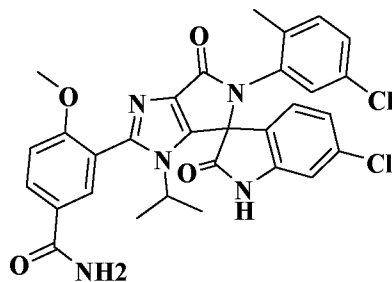
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-циклопропан-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 10.2 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-циклопропан-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-28) и 11.0 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-циклопропан-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-28). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{22}Cl_2N_6O_4$ 576.1, m/z найдено 577.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.58 (ушир.с, 1H), 8.55 (д, 1H, $J = 4.0$ Гц), 7.56-6.97 (м, 6H), 3.99 (с, 3H), 3.96 (с, 3H), 3.01-3.00 (м, 1H), 2.23 (с, 3H), 0.85-0.47 (м, 4H).

Пример 29

3-(6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксибензамид

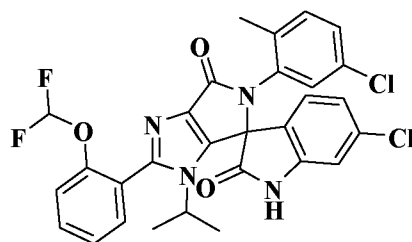


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 6.1 мг (S)-3-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксибензамида (S-29) и 6.6 мг (R)-3-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксибензамида (R-29). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{25}Cl_2N_5O_4$ 589.1, m/z найдено 590.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6) δ 8.08 (д, 1H, $J = 6.8$ Гц), 7.98 (ушир.с, 2H), 7.37-6.52 (м, 8H), 4.02-3.96 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 2.26 (с, 3H), 1.10 (д, 3H, $J = 7.2$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 7.2$ Гц).

Пример 30

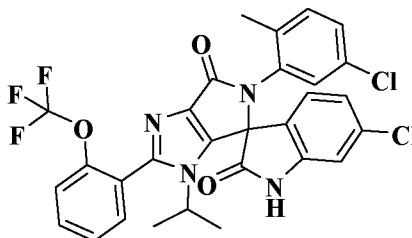
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(дифторметокси)фенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 36.0 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(дифторметокси)фенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-30) и 36.8 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(дифторметокси)фенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-30). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{22}Cl_2F_2N_4O_3$ 582.1, m/z найдено 583.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.55 (ушир.с, 1H), 7.69-6.96 (м, 10H), 4.08-4.07 (м, 1H), 2.22 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц), 0.67 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 31

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-(трифторметокси)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

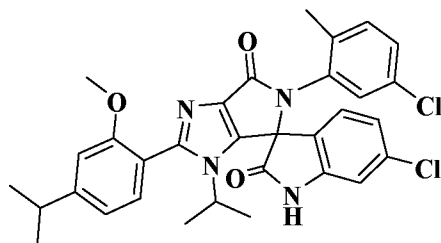


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 19.9 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-

метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-(трифторметокси)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-31) и 18.9 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-(трифторметокси)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-31). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{21}Cl_2F_3N_4O_3$ 600.1, m/z найдено 601.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.54 (ушир.с, 1H), 7.77-6.96 (м, 10H), 4.10-4.03 (м, 1H), 2.22 (с, 3H), 1.09 (д, 3H, $J = 7.2$ Гц), 0.70 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 32

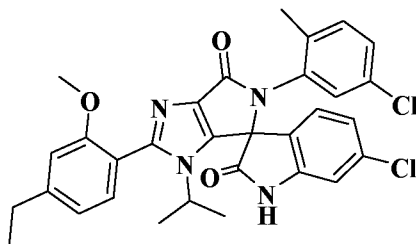
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-изопропил-2-метоксифенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 27.7 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-изопропил-2-метоксифенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-32) и 33.9 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-изопропил-2-метоксифенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-32). МС (ESI): масса вычислена для $C_{32}H_{30}Cl_2N_4O_3$ 588.2, m/z найдено 589.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.71 (ушир.с, 1H), 7.56-6.48 (м, 9H), 4.08-4.05 (м, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.01-2.94 (м, 1H), 2.22 (с, 3H), 1.27-1.23 (м, 6H), 1.07 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.63 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 33

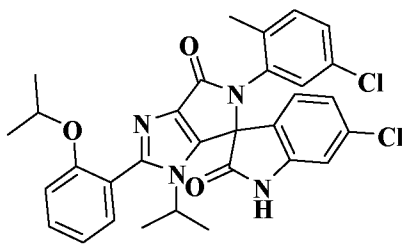
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 21.8 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-33) и 20.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-33). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{28}Cl_2N_4O_3$ 574.2, m/z найдено 575.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.70 (ушир.с, 1H), 7.55-6.50 (м, 9H), 4.08-4.04 (м, 1H), 3.78 (с, 3H), 2.72-2.50 (м, 2H), 2.22 (с, 3H), 1.27-1.06 (м, 3H), 1.06 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.63 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 34

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-изопропоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

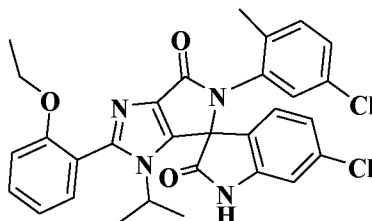


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 18.8 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-изопропоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-34) и 21.1 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-изопропоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-34). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{28}Cl_2N_4O_3$ 574.2, m/z найдено 575.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.67

(ушир.с, 1H), 7.54-6.95 (м, 10H), 4.65-4.62 (м, 1H), 4.12-4.08 (м, 1H), 2.22 (с, 3H), 1.18 (м, 6H), 1.07 (д, 3H, J = 7.2 Гц), 0.65 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 35

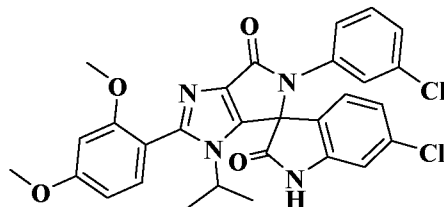
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-этоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 15.9 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-этоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-35) и 23.0 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-этоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-35). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_4O_3$ 560.1, m/z найдено 561.5 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.68 (ушир.с, 1H), 7.55-6.95 (м, 10H), 4.09-4.08 (м, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.24 (т, 3H, J = 6.0 Гц), 1.07 (д, 3H, J = 6.8 Гц), 0.65 (д, 3H, J = 6.8 Гц).

Пример 36

6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

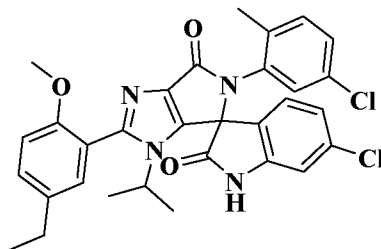


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 29.1 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-

2,6'(5'Н)-диона (S-36) и 36.6 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2,4- диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-36). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{24}Cl_2N_4O_4$ 562.1, m/z найдено 563.1[M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.47-7.45 (м, 1Н), 7.38-7.36 (м, 3Н), 7.13-7.12 (м, 2Н), 7.02 (с, 1Н), 6.97 (д, 1Н, J = 7.2 Гц), 6.72-6.67 (м, 2Н), 4.11-4.00 (м, 1Н), 3.84 (с, 3Н), 3.77 (с, 3Н), 1.10 (д, 3Н, J = 5.2 Гц), 0.60 (д, 3Н, J = 5.2 Гц).

Пример 37

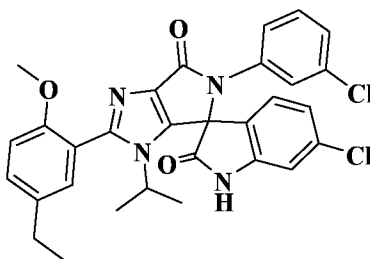
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(5-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 21.5 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(5-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-37) и 32.4 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(5-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-37). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{28}Cl_2N_4O_3$ 574.1, m/z найдено 575.2 [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.70-6.98 (м, 9Н), 4.08-4.05 (м, 1Н), 3.76 (с, 3Н), 2.64-2.60 (м, 2Н), 2.22 (с, 3Н), 1.23-1.17 (м, 3Н), 1.07 (д, 3Н, J = 5.2 Гц), 0.63 (д, 3Н, J = 5.2 Гц).

Пример 38

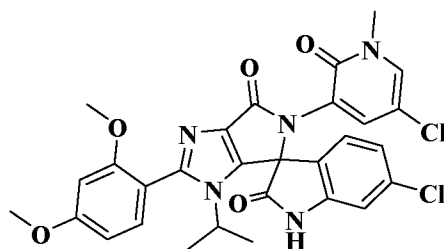
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(5-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 18.1 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(5-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-38) и 23.1 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(5-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-38). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_4O_3$ 560.1, m/z найдено 561.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.52 (ушир.с, 1H), 7.48 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 7.39-7.32 (м, 3H), 7.15-7.10 (м, 3H), 7.01 (с, 1H), 6.98-6.96 (д, 1H, J = 7.2 Гц), 4.10-4.04 (м, 1H), 3.75 (с, 3H), 2.64 (кв, 2H, J = 7.2 Гц), 1.24 (т, 3H, J = 7.2 Гц), 1.10 (д, 3H, J = 5.2 Гц), 0.61 (д, 3H, J = 5.2 Гц).

Пример 39

6-Хлор-5'-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

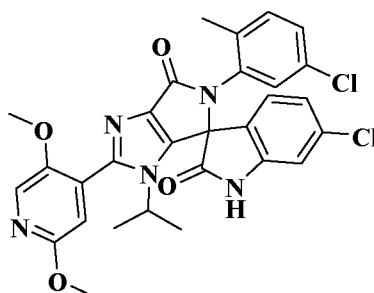


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 8.0 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-39) и 12.7 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро

[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дио́на (R-39). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{24}Cl_2N_4O_4$ 593.1, m/z найдено 594.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.44 (ушир.с, 1H), 7.96 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц), 7.33-7.31 (м, 2H), 7.22 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.04 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 6.98 (с, 1H), 6.70-6.66 (м, 2H), 4.07-4.01 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 2.98 (м, 1H), 1.08 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.58 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 40

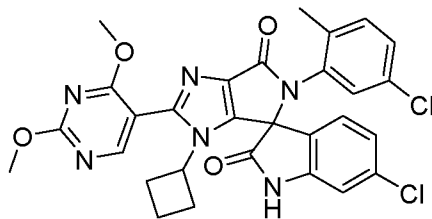
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,5-диметоксипиридин-4-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дио́н



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 20.2 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,5-диметоксипиридин-4-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дио́на (S-40) и 28.2 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,5-диметоксипиридин-4-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дио́на (R-40). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{25}Cl_2N_5O_4$ 577.1, m/z найдено 578.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.62 (ушир.с, 1H), 8.10 (с, 1H), 7.56-6.95 (м, 7H), 4.11-4.10 (м, 1H), 3.86 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.10 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 41

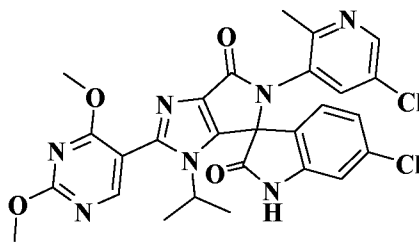
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-циклобутил-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дио́н



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 23.5 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-циклобутил-2'-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-41) и 23.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-циклобутил-2'-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-41). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{24}Cl_2N_6O_4$ 590.1, m/z найдено 591.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11.38 (ушир.с, 1H), 8.49 (д, 1H, $J = 5.4$ Гц), 7.56-7.47 (м, 1H), 7.45-6.45 (м, 5H), 4.47-4.43 (м, 1H), 3.98-3.94 (м, 6H), 2.21 (с, 3H), 2.01-1.71 (м, 3H), 1.61-1.31 (м, 2H), 1.30-1.29 (м, 1H).

Пример 42

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

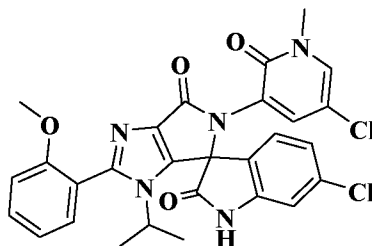


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 8.3 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-42) и 8.9 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксиимидазол-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-42). МС (ESI): масса вычислена для $C_{27}H_{23}Cl_2N_7O_4$ 579.1, m/z найдено 580.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6) δ 8.53-8.46 (м, 2H), 7.61-6.96 (м, 4H), 4.17-4.13 (м, 1H), 3.98 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 2.40 (с, 1H), 0.84 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 43

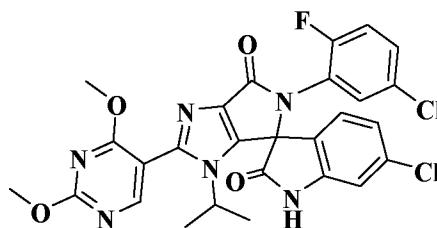
6-Хлор-5'-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(2-метоксифенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 26.2 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(2-метоксифенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-43) и 28.2 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(2-метоксифенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-43). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{23}Cl_2N_5O_4$ 563.1, m/z найдено 564.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.95 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц), 7.56 (т, 1H, $J = 7.2$ Гц), 7.41 (д, 1H, $J = 7.2$ Гц), 7.31 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц), 7.23-7.08 (м, 3H), 6.93 (с, 1H), 4.04-4.01 (м, 1H), 3.98 (с, 3H), 1.10 (д, 3H, $J = 5.4$ Гц), 0.60 (д, 3H, $J = 5.4$ Гц).

Пример 44

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

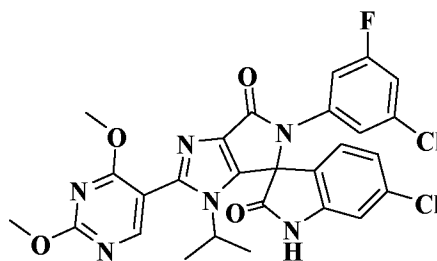


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в

Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 15.4 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-44) и 19.7 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-44). МС (ESI): масса вычислена для $C_{27}H_{21}Cl_2FN_6O_4$ 582.1, m/z найдено 583.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.53 (с, 1H), 7.48-7.47 (м, 1H), 7.46-7.36 (м, 2H), 7.21-7.11 (м, 1H), 7.10-7.06 (м, 1H), 7.05-7.01 (м, 1H), 4.20-4.15 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 1.17 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 45

6-Хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

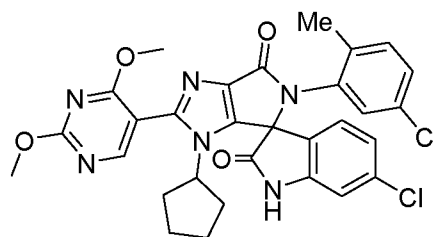


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 28.1 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-45) и 29.8 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-45). МС (ESI): масса вычислена для $C_{27}H_{21}Cl_2FN_6O_4$ 582.1, m/z найдено 583.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.51 (с, 1H), 7.49-7.39 (м, 2H), 7.38-7.14 (м, 2H), 7.07-6.85 (м, 2H), 4.19-4.14 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 1.12 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.64 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 46

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-циклопропил-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-

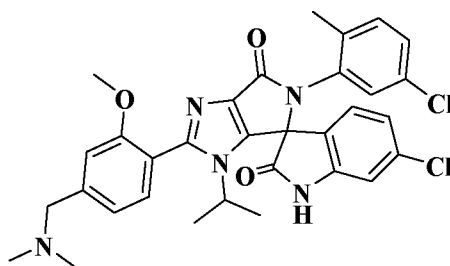
ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 5.0 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-циклопропил-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-46) и 10.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-циклопропил-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-46). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_6O_4$, 604.1 m/z найдено 605.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.51 (д, 1H, J = 6.8 Гц), 7.50-6.48 (м, 7H), 4.32-4.27 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.92-1.91 (м, 1H), 1.69-1.67 (м, 1H), 1.37-1.23 (м, 4H), 0.91-0.80 (м, 2H).

Пример 47

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-((диметиламино)метил)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

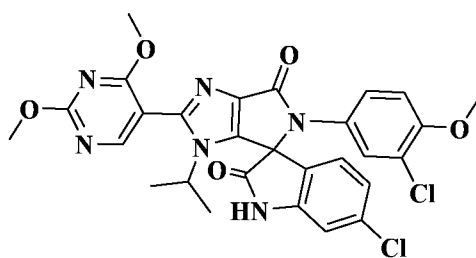


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 9.7 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-((диметиламино)метил)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-47) и 9.4 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-((диметиламино)метил)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро

[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-47). МС (ESI): масса вычислена для $C_{32}H_{31}Cl_2N_5O_3$ 603.2, m/z найдено 604.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.42-6.73 (м, 9H), 4.07-3.98 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 2.14 (с, 6H), 2.08 (с, 2H), 1.08 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.63 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 48

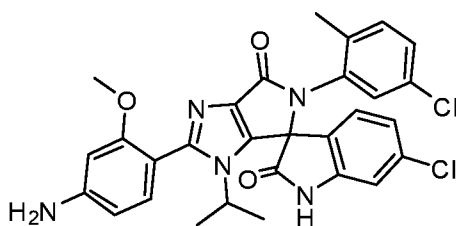
6-Хлор-5'-(3-хлор-4-метоксифенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 32.4 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-метоксифенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-48) и 34.4 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-метоксифенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-48). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{24}Cl_2N_6O_5$ 594.1, m/z найдено 595.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.57 (ушир.с, 1H), 8.51 (с, 1H), 7.48 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.14-7.07 (м, 3H), 6.97-6.92 (м, 2H), 4.16-4.11 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 3.81(с, 3H), 1.11 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.65 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 49

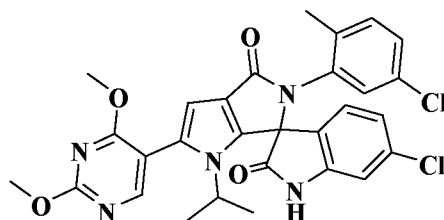
2'-(4-Амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



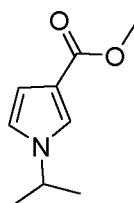
Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 5.4 мг (S)-2'-(4-амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-49) и 17.1 мг (R)-2'-(4-амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-49). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{25}Cl_2N_5O_3$, 561.1, m/z найдено 562.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.44-7.15 (м, 4H), 7.02-6.85 (м, 3H), 6.30 (с, 1H), 6.25 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 5.55 (ушир.с, 2H), 4.24-4.06 (м, 1H), 3.67 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.06 (д, 1H, J = 6.4 Гц), 0.61 (д, 1H, J = 6.4 Гц).

Пример 50

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1'-изопропил-1'Н-спиро[дигидроиндол-3,6'-пирроло[3,4-b]пиррол]-2,4'(5'Н)-дион



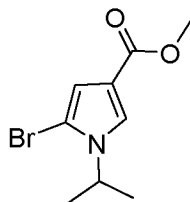
Стадия 1: Получение метил 1-изопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилата



В атмосфере азота метил 1Н-пиррол-3-карбоксилат (25 г, 0.1998 моль) и 30 мл безводного тетрагидрофурана помещали в 500-миллилитровую трехгорлую колбу и охлаждали до 0°C, добавляли порциями NaH (7.19 г, 0.2997 моль), и полученную смесь выдерживали при 0°C в течение 30 минут, медленно по каплям добавляли 2-бромпропан (49.2 г, 0.3996 моль), затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли для прохождения реакции на ночь. Температуру понижали до 0°C и добавляли по каплям 20 мл воды, полученную смесь упаривали при пониженном давлении, добавляли 500 мл этилацетата и промывали 500 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия три

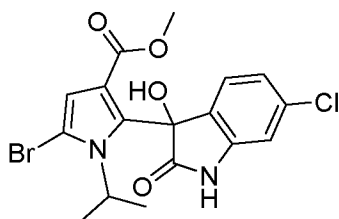
раза. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, упаривали в вакууме и разделяли методом колоночной хроматографии (этилацетат : петролейный эфир = от 20% до 25%), получая 21.1 г метил 1-изопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (выход 63.2%, желтое масло). МС (ESI): масса вычислена для $C_9H_{13}NO_2$ 167.1, m/z найдено 168.2[M+H]⁺.

Стадия 2 Получение метил 5-бром-1-изопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилата



В атмосфере азота метил 1-изопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилат (5.0 г, 0.02994 моль) и 30 мл безводного тетрагидрофуран помещали в 100-миллилитровую трехгорлую колбу и охлаждали до 0°C, порциями добавляли NBS (5.06 г, 0.0284 моль), полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи для протекания реакции, упаривали в вакууме, добавляли 50 мл этилацетата, промывали 50 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия три раза, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и разделяли методом колоночной хроматографии (этилацетат : петролейный эфир = от 5% до 25%), получая 5.8 г метил 5-бром-1-изопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (93% выход, желтое масло). МС (ESI): масса вычислена для $C_9H_{12}BrNO_2$ 245.0, m/z найдено 246.1[M+H]⁺.

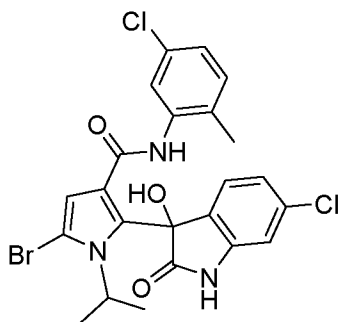
Стадия 3: Получение метил 5-бром-2-(6-хлор-3-гидрокси-2-оксоиндол-3-ил)-1-изопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилата



В атмосфере азота метил 5-бром-1-изопропил-1Н-пиррол-3-карбоксилат (4.8 г, 0.0196 моль) и 20 мл безводного тетрагидрофуран помещали в 100-миллилитровую трехгорлую колбу и охлаждали до -78°C. LDA (39.2 мл, 2М раствор) медленно добавляли по каплям, и полученную смесь выдерживали при -50°C для прохождения реакции в

течение 1.5 часов после окончания прикапывания. Затем 6-хлориндолин-2,3-дион (3.546 г, 19.6 ммоль) растворяли в 10 мл безводного тетрагидрофуран и медленно добавляли по каплям в реакционную колбу, полученную смесь выдерживали при -50°C для прохождения реакции в течение 1 часа. В реакционную колбу добавляли по каплям 10 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, полученную смесь упаривали в вакууме, добавляли 100 мл этилацетата и промывали один раз 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, упаривали и разделяли методом колоночной хроматографии (этилацетат : петролейный эфир = от 1:10 до 1:2), получая 1.2 г метил 5-бром-2-(6-хлор-3-гидрокси-2-оксоиндол-3-ил)-1-изопропил-1H-пиррол-3-карбоксилата (выход 20%, желтое твердое вещество). МС (ESI): масса вычислена для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrClN}_2\text{O}_4$ 426.0, m/z найдено 409.0 $[\text{M}+\text{H}-18]^+$.

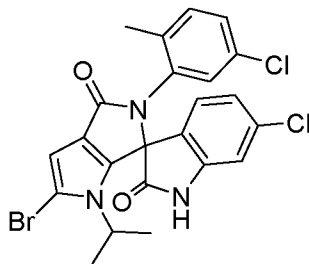
Стадия 4: Получение 5-бром-N-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(6-хлор-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-1-изопропил-1H-пиррол-3-амида



В атмосфере азота 5-хлор-2-метиланилин (450 мг, 3.169 ммоль) и безводный толуол (5 мл) помещали в 50-миллилитровую реакционную колбу, температуру понижали до 0°C , и медленно добавляли AlMe_3 (1.826 г, 25% вес/вес). Затем метил 5-бром-2-(6-хлор-3-гидрокси-2-оксоиндол-3-ил)-1-изопропил-1H-пиррол-3-карбоксилат (675 мг, 1.585 ммоль) растворяли в 5 мл толуола и медленно добавляли по каплям в реакционную колбу. Полученную смесь нагревали до 90°C для прохождения реакции в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли 20 мл ледяной воды и 15 мл насыщенного водного раствора тартрата натрия-калия, экстрагировали 50 мл дихлорметана два раза. Органические фазы объединяли, промывали один раз 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия,

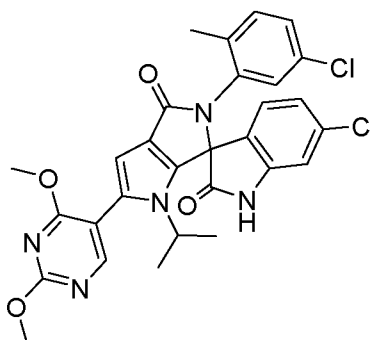
фильтровали, упаривали и разделяли на препаративной ТСХ-пластинке, получая 795 мг 5-бром-N-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(6-хлор-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-1-изопропил-1H-пиррол-3-амида (94% выход, желтое твердое вещество). МС (ESI): масса вычислена для $C_{23}H_{20}BrCl_2N_3O_3$ 535.0, m/z найдено 518.0 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Получение 2'-бром-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-1'-изопропил-1'H-спиро[дигидроиндол-3,6'-пирроло[3,4-b]пиррол]-2,4'(5'H)-диона



5-Бром-N-(5-хлор-2-метилфенил)-2-(6-хлор-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-1-изопропил-1H-пиррол-3-амид (1155 мг, 2.155 ммоль), H_2SO_4 (2.112 г, 21.55 ммоль) и уксусную кислоту (10 мл) помещали в 50-миллилитровую реакционную колбу, и повышали температуру до $110^\circ C$ для прохождения реакции в течение ночи, затем температуру оставляли опускаться до комнатной и добавляли 20 мл ледяной воды. Значение pH доводили примерно до 7 насыщенным водным раствором карбоната натрия, и полученную смесь экстрагировали 50 мл дихлорметана два раза. Органические слои объединяли, промывали один раз 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, упаривали и разделяли методом колоночной хроматографии (этилацетат : петролейный эфир = 25%), получая 150 мг 2'-бром-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-1'-изопропил-1'H-спиро[дигидроиндол-3,6'-пирроло[3,4-b]пиррол]-2,4'(5'H)-диона (13.5% выход, желтое твердое вещество). МС (ESI): масса вычислена для $C_{23}H_{18}BrCl_2N_3O_2$ 517.0, m/z найдено 518.0 $[M+H]^+$.

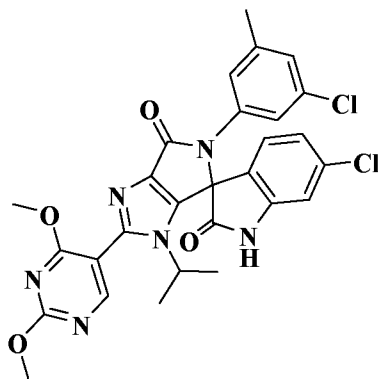
Стадия 6: Получение 6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1'-изопропил-1'H-спиро[дигидроиндол-3,6'-пирроло[3,4-b]пиррол]-2,4'(5'H)-диона



В атмосфере азота 2'-бром-6-хлор-5'--(5-хлор-2-метилфенил)-1'-изопропил-1'Н-спиро[дигидроиндол-3,6'-пирроло[3,4-б]пиррол]-2,4'(5'Н)-дион (100 мг, 0.1934 ммоль), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (36 мг, 0.1934 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (45 мг, 0.0387 ммоль), Na₂CO₃ (62 мг, 0.5802 ммоль), диоксан (4 мл) и H₂O (1 мл) помещали в пробирку для проведения реакции в микроволновой печи и повышали температуру до 100°C, проводя реакцию в условиях микроволнового облучения в течение 1 часа. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, добавляли 10 мл воды и экстрагировали 10 мл дихлорметана три раза. Органические слои объединяли, промывали один раз 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, упаривали и разделяли на препаративной ТСХ-пластинке, и затем проводили очистку методом препаративной сверхкритической высокоэффективной жидкостной хроматографии, получая 6.2 мг (S)-6-хлор-5'--(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1'-изопропил-1'Н-спиро[дигидроиндол-3,6'-пирроло[3,4-б]пиррол]-2,4'(5'Н)-диона (S-50) и 7.8 мг (R)-6-хлор-5'--(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1'-изопропил-1'Н-спиро[дигидроиндол-3,6'-пирроло[3,4-б]пиррол]-2,4'(5'Н)-диона (R-50). МС (ESI): масса вычислена для C₂₉H₂₅Cl₂N₅O₄ 577.1, m/z найдено 578.1 [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.51 (д, 1Н, J = 8.0 Гц), 7.62-6.55 (м, 8Н), 4.07 (с, 3Н), 3.94 (с, 3Н), 3.62-3.48 (м, 1Н), 2.25 (с, 3Н), 1.29 (д, 3Н, J = 6.4 Гц), 1.09 (д, 3Н, J = 6.4 Гц).

Пример 51

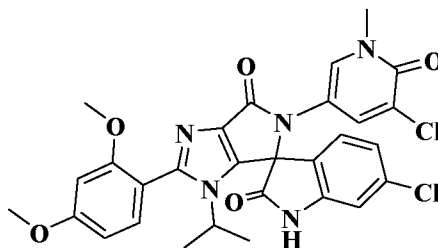
6-Хлор-5'--(3-хлор-5-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 18.9 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-51) и 18.4 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-51). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{24}Cl_2N_6O_4$, 579.4, m/z найдено 580.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.60 (ушир.с, 1H), 8.51 (с, 1H), 7.46 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.18-7.13 (м, 2H), 7.02 (с, 1H), 6.89 (с, 1H), 6.80 (с, 1H), 4.18-4.11 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 2.20 (с, 3H), 1.12 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.64 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 52

6-Хлор-5'-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

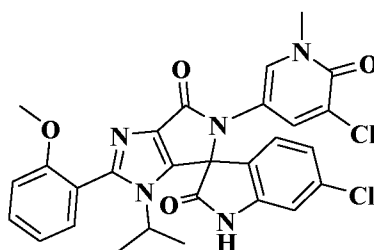


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 17.2 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-52) и 14.7 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-

изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-52).
 МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{25}Cl_2N_5O_5$ 593.1, m/z найдено 594.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР
 (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.51 (с, 1H), 7.55-7.51(м, 2H), 7.49-7.27 (м, 2H), 7.18-7.14 (м, 1H),
 7.02 (с, 1H), 6.71-6.66 (м, 2H), 4.07-4.02 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 3.32 (с, 3H), 1.07
 (д, 3H, J = 6.8 Гц), 0.62 (д, 3H, J = 6.8 Гц).

Пример 53

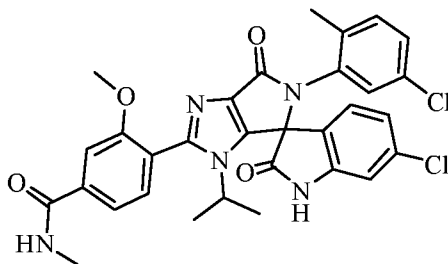
6-Хлор-5'-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(2-
 метоксифенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в
 Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной
 препаративной хроматографии, получая 18.3 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-1-
 метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(2-метоксифенил)-3'Н-спиро
 [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-53) и 18.2 мг (R)-6-хлор-
 5'-(5-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(2-метоксифенил)-
 3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-53). МС (ESI):
 масса вычислена для $C_{28}H_{23}Cl_2N_5O_4$ 564.1, m/z найдено 565.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц,
 ДМСО- d_6) δ 11.49 (ушир.с, 1H), 7.57-7.52 (м, 3H), 7.52-7.48 (м, 2H), 7.21-7.19 (м, 2H),
 7.16-7.12 (м, 1H), 7.10-7.02 (м, 1H), 4.07-4.02 (м, 1H), 3.78(с, 3H), 3.49 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, J
 = 6.8 Гц), 0.62(д, 3H, J = 6.8 Гц).

Пример 54

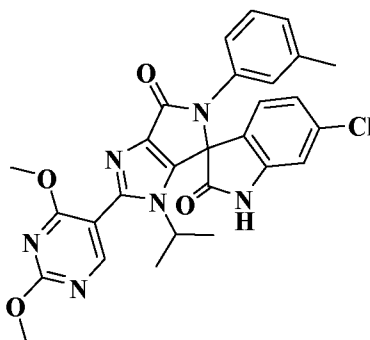
4-(6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-
 спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-3-метокси-N-метилбензамид



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 7.5 мг (S)-4-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-3-метокси-N-метилбензамида (S-54) и 8.8 мг (R)-4-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-3-метокси-N-метилбензамида (R-54). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O_4$, 603.1 m/z найдено 604.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.59 (д, 1H, J = 4.4 Гц), 7.59-6.94 (м, 9H), 4.08-4.04 (м, 1H), 3.85 (с, 3H), 2.83 (д, 3H, J = 4.4 Гц), 2.23 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, J = 5.2 Гц). 0.64 (д, 3H, J = 5.2 Гц).

Пример 55

6-Хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-5'-(*m*-толил)-3'H-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

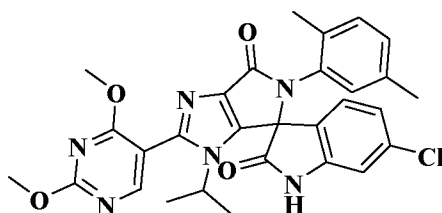


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 52.7 мг (S)-6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-5'-(*m*-толил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-55) и 58.7 мг (R)-6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-5'-(*m*-толил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-

пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-55). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{25}ClN_6O_4$ 544.2, m/z найдено 545.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.51 (с, 1H), 7.42 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.20-6.99 (м, 3H), 6.96 (с, 1H), 6.84 (с, 1H), 6.97 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 4.18-4.11 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 2.20 (с, 3H), 1.10 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.65 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 56

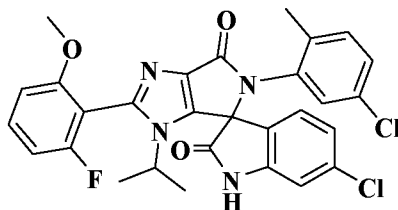
6-Хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5'-(2,5-диметилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 42.4 мг (S)-6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5'-(2,5-диметилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-56) и 48.7 мг (R)-6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-5'-(2,5-диметилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-56). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{27}ClN_6O_4$ 558.1, m/z найдено 559.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.54 (ушир.с, 1H), 8.54 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц), 7.62-7.37 (м, 1H), 7.25-7.23 (м, 1H), 7.06-6.93 (м, 4H), 4.16-4.13 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.96 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 2.03 (с, 3H), 1.09 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.64 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 57

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-фтор-6-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

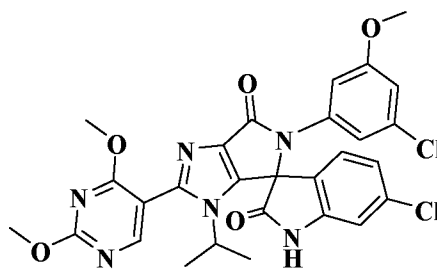


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в

Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 19.9 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-фтор-6-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-57) и 17.9 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-фтор-6-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-57). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{23}Cl_2FN_4O_3$ 564.1, m/z найдено 565.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.12 (ушир.с, 1H), 7.62-6.97 (м, 9H), 4.01-3.98 (м, 1H), 3.82 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 1.07-1.02 (м, 3H), 0.70-0.63 (м, 3H).

Пример 58

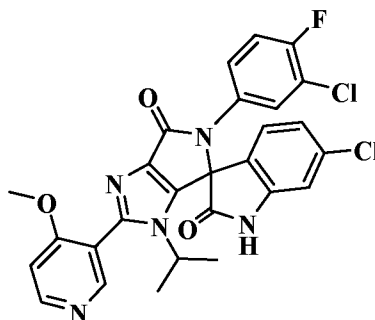
6-Хлор-5'-(3-хлор-5-метоксифенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 26.3 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-метоксифенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-58) и 29.9 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-метоксифенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-58). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{24}Cl_2N_6O_5$ 594.1, m/z найдено 595.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.65 (ушир.с, 1H), 8.51 (с, 1H), 7.47 (д, 1H, $J = 8.4$ Гц), 7.16 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.05 (д, 1H, $J = 1.6$ Гц), 6.95 (с, 1H), 6.72 (с, 1H), 6.52 (с, 1H), 4.16-4.13 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 3.67 (с, 3H), 1.12 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.64 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 59

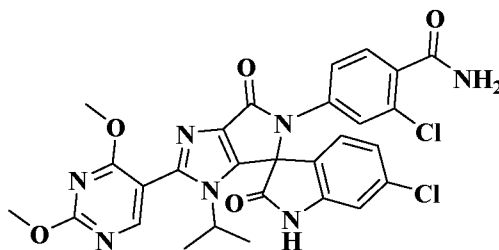
6-Хлор-5'-(3-хлор-4-фторфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метоксипиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 17.9 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-фторфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метоксипиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-59) и 22.5 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-фторфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метоксипиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-59). МС (ESI): масса вычислена для $C_{27}H_{20}Cl_2FN_5O_3$, 551.1, m/z найдено 552.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.64 (д, 1H, $J = 6.4$ Гц), 8.48 (ушир.с, 1H), 7.54 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.44-7.42 (м, 1H), 7.40-7.14 (м, 4H), 7.08-6.97 (м, 2H), 4.09-4.03 (м, 1H), 3.88 (с, 3H), 1.11 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.64 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 60

2-Хлор-4-(6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензамид

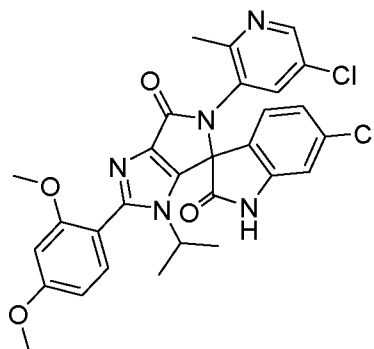


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 14.0 мг (S)-2-хлор-4-(6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензамида (S-60) и 16.3 мг (R)-2-хлор-

4-(6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензамида (R-60). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{23}Cl_2N_7O_5$ 607.1, m/z найдено 608.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.69 (ушир.с, 1H), 8.51 (с, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.50 (д, 1H, J = 7.2 Гц), 7.40 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 7.16-7.14 (м, 2H), 7.06-6.99 (м, 2H), 4.17-4.14 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 1.13 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.63 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 61

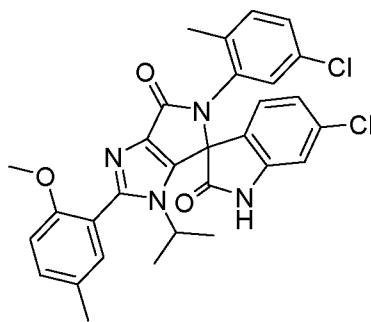
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 29.9 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-61) и 26.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-61). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{25}Cl_2N_5O_4$ 577.1, m/z найдено 578.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.49 (с, 1H), 8.50 (д, 1H, J = 8.4 Гц), 7.62 (д, 1H, J = 8.4 Гц), 7.54 (д, 1H, J = 9.2 Гц), 7.36-7.33 (м, 1H), 7.27 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 7.04-7.00 (м, 1H), 6.73-6.79 (м, 2H), 4.10 (т, 1H, J = 6.8 Гц), 3.84 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 2.42-2.27 (м, 3H), 1.07 (д, 3H, J = 4.8 Гц), 0.638 (д, 3H, J = 4.8 Гц).

Пример 62

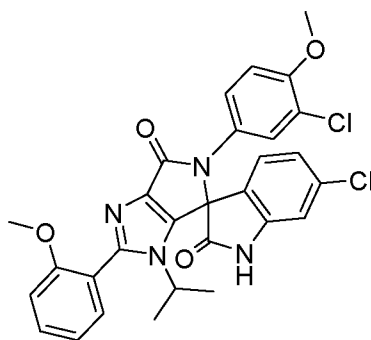
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-5-метилфенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 40.0 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-5-метилфенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-62) и 44.0 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-5-метилфенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-62). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_4O_3$, 560.1, m/z найдено 561.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.72 (ушир.с, 1H), 7.55-6.97 (м, 10H), 4.09-4.05 (м, 1H), 3.75 (с, 3H), 2.30 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.07 (д, 3H, J = 5.6 Гц), 0.63 (д, 3H, J = 5.6 Гц).

Пример 63

6-Хлор-5'-(3-хлор-4-метоксифенил)-3'-изопропил-2'-(2-метоксифенил)-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

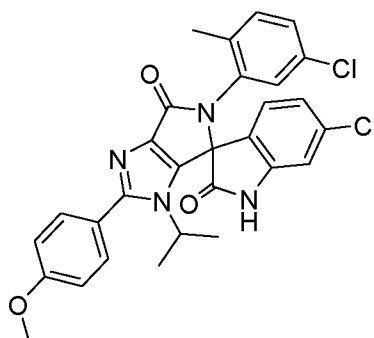


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 22.9 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-метоксифенил)-3'-изопропил-2'-(2-метоксифенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-63) и 22.9 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-метоксифенил)-3'-изопропил-2'-

(2-метоксифенил)-3'-Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-63). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{24}Cl_2N_4O_4$, 563.4 m/z найдено 564.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.57-6.91 (м, 10H), 4.08-4.00 (м, 1H), 3.81 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 1.08 (м, 3H), 0.75-0.70 (м, 3H).

Пример 64

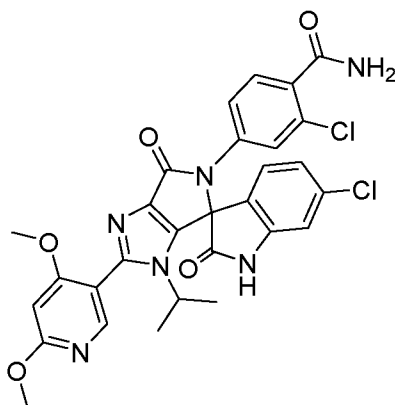
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метоксифенил)-3'-Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 73.9 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метоксифенил)-3'-Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-64) и 79.7 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метоксифенил)-3'-Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-64). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{24}Cl_2N_4O_3$ 546.1, m/z найдено 547.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.73 (ушир.с, 1H), 7.58-6.45 (м, 10H), 4.46-4.43 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.11-1.09 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.75 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 65

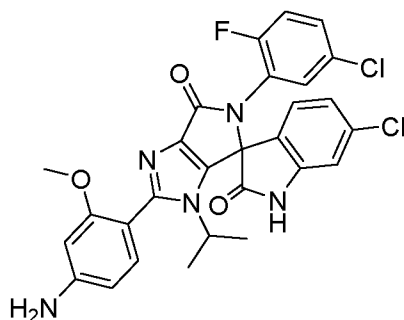
2-Хлор-4-(6-хлор-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензамид



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 7.3 мг (S)-2-хлор-4-(6-хлор-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'H-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензамида (S-65) и 10.3 мг (R)-2-хлор-4-(6-хлор-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'H-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензамида (R-65). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{24}Cl_2N_6O_5$ 606.1, m/z найдено 607.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.63 (ушир.с, 1H), 8.11 (с, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.51 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 7.41 (д, 1H, J = 8.4 Гц), 7.16-7.14 (м, 2H), 7.04-7.01 (м, 1H), 7.01-6.99 (м, 1H), 6.59 (с, 1H), 4.07-4.03 (м, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 1.11 (д, 3H, J = 6.0 Гц), 0.61 (д, 3H, J = 6.0 Гц).

Пример 66

2'-(4-Амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-3'-изопропил-3'H-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

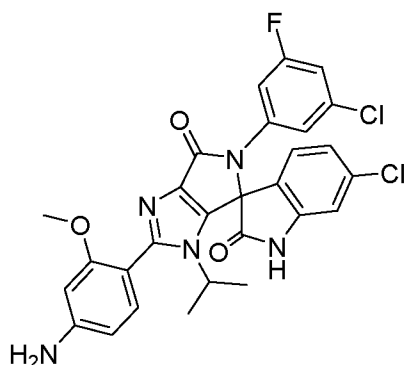


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной

препаративной хроматографии, получая 12.7 мг (S)-2'--(4-амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-66) и 10.1 мг (R)-2'--(4-амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-66). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{22}Cl_2FN_5O_3$ 565.1, m/z найдено 566.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.70-7.00 (м, 7H), 6.31 (с, 1H), 6.23 (д, 1H, J = 9.2 Гц), 5.59 (ушир.с, 2H), 4.12-4.07 (м, 1H), 3.67 (с, 3H), 1.07 (д, 3H, J = 5.6 Гц), 0.60 (д, 3H, J = 5.6 Гц).

Пример 67

2'--(4-Амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

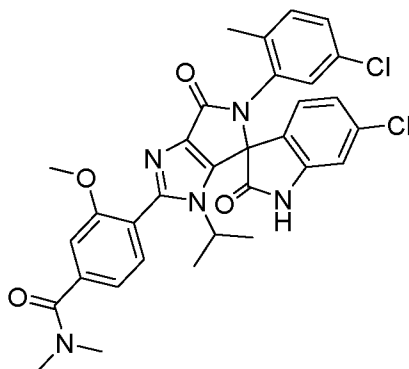


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 21.3 мг (S)-2'--(4-амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-67) и 18.8 мг (R)-2'--(4-амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-67). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{22}Cl_2FN_5O_3$ 565.1, m/z найдено 566.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.35-7.28 (м, 2H), 7.02-6.92 (м, 5H), 6.29 (с, 1H), 6.24 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 5.57 (ушир.с, 2H), 4.10-4.04 (м, 1H), 3.65 (с, 3H), 1.09 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.57 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 68

4-(6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'H-с

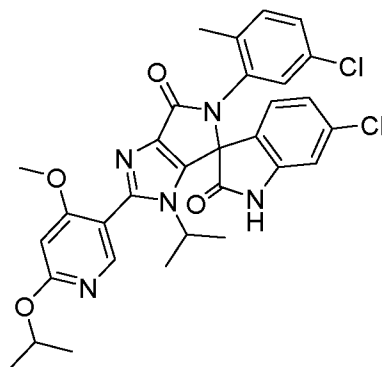
пиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил) -3-метокси-N,N-диметилбензамид



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 13.4 мг (S)-4-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-3-метокси-N,N-диметилбензамида (S-68) и 17.1 мг (R)-4-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-3-метокси-N,N-диметилбензамида (R-68). МС (ESI): масса вычислена для $C_{32}H_{29}Cl_2N_5O_4$, 617.2 m/z найдено 618.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.73 (ушир.с, 1H), 7.58-6.97 (м, 9H), 4.10-4.07 (м, 1H), 3.82 (с, 3H), 3.01 (с, 3H), 2.96 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.65 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 69

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-изопропокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

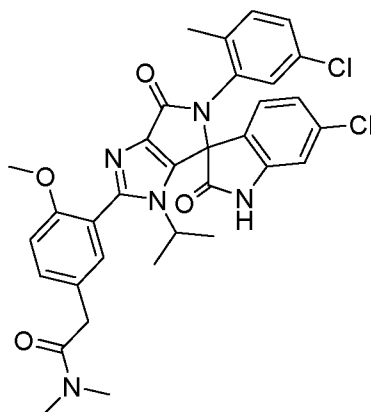


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной

препаративной хроматографии, получая 9.6 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-изопропокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-69) и 28.9 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-изопропокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-69). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{29}Cl_2N_5O_4$, 605.2 m/z найдено 606.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.54 (ушир.с, 1H), 8.10 (д, J = 4.4 Гц, 1H), 7.56-6.96 (м, 7H), 5.36-5.30 (м, 1H), 4.08-4.05 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.33 (д, J = 6.4 Гц, 6H), 1.08 (д, J = 5.2 Гц, 3H), 0.64 (д, J = 5.2 Гц, 3H).

Пример 70

2-(3-(6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксифенил)-N,N-диметилацетамид

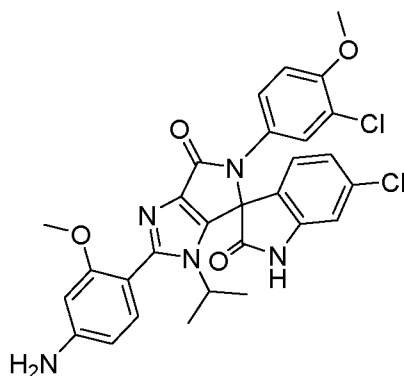


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 25.9 мг (S)-2-(3-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксифенил)-N,N-диметилацетамида (S-70) и 30.7 мг (R)-2-(3-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксифенил)-N,N-диметилацетамида (R-70). МС (ESI): масса вычислена для $C_{33}H_{31}Cl_2N_5O_4$ 631.2, m/z найдено 632.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.72 (ушир.с, 1H), 7.57-6.96 (м,

9H), 4.09-4.06 (м, 1H), 3.78 (с, 3H), 3.69 (с, 2H), 3.01 (с, 3H), 2.83 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.07 (с, 3H), 0.36 (с, 3H).

Пример 71

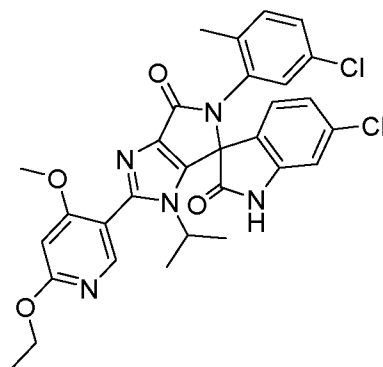
2'--(4-Амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-метоксифенил)-3'-изопропил-3'-Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 17.1 мг (S)-2'--(4-амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-метоксифенил)-3'-изопропил-3'-Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-71) и 16.1 мг (R)-2'--(4-амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-метоксифенил)-3'-изопропил-3'-Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-71). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{25}Cl_2N_5O_4$, 577.1, m/z найдено 578.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.20-6.20 (м, 9H), 5.49 (с, 2H), 3.98 (м, 1H), 3.78 (с, 3H), 3.64 (с, 3H), 1.11-1.05 (м, 3H), 0.60-0.59 (м, 3H).

Пример 72

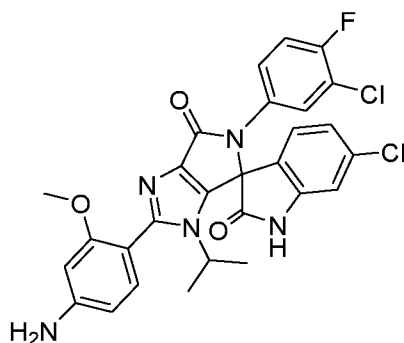
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'-Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 20.2 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-72) и 23.2 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-72). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{27}Cl_2N_5O_4$ 591.1, m/z найдено 592.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.73 (ушир.с, 1H), 8.10 (с, 1H), 7.56-7.44 (м, 1H), 7.31-6.48 (м, 6H), 4.40 (ушир.с, 2H), 4.06-4.02 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.36 (т, 3H, J = 7.6 Гц), 1.08 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.64 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 73

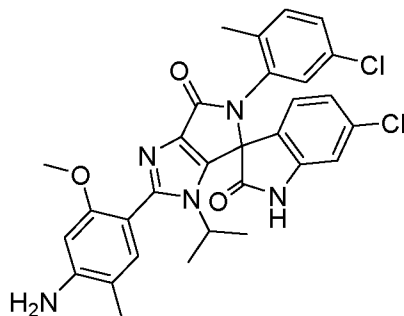
2'-(4-Амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-фторфенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 24.7 мг (S)-2'-(4-амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-фторфенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-73) и 28.7 мг (R)-2'-(4-амино-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-фторфенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-73). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{22}Cl_2FN_5O_3$ 565.1, m/z найдено 566.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.39-7.34 (м, 1H), 7.27-7.21 (м, 2H), 7.03-6.90 (м, 4H), 6.29 (с, 1H), 6.24 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 5.56 (ушир.с, 2H), 4.08-4.05 (м, 1H), 3.65 (с, 3H), 1.08 (с, 3H), 0.59 (с, 3H).

Пример 74

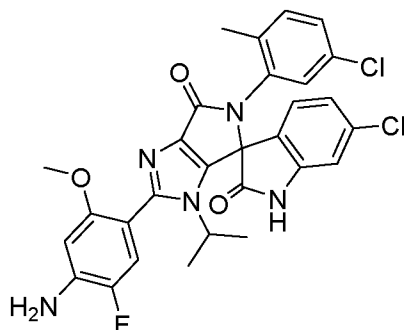
2'-(4-Амино-2-метокси-5-метилфенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 25.0 мг (S)-2'-(4-амино-2-метокси-5-метилфенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-74) и 26.6 мг (R)-2'-(4-амино-2-метокси-5-метилфенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-74). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{27}Cl_2N_5O_3$ 575.1, m/z найдено 576.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.68 (ушир.с, 1H), 7.51-6.93 (м, 8H), 5.33 (ушир.с, 2H), 4.12-4.10 (м, 1H), 3.66 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 2.01 (с, 3H), 1.05 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.61 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 75

2'-(4-Амино-5-фтор-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

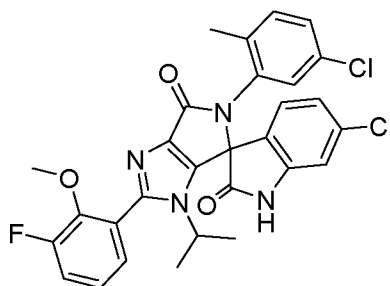


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 7.8 мг (S)-2'-(4-амино-5-фтор-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-75).

6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло [3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-75) и 12.7 мг (R)-2'-(4-амино-5-фтор-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло [3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-75). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{24}Cl_2FN_5O_3$ 579.1, m/z найдено 580.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.54 (ушир.с, 1H), 7.49-6.46 (м, 8H), 5.65 (ушир.с, 2H), 4.13-4.11 (м, 1H), 3.67 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.06 (с, 3H, $J = 6.0$ Гц), 0.62 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц).

Пример 76

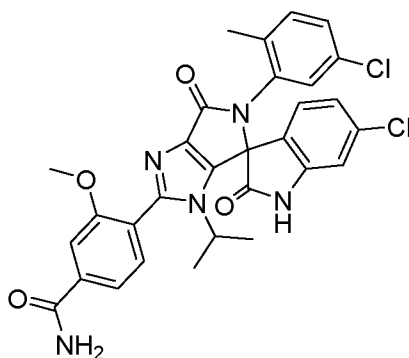
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(3-фтор-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 22.0 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(3-фтор-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-76) и 25.1 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(3-фтор-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-76). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{23}Cl_2FN_4O_3$ 564.1, m/z найдено 565.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.51 (ушир.с, 1H), 7.57-6.95 (м, 9H), 4.11-4.10 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц).

Пример 77

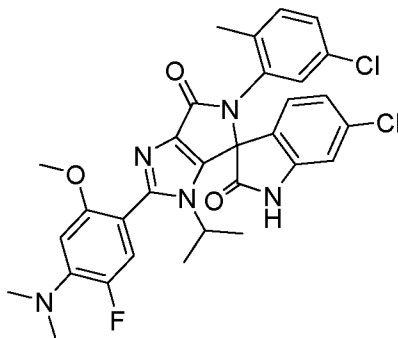
4-(6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-3-метоксибензамид



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 23.6 мг (S)-4-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-3-метоксибензамида (S-77) и 21.5 мг (R)-4-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-3-метоксибензамида (R-77). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{25}Cl_2N_5O_4$, 589.1, m/z найдено 590.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.76 (ушир.с, 1H), 8.14 (ушир.с, 2H), 7.64-6.98 (м, 9H), 4.08-4.06 (м, 1H), 3.85 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.07 (д, 3H, J = 4.8 Гц), 0.64 (д, 3H, J = 4.8 Гц).

Пример 78

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-диметиламино)-5-фтор-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

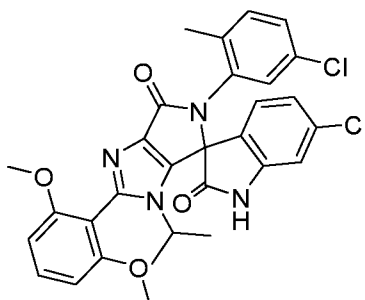


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 19.7 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-диметиламино)-5-фтор-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-78) и 28.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-

метилфенил)-2'--(4-диметиламино)-5-фтор-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-78). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{28}Cl_2FN_5O_3$ 607.2, m/z найдено 608.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.54 (ушир.с, 1H), 7.52-6.57 (м, 9H), 4.12-4.10 (м, 1H), 3.78 (с, 3H), 2.91 (с, 6H), 2.21 (с, 3H), 1.06 (д, 3H, $J = 4.0$ Гц), 0.63 (д, 3H, $J = 4.0$ Гц).

Пример 79

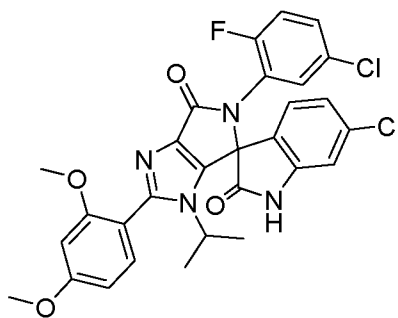
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,6-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 23.7 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,6-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-79) и 24.7 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,6-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-79). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_4O_4$ 576.1, m/z найдено 577.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.70 (ушир.с, 1H), 7.51-6.78 (м, 9H), 3.90-3.83 (м, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.71 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 1.02 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.61 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 80

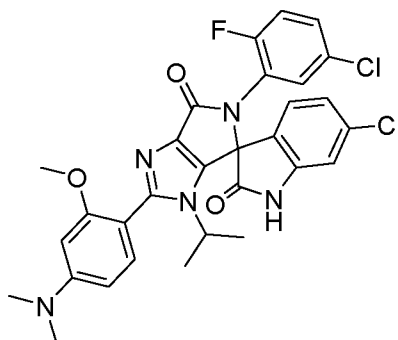
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 32.0 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-80) и 35.4 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-80). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{23}Cl_2FN_4O_4$ 580.1, m/z найдено 581.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.85 (ушир.с, 1H), 7.48-6.66 (м, 9H), 4.09-4.03 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 1.04 (д, 3H, J = 6.0 Гц), 0.61 (д, 3H, J = 6.0 Гц).

Пример 81

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(4-(диметиламино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

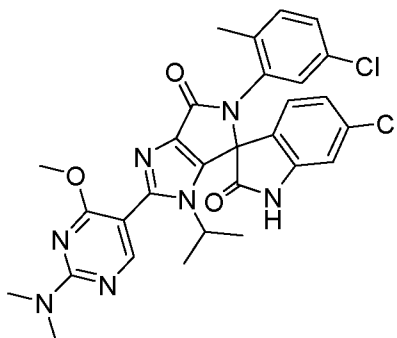


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 26.0 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(4-(диметиламино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-81) и 19.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(4-(диметиламино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло

[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-81). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2FN_5O_3$ 593.13, m/z найдено 594.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.52 (ушир.с, 1H), 7.46-7.05 (м, 6H), 6.98 (с, 1H), 6.40 (д, 1H, J = 8.4 Гц), 6.35 (с, 1H), 4.12-4.08 (м, 1H), 3.76 (с, 3H), 2.99 (с, 6H), 1.08(д, 3H, J = 5.6 Гц), 0.61 (д, 3H, J = 5.6 Гц).

Пример 82

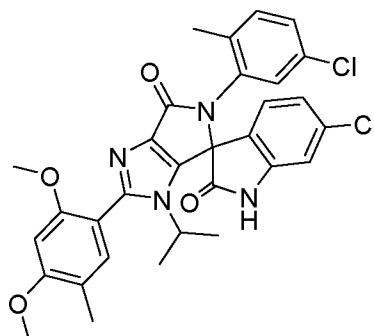
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 13.7 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-82) и 13.6 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-82). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{27}Cl_2N_7O_3$ 591.15, m/z найдено 592.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.25 (д, 1H, J = 4.4 Гц), 7.55-6.97 (м, 6H), 4.15-4.12 (м, 1H), 3.90 (с, 3H), 3.19 (с, 6H), 2.20 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.66 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 83

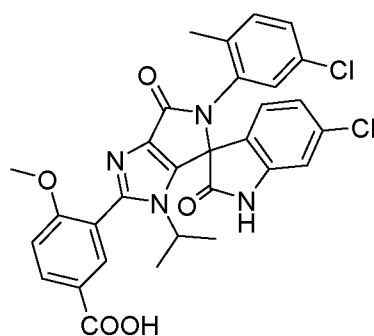
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметокси-5-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 48.6 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметокси-5-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диола (S-83) и 30.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметокси-5-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диола (R-83). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{28}Cl_2N_4O_4$ 590.19, m/z найдено 591.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.52 (ушир.с, 1H), 7.47-7.04 (м, 6H), 6.98 (д, 1H, $J = 1.6$ Гц), 6.40 (д, 1H, $J = 8.4$ Гц), 6.35 (с, 1H), 4.12-4.08 (м, 1H), 3.76 (с, 3H), 2.99 (с, 6H), 2.22 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.61 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 84

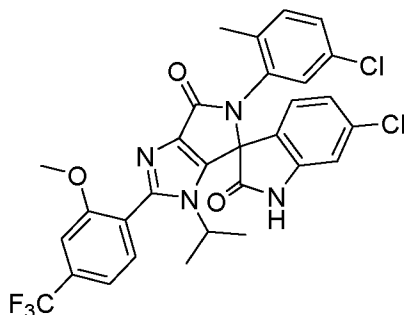
3-(6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксибензойная кислота



80 мг указанного в заголовке соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1. МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{24}Cl_2N_4O_5$, 590.11 m/z найдено 591.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.35 (ушир.с, 1H), 8.12 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.96 (с, 1H), 7.60-6.97 (м, 7H), 4.07-4.06 (м, 1H), 3.87 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 1.17 (д, 3H, $J = 7.2$ Гц), 0.62 (д, 3H, $J = 7.2$ Гц).

Пример 85

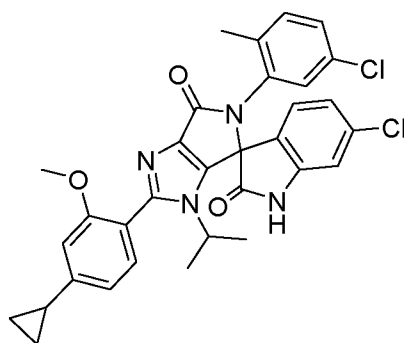
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 10.1 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-85) и 9.7 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-85). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{23}Cl_2F_3N_4O_3$ 614.11, m/z найдено 615.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7.71-6.98 (м, 9H), 4.08-4.06 (м, 1H), 3.89 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.18 (д, 3H, $J = 4.0$ Гц), 0.64 (д, 3H, $J = 4.0$ Гц).

Пример 86

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-циклопропил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

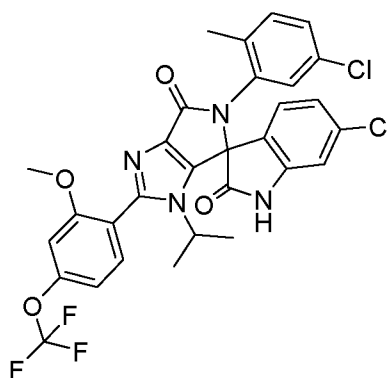


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной

препаративной хроматографии, получая 18.7 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-циклопропил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-86) и 21.2 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-циклопропил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-86). МС (ESI): масса вычислена для $C_{32}H_{28}Cl_2N_4O_3$ 586.15 m/z найдено 587.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.57 (ушир.с, 1H), 7.53-6.47 (м, 9H), 4.07-4.03 (м, 1H), 3.78 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 2.01-2.00 (м, 1H), 1.16 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 1.05-1.00 (м, 4H), 0.64 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 87

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

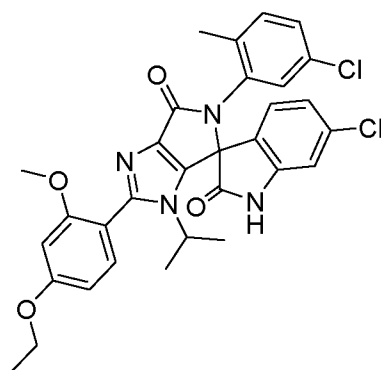


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 45.1 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-87) и 44.6 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-87). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{23}Cl_2F_3N_4O_4$, 630.10 m/z найдено 631.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.74 (ушир.с, 1H), 7.60-6.48 (м, 9H), 4.07-4.02 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.14 (д, 3H, J = 4.8 Гц), 0.64 (д, 3H, J = 4.8 Гц).

Пример 88

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-этокси-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-

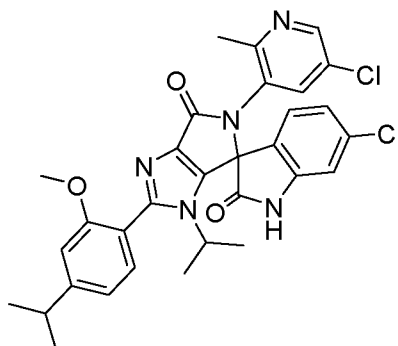
спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 36.2 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-этокси-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-88) и 42.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-этокси-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-88). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{28}Cl_2N_4O_4$ 590.15 m/z найдено 591.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.54 (ушир.с, 1H), 7.54-6.95 (м, 9H), 4.14-4.04 (м, 3H), 3.77 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.36 (т, 3H, J = 6.8 Гц), 1.05 (д, 3H, J = 5.2 Гц), 0.62 (д, 3H, J = 5.2 Гц).

Пример 89

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(4-изопропил-2-метоксифенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

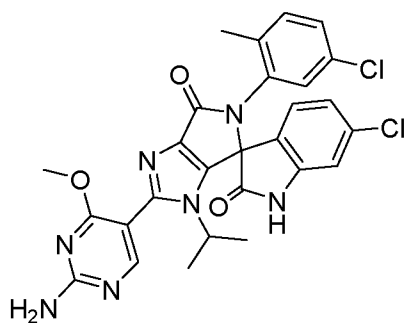


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 43.2 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-

ил)-3'-изопропил-2'-(4-изопропил-2-метоксифенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-89), и 32.4 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(4-изопропил-2-метоксифенил)-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-89). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{29}Cl_2N_5O_3$ 589.16, m/z найдено 590.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.69 (ушир.с, 1H), 8.50 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.64-7.00 (м, 7H), 4.09-4.06 (м, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.01-2.94 (м, 1H), 2.42 (с, 3H), 1.35 (д, 3H, $J = 7.6$ Гц), 1.27 (д, 3H, $J = 7.6$ Гц), 1.07 (д, 3H, $J = 4.0$ Гц), 0.64(д, 3H, $J = 4.0$ Гц).

Пример 90

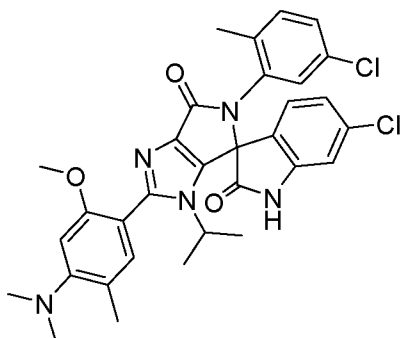
2'-(2-Амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопр опил- 3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 19.0 мг (S)-2'-(2-амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-90) и 17.4 мг (R)-2'-(2-амино-4-метоксипиримидин-5-ил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-90). МС (ESI): масса вычислена для $C_{27}H_{23}Cl_2N_7O_3$ 563.12, m/z найдено 564.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.57 (ушир.с, 1H), 8.14 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц), 7.54-6.96 (м, 8H), 4.18-4.13 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 2.20 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, $J = 4.4$ Гц), 0.67 (д, 3H, $J = 4.4$ Гц).

Пример 91

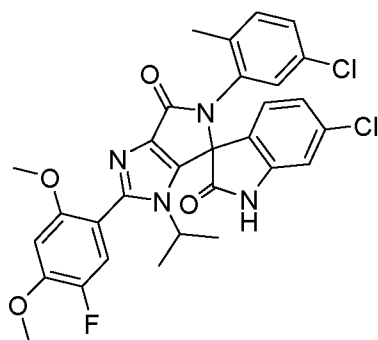
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(диметиламино)-2-метокси-5-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 29.2 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(диметиламино)-2-метокси-5-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-91) и 17.8 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(диметиламино)-2-метокси-5-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-91). МС (ESI): масса вычислена для $C_{32}H_{31}Cl_2N_5O_3$ 603.18, m/z найдено 604.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.51 (ушир. с, 1H), 7.53-6.47 (м, 8H), 4.11-4.08 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 2.73 (с, 6H), 2.22 (с, 3H), 2.07 (с, 3H), 1.06 (д, 3H, $J = 4.4$ Гц), 0.62 (д, 3H, $J = 4.4$ Гц).

Пример 92

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(5-фтор-2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

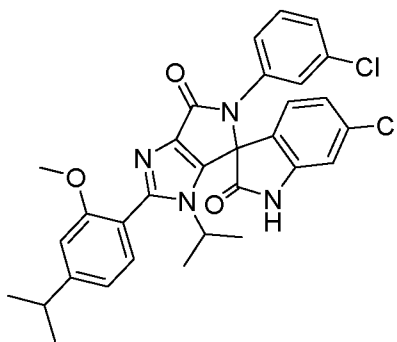


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 29.1 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(5-фтор-2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-92) и 33.8 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(5-

фтор-2,4-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-92). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{25}Cl_2FN_4O_4$ 594.13, m/z найдено 595.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.75 (ушир.с, 1H), 7.53-6.47 (м, 8H), 4.10-4.07 (м, 1H), 3.96 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.07 (д, 3H, $J = 4.4$ Гц), 0.63 (д, 3H, $J = 4.4$ Гц).

Пример 93

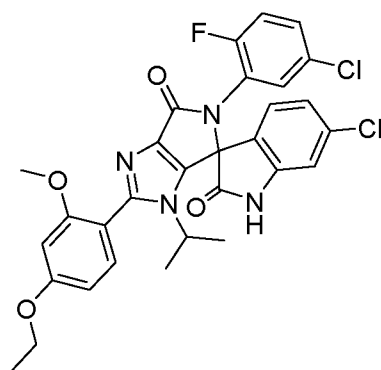
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(4-изопропил-2-метоксифенил)-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 125.0 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(4-изопропил-2-метоксифенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-93) и 132.7 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(4-изопропил-2-метоксифенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-93). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{28}Cl_2N_4O_3$ 574.15, m/z найдено 575.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.58 (ушир.с, 1H), 7.49 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.38-6.95 (м, 9H), 4.09-4.02 (м, 1H), 3.78 (с, 3H), 3.01-2.94 (м, 1H), 1.27 (д, 6H, $J = 7.2$ Гц), 1.09 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.59 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 94

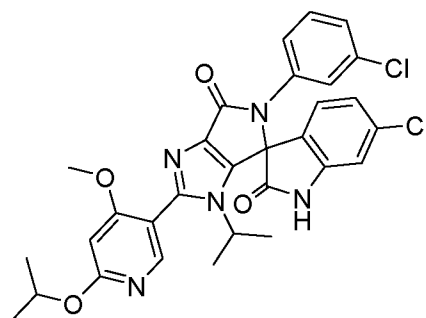
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(4-этокси-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 7.8 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(4-этоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-94) и 15.2 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(4-этоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-94). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{25}Cl_2FN_4O_4$ 594.12, m/z найдено 595.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.01 (ушир.с, 1H), 7.48-6.64 (м, 9H), 4.14-4.04 (м, 3H), 3.76 (с, 3H), 1.37-1.18 (м, 3H), 1.04 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.62 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 95

6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-изопропокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

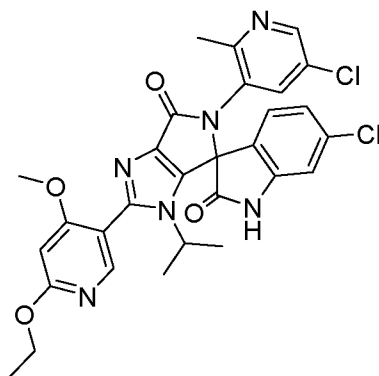


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 100.8 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-изопропокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-95) и 108.8 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-

2'-(6-изопропокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-95). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{27}Cl_2N_5O_4$ 591.14, m/z найдено 592.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.53 (ушир.с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.48 (д, 1H, $J = 8.4$ Гц), 7.38 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.34 (д, 1H, $J = 8.4$ Гц), 7.14 (д, 2H, $J = 9.2$ Гц), 7.00 (д, 1H, $J = 1.6$ Гц), 6.97 (д, 1H, $J = 7.2$ Гц), 6.51 (с, 1H), 5.36-5.29 (м, 1H), 4.11-4.04 (м, 1H), 3.82 (с, 1H), 1.33 (д, 6H, $J = 6.0$ Гц), 1.11 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.61 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 96

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

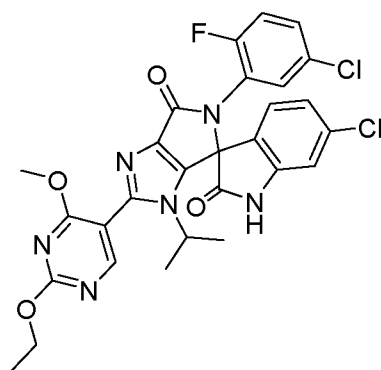


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 27.1 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-96) и 29.6 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-96). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{26}Cl_2N_6O_4$ 592, m/z найдено 593.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.80 (ушир.с, 1H), 8.50 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 8.12 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц), 7.64-7.00 (м, 4H), 6.58 (с, 1H), 4.40 (кв, 2H, $J = 7.2$ Гц), 4.09-4.04 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 1.36 (т, 3H, $J = 7.2$ Гц), 1.08 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.65 (д, 3H, $J = 4.0$ Гц).

Пример 97

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопро

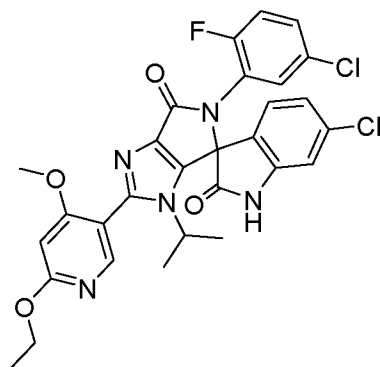
пил- 3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 0.8 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-97) и 3.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-97). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{23}Cl_2FN_6O_4$ 596.11, m/z найдено 597.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.59 (ушир.с, 1H), 8.51 (с, 1H), 7.48-7.00 (м, 6H), 4.46 (кв, 2H, J = 6.8 Гц), 4.10-4.07 (м, 1H), 3.94 (с, 3H), 1.39 (т, 3H, J = 6.8 Гц), 1.11 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.66 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 98

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиримидин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

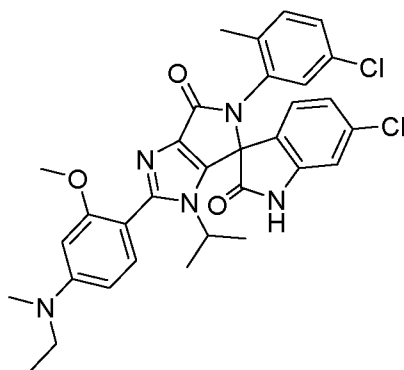


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 17.5 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиримидин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-98) и 3.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиримидин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-98).

этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-98) и 20.7 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-98). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{24}Cl_2FN_5O_4$ 595.11, m/z найдено 596.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.60 (ушир.с, 1H), 8.11 (с, 1H), 7.48-7.00 (м, 6H), 6.57 (с, 1H), 4.40 (кв, 2H, $J = 6.8$ Гц), 4.08-4.04 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 1.35 (т, 3H, $J = 6.8$ Гц), 1.08 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.64 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 99

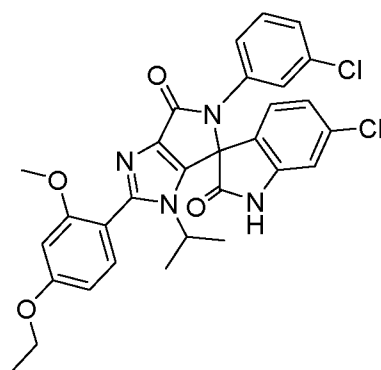
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(этил(метил)амино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 42.0 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(этил(метил)амино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-99) и 41.2 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(этил(метил)амино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-99). МС (ESI): масса вычислена для $C_{32}H_{31}Cl_2N_5O_3$ 603, m/z найдено 604.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.69 (ушир.с, 1H), 7.54-6.96 (м, 7H), 6.46-6.32 (м, 2H), 4.11-4.10 (м, 1H), 3.76 (с, 3H), 3.47-3.45 (м, 2H), 2.95 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.11-1.07 (м, 6H), 0.62 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 100

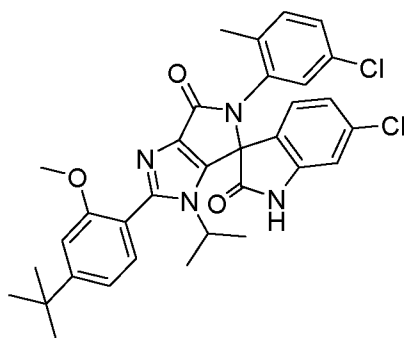
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4-этокси-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 19.1 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4-этоксифенил)-3'-изопропил-3'-H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-100) и 21.3 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4-этоксифенил)-3'-изопропил-3'-H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-100). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_4O_4$ 576.13, m/z найдено 577.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.56 (ушир.с, 1H), 7.45 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 7.37-6.94 (м, 7H), 6.69 (с, 1H), 6.66 (д, 1H, J = 8.4 Гц), 7.00-6.94 (м, 2H), 4.14-4.03 (м, 3H), 3.76 (с, 3H), 1.37 (т, 3H, J = 6.8 Гц), 1.04 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.60 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 101

2'-(4-(Трет-бутил)-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'-H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

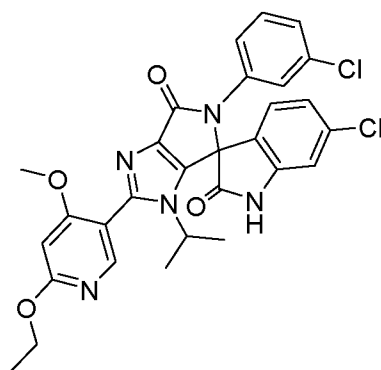


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 17.1 мг (S)-2'-(4-(трет-бутил)-2-метоксифенил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'-H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-101) и 17.2 мг (R)-2'-(4-(трет-бутил)-2-метоксифенил)-6-

хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-101). МС (ESI): масса вычислена для $C_{33}H_{32}Cl_2N_4O_3$ 602.2, m/z найдено 603.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.56-6.48 (м, 9H), 4.08-4.07 (м, 1H), 3.81 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.35 (с, 9H), 1.07 (д, 3H, $J = 5.2$ Гц), 0.62 (д, 3H, $J = 5.2$ Гц).

Пример 102

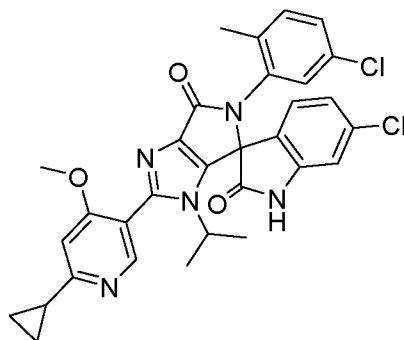
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 53.4 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-102) и 55.0 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-102). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{25}Cl_2N_5O_4$ 577.13, m/z найдено 578.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.54 (ушир.с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.48 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.38 (д, 1H, $J = 8.4$ Гц), 7.34 (с, 1H), 7.14-7.12 (м, 2H), 7.00 (с, 1H), 6.97 (д, 1H, $J = 7.2$ Гц), 6.57 (с, 1H), 4.40 (кв, 2H, $J = 6.8$ Гц), 4.07-4.02 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 1.35 (т, 3H, $J = 6.8$ Гц), 1.10 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.62 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 103

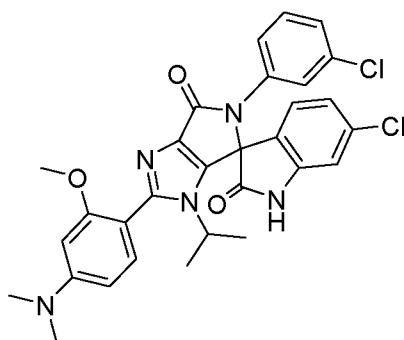
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-циклопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 39.5 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-циклопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-103) и 32.7 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-циклопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-103). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O_3$ 587, m/z найдено 588.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.72 (ушир.с, 1H), 8.30 (д, 1H, J = 4.0 Гц), 7.57-6.97 (м, 7H), 4.08-4.06 (м, 2H), 3.88 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 2.07-1.98 (м, 4H), 1.08 (д, 3H, J = 6.0 Гц), 0.66 (д, 3H, J = 6.0 Гц).

Пример 104

6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4-(диметиламино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

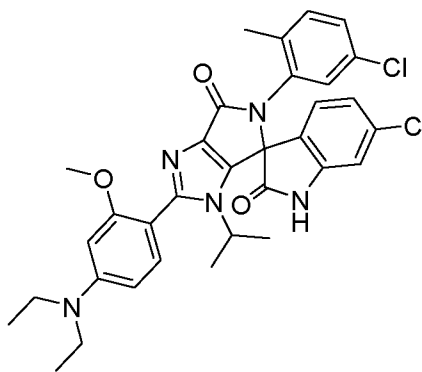


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 80.2 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4-(диметиламино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло [3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-104) и 70.0 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4-

(диметиламино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло [3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-104). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{27}Cl_2N_5O_3$ 575.15, m/z найдено 576.6 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.50 (ушир.с, 1H), 7.45 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.37-7.30 (м, 2H), 7.17-7.11 (м, 3H), 7.00-6.94 (м, 2H), 6.40-6.35 (м, 2H), 4.13-4.06 (м, 1H), 4.06 (с, 3H), 3.76 (с, 3H), 2.99 (с, 6H), 1.09 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц), 0.60 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц).

Пример 105

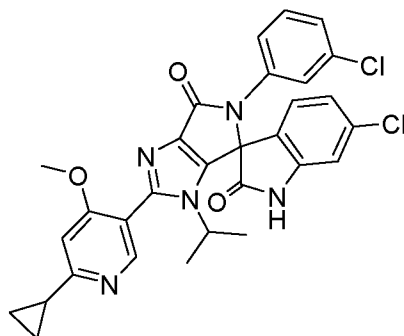
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(диэтиламино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 11.6 мг (S)-6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(диэтиламино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло [3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-105) и 16.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(диэтиламино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-105). МС (ESI): масса вычислена для $C_{33}H_{33}Cl_2N_5O_3$ 617.19, m/z найдено 618.5 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.68 (ушир.с, 1H), 7.54-6.94 (м, 7H), 6.46-6.27 (м, 2H), 4.14-4.11 (м, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.42-3.40 (м, 4H), 2.21 (с, 3H), 1.16-1.12 (м, 6H), 1.06 (д, 3H, $J = 5.2$ Гц), 0.62 (д, 3H, $J = 5.2$ Гц).

Пример 106

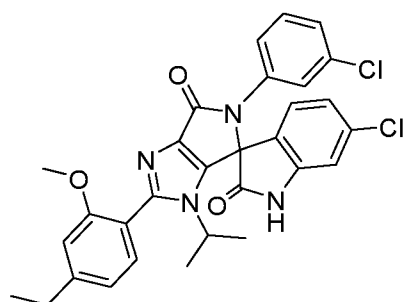
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-циклопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 47.4 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-циклопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-106) и 57.5 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-циклопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-106). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{25}Cl_2N_5O_3$ 573, m/z найдено 574.3[M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.56 (ушир.с, 1H), 8.33(с, 1H), 7.49 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 7.36-6.95 (м, 8H), 4.08-4.06 (м, 1H), 3.89(с, 3H), 2.15-2.00 (м, 1H), 1.05 (д, 3H, J = 6.0 Гц), 1.03-0.98 (м, 4H), 0.62 (д, 3H, J = 6.0 Гц).

Пример 107

6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

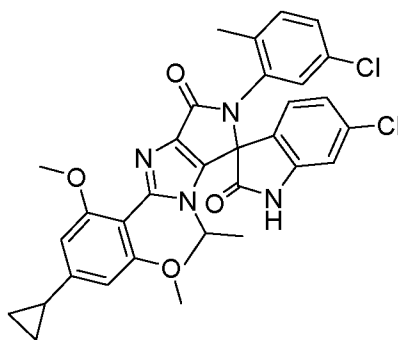


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 49.1 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-107) и 39.8 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона

(R-107). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_4O_3$ 560.13, m/z найдено 561.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.48 (ушир.с, 1H), 7.48 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.37-6.94 (м, 9H), 4.09-4.02 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 2.72 (кв, 2H, $J = 7.6$ Гц), 1.26 (т, 3H, $J = 7.6$ Гц), 1.04 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц), 0.61 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц).

Пример 108

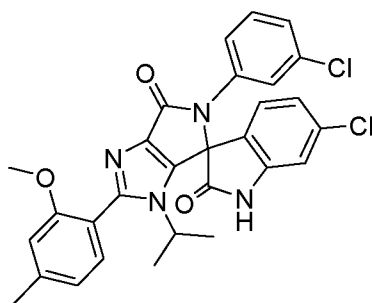
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-циклопропил-2,6-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 28.4 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-циклопропил-2,6-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-108) и 29.9 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-циклопропил-2,6-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-108). МС (ESI): масса вычислена для $C_{33}H_{30}Cl_2N_4O_4$ 616.16, m/z найдено 617.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.66 (ушир.с, 1H), 7.45-6.48 (м, 8H), 3.89-3.88 (м, 1H), 3.73 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 2.07-2.00 (м, 1H), 1.01-0.99 (м, 5H), 0.84-0.83 (м, 2H), 0.60 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 109

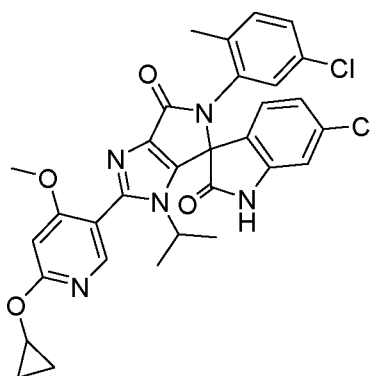
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-метилфенил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 34.0 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-метилфенил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-108) и 43.5 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-метилфенил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-108). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{24}Cl_2N_4O_3$ 546.12, m/z найдено 547.4[M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.53 (ушир.с, 1H), 7.47-6.90 (м, 10H), 4.07-4.02 (м, 1H), 3.76 (с, 3H), 2.39 (с, 3H), 1.04 (д, 3H, J = 6.0 Гц), 0.59 (д, 3H, J = 6.0 Гц).

Пример 110

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-циклопропокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

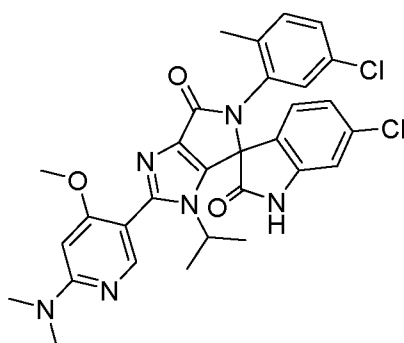


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 13.6 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-циклопропокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-109) и 13.1 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-циклопропокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро

[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дио́на (R-109). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O_4$ 603.14, m/z найдено 604.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.73 (ушир.с, 1H), 8.16-6.48 (м, 8H), 4.31-4.30 (м, 1H), 4.07-4.06 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, $J = 5.6$ Гц), 0.82-0.80 (м, 2H), 0.79-0.71 (м, 2H), 0.65 (д, 3H, $J = 5.6$ Гц).

Пример 111

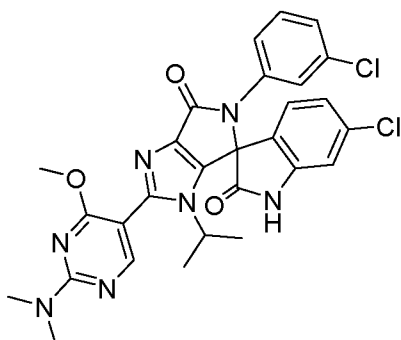
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-(диметиламино)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 44.9 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-(диметиламино)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дио́на (S-110) и 47.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-(диметиламино)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дио́на (R-110). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{27}Cl_2N_7O_3$ 591, m/z найдено 592.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.52 (ушир.с, 1H), 7.98-6.21 (м, 8H), 4.11-4.07 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.10 (с, 6H), 2.22 (с, 3H), 1.07 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц), 0.63 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц).

Пример 112

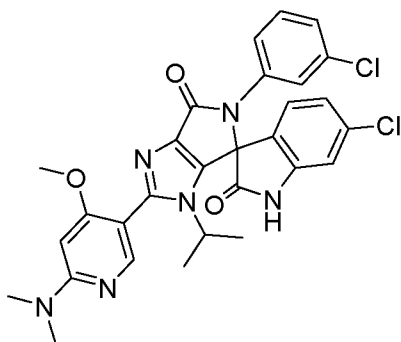
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 50.9 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-111) и 46.6 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-111). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{25}Cl_2N_7O_3$ 577.13, m/z найдено 578.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.52 (ушир.с, 1H), 8.23 (с, 1H), 7.65-6.94 (м, 7H), 4.16-4.09 (м, 1H), 3.89 (с, 3H), 3.19 (с, 6H), 1.11 (д, 3H, J = 6.8 Гц), 0.64 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 113

6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

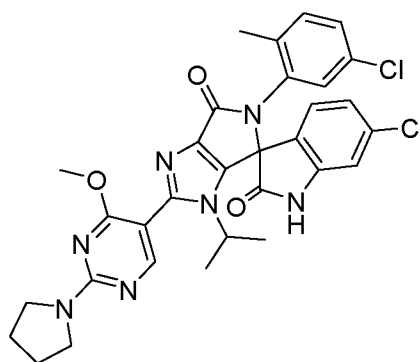


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 45.0 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-112) и 34.4 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-112).

(6-(диметиламино)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-112). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{26}Cl_2N_6O_3$ 576, m/z найдено 577.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.60 (ушир.с, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.44-6.96 (м, 7H), 6.39 (с, 1H), 4.12-4.05 (м, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.20 (с, 6H), 1.12 (д, 3H, J = 6.8 Гц), 0.63 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 114

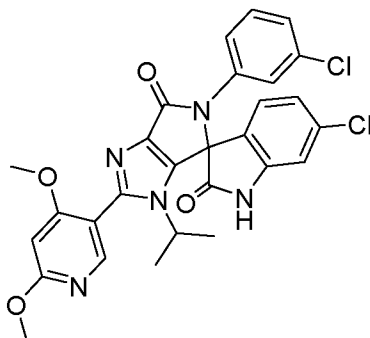
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 10.1 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-113) и 13.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-113). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{29}Cl_2N_7O_3$ 617.17, m/z найдено 618.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.63 (ушир.с, 1H), 8.24 (д, 1H, J = 4.4 Гц), 7.54-6.47 (м, 6H), 4.13-4.12 (м, 1H), 3.90 (с, 3H), 3.69-3.56 (м, 4H), 2.21 (с, 3H), 2.06-1.95 (м, 4H), 1.09 (д, 3H, J = 5.2 Гц), 0.66 (д, 3H, J = 6.0 Гц).

Пример 115

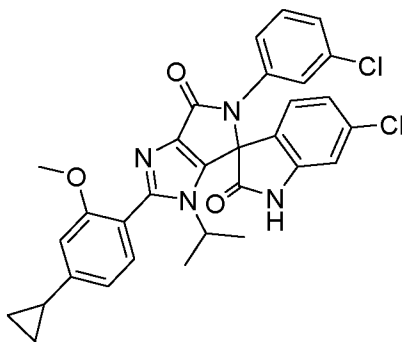
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 171.8 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-114) и 137.4 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-114). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{23}Cl_2N_5O_4$ 563.11, m/z найдено 564.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.57 (ушир.с, 1H), 8.11 (с, 1H), 7.48-6.95 (м, 7H), 6.58 (с, 1H), 4.09-4.02 (м, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 1.04 (д, 3H, $J = 3.6$ Гц), 0.63 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 116

6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4-циклопропил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

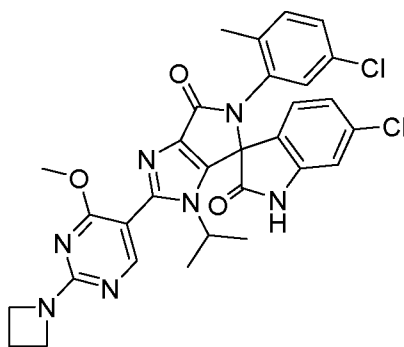


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 9.2 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4-циклопропил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-115) и 9.2 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4-

циклопропил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-115). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{26}Cl_2N_4O_3$ 572.14, m/z найдено 573.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.06 (ушир.с, 1H), 7.46-6.77 (м, 10H), 4.07-4.01 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 2.01-1.99 (м, 1H), 1.24-0.79 (м, 7H), 0.60 (д, 3H, $J = 4.4$ Гц).

Пример 117

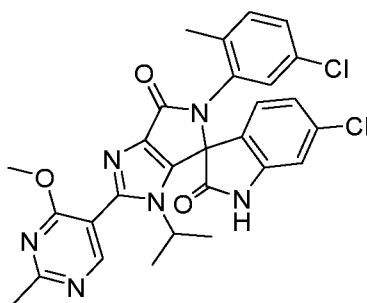
2'-(2-(Азетидин-1-ил)-4-метоксипиримидин-5-ил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 42.3 мг (S)-2'-(2-(азетидин-1-ил)-4-метоксипиримидин-5-ил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-116) и 41.8 мг (R)-2'-(2-(азетидин-1-ил)-4-метоксипиримидин-5-ил)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-116). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{27}Cl_2N_7O_3$ 603.15, m/z найдено 604.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.27 (ушир.с, 1H), 8.22 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц) 7.54-6.47 (м, 6H), 4.14 (т, 4H, $J = 7.2$ Гц), 3.87 (с, 3H), 2.36-2.32 (м, 2H), 2.22 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, $J = 5.2$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 5.6$ Гц).

Пример 118

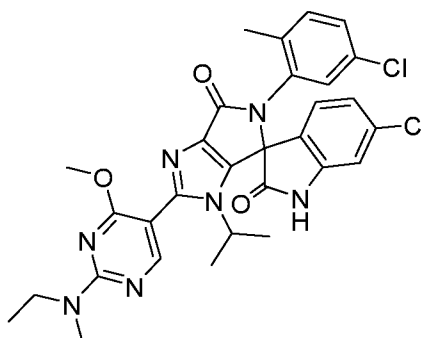
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 61.9 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-117) и 62.0 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-117). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{24}Cl_2N_6O_3$ 562, m/z найдено $563.4[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.73 (ушир.с, 1H), 8.62 (д, 1H, $J = 6.4$ Гц), 7.57-6.48 (м, 6H), 4.15-4.12 (м, 1H), 3.96 (с, 3H), 2.63 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.09 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 119

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(этил(метил)амино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

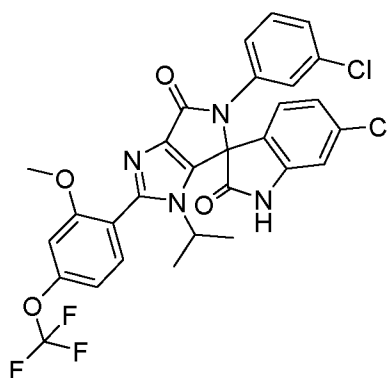


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 40.7 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(этил(метил)амино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-118) и 24.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(этил(метил)амино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-

спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-118). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{29}Cl_2N_7O_3$ 605.17, m/z найдено 606.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.61 (ушир.с, 1H), 8.24 (д, 1H, $J = 4.0$ Гц), 7.55-6.47 (м, 6H), 4.16-4.15 (м, 1H), 3.89 (с, 3H), 3.69-3.68 (м, 2H), 3.15 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.23-1.16 (м, 3H), 1.09 (д, 3H, $J = 5.2$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 5.2$ Гц).

Пример 120

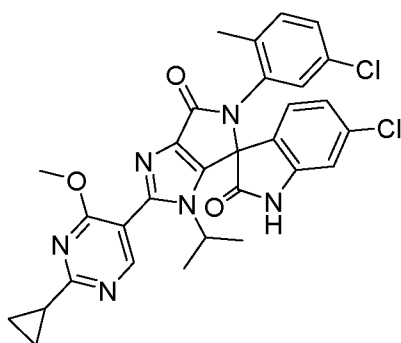
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 115.1 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-119) и 44.0 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-119). МС (ESI): масса вычислена для химической формулы $C_{29}H_{21}Cl_2F_3N_4O_4$, Точная масса: 616.09, m/z найдено 617.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.51 (ушир.с, 1H), 7.57-7.47 (м, 2H), 7.38-7.34 (м, 2H), 7.21 (с, 1H), 7.14-7.09 (м, 3H), 7.00-6.96 (м, 2H), 4.06-4.03 (м, 1H), 3.88 (с, 3H), 1.10 (д, 3H, $J = 4.4$ Гц), 0.62 (д, 3H, $J = 4.4$ Гц).

Пример 121

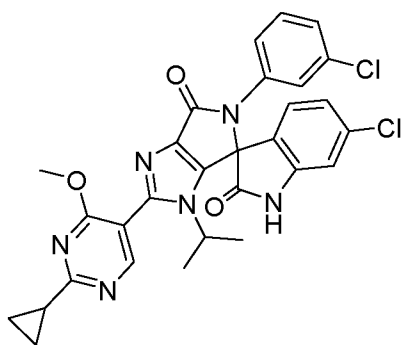
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-циклопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 9.9 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-циклопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-120) и 9.4 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-циклопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-120). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_6O_3$ 588.14, m/z найдено 589.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.76 (ушир.с, 1H), 8.54 (д, 1H, J = 6.4 Гц), 7.56-6.98 (м, 7H), 4.15-4.14 (м, 1H), 3.94 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 2.07-1.99 (м, 1H), 1.35-1.08 (м, 7H), 0.66 (д, 3H, J = 6.0 Гц).

Пример 122

6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-циклопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

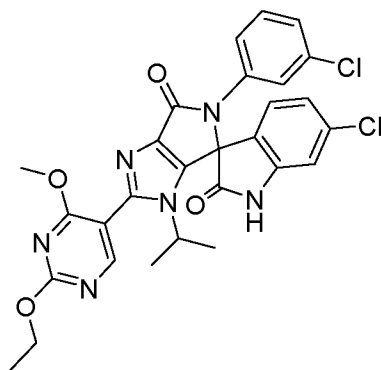


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 13.1 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-циклопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-121) и 13.3 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-

(2-циклопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-121). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{24}Cl_2N_6O_3$ 574.13, m/z найдено 575.4[M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.55 (ушир.с, 1Н), 8.52 (с, 1Н), 7.48 (д, 1Н, J = 8.0 Гц), 7.38-7.34 (м, 2Н), 7.15-7.12 (м, 2Н), 7.01-0.95 (м, 2Н), 4.14-4.11 (м, 1Н), 3.93 (с, 3Н), 2.22-1.19 (м, 1Н), 1.12-1.10 (м, 6Н), 0.64 (д, 3Н, J = 6.4 Гц).

Пример 123

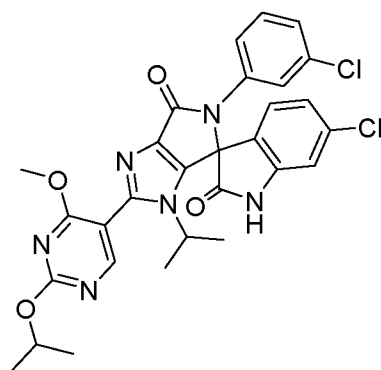
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 38.8 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-122) и 38.7 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-122). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{24}Cl_2N_6O_4$ 578.12, m/z найдено 579.3 [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.33 (ушир.с, 1Н), 8.49 (с, 1Н), 7.48 (д, 1Н, J = 8.4 Гц), 7.38-7.34 (м, 2Н), 7.15-7.11 (м, 2Н), 7.01 (с, 1Н), 6.97-6.95 (м, 1Н), 4.46 (кв, 2Н, J = 7.2 Гц), 4.19-4.14 (м, 1Н), 3.93 (с, 3Н), 1.39 (т, 3Н, J = 7.2 Гц), 1.12 (д, 3Н, J = 6.8 Гц), 0.65 (д, 3Н, J = 6.4 Гц).

Пример 124

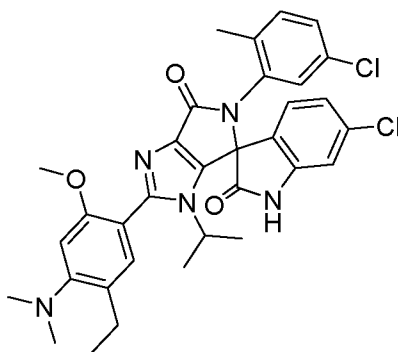
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-изопропокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 43.9 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-изопропокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-123) и 45.7 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-изопропокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-123). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{26}Cl_2N_6O_4$ 592.14, m/z найдено 593.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.58 (ушир.с, 1H), 8.48 (с, 1H), 7.48-6.96 (м, 7H), 5.32-5.26 (м, 1H), 4.20-4.14 (м, 1H), 2.31 (с, 3H), 1.38 (д, 6H, J = 6.0 Гц), 1.13 (д, 3H, J = 6.8 Гц), 0.65 (д, 3H, J = 6.8 Гц).

Пример 125

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(диметиламино)-5-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

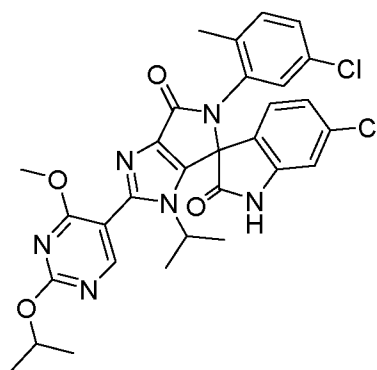


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 53.23 мг 6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(диметиламино)-5-этил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-

пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона. МС (ESI): масса вычислена для $C_{33}H_{33}Cl_2N_5O_3$ 617.20, m/z найдено 618.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.47 (ушир.с, 1H), 7.95-6.47 (м, 8H), 4.11-4.08 (м, 1H), 3.78 (с, 3H), 2.74 (с, 6H), 2.66-2.61 (м, 2H), 2.22 (с, 3H), 1.238-1.071 (м, 6H), 0.68 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 126

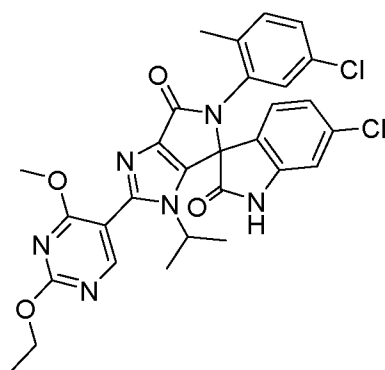
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-изопропокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 28.9 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-изопропокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-126) и 35.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-изопропокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-126). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{28}Cl_2N_6O_4$ 606.15, m/z найдено 607.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.76 (ушир.с, 1H), 8.50 (д, 1H, $J = 6.4$ Гц), 7.57-6.49 (м, 6H), 5.32-5.26 (м, 1H), 4.20-4.16 (м, 1H), 3.94 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.38 (д, 6H, $J = 6.0$ Гц), 1.09 (д, 3H, $J = 4.4$ Гц), 0.67 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц).

Пример 127

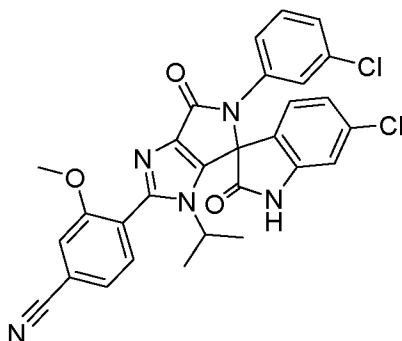
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 27.9 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-127) и 32.0 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-127). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{26}Cl_2N_6O_4$ 592.14, m/z найдено 593.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.75 (ушир.с, 1H), 8.52 (д, 1H, $J = 6.8$ Гц), 7.567-6.486 (м, 6H), 4.46 (кв, 2H, $J = 7.2$ Гц), 4.18-4.09 (м, 1H), 3.94 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.39 (т, 3H, $J = 7.2$ Гц), 1.09 (д, 3H, $J = 4.8$ Гц), 0.67 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц).

Пример 128

4-(6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-3-метоксибензонитрил

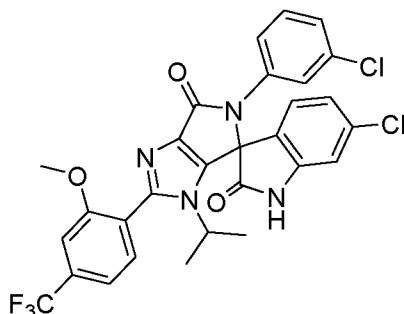


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 35.3 мг (S)-4-(6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]

имидазол]-2'-ил)-3-метоксибензонитрила (S-128) и 34.5 мг (R)-4-(6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-3-метоксибензонитрила (R-128). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{21}Cl_2N_5O_3$ 557.10, m/z найдено 558.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.43 (ушир.с, 1H), 7.73-6.96 (м, 10H), 4.06-4.04 (м, 1H), 3.86 (с, 3H), 1.04 (д, 3H, $J = 5.6$ Гц), 0.61 (д, 3H, $J = 5.6$ Гц).

Пример 129

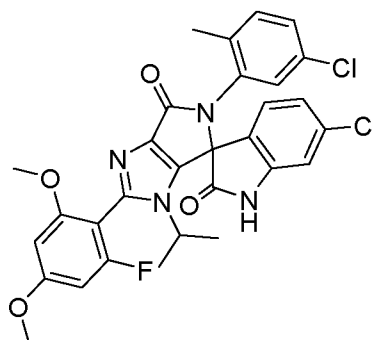
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 40.2 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-129) и 44.7 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-129). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{21}Cl_2F_3N_4O_3$ 600.1, m/z найдено 601.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.56 (ушир.с, 1H), 7.68-6.95 (м, 10H), 4.07-4.04 (м, 1H), 3.88 (с, 3H), 1.10 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц), 0.62 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц).

Пример 130

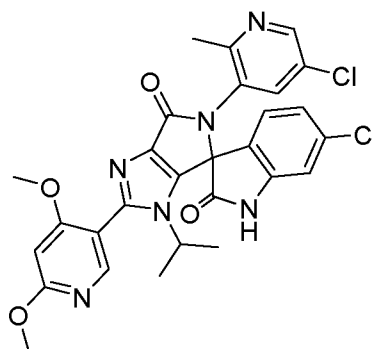
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-фтор-4,6-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 42.7 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-фтор-4,6-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-130) и 30.0 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-фтор-4,6-диметоксифенил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-130). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{25}Cl_2FN_4O_4$ 594.12, m/z найдено 595.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.75 (ушир.с, 1H), 7.44-6.60 (м, 8H), 4.00 (с, 1H), 3.86-3.77 (м, 6H), 3.86 (с, 3H), 3.81 (д, 3H, $J = 2.8$ Гц), 2.22 (с, 3H), 1.23-1.01 (м, 3H), 0.69-0.61 (м, 3H).

Пример 131

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

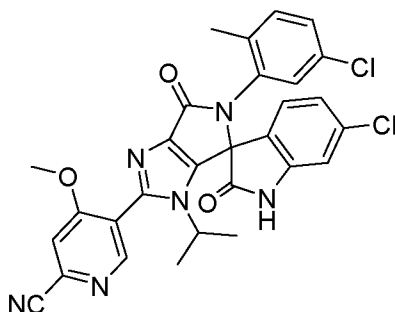


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 45.5 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-131) и 50.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-

3-ил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-131). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{24}Cl_2N_6O_4$ 578, m/z найдено 579.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.80 (ушир.с, 1H), 8.50 (д, 1H, J = 1.6 Гц), 8.48 (д, 1H, J = 2.0 Гц), 8.14-7.00 (м, 4H), 6.60 (с, 1H), 4.09-4.06 (м, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, J = 4.0 Гц), 0.65 (д, 3H, J = 4.0 Гц).

Пример 132

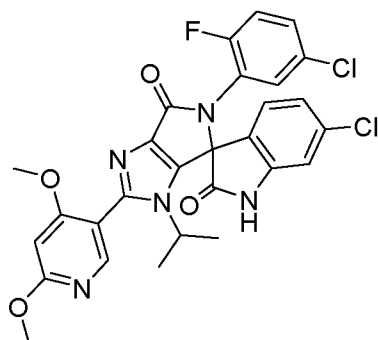
5-(6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксипиридилметилцианид



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 4.9 мг (S)-5-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксипиридилметилцианида (S-132) и 5.4 мг (R)-5-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксипиридилметилцианида (R-132). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{22}Cl_2N_6O_3$ 572.11, m/z найдено 573.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.36 (ушир.с, 1H), 8.69 (д, 1H, J = 6.8 Гц), 8.06 (с, 1H), 7.57-6.99 (м, 6H), 4.12-4.10 (м, 1H), 3.97 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, J = 7.6 Гц), 0.65 (д, 3H, J = 7.6 Гц).

Пример 133

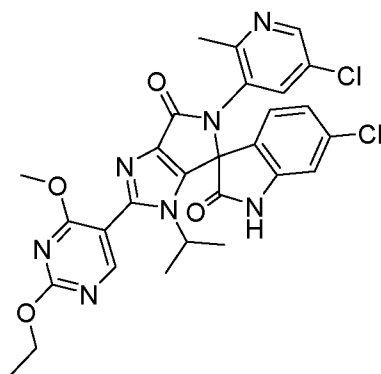
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 63.3 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-133) и 66.9 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-фторфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-133). МС (ESI): масса вычислена для химической формулы $C_{28}H_{22}Cl_2FN_5O_4$ 581.10, m/z найдено 582.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.57 (ушир.с, 1H), 8.13 (с, 1H), 7.48 (д, 1H, $J = 7.2$ Гц), 7.36-7.32 (м, 2H), 7.15 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.06 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц), 7.05 (с, 1H), 6.59 (с, 1H), 4.09-4.05 (м, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 1.10 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.64 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 134

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

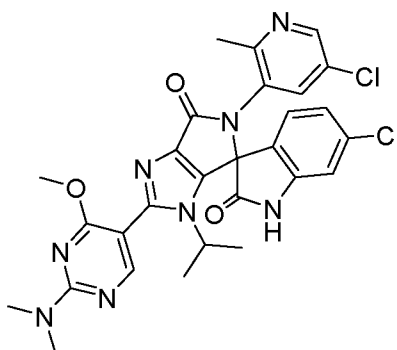


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 38.8 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-

пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дио́на (S-134) и 40.0 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дио́на (R-134). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{25}Cl_2N_7O_4$ 593, m/z найдено 594.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.79 (ушир.с, 1H), 8.52-8.48 (м, 2H), 7.64-7.00 (м, 4H), 4.47 (кв, 2H, J = 6.8 Гц), 4.21-4.18 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 1.39 (т, 3H, J = 6.8 Гц), 1.09 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.68 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 135

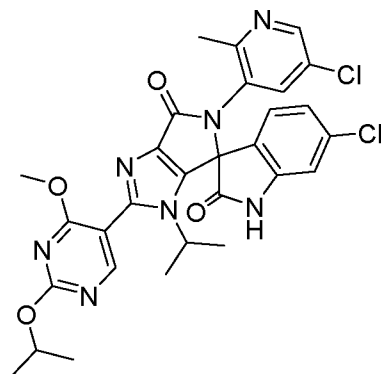
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло [3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 50.6 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дио́на (S-135), и 50.9 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-(диметиламино)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дио́на (R-135). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{26}Cl_2N_8O_3$ 592, m/z найдено 593.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.77 (ушир.с, 1H), 8.50 (д, 1H, J = 7.2 Гц), 8.26 (д, 1H, J = 5.2 Гц), 7.62-6.99 (м, 4H), 4.17-4.14 (м, 1H), 3.90 (с, 3H), 3.19 (с, 6H), 2.26 (с, 3H), 1.09 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.68 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 136

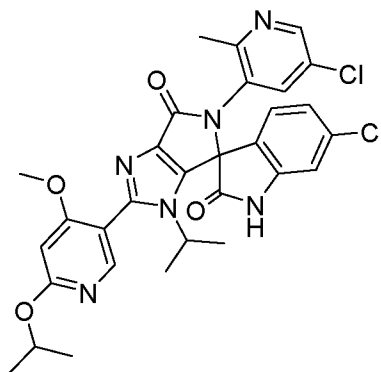
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-изопропокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло [3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 33.0 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-изопропокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-136) и 30.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-изопропокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-136). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{28}Cl_2N_6O_4$ 606 m/z найдено 607.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.79 (ушир.с, 1H), 8.51 (м, 2H), 7.63-7.00 (м, 4H), 5.32-5.28 (м, 1H), 4.22-4.16 (м, 1H), 3.94 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 1.37 (д, 6H, $J = 6.4$ Гц), 1.09 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.68 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 137

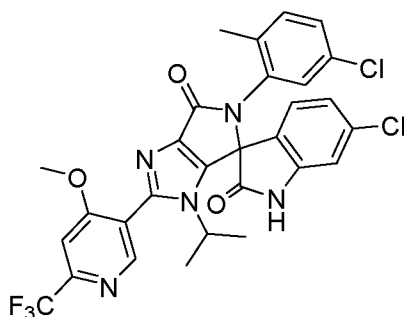
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(6-изопропокси-4-метоксипиримидин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 30.9 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(6-изопропокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-137) и 32.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(6-изопропокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-137). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{28}Cl_2N_6O_4$ 606, m/z найдено 607.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.77 (ушир.с, 1H), 8.50 (д, 1H, $J = 6.8$ Гц), 8.11 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 7.64-7.00 (м, 4H), 6.52 (с, 1H), 5.35-5.32 (м, 1H), 4.10-4.07 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 1.33 (д, 6H, $J = 6.0$ Гц), 1.08 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 138

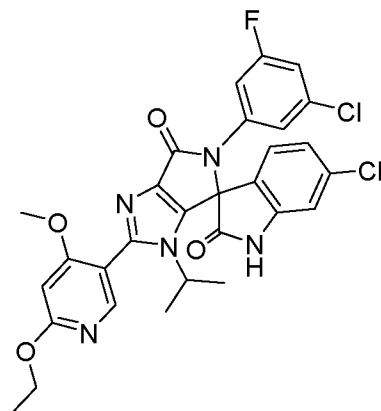
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 42.6 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-138) и 40.9 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-138). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{22}Cl_2F_3N_5O_3$ 615.10, m/z найдено 616.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.75 (ушир.с, 1H), 8.72 (д, 1H, $J = 6.8$ Гц), 7.74 (с, 1H), 7.59-6.49 (м, 6H), 4.20-4.11 (м, 1H), 4.02 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.18 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 139

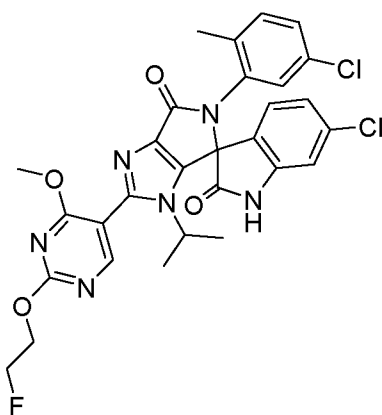
6-Хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 45.7 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-139) и 42.1 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-139). МС (ESI): масса вычислена для химической формулы $C_{29}H_{24}Cl_2FN_5O_4$ Точная масса: 595.12, m/z найдено 596.5 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.58 (ушир.с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.49 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 7.38 (д, 1H, J = 8.4 Гц), 7.16 (д, 1H, J = 7.6 Гц), 7.06 (с, 1H), 6.96 (с, 1H), 6.92 (д, 1H, J = 9.6 Гц), 6.56 (с, 1H), 4.40 (кв, 2H, J = 6.8 Гц), 4.07-4.02 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 1.35 (т, 3H, J = 6.8 Гц), 1.11 (д, 3H, J = 5.6 Гц), 0.62 (д, 3H, J = 6.0 Гц).

Пример 140

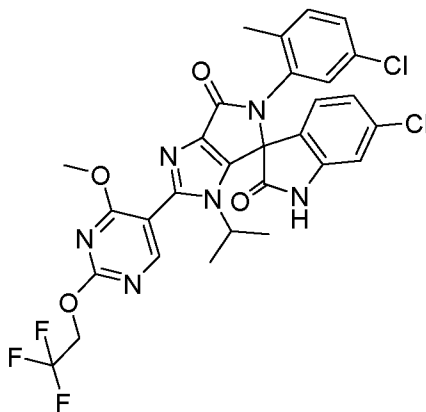
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(2-фторэтокси)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 36.1 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(2-фторэтокс)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-140) и 31.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(2-фторэтокс)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-140). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{25}Cl_2FN_6O_4$ 610.13, m/z найдено 611.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.50 (ушир.с, 1H), 8.539 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 7.57-6.48 (м, 6H), 4.86-4.61 (м, 4H), 4.19-4.16 (м, 1H), 3.96 (с, 3H), 2.145 (с, 3H), 1.09 (д, J = 4.8 Гц, 3H), 0.66 (д, J = 6.0 Гц, 3H).

Пример 141

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтокс)пиримидин-5-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

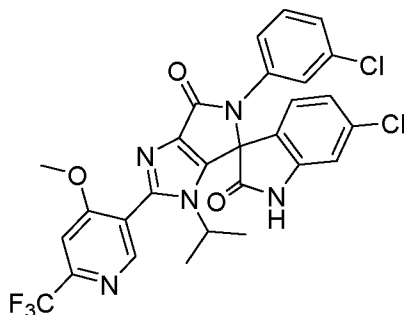


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в

Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 36.4 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-141) и 43.1 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-141). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{21}Cl_2F_3N_6O_4$ 646.11, m/z найдено 649.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.45 (ушир.с, 1H), 8.60 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 7.56 - 6.49 (м, 6H), 5.15 - 5.01 (м, 2H), 4.21 - 4.15 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 2.07 (с, 3H), 1.08 (д, J = 6.4 Гц, 3H), 0.66 (д, J = 6.4 Гц, 3H).

Пример 142

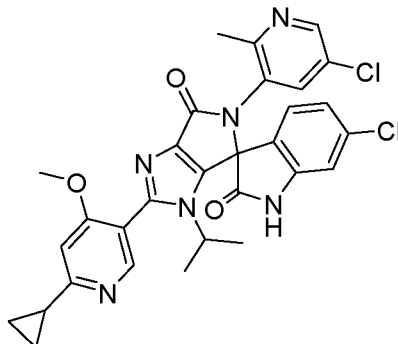
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 20.9 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-142) и 21.6 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-142). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{20}Cl_2F_3N_5O_3$ 601.08, m/z найдено 602.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.56 (ушир.с, 1H), 8.69 (с, 1H), 7.73 (с, 1H), 7.51 (д, 1H, J = 8.8 Гц), 7.39-7.35 (м, 2H), 7.16-7.01 (м, 2H), 6.98-6.97 (м, 2H), 4.13-4.08 (м, 1H), 4.01 (с, 3H), 1.12 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.64 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 143

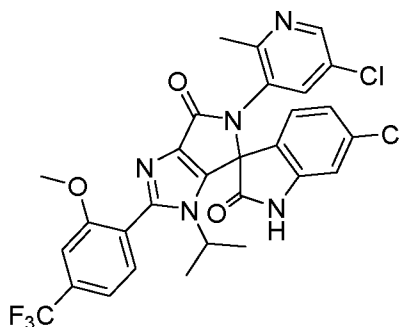
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(6-циклопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 23.6 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(6-циклопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-143) и 23.8 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(6-циклопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-143). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_6O_3$ 588, m/z найдено 589.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.76 (ушир.с, 1H), 8.50 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 8.30 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц), 7.64-6.99 (м, 5H), 4.09-4.05 (м, 1H), 3.88 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 2.19-2.17 (м, 1H), 1.08 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 1.02-1.00 (м, 4H), 0.65 (д, 3H, $J = 4.0$ Гц).

Пример 144

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметил) фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

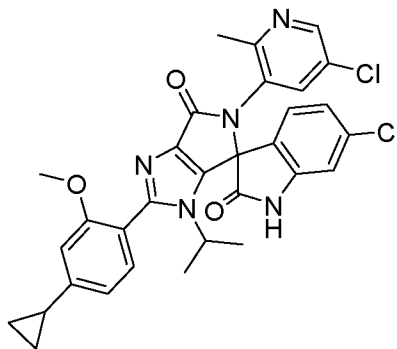


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в

Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 40.9 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-144) и 47.4 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-144). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{22}Cl_2F_3N_5O_3$ 615, m/z найдено 616.4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.79 (ушир.с, 1H), 8.51 (д, 1H, J = 7.6 Гц), 7.71-7.00 (м, 7H), 4.10-4.07 (м, 1H), 3.90 (с, 3H), 2.28 (с, 3H), 1.07 (д, 3H, J = 5.2 Гц), 0.66 (д, 3H, J = 5.6 Гц).

Пример 145

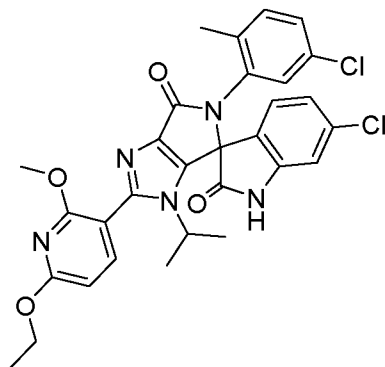
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(4-циклопропил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 23.3 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(4-циклопропил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-145) и 21.9 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(4-циклопропил-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-145). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O_3$ 587, m/z найдено 588.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.71 (ушир.с, 1H), 8.50 (д, 1H, J = 7.6 Гц), 7.62-6.78 (м, 7H), 4.09-4.06 (м, 1H), 3.78 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 2.01-1.99 (м, 1H), 1.06-1.01 (м, 5H), 0.85-0.80 (м, 2H), 0.62 (д, 3H, J = 5.6 Гц).

Пример 146

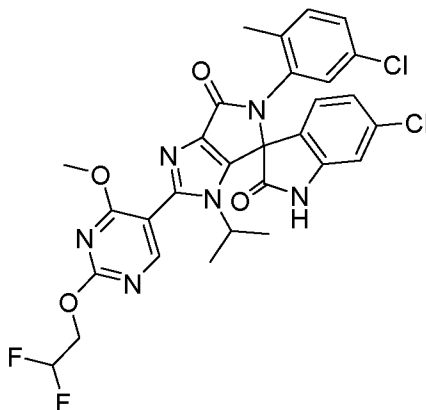
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-этокси-2-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 17.2 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-этокси-2-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-146) и 21.7 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-этокси-2-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-146). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{27}Cl_2N_5O_4$ 591.14, m/z найдено 592.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.55 (ушир.с, 1H), 7.81-6.48 (м, 8H), 4.42 (кв, 2H, $J = 7.2$ Гц), 4.13-4.11 (м, 1H), 3.88 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.38 (т, 3H, $J = 7.2$ Гц), 1.08 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 147

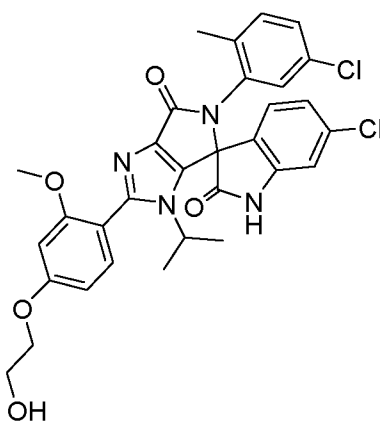
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(2,2-дифторэтокси)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 52.3 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(2,2-дифторэтокси)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-147) и 48.2 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2-(2,2-дифторэтокси)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-147). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{24}Cl_2F_2N_6O_4$ 628.12, m/z найдено 629.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.58 (д, 1H, J = 7.2 Гц), 7.56-6.46 (м, 7H), 4.74-4.66 (м, 2H), 4.17-4.10 (м, 1H), 3.98 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 2.01-1.98 (м, 1H), 1.09 (д, 3H, J = 6.8 Гц), 0.68 (д, 3H, J = 7.2 Гц).

Пример 148

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(2-гидроксиэтокси)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

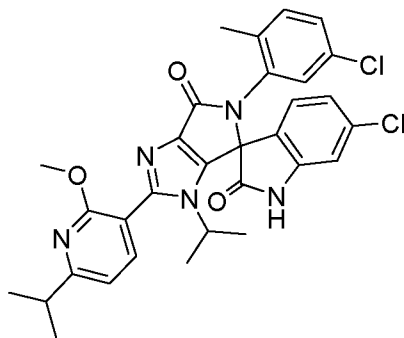


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 43.3 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(2-гидроксиэтокси)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-148) и 43.7 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-(2-гидроксиэтокси)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-148). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{28}Cl_2N_4O_5$ 606.14, m/z найдено 607.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 М Гц,

ДМСО- d_6) δ 7.55 - 6.48 (м, 10H), 4.89 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H), 4.10 - 4.05 (м, 3H), 3.78 - 3.74 (м, 5H), 2.07 (с, 3H), 1.06 (д, $J = 5.6$ Гц, 3H), 0.63 (д, $J = 5.6$ Гц, 3H).

Пример 149

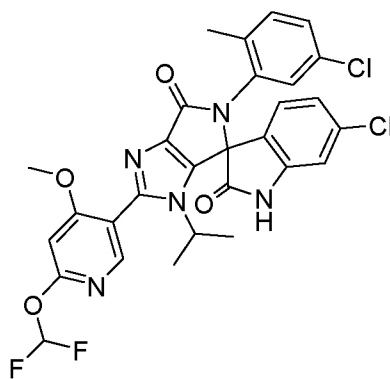
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(6-изопропил-2-метоксипиридин-3-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 16.3 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(6-изопропил-2-метоксипиридин-3-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-149) и 17.0 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(6-изопропил-2-метоксипиридин-3-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-149). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{31}Cl_2N_5O_3$ 589.16, m/z найдено 589.5 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.72 (ушир.с, 1H), 7.84-7.81 (м, 1H), 7.57 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.47 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.33-6.97 (м, 4H), 6.49 (с, 1H), 4.10-4.07 (м, 1H), 3.89 (с, 3H), 3.04-3.01 (м, 1H), 2.22 (с, 3H), 1.29 (д, 6H, $J = 6.8$ Гц), 1.10 (д, 1H, $J = 6.8$ Гц), 0.66 (д, 1H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 150

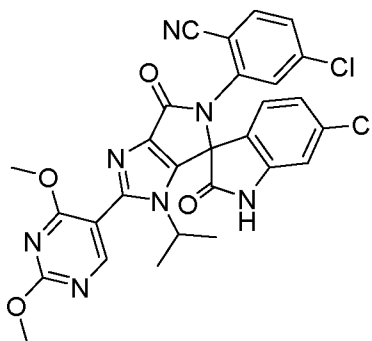
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-(дифторметокси)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 42.1 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-(дифторметокси)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-150) и 46.0 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-(дифторметокси)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-150). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{23}Cl_2F_2N_5O_4$ 613.11, m/z найдено 614.5 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.65 (ушир.с, 1H), 8.25-6.48 (м, 8H), 4.09-4.07 (м, 1H), 3.91 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 151

4-Хлор-2-(6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензонитрил

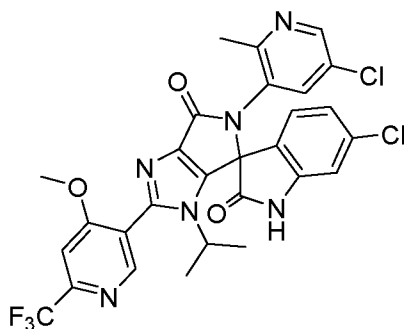


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 119.4 мг (S)-4-хлор-2-(6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензонитрила (S-151) и 105.8 мг

(R)-4-хлор-2-(6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензонитрила (R-151). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{21}Cl_2N_7O_4$ 589.10, m/z найдено 590.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.81 (ушир.с, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.01 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.86 (д, J = 1.6 Гц, 1H), 7.56 - 7.53 (м, 1H), 7.25 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.16 (д, J = 1.6 Гц, 1H), 7.09 - 7.07 (м, 1H), 4.24 - 4.17 (м, 1H), 4.00 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 1.21 (д, J = 6.4 Гц, 3H), 0.63 (д, J = 6.4 Гц, 3H).

Пример 152

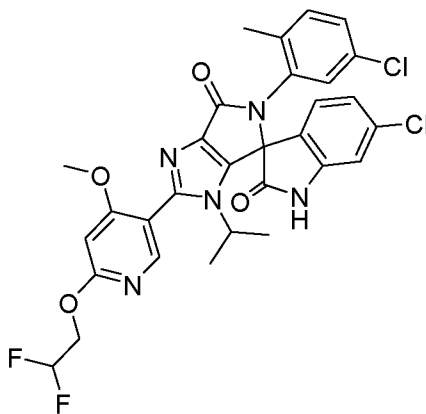
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-6-(трифторметил) пиридин-3-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 41.8 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-152) и 45.3 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-152). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{21}Cl_2F_3N_6O_3$ 616 m/z найдено 617.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.57 (ушир.с, 1H), 8.72 (д, 1H, J = 7.2 Гц), 8.51 (д, 1H, J = 6.4 Гц), 7.74 (с, 1H), 7.66-7.01 (м, 5H), 4.16-4.11 (м, 1H), 4.02 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 1.10 (д, 3H, J = 6.8 Гц), 0.67 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 153

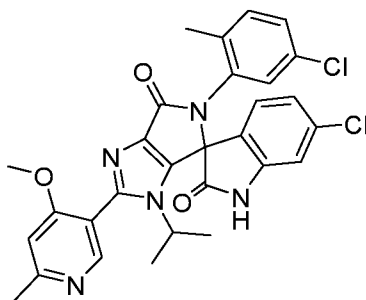
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-(2,2-дифторэтокси)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 45.1 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-(2,2-дифторэтоксид)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-153) и 46.6 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-(2,2-дифторэтоксид)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-153). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{25}Cl_2F_2N_5O_4$ 627.12, m/z найдено 628.2[M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.73 (ушир.с, 1H), 8.16 (д, 1H, J = 5.2 Гц), 7.57-6.42 (м, 7H), 4.68-4.61 (м, 2H), 4.08-4.04 (м, 1H), 3.87 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.65 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 154

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

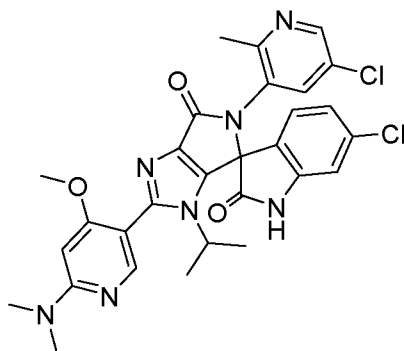


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 39.3 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-154) и 39.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-

3'-изопропил-2'-(4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло [3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-154). МС (ESI): масса вычислена для C₂₉H₂₅Cl₂N₅O₃ 561.13, m/z найдено 562.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.73 (ушир.с, 1H), 8.35 (д, 1H, J = 4.4 Гц), 7.57-6.48 (м, 7H), 4.07-4.03 (м, 1H), 3.87 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, J = 6.8 Гц), 0.64 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 155

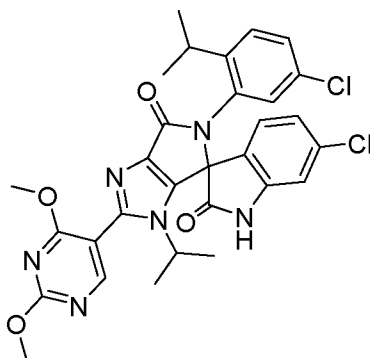
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(6-(диметиламино)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло [3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 9.1 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(6-(диметиламино)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-155) и 9.9 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(6-(диметиламино)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-155). МС (ESI): масса вычислена для C₂₉H₂₇Cl₂N₇O₃ 591.16, m/z найдено 594.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.79 (ушир.с, 1H), 8.50 (с, 1H), 8.49 (д, 1H, J = 5.6 Гц), 7.99-6.99 (м, 4H), 6.22 (с, 1H), 4.11-4.08 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.11 (с, 6H), 2.27 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.65 (д, 3H, J = 4.0 Гц).

Пример 156

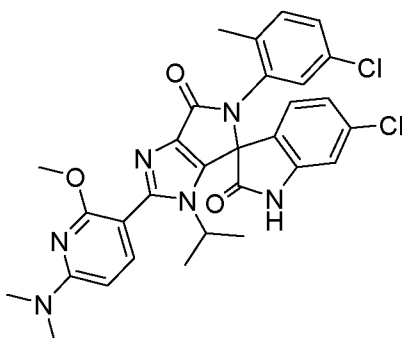
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-изопропилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопр
опил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 50.95 мг 6-хлор-5'--(5-хлор-2-изопропилфенил)-2'--(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона. МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{28}Cl_2N_6O_4$ 606.15, m/z найдено 607.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.53 (д, 1H, J = 6.0 Гц), 7.65-7.07 (м, 6H), 4.13-4.06 (м, 1H), 3.99 (д, 3H, J = 13.6 Гц), 3.96 (д, 3H, J = 13.6 Гц), 3.17-3.16 (м, 1H), 1.15-1.03 (м, 9H), 0.63 (д, 3H, J = 5.6 Гц).

Пример 157

6-Хлор-5'--(5-хлор-2-метилфенил)-2'--(6-(диметиламино)-2-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

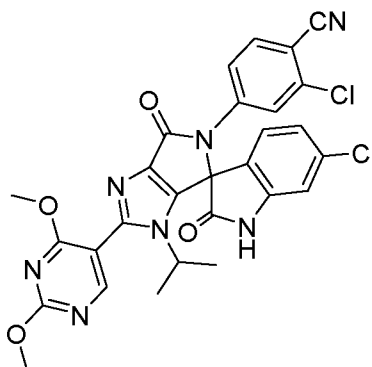


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 16.2 мг (S)-6-хлор-5'--(5-хлор-2-метилфенил)-2'--(6-(диметиламино)-2-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-157) и 17.6 мг (R)-6-хлор-5'--(5-хлор-2-метилфенил)-2'--(6-(диметиламино)-2-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро

[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-157). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{28}Cl_2N_6O_3$ 590.16, m/z найдено 591.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.60 (ушир.с, 1H), 7.58 - 6.29 (м, 8H), 4.21 - 4.14 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 3.09 (с, 6H), 2.14 (с, 3H), 1.07 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.64 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H).

Пример 158

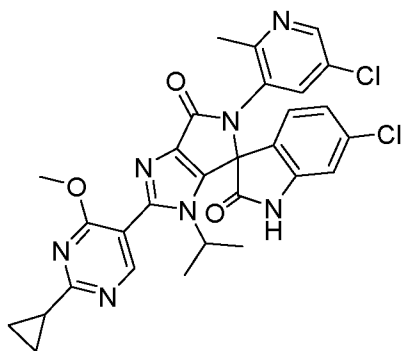
2-Хлор-4-(6-Хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензонитрил



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 119.4 мг (S)-2-хлор-4-(6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензонитрила (S-158) и 105.8 мг (R)-2-хлор-4-(6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензонитрила (R-158). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{21}Cl_2N_7O_4$ 589.10, m/z найдено 590.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.81 (ушир.с, 1H), 8.52 (с, 1H), 7.95 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.54 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.47 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.17 - 7.09 (м, 3H), 4.20 - 4.13 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 1.13 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.61 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H).

Пример 159

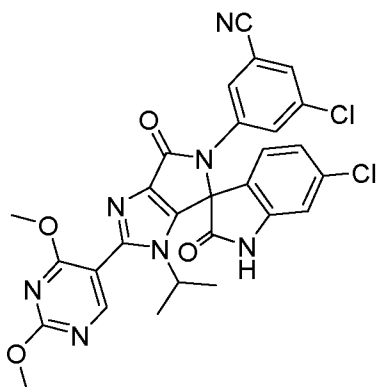
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-циклопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 55.9 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-циклопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-159) и 55.7 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-циклопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-159). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_6O_3$ 589.14, m/z найдено 590.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.65 (ушир.с, 1H), 8.56-7.00 (м, 6H), 4.17-4.14 (м, 1H), 3.94 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 2.20-2.19 (м, 1H), 1.13-1.07 (м, 7H), 0.68 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 160

3-Хлор-5-(6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензонитрил

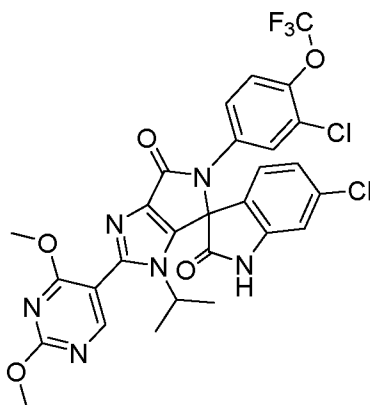


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 20.4 мг (S)-3-хлор-5-(6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'H-спиро

[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензонитрила (S-160) и 23.3 мг (R)-3-хлор-5'-(6-хлор-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-3',6'-дигидро-5'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-5'-ил)бензонитрила (R-160). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{21}Cl_2N_7O_4$ 589.10, m/z найдено 590.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.71 (ушир.с, 1H), 8.52 (с, 1H), 7.98 (с, 1H), 7.51-7.45 (м, 3H), 7.18-7.16 (м, 1H), 7.08 (с, 1H), 4.17-4.16 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 1.12 (д, 3H, J = 5.2 Гц), 0.64 (д, 3H, J = 4.8 Гц).

Пример 161

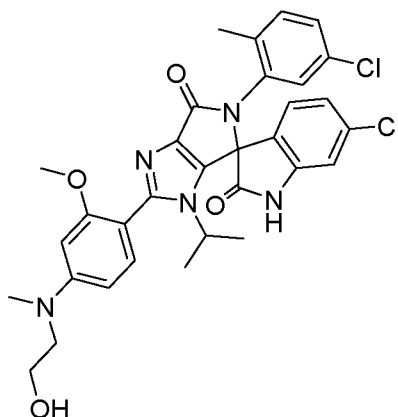
6-Хлор-5'-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 20.4 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-161) и 23.3 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-161). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{21}Cl_2F_3N_6O_5$ 648.09, m/z найдено 649.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.63 (ушир.с, 1H), 8.52 (с, 1H), 7.61 - 7.50 (м, 2H), 7.38 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.18 - 7.05 (м, 3H), 4.20 - 4.13 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 1.11 (д, J = 6.8 Гц, 3H), 0.64 (д, J = 6.8 Гц, 3H).

Пример 162

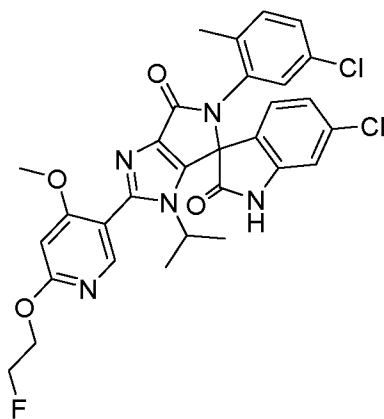
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-2-метокси
 фенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'- пирроло[3,4-d]имидазол]-
 2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 16.7 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-162) и 16.7 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-2-метоксифенил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-162). МС (ESI): масса вычислена для $C_{32}H_{31}Cl_2N_5O_4$, 619.18 m/z найдено 620.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.80 (ушир.с, 1H), 7.51-6.34 (м, 9H), 4.72 (т, 1H, J = 5.0 Гц), 4.13-4.10 (м, 1H), 3.76(с, 3H), 3.60-3.57 (м, 2H), 3.49-3.47 (м, 2H), 3.02 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.05 (д, 3H, J = 6.0 Гц), 0.62 (д, 3H, J = 5.6 Гц).

Пример 163

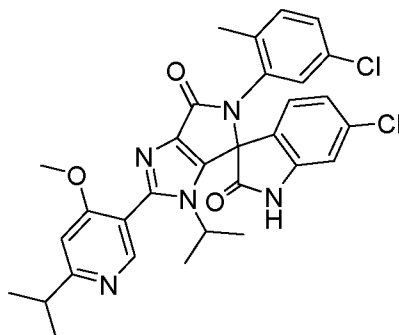
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-(2-фторэтокси)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-
 изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 12.4 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-(2-фторэтоксид)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-163) и 12.4 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-(2-фторэтоксид)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-163). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2FN_5O_4$ 609.13, m/z найдено 610.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.73 (ушир.с, 1H), 8.13 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц), 7.54-6.91 (м, 6H), 6.67 (с, 1H), 4.83-4.54 (м, 4H), 4.07-4.06 (м, 1H), 3.86 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц), 0.65 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц).

Пример 164

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(6-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

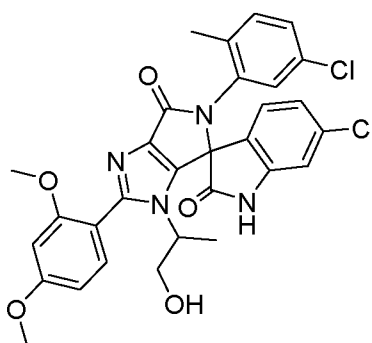


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 14.4 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-

изопропил-2'-(6-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-164) и 14.5 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(6-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'Н-спиро [дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-164). МС (ESI): масса вычислена для $C_{31}H_{29}Cl_2N_5O_3$, 589.16 m/z найдено 590.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.5 (ушир.с, 1H), 8.43 (д, 1H, J = 4.8 Гц), 7.59-6.49 (м, 7H), 4.11-4.02 (м, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.12-3.09 (м, 1H), 2.22 (с, 3H), 1.30-1.29 (м, 6H), 1.07 (д, 3H, J = 6.8 Гц), 0.65 (д, 3H, J = 6.8 Гц).

Пример 165

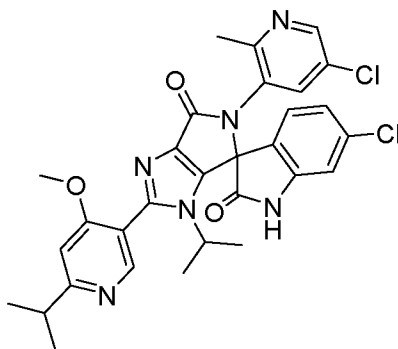
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-(1-гидроксипропан-2-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Проводили те же стадии, как в Примере 1, получая 20.0 мг указанного в заголовке соединения – 6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксифенил)-3'-(1-гидроксипропан-2-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона. МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{26}Cl_2N_4O_5$ 592.13, m/z найдено 593.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.80 (ушир.с, 1H), 9.35 (с, 1H), 7.59-6.71 (м, 9H), 4.33-4.29 (м, 2H), 3.93-3.85 (м, 7H), 2.07 (с, 3H), 1.18 (д, J = 6.0 Гц, 3H).

Пример 166

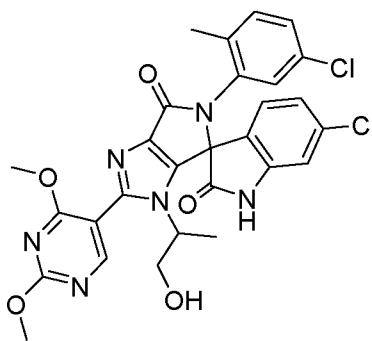
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(6-изопропил-4-метокси пиридин-3-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 31.8 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(6-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-166) и 33.1 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3'-изопропил-2'-(6-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-166). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{28}Cl_2N_6O_3$, 590.16 m/z найдено 591.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.59 (ушир.с, 1H), 8.51-8.41 (м, 2H), 7.67-7.01(м, 5H), 4.12-4.05 (м, 1H), 3.90 (с, 3H), 3.11-3.06 (м, 1H), 2.50 (с, 3H), 1.30 (д, 6H, $J = 6.8$ Гц), 1.09 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.66 (д, 3H, $J = 4.0$ Гц).

Пример 167

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-(1-гидроксиметилпропан-2-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

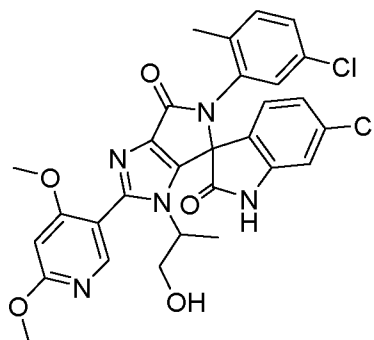


Проводили те же стадии, как в Примере 1, получая 50.6 мг указанного в заголовке соединения 6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-(1-гидроксиметилпропан-2-ил)-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]

-2,6'(5'Н)-дион. МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{24}Cl_2N_6O_5$ 594.12, m/z найдено 595.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.80 (ушир.с, 1H), 9.43 (с, 1H), 8.66 (с, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.50-6.88 (м, 5H), 4.40-4.31(м, 2H), 4.02 (с, 6H), 3.93 (д, J = 12.0 Гц), 2.05 (с, 3H), 1.24 (с, 3H).

Пример 168

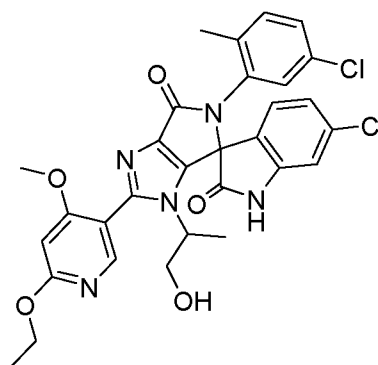
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-(1-гидроксипропан-2-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Проводили те же стадии, как в Примере 1, получая 101.2 мг указанного в заголовке соединения – 6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-(1-гидроксипропан-2-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона. МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{25}Cl_2N_5O_5$ 593.12, m/z найдено 594.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.83 (ушир.с, 1H), 9.42 (с, 1H), 8.25 (с, 1H), 7.53 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.28-6.88 (м, 6H), 6.64 (с, 1H), 4.34-4.30 (м, 2H), 3.94-3.91(м, 7H), 2.06 (с, 3H), 1.21 (д, 6.8 Гц, 3H).

Пример 169

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-(1-гидроксипропан-2-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

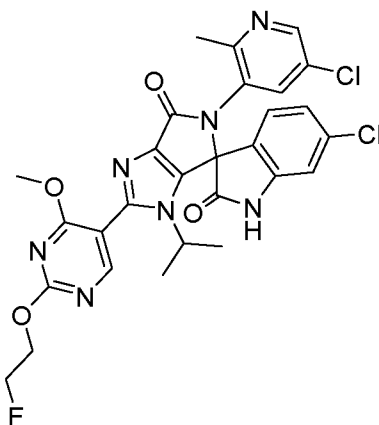


Проводили те же стадии, как в Примере 1, получая 151.1 мг указанного в заголовке

соединения – 6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-2'-(6-этокси-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-(1-гидроксипропан-2-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона. МС (ESI): масса вычислена для $C_{27}H_{22}Cl_2N_6O_3$ 607.14, m/z найдено 608.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.83 (ушир.с, 1H), 9.41 (с, 1H), 8.23 (с, 1H), 7.53 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.28 - 6.89 (м, 5H), 6.62 (с, 1H), 4.42 - 4.30 (м, 4H), 3.93 - 3.90 (м, 4H), 2.06 (с, 3H), 1.36 (т, J = 6.8 Гц, 3H), 1.21 (д, J = 6.8 Гц, 3H).

Пример 170

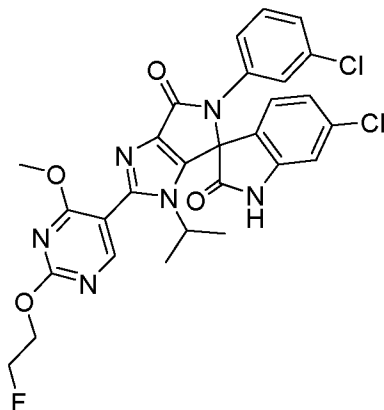
6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-(2-фторэтокси)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 25.2 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-(2-фторэтокси)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-170) и 25.9 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2'-(2-(2-фторэтокси)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-170). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{24}Cl_2FN_7O_4$ 611.12, m/z найдено 612.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.65 (ушир.с, 1H), 8.56-8.49 (м, 2H), 7.64-7.00 (м, 4H), 4.87-4.85 (м, 1H), 4.75-4.73 (м, 1H), 4.69 -4.67 (м, 1H), 4.61-4.59 (м, 1H), 4.19-4.18 (м, 1H), 3.96 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 1.09 (д, 3H, J = 6.8 Гц), 0.68 (д, 3H, J = 5.6 Гц).

Пример 171

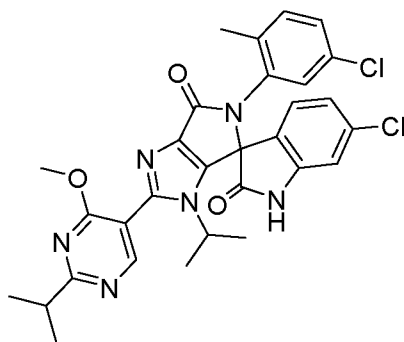
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-(2-фторэтокси)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изо-
пропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 5.3 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-(2-фторэтокси)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-171) и 4.3 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(2-(2-фторэтокси)-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-171). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{23}Cl_2FN_6O_4$, 596.11 m/z найдено 597.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11.59 (ушир.с, 1H), 8.52 (с, 1H), 7.49 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.38-7.35 (м, 2H), 7.15-7.12 (м, 2H), 7.01 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц), 6.98-6.95 (м, 1H), 4.87-4.59 (м, 4H), 4.18-4.15 (м, 1H), 3.95 (с, 3H), 1.12 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 0.65 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 172

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-изопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

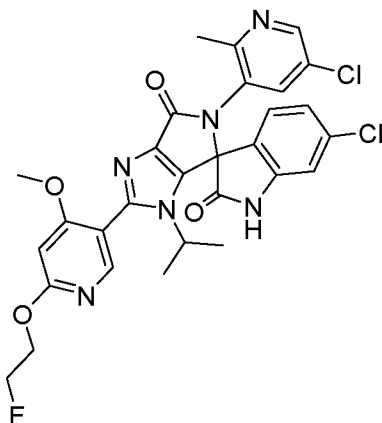


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в

Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 19.6 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-изопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-172) и 18.1 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2'-(2-изопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-172). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{28}Cl_2N_6O_3$ 590.19, m/z найдено 591.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.78 (ушир.с, 1H), 8.67 (д, 1H, $J = 6.4$ Гц), 8.29-6.48 (м, 6H), 4.08-4.06 (м, 1H), 3.98 (с, 3H), 3.14-3.11 (м, 1H), 2.22 (с, 3H), 1.34 (д, 6H, $J = 6.8$ Гц), 1.10 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.68 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц).

Пример 173

6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиримидин-3-ил)-2'-(6-(2-фторэтокси)-4-метоксипиримидин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион

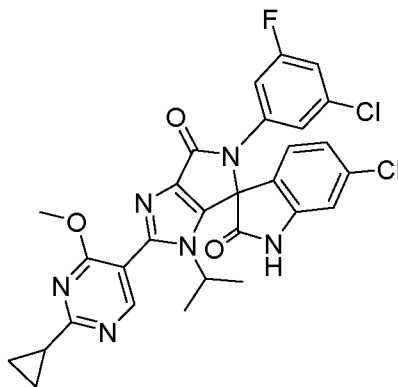


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 20.1 мг (S)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиримидин-3-ил)-2'-(6-(2-фторэтокси)-4-метоксипиримидин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-173) и 19.6 мг (R)-6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилпиримидин-3-ил)-2'-(6-(2-фторэтокси)-4-метоксипиримидин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-173). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{25}Cl_2FN_6O_4$ 610.12, m/z найдено 611.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.81 (ушир.с, 1H), 8.51 (дд, 1H, $J^1 = 8.4$ Гц, $J^2 = 2.4$ Гц), 8.14 (д, 1H, $J = 5.6$ Гц),

7.62-7.00 (м, 4H), 6.69 (с, 3H), 4.84-4.82 (м, 1H), 4.72-4.70 (м, 1H), 4.63-4.61 (м, 1H), 4.55-4.54 (м, 1H), 4.09-4.07 (м, 1H), 3.86 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 1.08 (д, 3H, J = 6.4 Гц), 0.65 (д, 3H, J = 6.4 Гц).

Пример 174

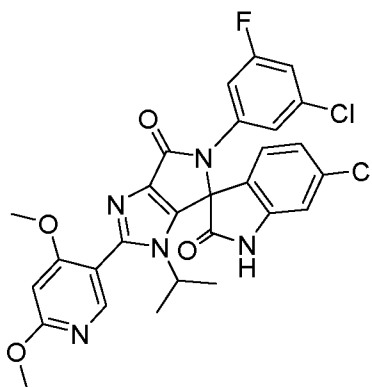
6-Хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(2-циклопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 37.8 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(2-циклопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-174) и 39.0 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(2-циклопропил-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-174). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{23}Cl_2FN_6O_3$ 592.12, m/z найдено 593.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.75 (ушир.с, 1H), 8.53 (с, 1H), 7.50 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 7.41-6.89 (м, 5H), 4.17-4.10 (м, 1H), 3.93 (с, 3H), 2.23-2.17 (м, 1H), 1.12-1.11 (м, 7H), 0.65 (д, 3H, J = 6.8 Гц).

Пример 175

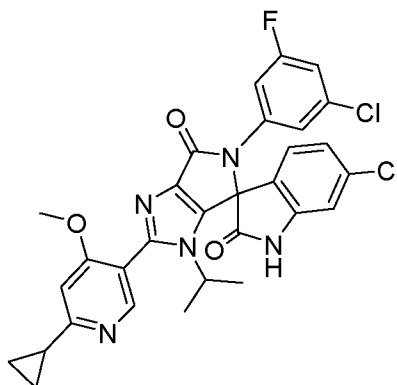
6-Хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(4,6-диметоксипиримидин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 45.2 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (S-175) и 44.9 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-диона (R-175). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{22}Cl_2FN_5O_4$ 581.10, m/z найдено 582.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.69 (ушир.с, 1H), 8.11 (с, 1H), 7.50 (д, 1H, $J = 8.4$ Гц), 7.48-6.90 (м, 5H), 6.60 (с, 1H), 4.09-4.02 (м, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 1.11 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.61 (д, 3H, $J = 6.0$ Гц).

Пример 176

6-Хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(6-циклопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'H-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'H)-дион

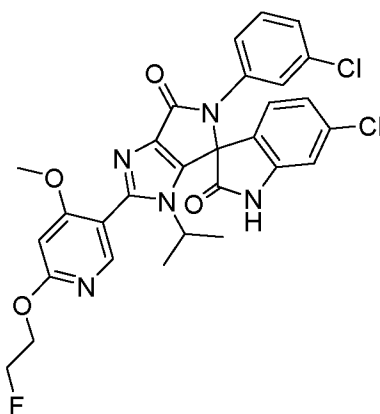


Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 40.3 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(6-

циклопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-176) и 40.6 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(6-циклопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-176). МС (ESI): масса вычислена для $C_{30}H_{24}Cl_2FN_5O_3$ 591.12, m/z найдено 592.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.69 (ушир.с, 1H), 8.27 (с, 1H), 7.51 (д, 1H, $J = 8.4$ Гц), 7.40-6.80 (м, 6H), 4.09-4.04 (м, 1H), 3.87 (с, 3H), 2.21-2.07 (м, 1H), 1.11 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 1.10-0.99 (м, 4H), 0.60 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 177

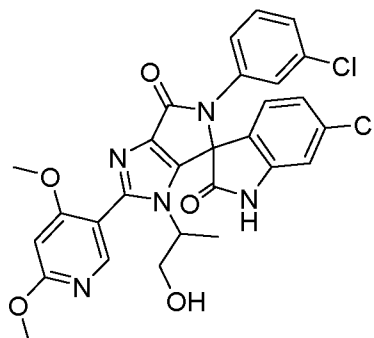
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-(2-фторэтокси)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 5.3 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-(2-фторэтокси)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-177) и 4.3 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(6-(2-фторэтокси)-4-метоксипиридин-3-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-177). МС (ESI): масса вычислена для $C_{29}H_{24}Cl_2FN_5O_4$ 595.12, m/z найдено 596.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.56 (ушир.с, 1H), 8.11 (с, 1H), 7.49-6.95 (м, 7H), 6.68 (с, 1H), 4.83-4.53 (м, 4H), 4.09-4.02 (м, 1H), 1.11 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц), 0.62 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц).

Пример 178

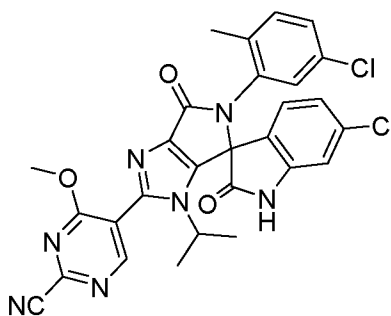
6-Хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-(1-гидроксипропан-2-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Проводили те же стадии, как в Примере 1, получая 120.1 мг указанного в заголовке соединения – 6-хлор-5'-(3-хлорфенил)-2'-(4,6-диметоксипиридин-3-ил)-3'-(1-гидроксипропан-2-ил)-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона. МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{23}Cl_2N_5O_5$ 579.11, m/z найдено 580.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.88 (ушир.с, 1H), 10.06 (с, 1H), 8.24 (с, 1H), 7.80 (с, 1H), 7.79-6.92 (м, 6H), 6.63 (с, 1H), 4.32-4.29 (м, 2H), 3.94 (с, 6H), 3.92-3.89 (м, 1H), 1.22 (д, 3H, J = 6.8 Гц).

Пример 179

5-(6-Хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксипиримидин-2-метилцианид

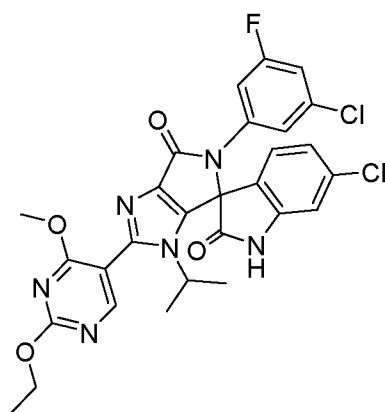


Проводили те же стадии, как в Примере 1, получая 4.3 мг указанного в заголовке соединения – 5-(6-хлор-5'-(5-хлор-2-метилфенил)-3'-изопропил-2,6'-диоксо-5',6'-дигидро-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2'-ил)-4-метоксипиримидин-2-метилцианида. МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{21}Cl_2N_7O_3$ Точная масса: 573.11, m/z найдено 574.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.81 (ушир.с, 1H), 8.96 (д, J = 8.4

Гц, 1H), 7.59-6.50 (м, 6H), 4.27-4.22 (м, 1H), 4.05 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.10 (д, J = 6.8 Гц, 3H), 0.67 (д, J = 6.4 Гц, 3H).

Пример 180

6-Хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-дион



Целевые соединения получали в результате стадий, аналогичных описанным в Примере 1, и проводили очистку методом сверхкритической высокоэффективной препаративной хроматографии, получая 44.3 мг (S)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (S-180) и 45.1 мг (R)-6-хлор-5'-(3-хлор-5-фторфенил)-2'-(2-этокси-4-метоксипиримидин-5-ил)-3'-изопропил-3'Н-спиро[дигидроиндол-3,4'-пирроло[3,4-d]имидазол]-2,6'(5'Н)-диона (R-180). МС (ESI): масса вычислена для $C_{28}H_{23}Cl_2FN_6O_4$ 596.11, m/z найдено 597.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.69 (ушир.с, 1H), 8.50 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 7.50 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.41 – 6.90 (м, 5H), 4.47 (кв, J = 6.8 Гц, 2H), 4.21 – 4.14 (м, 1H), 3.97 (с, 3H), 1.27 (т, J = 6.4 Гц, 2H), 1.13 (д, J = 6.8 Гц, 3H), 0.64 (д, J = 6.4 Гц, 3H).

Для подтверждения активности ингибиторов MDM2 по настоящему изобретению в настоящем изобретении приведены также несколько репрезентативных Экспериментальных примеров.

Экспериментальный пример 1 Определение ингибирующей активности соединений по настоящему изобретению в отношении MDM2 методами биологического тестирования.

Цель эксперимента: Определение ингибирующей активности соединений по

настоящему изобретению в отношении MDM2.

В представленном эксперименте использовали следующие методы тестирования / приборы / реагенты:

Название	Тип (код продукта)	Производитель
Планшетный шейкер	MTS2/4	КА
Планшет-ридер	M1000pro	TECAN
Центрифуга	Avanti J-26XP	Beckman Coulter
GST-MDM2(70мкМ)		Самостоятельная очистка
Биотин-Р53 (100мкМ)		GL Biochem
Анти-GST-Tb(100×)	61GSTTLA	Cisbio
SA-XL665(16.67мкМ)	610SAXLA	Cisbio
BSA	B2064	Sigma
AEBSF	76307	Sigma
DTT	43816	Sigma
PBS	20012-027	Cisbio

Объекты тестирования:

Группа на положительном контроле: Соединение HDM201, описанное в патенте № 201380016617.6; синтезировано в лаборатории.

Экспериментальные группы от S-1 до R-180 соответствуют соединениям, полученным в Примерах 1-180, соответственно.

Методика эксперимента:

Приготовление раствора:

Буфер: 1 × PBS + 0.1% BSA + 5мМ DTT; MDM2 буфер: Буфер + 1мМ AEBSF

GST-MDM2: Финальная концентрация 4 нМ, что требует подготовки 20 нМ (5×) раствора. Материнский раствор разбавляют в 3500 раз, при этом материнский раствор сначала разбавляют в 10 раз и затем разбавляют в 350 раз.

Биотин-Р53: Финальная концентрация 37 нМ, что требует подготовки 185 нМ (5×) раствора. Материнский раствор разбавляют в 540.5 раз.

SA-XL665: Финальная концентрация 4.625 нМ, что требует подготовки 1805 нМ

(4×) раствора. Материнский раствор разбавляют в 901 раз.

Анти-GST-Tb: Финальная концентрация 2X, и материнский раствор разбавляют в 50 раз.

Смесь: GST-MDM2, Биотин-P53, SA-XL665 и Анти-GST-Tb смешивали в соотношении 4:4:5:5.

Образец: Приготовление раствора образца (10 мМ в ДМСО): а. 3 мкл образца + 7 мкл ДМСО + 20 мкл ДМСО смешивали, получая начальную концентрацию 1 мМ, и хорошо перемешивали; б. в планшете 1 готовили двенадцать 5-кратных серийных разбавлений (готовили последовательно, добавляя 10 мкл последнего образца к 40 мкл ДМСО) и тщательно перемешивали по отдельности; с. брали планшет 2, добавляли 45 мкл Буфера в каждую лунку, отбирали 5 мкл разбавления в каждой концентрации из планшета 1 и добавляли в соответствующую лунку в планшете 2 (концентрация в лунке 1 составляла 100 мкМ), затем тщательно перемешивали.

Стадии эксперимента:

1. 18 мкл Смеси добавляли в 384-луночный планшет и центрифугировали при 4500 об/мин в течение 5 минут.

2. 2 мкл образца добавляли соответственно в каждую лунку, полученную смесь центрифугировали при 25°C и 4500 об/мин в течение 5 минут, и встряхивали при 25°C в течение 90 минут на шейкере.

Результаты считывали на планшет-ридере, и данные обрабатывали с помощью программы Graphpad Prism 6.0.

$$\text{Степень ингибирования при каждой концентрации (инг. \%)} = \frac{\text{флуоресценция при нулевой концентрации} - \text{флуоресценция при каждой концентрации}}{\text{флуоресценция при нулевой концентрации}} \times 100\%$$

Таблица 1: Результаты тестирования ингибирующей активности соединений по настоящему изобретению в отношении MDM2 (IC₅₀: нМ)

Тестируемое соединение	Тест ингибирования MDM2-P53, IC ₅₀ (нМ)
HDM201	2.50
S-1	2.21
R-1	617.89
S-2	1.13
R-2	117.50
S-3	4.92
R-3	1194.23
S-4	3.37
R-4	132.48
S-5	3.22
R-5	109.29
S-6	2.21
R-6	142.26
S-7	73.24
R-7	35972.70
S-8	3.29
R-8	329.21
S-9	2.38
R-9	332.39
S-10	2.77
R-10	116.59
S-11	1.58
R-11	257.20
S-12	3.55
R-12	367.64
S-13	2.55
R-13	120.80
S-14	1.34
R-14	460.77
S-15	1.62
R-15	107.21
S-16	3.39
R-16	570.33
S-17	3.75
R-17	49.37
S-18	1.43

R-18	158.09
S-19	34.6
R-19	NA
S-20	4.39
R-20	256.30
S-21	1.34
R-21	222.76
S-22	1.10
R-22	626.74
S-23	2.80
R-23	174.99
S-24	4.40
R-24	391.92
S-25	2.52
R-25	51.85
S-26	2.37
R-26	235.74
S-27	3.45
R-27	924.43
S-28	54.32
R-28	3109.44
S-29	1.01
R-29	93.57
S-30	3.31
R-30	1806.11
S-31	60.11
R-31	1403.96
S-32	3.89
R-32	1100.34
S-33	2.47
R-33	591.54
S-34	139.47
R-34	NA
S-35	23.40
R-35	NA
S-36	4.67
R-36	464.19
S-37	22.01
R-37	3111.09
S-38	12.01
R-38	1115.99
S-39	3.93
R-39	1847.84
S-40	3.85
R-40	322.24
S-41	149.29
R-41	7317.32
S-42	1.51
R-42	364.49

S-43	3.28
R-43	129.78
S-44	1.18
R-44	51.11
S-45	1.72
R-45	170.63
S-46	236.27
R-46	2332.41
S-47	4.16
R-47	209.81
S-48	1.46
R-48	195.57
S-49	1.72
R-49	71.38
S-50	85.52
R-50	20410.23
S-51	4.36
R-51	547.30
S-52	0.87
R-52	540.41
S-53	0.84
R-53	3768.80
S-54	2.25
R-54	1961.81
S-55	4.25
R-55	437.30
S-56	5.19
R-56	154.99
S-57	3.04
R-57	426.50
S-58	11.42
R-58	1429.18
S-59	2.29
R-59	689.37
S-60	4.81
R-60	1072.13
S-61	1.31
R-61	135.68
S-62	1.61
R-62	252.45
S-63	1.16
R-63	537.10
S-64	11.83
R-64	1023.67
S-65	4.04
R-65	497.90
S-66	1.50
R-66	85.88
S-67	1.22

R-67	354.64
S-68	2.32
R-68	656.97
S-69	1.78
R-69	635.65
S-70	0.94
R-70	111.12
S-71	2.96
R-71	100.03
S-72	0.90
R-72	213.52
S-73	1.10
R-73	142.35
S-74	0.98
R-74	93.42
S-75	0.97
R-75	122.38
S-76	4.23
R-76	579.08
S-77	1.86
R-77	139.30
S-78	1.42
R-78	222.23
S-79	1.89
R-79	285.33
S-80	2.56
R-80	362.85
S-81	1.23
R-81	53.27
S-82	1.16
R-82	394.36
S-83	2.23
R-83	87.64
84	3.78
S-85	3.30
R-85	493.70
S-86	2.59
R-86	142.00
S-87	3.31
R-87	473.20
S-88	2.34
R-88	399.20
S-89	4.32
R-89	568.90
S-90	1.38
R-90	309.80
S-91	3.56
R-91	460.90
S-92	1.72

R-92	377.83
S-93	3.89
R-93	658.14
S-94	4.72
R-94	840.35
S-95	1.92
R-95	1668.15
S-96	1.04
R-96	150.65
S-97	3.94
R-97	5.73
S-98	1.27
R-98	1034.32
S-99	2.56
R-99	115.26
S-100	3.14
R-100	632.69
S-101	9.86
R-101	1999.88
S-102	2.01
R-102	412.91
S-103	1.81
R-103	180.98
S-104	2.26
R-104	146.16
S-105	11.20
R-105	342.96
S-106	2.59
R-106	481.33
S-107	4.55
R-107	535.69
S-108	8.87
R-108	690.54
S-109	2.34
R-109	380.99
S-110	1.60
R-110	704.44
S-111	1.52
R-111	110.36
S-112	1.15
R-112	103.77
S-113	1.25
R-113	50.54
S-114	3.20
R-114	261.25
S-115	1.30
R-115	268.55
S-116	4.18
R-116	689.19

S-117	2.15
R-117	232.73
S-118	3.51
R-118	436.15
S-119	2.39
R-119	851.01
S-120	9.01
R-120	4778.08
S-121	3.35
R-121	300.14
S-122	2.76
R-122	794.09
S-123	2.11
R-123	115.65
S-124	2.91
R-124	1314.68
S-125	20.79
S-126	1.52
R-126	193.43
S-127	2.76
R-127	91.04
S-128	1.09
R-128	612.42
S-129	3.84
R-129	149.30
S-130	5.59
R-130	568.03
S-131	1.17
R-131	119.79
S-132	3.60
R-132	1320.63
S-133	1.41
R-133	1109.64
S-134	2.60
R-134	322.16
S-135	1.36
R-135	422.57
S-136	2.35
R-136	1800.00
S-137	1.65
R-137	421.88
S-138	1.04
R-138	132.36
S-139	1.36
R-139	341.78
S-140	1.06
R-140	147.08
S-141	3.42
R-141	762.36

S-142	1.45
R-142	137.08
S-143	1.10
R-143	214.30
S-144	3.84
R-144	119.22
S-145	2.05
R-145	749.40
S-146	5.44
R-146	6712.03
S-147	5.89
R-147	118.69
S-148	1.58
R-148	200.92
S-149	18.49
R-149	2282.00
S-150	1.93
R-150	377.20
S-151	1410.00
R-151	5373.00
S-152	0.78
R-152	134.00
S-153	0.49
R-153	31.11
S-154	0.90
R-154	31.11
S-155	0.95
R-155	96.44
156	11.23
S-157	3.81
R-157	369.60
S-158	4.07
R-158	2203.00
S-159	2.80
R-159	467.60
S-160	5.91
R-160	5713.00
S-161	8.09
R-161	126.30
S-162	2.07
R-162	119.90
S-163	1.36
R-163	166.34
S-164	0.94
R-164	591.56
165	NA
S-166	1.88
R-166	957.19
167	NA

168	NA
169	NA
S-170	1.86
R-170	234.96
S-171	2.86
R-171	8830.80
S-172	4.15
R-172	408.32
S-173	1.39
R-173	528.45
S-174	4.12
R-174	515.23
S-175	1.96
R-175	522.39
S-176	1.76
R-176	320.63
S-177	2.37
R-177	108.63
178	NA
179	4.27
S-180	4.60
R-180	679.20

NA: нет данных

Результаты экспериментов:

Результаты экспериментов, приведенные выше в Таблице 1, показывают, что:

1) Соединения по настоящему изобретению, такие как соединения, полученные в Примерах 1-180, обладают ингибирующим эффектом в отношении MDM2, особенно соединения с S-конфигурацией оказывают значительное ингибирующее действие на MDM2.

2) Некоторые соединения по настоящему изобретению оказывают более сильное ингибирующее действие на MDM2, чем выступавшее в роли положительного контроля соединение HDM201, например активность соединений с S-конфигурацией из Примеров 2, 11, 14, 15, 18, 21, 22, 29, 42, 44, 45, 48, 49, 52, 53, 61, 62, 63, 66, 67, 69, 70, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 81, 82, 90, 92, 95, 96, 98, 102, 103, 110, 111, 112, 113, 115, 126, 128, 131, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 148, 150, 152, 153, 154, 155, 163, 164, 166, 170, 173, 175 и 176 была выше, чем активность выступавшего в роли положительного контроля соединения HDM201.

Экспериментальный пример 2 Определение ингибирующего действия ингибиторов MDM2 по настоящему изобретению на пролиферацию клеток остеосаркомы человека

линии SJSA-1 (те же объекты тестирования, как в Экспериментальном примере 1).

2.1 Материалы для эксперимента: клетки остеосаркомы человека линии SJSA-1 (Nanjing Kebai Biotechnology Co., Ltd.), DAPI (5 мг/мл, Beyotime, c1002), 4% параформальдегид (Ding Guo Biotech., AR-0211), 96-луночный планшет с черным прозрачным дном (PE, 6005182), анализатор In Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare).

2.2 Подготовка к эксперименту:

2.2.1 Приготовление культуральной среды для клеток остеосаркомы человека линии SJSA-1: RPMI1640 + 10% FBS + 1% пенициллин/стрептомицин.

2.2.2 Приготовление растворов испытуемых соединений:

а. брали раствор испытуемого соединения с определенной концентрацией и разбавляли культуральной средой, получая раствор соединения с финальной концентрацией 20 мкМ;

б. 200 мкл культуральной среды, содержащей 0.2% ДМСО (диметилсульфоксид), добавляли в H2-H10 96-луночного планшета; 300 мкл описанного выше раствора добавляли в H1; и

с. отбирали 100 мкл из лунки H1, добавляли в H2 и тщательно перемешивали; затем 100 мкл полученного раствора отбирали и добавляли в H3, и так последовательно продолжали разбавления до H9, получая 3-кратные серийные разбавления испытуемого соединения.

2.3 Методика эксперимента:

2.3.1 SJSA-1 клетки инокулировали в 96-луночный планшет с черным прозрачным дном в концентрации 4000 клеток/100 мкл/лунку, и инкубировали в течение ночи при 37°C;

2.3.2 Описанные выше образцы добавляли в концентрации 100 мкл/лунку в планшет, в который инокулировали клетки, слегка похлопывали для хорошего перемешивания и инкубировали при 37°C в течение 72 часов;

2.3.3 Фиксация: вынимали планшет, удаляли культуральную среду и добавляли 50 мкл 4%-ного раствора параформальдегида в каждую лунку для фиксации на 10 минут;

2.3.4 добавляли 50 мкл 0.1 М раствора глицина для нейтрализации на 10 минут;

2.3.5 Проводили промывку $1 \times \text{PBS}$ (фосфатно-солевой буфер pH 7.2) дважды;

2.3.6 Пермеабиллизация: добавляли 50 мкл 0.2% TritonX-100 (Triton) на лунку и проводили пермеабиллизацию при комнатной температуре в течение 10 минут;

2.3.7 Проводили промывку $1 \times \text{PBS}$ (фосфатно-солевой буфер pH 7.2) дважды;

2.3.8 Стоковый 5 мг/мл раствор DAPI разбавляли в соотношении 1: 5000 (финальная концентрация 1 мкг/мл) и проводили окрашивание при комнатной температуре в течение 20 минут;

2.3.9 Проводили промывку $1 \times \text{PBS}$ (фосфатно-солевой буфер pH 7.2) три раза; и

2.3.10 Проводили сканирование и анализ в анализаторе In cell analyzer.

2.4 Обработка полученных данных:

Степень ингибирования для каждого соединения в каждой концентрации вычисляли по приведенной ниже формуле и проводили аппроксимацию кривой с помощью программы GraphPad Prism6.0, получая значение IC_{50} .

$$\text{Относительная степень ингибирования клеток (\%)} = \frac{\text{Флуоресценция в контрольной группе} - \text{Флуоресценция в экспериментальной группе}}{\text{Флуоресценция в контрольной группе}} \times 100\%$$

Таблица 2: Ингибирующее действие соединений по настоящему изобретению на пролиферацию клетки остеосаркомы человека линии SJSA-1

Примеры	IC ₅₀ (нМ)
HDM201	91.31
S-1	39.62
R-1	16660.88
S-2	7.40
R-2	2772.00
S-3	173.71
R-3	16271.55
S-4	7.92
R-4	2188.17
S-5	25.44
R-5	1595.07
S-6	6.20
R-6	1766.00
S-7	1271.50
R-7	NA
S-8	10.33
R-8	2293.00
S-9	7.39
R-9	2817.23
S-10	124.27
R-10	2169.08

S-11	1.67
R-11	1508.07
S-12	5.27
R-12	2441.56
S-13	5.95
R-13	1124.55
S-14	63.47
R-14	5378.16
S-15	10.87
R-15	840.33
S-16	3557.71
R-16	20557.44
S-17	201.10
R-17	1311.66
S-18	13.91
R-18	1615.66
S-19	352.22
R-19	NA
S-20	48.08
R-20	4005.08
S-21	62.19
R-21	5232.02
S-22	7.46
R-22	6954.13
S-23	1.24
R-23	353.78
S-24	4.17
R-24	872.23
S-25	8.83
R-25	265.16
S-26	22.33
R-26	3646.55
S-27	119.33
R-27	NA
S-28	1289.92
R-28	NA
S-29	196.37
R-29	10856.23
S-30	58.10
R-30	NA
S-31	1584.88
R-31	3575.10
S-32	10.09
R-32	8197.15
S-33	9.70
R-33	4885.16
S-34	618.96
R-34	NA
S-35	257.65

R-35	NA
S-36	72.27
R-36	3176.49
S-37	14.16
R-37	2439.34
S-38	14.74
R-38	NA
S-39	1183.40
R-39	NA
S-40	14.08
R-40	3086.90
S-41	1205.42
R-41	NA
S-42	5.60
R-42	4555.29
S-43	563.67
R-43	NA
S-44	11.95
R-44	1332.43
S-45	6.20
R-45	4307.06
S-46	5981.97
R-46	NA
S-47	14.02
R-47	3851.55
S-48	16.84
R-48	3630.98
S-49	5.92
R-49	1486.41
S-50	1315.42
R-50	8427.52
S-51	62.56
R-51	9516.69
S-52	466.77
R-52	22436.03
S-53	213.39
R-53	77439.40
S-54	468.31
R-54	NA
S-55	117.29
R-55	9939.33
S-56	83.85
R-56	3481.69
S-57	11.78
R-57	3958.52
S-58	50.75
R-58	5892.75
S-59	262.70
R-59	NA

S-60	NA
R-60	NA
S-61	5.50
R-61	135.68
S-62	10.54
R-62	4357.85
S-63	77.62
R-63	NA
S-64	725.96
R-64	NA
S-65	NA
R-65	NA
S-66	39.59
R-66	3861.83
S-67	20.76
R-67	8492.33
S-68	1702.99
R-68	NA
S-69	2.29
R-69	6584.81
S-70	73.64
R-70	4205.60
S-71	291.56
R-71	7017.36
S-72	5.90
R-72	3480.88
S-73	250.87
R-73	NA
S-74	7.85
R-74	1839.65
S-75	9.84
R-75	3040.51
S-76	308.66
R-76	NA
S-77	535.23
R-77	NA
S-78	7.88
R-78	1363.64
S-79	72.44
R-79	NA
S-80	16.85
R-80	NA
S-81	82.79
R-81	1603.25
S-82	7.43
R-82	NA
S-83	6.21
R-83	588.84
84	2606.15

S-85	40.18
R-85	2187.76
S-86	21.18
R-86	NA
S-87	31.12
R-87	7345.13
S-88	77.27
R-88	NA
S-89	43.25
R-89	NA
S-90	254.68
R-90	NA
S-91	14.42
R-91	993.12
S-92	19.86
R-92	4875.28
S-93	90.16
R-93	NA
S-94	309.03
R-94	NA
S-95	49.55
R-95	NA
S-96	25.29
R-96	NA
S-97	167.49
R-97	295.80
S-98	56.10
R-98	NA
S-99	34.20
R-99	1472.31
S-100	1210.60
R-100	NA
S-101	48.53
R-101	NA
S-102	57.41
R-102	NA
S-103	40.46
R-103	2426.61
S-104	266.07
R-104	6886.52
S-105	243.22
R-105	NA
S-106	33.50
R-106	NA
S-107	114.82
R-107	3235.93
S-108	28.77
R-108	NA
S-109	54.58

R-109	8203.52
S-110	77.98
R-110	NA
S-111	13.03
R-111	561.05
S-112	90.57
R-112	NA
S-113	26.73
R-113	2172.70
S-114	10.12
R-114	1870.68
S-115	3357.38
R-115	26.92
S-116	212.81
R-116	NA
S-117	14.42
R-117	NA
S-118	107.15
R-118	NA
S-119	20.00
R-119	NA
S-120	363.92
R-120	NA
S-121	66.99
R-121	NA
S-122	117.21
R-122	NA
S-123	321.37
R-123	NA
S-124	129.41
R-124	NA
125	60.26
S-126	79.62
R-126	1592.21
S-127	83.18
R-127	1570.36
S-128	144.88
R-128	NA
S-129	146.22
R-129	NA
S-130	NA
R-130	NA
S-131	46.34
R-131	NA
S-132	163.68
R-132	NA
S-133	99.77
R-133	NA
S-134	82.22

R-134	NA
S-135	96.16
R-135	NA
S-136	108.39
R-136	NA
S-137	65.92
R-137	NA
S-138	75.68
R-138	NA
S-139	50.70
R-139	NA
S-140	81.47
R-140	862.98
S-141	73.62
R-141	NA
S-142	137.72
R-142	NA
S-143	24.89
R-143	6223.00
S-144	100.92
R-144	2449.06
S-145	28.25
R-145	NA
S-146	67.76
R-146	NA
S-147	271.02
R-147	5741.16
S-148	71.78
R-148	NA
S-149	153.46
R-149	NA
S-150	80.53
R-150	5701.63
S-151	NA
R-151	NA
S-152	79.80
R-152	NA
S-153	21.99
R-153	NA
S-154	22.03
R-154	NA
S-155	14.59
R-155	1524.05
156	NA
S-157	16.67
R-157	1798.87
S-158	549.54
R-158	NA
S-159	34.20

R-159	5333.35
S-160	350.75
R-160	NA
S-161	557.18
R-161	NA
S-162	14.93
R-162	781.63
S-163	125.60
R-163	NA
S-164	16.79
R-164	NA
165	NA
S-166	38.11
R-166	NA
167	NA
168	NA
169	NA
S-170	130.62
R-170	NA
S-171	379.31
R-171	NA
S-172	53.33
R-172	NA
S-173	216.77
R-173	NA
S-174	93.50
R-174	NA
S-175	49.20
R-175	NA
S-176	28.84
R-176	NA
S-177	420.72
R-177	4246.20
178	NA
179	52.72
S-180	56.75
R-180	2172.70

NA: нет данных

Результаты экспериментов:

Результаты экспериментов, приведенные выше в Таблице 2, показывают, что:

1) Соединения по настоящему изобретению, такие как соединения, полученные в Примерах 1-180, обладают ингибирующим эффектом в отношении клеток остеосаркомы человека линии SJSA-1, и особенно соединения с S-конфигурацией оказывают значительное ингибирующее действие на клетки остеосаркомы человека линии SJSA-1.

2) Некоторые соединения по настоящему изобретению оказывают более сильное ингибирующее действие на клетки остеосаркомы человека линии SJSA-1, чем выступавшее в роли положительного контроля соединение HDM201, например

ингибирующее действие на клетки остеосаркомы человека линии SJSA-1 у соединений с S-конфигурацией из Примеров 2, 4, 6, 9, 11, 12, 13, 15, 22, 23, 24, 25, 32, 33, 42, 45, 49, 61, 69, 72, 74, 75, 78, 82, 83, 86, 89, 91, 92, 96, 98, 99, 101, 102, 103, 106, 108, 110, 113, 114, 115, 119, 121, 126, 127, 131, 137, 138, 139, 141, 143, 145, 146, 153, 154, 155, 157, 159, 162, 164, 166, 172 и 176 было сильнее, чем у выступавшего в роли положительного контроля соединения HDM201.

Экспериментальный пример 3 Определение фармакокинетики ингибиторов MDM2 по настоящему изобретению в опытах на мышах

3.1 Краткое описание экспериментов

ICR мыши использовались в качестве подопытных животных, и концентрации лекарственных соединений в плазме крови мышей в различные моменты времени после внутривенного введения и внутрижелудочного введения репрезентативных соединений измеряли методом LC/MS/MS с целью изучения фармакокинетического поведения соединений по настоящему изобретению в мышах и определения их фармакокинетических характеристик.

3.2 Схема эксперимента

3.2.1 Исследуемые лекарственные соединения:

Некоторые соединения, полученные в Примерах 1-180 по настоящему изобретению.

Использовавшееся в качестве контроля лекарственное соединение HDM201 получали методом, раскрытым в патенте № CN104203952A.

3.2.2 Подопытные животные:

Здоровые взрослые мыши ICR, самцы, возраст 6-9 недель, вес 20-30 г, куплены у Shanghai Xipuier-Bikai Laboratory Animal Co., Ltd., Animal Production License No.: SCXK (HU) 2013-0016

3.2.3 Приготовление исследуемых лекарственных соединений

Внутрижелудочное или внутривенное введение: взвешивали нужное количество образца, растворяли его в 5% ДМСО + 40% PEG400 + 55% (10% HP- β -CD в физрастворе), получая 0.5 мг/мл раствор для внутрижелудочного или внутривенного введения.

3.2.4 Введение исследуемых лекарственных соединений

Внутривенное введение: каждое исследуемое соединение вводили трём самцам ICR мышей внутривенно в дозировке 2 мг/кг при объеме введения 1 мл/кг после одной ночи голодания.

Внутрижелудочное введение: каждое исследуемое соединение вводили трём самцам ICR мышей внутрижелудочно в дозировке 5 мг/кг при объеме введения 5 мл/кг после одной ночи голодания.

3.3 Методика эксперимента

Перед введением и через 0.083 ч, 0.167 ч, 0.25 ч, 0.33 ч, 0.5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч и 24 ч после введения отбирали примерно 0.2 мл крови через прокол в яремной вене, в отобранную кровь добавляли гепарин натрия для предотвращения свертывания и помещали на лед после отбора, затем кровь центрифугировали для отделения плазмы (условия центрифугирования: 8000 об/мин, 6 мин, 4°C). Полученную плазму хранили при -80°C до анализа. Образцы плазмы анализировали методом LC-MS/MS, и образцы предварительно подготавливали методом осаждения белков. Определяемый диапазон при анализе образцов составлял от 1 до 2000 нг/мл. Нижний предел обнаружения составлял 1 нг/мл. Использовали WinNonlin (Pharsight, USA) для вычисления следующих фармакокинетических параметров: площадь под кривой $AUC_{(0-t)}$, площадь под кривой $AUC_{(0-\infty)}$, время полужизни $t_{1/2}$, время удерживания $MRT_{(0-\infty)}$, пиковая концентрация лекарственного соединения в крови $C_{\text{макс}}$, время до достижения пиковой концентрации лекарственного соединения в крови $T_{\text{макс}}$, биодоступность F , кажущийся объем распределения V_z и скорость выведения CL .

3.4 Результаты определения фармакокинетических параметров

Таблица 3: Фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения HDM201

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z мл/кг	CL мл/ч/кг
101	0.67	0.08	585.03	622.13	713.62	0.66	0.96	2717.30	2802.63
102	0.53	0.08	605.51	573.66	619.30	0.59	0.75	2456.27	3229.47
103	0.67	0.08	459.85	520.23	600.29	0.68	0.98	3231.81	3331.71
Среднее	0.62	0.083	550.13	572.01	644.40	0.64	0.90	2801.79	3121.27
SD	0.08	0.000	78.85	50.97	60.69	0.04	0.13	394.61	280.65
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
201	1.34	0.50	408.75	1058.75	1078.76	1.94	2.09		
202	0.74	0.50	584.08	797.19	818.45	1.04	1.15		
203	1.24	0.50	715.01	1522.78	1539.76	1.82	1.91		
Среднее	1.11	0.50	569.28	1126.24	1145.66	1.60	1.72	78.76	
SD	0.32	0.00	153.66	367.47	365.28	0.49	0.50		

$$* F = \frac{AUC_{(0-t)(PO)} \times \text{Доза}_{(IV)}}{AUC_{(0-t)(IV)} \times \text{Доза}_{(PO)}} \times 100\%$$

Таблица 4: Фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения соединения S-1

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z мл/кг	CL мл/ч/кг
301	1.21	0.08	307.80	532.69	548.82	1.33	1.52	6380.69	3644.18
302	1.00	0.08	329.89	725.28	736.92	1.31	1.41	3917.79	2713.99
303	0.98	0.08	336.17	843.53	855.63	1.34	1.43	3308.82	2337.47
Среднее	1.07	0.083	324.62	700.50	713.79	1.33	1.45	4535.77	2898.55
SD	0.13	0.000	14.90	156.90	154.71	0.01	0.06	1626.50	672.62
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	1.03	1.00	629.23	1822.90	1834.25	1.94	1.99		
402	1.98	1.00	471.21	1944.41	2088.41	2.60	3.17		
403	1.92	1.00	92.81	241.17	330.15	1.79	3.13		
Среднее	1.64	1.00	397.75	1336.16	1417.60	2.11	2.76	76.30	
SD	0.54	0.00	275.65	950.23	950.30	0.43	0.67		

$$* F = \frac{AUC_{(0-t)(PO)} \times \text{Доза}_{(IV)}}{AUC_{(0-t)(IV)} \times \text{Доза}_{(PO)}} \times 100\%$$

Таблица 5: Фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения соединения S-2

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z мл/кг	CL мл/ч/кг
501	1.11	0.08	492.38	1362.57	1392.31	1.51	1.64	2291.83	1436.46
502	0.84	0.50	477.30	1554.01	1564.61	1.47	1.51	1552.17	1278.27
503	0.93	1.00	456.11	1477.86	1494.93	1.47	1.54	1804.36	1337.86
Среднее	0.96	0.528	475.26	1464.81	1483.95	1.48	1.56	1882.79	1350.86
SD	0.13	0.459	18.22	96.38	86.68	0.02	0.07	376.01	79.90
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
601	1.45	2.00	655.97	3165.38	3254.89	2.89	3.09		
602	1.83	1.00	729.77	3883.23	4100.77	2.87	3.28		
603	1.50	2.00	804.59	4136.52	4259.08	2.76	2.97		
Среднее	1.59	1.67	730.11	3728.38	3871.58	2.84	3.12	101.81	
SD	0.21	0.58	74.31	503.75	539.90	0.07	0.16		

$$* F = \frac{AUC_{(0-t)(PO)} \times \text{Доза}_{(IV)}}{AUC_{(0-t)(IV)} \times \text{Доза}_{(PO)}} \times 100\%$$

Таблица 6: Фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения соединения S-9

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z мл/кг	CL мл/ч/кг
701	1.26	0.08	1403.26	3334.44	3452.37	1.47	1.68	1055.16	579.31
702	1.40	0.08	1274.58	3650.23	3830.08	1.58	1.88	1054.38	522.18
703	1.16	0.08	1643.99	4107.04	4214.93	1.47	1.63	793.38	474.50
Среднее	1.27	0.083	1440.61	3697.23	3832.46	1.51	1.73	967.64	525.33
SD	0.12	0.000	187.52	388.44	381.29	0.06	0.13	150.91	52.48
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
801	1.57	2.00	1366.47	6319.30	6555.06	2.65	2.92		
802	1.44	1.00	2009.05	8692.39	8911.44	2.60	2.78		
803	1.22	1.00	1914.07	6976.33	7048.92	2.68	2.75		
Среднее	1.41	1.33	1763.20	7329.34	7505.14	2.64	2.82	79.30	
SD	0.18	0.58	346.84	1225.29	1242.67	0.04	0.09		

$$* F = \frac{AUC_{(0-t)(PO)} \times \text{Доза}_{(IV)}}{AUC_{(0-t)(IV)} \times \text{Доза}_{(PO)}} \times 100\%$$

Таблица 7: Фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения соединения S-11

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z мл/кг	CL мл/ч/кг
101	1.15	0.50	1376.51	3578.38	3680.24	1.43	1.61	0.91	9.06
102	2.09	0.50	1519.69	4225.58	4820.40	1.81	2.70	1.25	6.92
103	1.15	0.50	1302.60	3169.84	3250.24	1.40	1.55	1.02	10.26
Среднее	1.46	0.500	1399.60	3657.93	3916.96	1.55	1.95	1.06	8.74
SD	0.54	0.000	110.37	532.35	811.41	0.23	0.65	0.17	1.69

Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
201	2.18	1.00	1645.73	8018.78	8771.68	2.96	3.66		
202	1.55	1.00	1573.02	8536.56	8816.41	2.87	3.11		
203	1.33	2.00	2144.69	11568.40	11784.98	2.92	3.05		
Среднее	1.69	1.33	1787.81	9374.58	9791.02	2.92	3.27	102.51	
SD	0.44	0.58	311.20	1917.46	1726.96	0.04	0.34		

Таблица 8: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-23

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z мл/кг	CL мл/ч/кг
101	1.57	0.08	3640.21	6625.30	7084.65	1.55	1.99	0.64	4.71
102	1.86	0.08	3779.72	9462.95	10504.31	1.78	2.46	0.51	3.17
103	1.33	0.08	3040.32	6172.76	6427.71	1.50	1.75	0.60	5.19
Среднее	1.59	0.083	3486.75	7420.34	8005.55	1.61	2.07	0.58	4.35
SD	0.26	0.000	392.86	1783.37	2188.77	0.15	0.36	0.07	1.05

Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
201	1.15	1.00	2050.29	7235.20	7315.60	2.35	2.43		
202	0.98	1.00	3316.65	9122.66	9163.57	2.02	2.05		
203	1.52	0.50	2730.39	7675.41	7881.03	2.08	2.29		
Среднее	1.22	0.83	2699.11	8011.09	8120.07	2.15	2.26	43.18	
SD	0.27	0.29	633.76	987.49	946.89	0.18	0.19		

$$* F = \frac{AUC_{(0-t)(PO)} \times \text{Доза}_{(IV)}}{AUC_{(0-t)(IV)} \times \text{Доза}_{(PO)}} \times 100\%$$

Таблица 9: Фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-32

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z мл/кг	CL мл/ч/кг
901	1.23	0.25	2766.01	4699.29	4854.66	1.32	1.53	730.20	411.98
902	1.44	0.50	2451.28	7199.84	7627.51	1.61	1.97	542.87	262.21
903	1.26	0.08	1902.13	3859.04	4004.98	1.29	1.53	908.33	499.38
Среднее	1.31	0.278	2373.14	5252.72	5495.72	1.41	1.68	727.14	391.19
SD	0.11	0.210	437.21	1737.80	1894.44	0.17	0.25	182.75	119.94
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
1001	2.89	1.00	1578.70	6017.39	7102.68	2.79	4.22		
1002	1.51	1.00	3356.31	10704.89	11027.74	2.24	2.48		
1003	2.07	1.00	2518.33	8458.06	9168.53	2.48	3.14		
Среднее	2.16	1.00	2484.45	8393.45	9099.65	2.50	3.28	63.92	
SD	0.69	0.00	889.29	2344.42	1963.44	0.27	0.88		

$$* F = \frac{AUC_{(0-t)(PO)} \times \text{Доза}_{(IV)}}{AUC_{(0-t)(IV)} \times \text{Доза}_{(PO)}} \times 100\%$$

Таблица 10: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-44

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	1.91	0.08	951.21	2987.84	3364.67	1.77	2.56	1.64	9.91
302	1.79	0.08	872.25	2506.41	2766.34	1.71	2.35	1.86	12.05
303	1.92	0.08	826.58	2703.63	3052.47	1.82	2.61	1.82	10.92
Среднее	1.87	0.083	883.35	2732.63	3061.16	1.77	2.51	1.77	10.96
SD	0.08	0.000	63.05	242.03	299.26	0.05	0.14	0.12	1.07
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	2.56	1.00	1357.96	7904.41	8959.71	3.17	4.17		
402	1.77	1.00	1097.85	5161.46	5447.85	2.81	3.22		
403	1.65	2.00	1204.30	6287.89	6556.64	3.08	3.38		
Среднее	2.00	1.33	1220.04	6451.26	6988.07	3.02	3.59	94.43	
SD	0.49	0.58	130.77	1378.76	1795.24	0.19	0.51		

$$* F = \frac{AUC_{(0-t)(PO)} \times \text{Доза}_{(IV)}}{AUC_{(0-t)(IV)} \times \text{Доза}_{(PO)}} \times 100\%$$

Таблица 11: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-45

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	1.01	0.25	779.74	1865.23	1895.22	1.36	1.45	1.54	17.59
302	1.00	0.08	882.75	2072.07	2103.04	1.35	1.44	1.37	15.85
303	1.05	0.08	765.75	1793.27	1825.35	1.34	1.45	1.65	18.26
Среднее	1.02	0.139	809.41	1910.19	1941.20	1.35	1.45	1.52	17.23
SD	0.02	0.096	63.90	144.74	144.44	0.01	0.01	0.14	1.24
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	2.17	0.50	1590.61	5862.67	6346.49	2.56	3.21		
402	1.54	1.00	1355.63	5315.63	5471.40	2.53	2.75		
403	1.87	1.00	1169.32	4196.04	4431.71	2.56	2.99		
Среднее	1.86	0.83	1371.85	5124.78	5416.53	2.55	2.99	107.31	
SD	0.32	0.29	211.11	849.55	958.57	0.02	0.23		

Таблица 12: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-61

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	1.09	0.08	2994.41	4640.74	4724.28	1.21	1.32	0.67	7.06
302	1.00	0.08	3249.64	3583.88	3626.86	0.99	1.07	0.80	9.19
303	1.15	0.08	3244.96	5346.76	5483.62	1.26	1.42	0.60	6.08
Среднее	1.08	0.083	3163.00	4523.79	4611.59	1.15	1.27	0.69	7.44
SD	0.07	0.000	146.02	887.24	933.50	0.14	0.18	0.10	1.59
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	3.58	0.25	2434.93	2462.65	2768.24	1.57	2.85		
402	2.71	0.50	2489.40	4960.30	5500.70	2.03	3.00		
403	2.98	0.25	1772.67	3162.34	3530.81	1.91	3.00		
Среднее	3.09	0.33	2232.33	3528.43	3933.25	1.84	2.95	31.20	
SD	0.44	0.14	399.01	1288.44	1409.98	0.24	0.09		

$$* F = \frac{AUC_{(0-t)(PO)} \times \text{Доза}_{(IV)}}{AUC_{(0-t)(IV)} \times \text{Доза}_{(PO)}} \times 100\%$$

Таблица 13: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-69

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	2.83	0.08	6038.43	52203.96	52314.11	4.30	4.35	0.16	0.64
302	2.88	0.50	5977.53	53093.43	53217.23	4.38	4.44	0.16	0.63
303	4.02	0.08	5141.60	50006.21	50659.35	4.62	4.95	0.23	0.66
Среднее	3.24	0.222	5719.19	51767.87	52063.56	4.43	4.58	0.18	0.64
SD	0.67	0.241	501.13	1589.14	1297.22	0.17	0.32	0.04	0.02
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	2.24	2.00	7627.20	69211.96	69264.13	4.92	4.94		
402	2.28	2.00	10867.97	106563.84	106654.00	5.03	5.04		
403	2.03	2.00	11828.43	85266.27	85298.58	4.46	4.47		
Среднее	2.18	2.00	10107.87	87014.02	87072.23	4.80	4.82	67.23	
SD	0.13	0.00	2201.34	18737.18	18757.93	0.30	0.31		

Таблица 14: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-72

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	2.16	1.00	3686.88	14847.37	17305.95	1.96	2.98	0.36	1.93
302	1.39	0.08	4634.53	11456.75	11918.88	1.53	1.78	0.34	2.80
303	1.23	0.08	4839.23	11802.83	12174.58	1.52	1.71	0.29	2.74
Среднее	1.59	0.389	4386.88	12702.32	13799.80	1.67	2.16	0.33	2.49
SD	0.50	0.529	614.80	1865.71	3039.10	0.25	0.71	0.03	0.49
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	2.54	0.50	7867.58	51286.19	51351.03	3.95	3.98		
402	1.13	0.50	7160.86	23996.12	24161.28	2.18	2.23		
403	1.47	1.00	6289.71	26941.23	27586.31	2.66	2.84		
Среднее	1.72	0.67	7106.05	34074.52	34366.20	2.93	3.01	107.30	
SD	0.73	0.29	790.36	14978.31	14808.64	0.91	0.89		

Таблица 15: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-96

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	3.36	0.08	3438.41	6719.85	6815.93	2.62	2.99	1.42	4.89
302	0.93	0.08	2982.34	3109.78	3157.25	0.90	1.00	0.85	10.56
303	1.07	0.08	3353.43	3206.41	3250.65	0.90	0.99	0.95	10.25
Среднее	1.79	0.083	3258.06	4345.35	4407.95	1.47	1.66	1.07	8.57
SD	1.37	0.000	242.53	2056.95	2085.90	1.00	1.16	0.31	3.19
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	1.69	0.25	3921.65	6327.28	6705.00	1.66	2.15		
402	2.06	0.50	2400.19	6993.90	7471.54	2.42	2.97		
403	2.58	0.50	5236.64	13010.63	15115.19	2.30	3.61		
Среднее	2.11	0.42	3852.83	8777.27	9763.91	2.13	2.91	80.80	
SD	0.44	0.14	1419.48	3681.32	4650.17	0.41	0.73		

Таблица 16: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-98

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	1.93	0.08	3405.07	11177.15	12596.27	1.82	2.60	0.44	2.65
302	1.43	0.08	3672.74	10025.81	10533.19	1.55	1.86	0.39	3.16
303	1.17	0.08	3789.06	8869.53	9108.92	1.43	1.60	0.37	3.66
Среднее	1.51	0.083	3622.29	10024.16	10746.13	1.60	2.02	0.40	3.16
SD	0.39	0.000	196.90	1153.81	1753.40	0.20	0.52	0.04	0.51
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	2.31	4.00	3835.13	37288.31	37324.50	5.36	5.38		
402	2.12	2.00	3420.72	18064.52	19691.36	3.17	3.82		
403	2.30	2.00	2943.86	23330.62	23352.18	4.72	4.74		
Среднее	2.24	2.67	3399.90	26227.82	26789.35	4.41	4.65	104.66	
SD	0.11	1.15	446.00	9933.98	9305.51	1.12	0.78		

Таблица 17: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-103

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$	$T_{\text{макс}}$	$C_{\text{макс}}$	$AUC_{(0-t)}$	$AUC_{(0-\infty)}$	$MRT_{(0-t)}$	$MRT_{(0-\infty)}$	V_z	CL
	ч	ч	нг/мл	ч*нг/мл	ч*нг/мл	ч	ч	л/кг	мл/мин/кг
301	4.11	1.00	1333.49	5508.40	8771.81	2.33	5.91	1.35	3.80
302	2.89	1.00	1332.61	10460.62	10483.52	4.16	4.21	0.79	3.18
303	2.71	1.00	1045.99	4009.87	5119.53	2.05	3.75	1.53	6.51
Среднее	3.24	1.000	1237.36	6659.63	8124.95	2.85	4.62	1.22	4.50
SD	0.77	0.000	165.73	3375.95	2739.88	1.15	1.13	0.38	1.77
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$	$T_{\text{макс}}$	$C_{\text{макс}}$	$AUC_{(0-t)}$	$AUC_{(0-\infty)}$	$MRT_{(0-t)}$	$MRT_{(0-\infty)}$	F^*	
	ч	ч	нг/мл	ч*нг/мл	ч*нг/мл	ч	ч	%	
401	1.84	2.00	2382.42	10967.55	11688.42	3.08	3.54		
402	1.72	4.00	2344.01	13078.28	14231.55	3.36	3.93		
403	2.23	4.00	3008.06	19872.62	19888.79	4.45	4.47		
Среднее	1.93	3.33	2578.16	14639.49	15269.59	3.63	3.98		87.93
SD	0.27	1.15	372.80	4653.29	4197.58	0.73	0.46		

Таблица 18: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-115

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$	$T_{\text{макс}}$	$C_{\text{макс}}$	$AUC_{(0-t)}$	$AUC_{(0-\infty)}$	$MRT_{(0-t)}$	$MRT_{(0-\infty)}$	V_z	CL
	ч	ч	нг/мл	ч*нг/мл	ч*нг/мл	ч	ч	л/кг	мл/мин/кг
301	0.90	0.08	4136.98	2987.42	3011.30	0.82	0.87	0.87	11.07
302	0.90	0.08	2997.99	2575.46	2591.81	0.90	0.94	1.00	12.86
303	0.80	0.08	2549.96	2278.66	2289.66	0.79	0.82	1.01	14.56
Среднее	0.87	0.083	3228.31	2613.85	2630.92	0.84	0.88	0.96	12.83
SD	0.06	0.000	818.20	355.93	362.40	0.05	0.06	0.08	1.74
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$	$T_{\text{макс}}$	$C_{\text{макс}}$	$AUC_{(0-t)}$	$AUC_{(0-\infty)}$	$MRT_{(0-t)}$	$MRT_{(0-\infty)}$	F^*	
	ч	ч	нг/мл	ч*нг/мл	ч*нг/мл	ч	ч	%	
401	1.07	0.50	2135.46	3655.37	3672.50	1.37	1.41		
402	1.19	1.00	834.66	2355.30	2377.88	2.13	2.20		
403	1.12	4.00	601.29	2985.59	3066.25	3.22	3.39		
Среднее	1.12	1.83	1190.47	2998.75	3038.87	2.24	2.33		45.89
SD	0.06	1.89	826.66	650.14	647.74	0.93	1.00		

Таблица 19: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-121

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	5.50	0.08	3887.60	24572.30	25488.79	5.26	6.22	0.62	1.31
302	5.25	0.08	3346.18	28379.48	29352.82	5.15	6.03	0.52	1.14
303	5.09	0.08	3576.94	26953.62	27749.72	5.04	5.79	0.53	1.20
Среднее	5.28	0.083	3603.57	26635.14	27530.44	5.15	6.01	0.56	1.21
SD	0.21	0.000	271.69	1923.47	1941.33	0.11	0.21	0.06	0.09
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	3.09	2.00	4920.31	40051.63	40259.72	4.96	5.08		
402	3.34	4.00	4835.52	43063.09	43407.01	5.27	5.45		
403	3.14	4.00	4714.57	40782.54	41032.91	5.40	5.54		
Среднее	3.19	3.33	4823.47	41299.09	41566.55	5.21	5.36	62.02	
SD	0.13	1.15	103.40	1570.77	1640.10	0.23	0.24		

Таблица 20: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-131

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	0.90	0.08	1997.01	1776.79	1788.59	0.94	0.98	1.45	18.64
302	0.76	0.08	1776.22	1261.09	1264.23	0.71	0.73	1.73	26.37
303	0.98	0.08	2021.33	1579.23	1594.10	0.90	0.96	1.78	20.91
Среднее	0.88	0.083	1931.52	1539.04	1548.98	0.85	0.89	1.65	21.97
SD	0.11	0.000	135.04	260.19	265.08	0.12	0.14	0.18	3.97
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	1.03	1.00	1438.00	3743.48	3765.68	1.90	1.95		
402	1.28	1.00	1853.01	5902.77	6003.28	2.27	2.40		
403	1.47	1.00	1794.96	6839.45	7052.50	2.45	2.68		
Среднее	1.26	1.00	1695.32	5495.23	5607.15	2.21	2.34	142.82	
SD	0.22	0.00	224.73	1587.71	1678.83	0.28	0.37		

Таблица 21: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-133

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	1.22	0.08	2055.95	2904.29	3022.24	1.20	1.45	1.16	11.03
302	1.07	0.08	2980.85	4602.71	4699.55	1.18	1.31	0.66	7.09
303	1.13	0.08	2521.09	3187.22	3247.82	1.05	1.17	1.01	10.26
Среднее	1.14	0.083	2519.30	3564.74	3656.54	1.14	1.31	0.94	9.46
SD	0.08	0.000	462.45	909.97	910.29	0.08	0.14	0.26	2.09
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	1.15	1.00	1569.92	6074.68	6148.80	2.34	2.43		
402	1.05	1.00	1489.30	4282.62	4314.80	2.17	2.22		
403	1.04	1.00	2195.02	5953.82	5994.87	2.05	2.10		
Среднее	1.08	1.00	1751.41	5437.04	5486.16	2.19	2.25	61.01	
SD	0.06	0.00	386.28	1001.58	1017.34	0.15	0.17		

Таблица 22: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-134

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	1.47	0.08	3408.57	6534.27	6880.52	1.50	1.83	0.61	4.84
302	0.93	0.08	3518.10	5015.80	5060.18	1.17	1.23	0.53	6.59
303	1.07	0.25	4224.01	7289.25	7419.12	1.28	1.39	0.42	4.49
Среднее	1.15	0.14	3716.89	6279.77	6453.27	1.32	1.48	0.52	5.31
SD	0.28	0.10	442.58	1157.90	1236.14	0.17	0.31	0.10	1.12
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	T_{\max} ч	C_{\max} нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	1.38	0.50	3905.15	9716.82	9926.06	2.04	2.21		
402	1.54	0.25	3059.53	7889.97	8123.13	2.04	2.28		
403	1.43	0.50	1591.65	4859.23	4978.41	2.21	2.40		
Среднее	1.45	0.42	2852.11	7488.67	7675.87	2.10	2.29	47.70	
SD	0.08	0.14	1170.61	2453.53	2503.96	0.10	0.10		

Таблица 23: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-135

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	2.03	0.08	3314.60	6495.01	7378.29	1.70	2.57	0.80	4.52
302	1.65	0.08	3896.05	7270.82	7835.48	1.60	2.09	0.61	4.25
303	1.78	0.08	3518.53	7341.09	7977.92	1.66	2.21	0.64	4.18
Среднее	1.82	0.083	3576.39	7035.64	7730.56	1.65	2.29	0.68	4.32
SD	0.19	0.000	295.01	469.51	313.28	0.05	0.25	0.10	0.18
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	1.87	1.00	2159.84	9385.38	9974.62	2.64	3.12		
402	1.27	1.00	2014.04	7012.03	7126.47	2.19	2.32		
403	1.34	1.00	2249.28	9412.84	9616.11	2.43	2.59		
Среднее	1.49	1.00	2141.05	8603.42	8905.73	2.42	2.67	48.91	
SD	0.33	0.00	118.74	1378.25	1551.28	0.22	0.41		

Таблица 24: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-137

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	1.57	0.08	5653.28	10168.14	10938.18	1.50	1.97	0.41	3.05
302	1.68	0.08	5261.76	8963.80	9736.77	1.51	2.06	0.50	3.42
303	2.79	0.08	5945.51	15555.08	15581.80	2.84	2.88	0.52	2.14
Среднее	2.01	0.083	5620.19	11562.34	12085.58	1.95	2.30	0.48	2.87
SD	0.67	0.000	343.08	3509.85	3086.83	0.77	0.50	0.05	0.66
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	1.85	0.50	5883.71	15390.44	16193.31	2.28	2.70		
402	1.98	0.50	5542.83	16097.34	17159.38	2.31	2.84		
403	1.69	0.50	6791.01	14779.57	15367.65	2.03	2.35		
Среднее	1.84	0.50	6072.52	15422.45	16240.12	2.21	2.63	53.35	
SD	0.15	0.00	645.15	659.47	896.78	0.16	0.25		

Таблица 25: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-138

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	3.81	0.08	1828.27	6387.52	6445.45	4.19	4.42	1.70	5.17
302	4.03	0.08	2169.08	6061.48	6126.90	4.04	4.32	1.90	5.44
303	4.29	0.08	2002.99	3427.99	5237.36	2.03	5.54	2.37	6.36
Среднее	4.04	0.083	2000.11	5292.33	5936.57	3.42	4.76	1.99	5.66
SD	0.24	0.000	170.42	1622.77	626.13	1.21	0.68	0.34	0.63
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	2.69	4.00	1239.88	7428.81	9151.03	3.56	5.12		
402	2.74	2.00	1475.55	7494.57	8818.35	3.19	4.51		
403	2.74	1.00	1466.48	8147.05	9514.89	3.27	4.52		
Среднее	2.72	2.33	1393.97	7690.15	9161.42	3.34	4.72	58.12	
SD	0.02	1.53	133.53	397.06	348.38	0.19	0.35		

Таблица 26: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-140

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	2.67	0.08	5215.16	11628.12	14758.73	1.94	3.62	0.52	2.26
302	1.70	0.08	4542.99	9144.58	9903.12	1.58	2.11	0.50	3.37
303	4.19	0.08	6627.89	19456.40	19918.23	3.73	4.34	0.61	1.67
Среднее	2.86	0.083	5462.01	13409.70	14860.03	2.42	3.36	0.54	2.43
SD	1.25	0.000	1064.14	5381.82	5008.33	1.15	1.14	0.06	0.86
Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	2.19	2.00	4254.74	22556.48	24737.64	2.97	3.69		
402	1.54	2.00	5947.01	26053.96	26994.24	2.67	2.93		
403	2.38	1.00	4972.85	23914.34	26699.24	2.97	3.85		
Среднее	2.04	1.67	5058.20	24174.92	26143.71	2.87	3.49	72.11	
SD	0.44	0.58	849.36	1763.24	1226.59	0.18	0.49		

Таблица 27: Некоторые фармакокинетические параметры ICR мышей после внутривенного и перорального введения S-159

Внутривенно (IV) - 2 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	V_z л/кг	CL мл/мин/кг
301	1.86	0.08	2457.53	4501.92	4960.27	1.52	2.19	1.08	13.44
302	1.22	0.08	2540.90	3595.54	3718.50	1.23	1.45	0.95	17.93
303	1.75	0.08	2591.90	4456.51	4834.16	1.45	2.00	1.05	13.79
Среднее	1.61	0.083	2530.11	4184.66	4504.31	1.40	1.88	1.02	15.05
SD	0.34	0.000	67.83	510.70	683.45	0.15	0.38	0.07	2.50

Перорально (PO) - 5 мг/кг									
номер животного	$t_{1/2}$ ч	$T_{\text{макс}}$ ч	$C_{\text{макс}}$ нг/мл	$AUC_{(0-t)}$ ч*нг/мл	$AUC_{(0-\infty)}$ ч*нг/мл	$MRT_{(0-t)}$ ч	$MRT_{(0-\infty)}$ ч	F^* %	
401	1.03	1.00	1438.00	3743.48	3765.68	1.90	1.95		
402	1.28	1.00	1853.01	5902.77	6003.28	2.27	2.40		
403	1.47	1.00	1794.96	6839.45	7052.50	2.45	2.68		
Среднее	1.26	1.00	1695.32	5495.23	5607.15	2.21	2.34	52.53	
SD	0.22	0.00	224.73	1587.71	1678.83	0.28	0.37		

Экспериментальные результаты: экспериментальные результаты в приведенных выше таблицах 3 - 27 показывают, что: после перорального внутрижелудочного введения в дозировке 5 мг/кг, биодоступность HDM201 составила 78.76%, и значение AUC_{0-t} составило 1126.24 ч*нг/мл; после перорального внутрижелудочного введения в дозировке 5 мг/кг, репрезентативное соединение S-1 по настоящему изобретению показало значение AUC_{0-t} 1336.16 ч*нг/мл и время полужизни 1.64 ч, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-2 имело биодоступность 101.81%, значение AUC_{0-t} 3728.38 ч*нг/мл и время полужизни 1.59 ч, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-9 показало значение AUC_{0-t} 7329.34 ч*нг/мл, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-11 имеет биодоступность 102.51%, значение AUC_{0-t} 9374.58 ч*нг/мл и время полужизни 1.69 ч, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-23 показало значение AUC_{0-t} 8011.09 ч*нг/мл, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-32 показало значение AUC_{0-t} 8393.45 ч*нг/мл и время полужизни 2.16 час, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-44 имеет биодоступность 94.43%, значение AUC_{0-t} 6451.26 ч*нг/мл и время полужизни 2.00 ч, что лучше, чем соответствующие

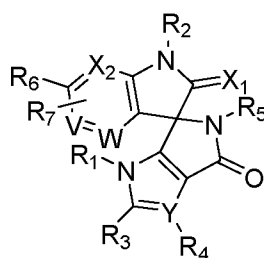
параметры соединения HDM201; соединение S-45 имеет биодоступность 107.31%, значение AUC_{0-t} 5124.78 ч*нг/мл и время полужизни 1.86 час, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-61 имело значение AUC_{0-t} 3528.43 ч*нг/мл и время полужизни 3.09 час, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-69 имеет значение AUC_{0-t} 87014.02 ч*нг/мл и время полужизни 2.18 час, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-72 имеет биодоступность 107.30%, значение AUC_{0-t} 34074.52 ч*нг/мл и время полужизни 1.72 час, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-96 имеет значение AUC_{0-t} 8777.27 ч*нг/мл и время полужизни 2.11 час, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-98 имеет биодоступность 104.66%, значение AUC_{0-t} 26227.82 ч*нг/мл и время полужизни 2.24 час, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-103 имеет значение AUC_{0-t} 14639.49 ч*нг/мл и время полужизни 1.93 час, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-115 имеет значение AUC_{0-t} 2998.75 ч*нг/мл, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-121 имеет значение AUC_{0-t} 41299.09 ч*нг/мл и время полужизни 3.19 ч, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-131 имеет значение AUC_{0-t} 5495.23 ч*нг/мл и время полужизни 1.26 ч, что значительно лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-133 имеет значение AUC_{0-t} 5437.04 ч*нг/мл, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-134 имеет значение AUC_{0-t} 7488.67 ч*нг/мл и время полужизни 1.45 ч, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-135 имеет значение AUC_{0-t} 8603.42 ч*нг/мл, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-137 имеет значение AUC_{0-t} 15422.45 ч*нг/мл и время полужизни 1.84 час, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-138 показало $AUC_{0-t} = 7690.15$ ч*нг/мл и время полужизни 2.72 час, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; соединение S-140 имеет значение AUC_{0-t} 24174.92 ч*нг/мл и время полужизни 2.04 ч, что лучше, чем соответствующие параметры соединения HDM201; и соединение

S-159 имеет значение AUC_{0-4} 5495.23 ч*нг/мл, что лучше, чем соответствующий параметр у соединения HDM201.

В приведенном выше описании показаны и описаны основные принципы, главные отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения. Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что настоящее изобретение не ограничивается представленными выше Примерами. Представленные выше Примеры и описание только описывают принципы настоящего изобретения. Квалифицированному специалисту в данной области будет очевидно, что возможны различные вариации и улучшения настоящего изобретения, не выходящие за рамки сути и объема настоящего изобретения, и эти вариации и улучшения входят в заявляемый объем притязаний настоящего изобретения. Заявляемый объем притязаний настоящего изобретения определен в прилагающейся Формуле изобретения.

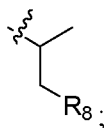
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структурную формулу I; или стереоизомер, энантиомер, диастереомер, рацемат, мезомер, цис/транс изомер, таутомер, изотопный вариант соединения, имеющего структурную формулу I, или любая их комбинация; или фармацевтическая соль, сольват, гидрат, полиморф или пролекарство соединения, имеющего структурную формулу I, стереоизомера, энантиомера, диастереомера, рацемата, мезомера, цис/транс изомера, таутомера, изотопного варианта или их комбинации; или гидрат фармацевтической соли,



(I)

где R₁ выбран из линейного или разветвленного алкила или циклоалкила,



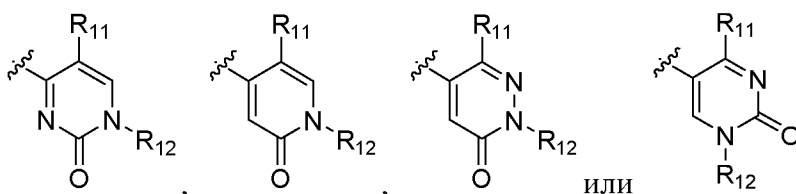
содержащего 1 - 5 атомов углерода, или

R₂ выбран из H или (C₁-C₆ алкила), где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, где указанные 0 - 3 заместителя независимо выбраны из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -C(O)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила;

R₃ выбран из 5- или 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, который не имеет заместителей или имеет 1 - 3 заместителей, и указанные 1 - 3 заместителя независимо выбраны из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, -O-(C₁-C₆)алкила, -O-(C₃-C₆)циклоалкила, -S-(C₁-C₆)алкила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси-группы, гидроксиалкокси-группы, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -C(O)-морфолин-4-ила, гидрокси-азетидин-1-ил-карбонила, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, метил-имидазолил-, -CH₂C(O)NR₉R₁₀, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -N(R₉)-C(O)-(C₁-C₄)алкила, -NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -CH₂CN, тетрагидропиррол-1-ила, азетидин-1-ила или азетидин-1-ила, замещенного одной или

больше группами -ОН или группами -СН₃ и -ОН; где указанный алкил или циклоалкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -С(О)ОН, -С(О)О-(С₁-С₄)алкила, -С(О)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила; предпочтительно, R₃ выбран из 5- или 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, который не имеет заместителей или имеет 1 - 3 заместителей, и указанные 1 - 3 заместителя независимо выбраны из Н, (С₁-С₆)алкила, -О-(С₁-С₆)алкила, -S-(С₁-С₆)алкила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси-группы, -CN, -С(О)NR₉R₁₀, -С(О)-морфолин-4-ила, гидрокси-азетидин-1-ил-карбонила, -СН₂NR₉R₁₀, -СН₂NR₉-С(О)R₁₀, метил-имидазолил-, -СН₂С(О)NR₉R₁₀, -СН₂С(О)ОН, -С(О)ОН, -СН₂С(О)О-(С₁-С₄)алкила, -N(R₉)-С(О)-(С₁-С₄)алкила, -NR₉R₁₀, -СН₂NR₉R₁₀, -С(О)О-(С₁-С₄)алкила, -СН₂CN, азетидин-1-ила или азетидин-1-ила, замещенного одной или больше группами -ОН или группами -СН₃ и -ОН; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -С(О)ОН, -С(О)О-(С₁-С₄)алкила, -С(О)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила;

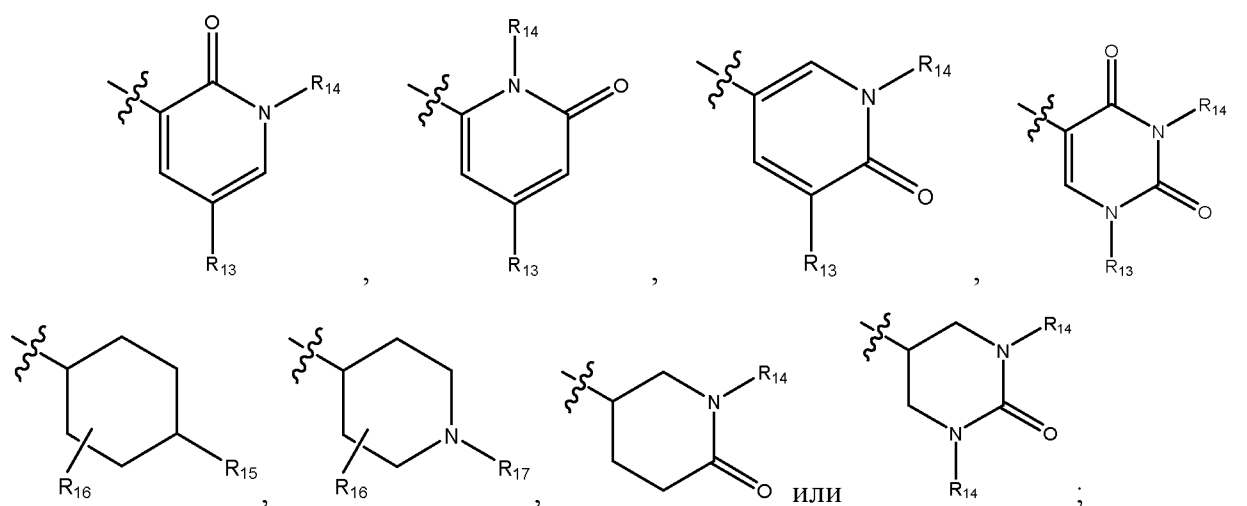
или R₃ выбран из:



R₅ выбран из 5- или 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, который не имеет заместителей или имеет 1 - 3 заместителей, и указанные 1 - 3 заместителя независимо выбраны из Н, (С₁-С₆)алкила, (С₃-С₆)циклоалкила, -О-(С₁-С₆)алкила, -О-(С₃-С₆)циклоалкила, -S-(С₁-С₆)алкила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси-группы, гидроксиалкокси-группы, -CN, -С(О)NR₉R₁₀, -С(О)-морфолин-4-ила, гидрокси-азетидин-1-ил-карбонила, -СН₂NR₉R₁₀, -СН₂NR₉-С(О)R₁₀, метил-имидазолил-, -СН₂С(О)NR₉R₁₀, -СН₂С(О)ОН, -С(О)ОН, -СН₂С(О)О-(С₁-С₄)алкила, -N(R₉)-С(О)-(С₁-С₄)алкила, -NR₉R₁₀, -СН₂NR₉R₁₀, -С(О)ОСН₃, -СН₂CN, тетрагидропиррол-1-ила, азетидин-1-ила или азетидин-1-ила, замещенного одной или

больше группами -ОН или группами -СН₃ и -ОН; где указанный алкил или циклоалкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -С(О)ОН, -С(О)О-(С₁-С₄)алкила, -С(О)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила; предпочтительно, R₅ выбран из 5- или 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, который не имеет заместителей или имеет 1 - 3 заместителей, и указанные 1 - 3 заместителя независимо выбраны из Н, (С₁-С₆)алкила, -О-(С₁-С₆)алкила, -S-(С₁-С₆)алкила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси-группы, -CN, -С(О)NR₉R₁₀, -С(О)-морфолин-4-ила, гидрокси-азетидин-1-ил-карбонила, -СН₂NR₉R₁₀, -СН₂NR₉-С(О)R₁₀, -СН₂CN, метил-имидазолил-, -СН₂С(О)NR₉R₁₀, -СН₂С(О)ОН, -С(О)ОН, -СН₂С(О)О-(С₁-С₄)алкила, -N(R₉)-С(О)-(С₁-С₄)алкила, -NR₉R₁₀, -СН₂NR₉R₁₀, -С(О)ОСН₃, -СН₂CN, азетидин-1-ила или азетидин-1-ила, замещенного одной или больше группами -ОН или группами -СН₃ и -ОН; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -С(О)ОН, -С(О)О-(С₁-С₄)алкила, -С(О)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила;

или R₅ выбран из:



R₆ выбран из галогена, галогенметила, метила или циано-группы;

R₇ выбран из Н, (С₁-С₆) алкила или галогена; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -С(О)ОН, -С(О)О-(С₁-С₄)алкила,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или метансульфонила;

где:

R_8 выбран из $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHCOMe}$, $-\text{NHCONH}_2$ или метансульфонила;

R_9 выбран из H или алкила, содержащего 1 - 4 атомов углерода;

R_{10} выбран из H или (C_1-C_6) алкила, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкила или метансульфонила;

R_{11} выбран из $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, галогенметокси-группы или H;

R_{12} выбран из H или (C_1-C_6) алкила, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или метансульфонила;

R_{13} выбран из галогена или алкила, содержащего 1 - 4 атомов углерода;

R_{14} выбран из H или (C_1-C_6) алкила, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или метансульфонила;

R_{15} выбран из NH_2 , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3)$ или $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{CH}_3)$;

R_{16} выбран из H, (C_1-C_6) алкила или галогена; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или метансульфонила;

R_{17} выбран из $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_9(\text{R}_{10})$, (C_1-C_6) алкила, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила и $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или метансульфонила; и

X_1 выбран из кислорода или серы; Y , X_2 , V и W каждый независимо выбраны из углерода или азота; когда Y представляет собой углерод, R_4 выбран из H , гидроксила, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-CN$, галогена, (C_1-C_6) алкила, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NR_9R_{10}$ или $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкила, где указанный алкил обязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси-группы, содержащей 1 - 4 атомов углерода, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила или метансульфонила.

2. Соединение по п. 1, где

указанный линейный или разветвленный алкил или циклоалкил, содержащий 1 - 5 атомов углерода в R_1 , выбран из метила, этила, изопропила, циклопропила, изобутила, циклобутила или циклопентила;

алкокси-группа в R_2 выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

галогеналкил в R_3 представляет собой галогенметил, предпочтительно $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$; галогеналкокси-группа в R_3 выбрана из $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$ или $-OCH_2CH_2F$, и предпочтительно выбран из $-OCF_3$, $-OCHF_2$ или $-OCH_2F$; и/или алкокси-группа в R_3 выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

галогеналкил в R_5 представляет собой галогенметил, предпочтительно $-CF_3$, $-CHF_2$, или $-CH_2F$; и/или галогеналкокси-группа в R_5 выбрана из $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$ или $-OCH_2CH_2F$, и предпочтительно выбрана из $-OCF_3$, $-OCHF_2$ или $-OCH_2F$; алкокси-группа в R_5 выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

галоген в R_6 выбран из хлора, фтора или брома; и/или галогенметил в R_6 выбран из трифторметила, дифторметила или монофторметила;

алкокси-группа в R_7 выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

алкил в R_9 выбран из метила или этила;

алкокси-группа в R_{10} выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

галогенметокси-группа в R_{11} выбрана из $-OCF_3$, $-OCHF_2$ или $-OCH_2F$;

алкокси-группа в R_{12} выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

алкил в R_{13} выбран из метила или этила;

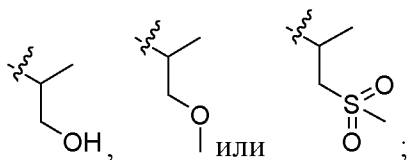
алкокси-группа в R_{14} выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

алкокси-группа в R_{16} выбрана из метокси-группы или этокси-группы;

алкокси-группа в R_{17} выбрана из метокси-группы или этокси-группы; и/или

алкокси-группа в R_4 выбрана из метокси-группы или этокси-группы.

3. Соединение по п. 1 или 2, где R_1 выбран из метила, этила, изопропила, циклопропила, изобутила, циклобутила, циклопентила или представляет собой:



R_2 выбран из H или метила;

R_3 выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из H, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-S-(C_1-C_6)$ алкила, $-O-(C_3-C_6)$ циклоалкила, галогена, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CH_2F$, гидроксильной группы, $-CN$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9-C(O)R_{10}$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)NR_9R_{10}$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-N(R_9)-C(O)-(C_1-C_4)$ алкила, $-NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9R_{10}$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-CH_2CN$ и тетрагидропиррол-1-ила, где указанный алкил или циклоалкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-NR_9R_{10}$ или метансульфонила; предпочтительно, R_3 выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из H, (C_1-C_6) алкила, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, галогена, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9-C(O)R_{10}$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)NR_9R_{10}$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-N(R_9)-C(O)-(C_1-C_4)$ алкила, $-NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9R_{10}$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила и $-CH_2CN$, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-NR_9R_{10}$ или метансульфонила; предпочтительно, R_3 выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, независимо

выбранными из H, метила, этила, изопропила, трет-бутила, циклопропила, метокси-группы, этокси-группы, изопропокси-группы, -O-циклопропила, гидроксиэтокси-группы, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкила}$, $-\text{N}(\text{R}_9)-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкила}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкила}$ и тетрагидропиррол-1-ила;

R_5 выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными предпочтительно из H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{циклоалкила}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{циклоалкила}$, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, гидроксиалкокси-группы, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкила}$, $-\text{N}(\text{R}_9)-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкила}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$ и тетрагидропиррол-1-ила, где указанный алкил или циклоалкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или метансульфонила; предпочтительно, R_5 выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными предпочтительно из H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкила}$, $-\text{N}(\text{R}_9)-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкила}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CN}$, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ или метансульфонила; предпочтительно, R_5 выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из H, метила, этила, изопропила, трет-бутила, циклопропила, метокси-группы, этокси-группы,

изопропокси-группы, -О-циклопропила, гидроксиэтокси-группы, галогена, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CH₂F, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, -CH₂CN, -CH₂C(O)NR₉R₁₀, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -N(R₉)-C(O)-(C₁-C₄)алкила, -NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -C(O)OCH₃ и тетрагидропиррол-1-ила;

R₆ выбран из атома хлора и циано-группы;

R₇ представляет собой атом водорода;

X₁ представляет собой атом кислорода;

X₂, V и W все представляют собой атомы углерода; и/или

Y представляет собой атом азота или углерода; когда Y представляет собой углерод, R₄ выбран из H, гидроксила, -O-(C₁-C₆)алкила, -C(O)OH, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NR₉R₁₀ или -C(O)O-(C₁-C₆)алкила, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄) алкила, -C(O)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила;

где R₉ выбран из H, метила или этила;

R₁₀ выбран из H или (C₁-C₆)алкила, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄) алкила или метансульфонила.

4. Соединение по любому из пп. 1 - 3, где

Y представляет собой углерод или азот; где в случае когда Y представляет собой атом азота, R₄ отсутствует; когда Y представляет собой углерод, R₄ выбран из H, гидроксила, -O-(C₁-C₆)алкила, -C(O)OH, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NR₉R₁₀ или -C(O)O-(C₁-C₆)алкила, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -C(O)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила;

R₁ выбран из метила, этила, изопропила, циклопропила, циклобутила или циклопентила;

R₂ представляет собой H;

R_3 представляет собой 6-членное ароматическое кольцо или ароматический гетероцикл, замещенный 1-3 заместителями, ароматический гетероцикл предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридоновое кольцо, пиримидиновое кольцо, пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо, и заместитель независимо выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-S-(C_1-C_6)$ алкила, $-O-(C_3-C_6)$ циклоалкила, галогена, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CH_2F$, гидроксиалкокси-группы, $-CN$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9-C(O)R_{10}$, $-C(O)OH$, $-CH_2NR_9R_{10}$, тетрагидропиррол-1-ила или $-NR_9R_{10}$; где указанный алкил или циклоалкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-NR_9R_{10}$ или метансульфонила; предпочтительно, R_3 представляет собой 6-членное ароматическое кольцо или ароматический гетероцикл, замещенный 1-3 заместителями, ароматический гетероцикл предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридоновое кольцо, пиримидиновое кольцо, пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо, и заместитель независимо выбран из H, (C_1-C_6) алкила, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-S-(C_1-C_6)$ алкила, галогена, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9-C(O)R_{10}$, $-C(O)OH$, $-CH_2NR_9R_{10}$ или $-NR_9R_{10}$; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкила, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-NR_9R_{10}$ или метансульфонила; предпочтительно, R_3 выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, ароматический гетероцикл предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридоновое кольцо, пиримидиновое кольцо, пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо, заместитель независимо выбран из H, метила, этила, изопропила, трет-бутила, циклопропила, метокси-группы, этокси-группы, изопропокси-группы, $-O$ -циклопропила, гидроксиэтокси-группы, галогена, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, OCH_2F , $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CH_2F$, $-CN$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9R_{10}$, $-CH_2NR_9-C(O)R_{10}$, $-C(O)OH$, $-CH_2NR_9R_{10}$, тетрагидропиррол-1-ила или $-NR_9R_{10}$;

R_5 представляет собой 6-членное ароматическое кольцо или ароматический гетероцикл, замещенный 1- 3 заместителями, и ароматический гетероцикл предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридоновое кольцо, пиримидиновое кольцо, пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо; и заместитель независимо выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, -O-(C₁-C₆)алкила, -S-(C₁-C₆)алкила, -O-(C₃-C₆)циклоалкила, галогена, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CH₂F, гидроксильные группы, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, -C(O)OH, -CH₂NR₉R₁₀, тетрагидропиррол-1-ила или -NR₉R₁₀; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -C(O)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила; предпочтительно, R_5 представляет собой 6-членное ароматическое кольцо или ароматический гетероцикл, замещенный 1- 3 заместителями, и ароматический гетероцикл предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридоновое кольцо, пиримидиновое кольцо, пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо; и заместитель независимо выбран из H, (C₁-C₆)алкила, -O-(C₁-C₆)алкила, -S-(C₁-C₆)алкила, галогена, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, -C(O)OH, -CH₂NR₉R₁₀ или -NR₉R₁₀; где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила, -C(O)NR₉R₁₀, -NR₉R₁₀ или метансульфонила; предпочтительно, R_5 выбран из 6-членного ароматического кольца или ароматического гетероцикла, замещенного 1 - 3 заместителями, ароматический гетероцикл предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо, пиридоновое кольцо, пиримидиновое кольцо, пиразиновое кольцо или пиридазиновое кольцо, и заместитель независимо выбран из H, метила, этила, изопропила, трет-бутила, циклопропила, метокси-группы, этокси-группы, изопропокси-группы, -O-циклопропила, гидроксиэтокси-группы, галогена, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CH₂F, -CN, -C(O)NR₉R₁₀, -CH₂NR₉R₁₀, -CH₂NR₉-C(O)R₁₀, -C(O)OH, -CH₂NR₉R₁₀, тетрагидропиррол-1-ила или -NR₉R₁₀;

R₆ представляет собой атом хлора;

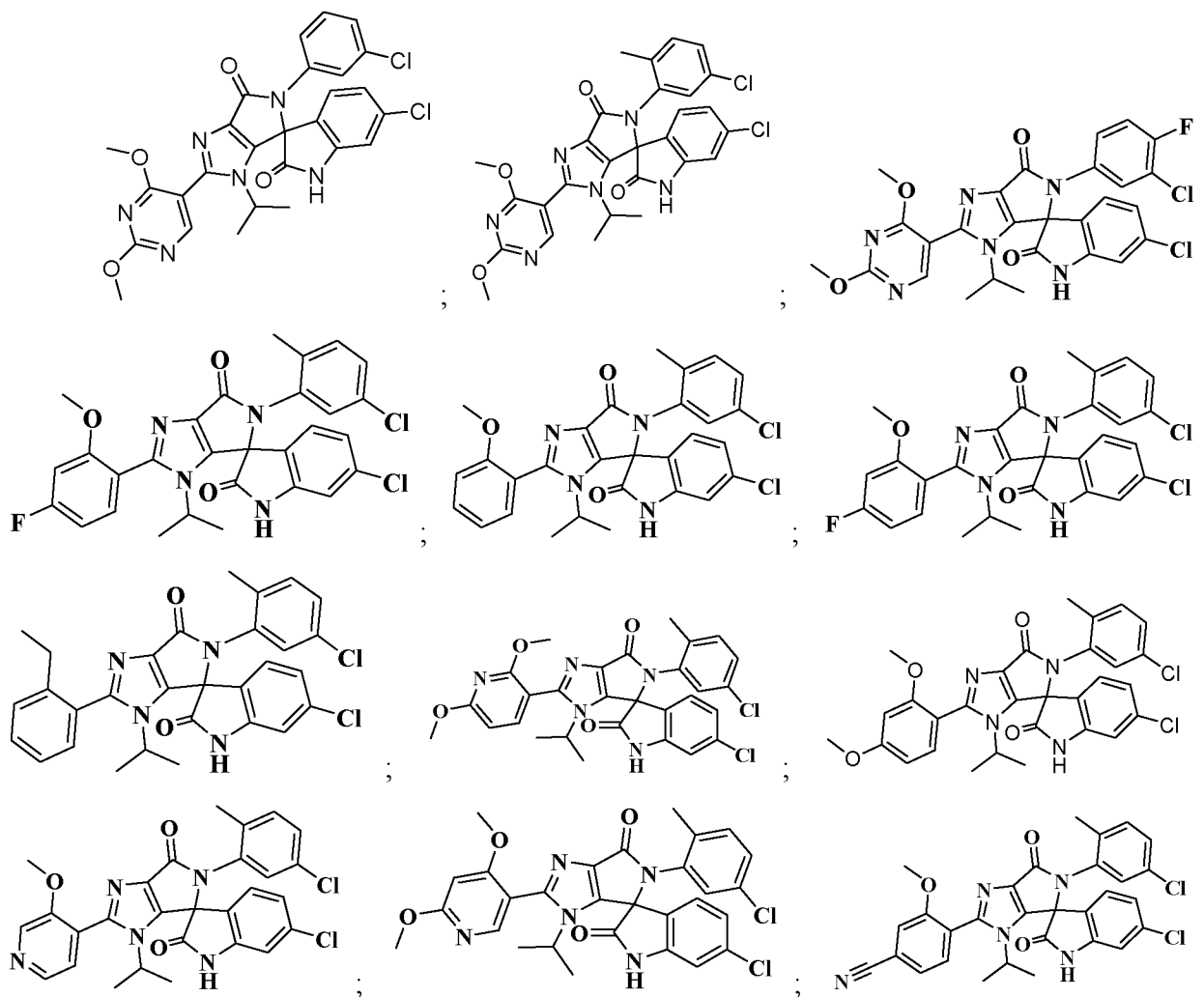
R₇ представляет собой атом водорода;

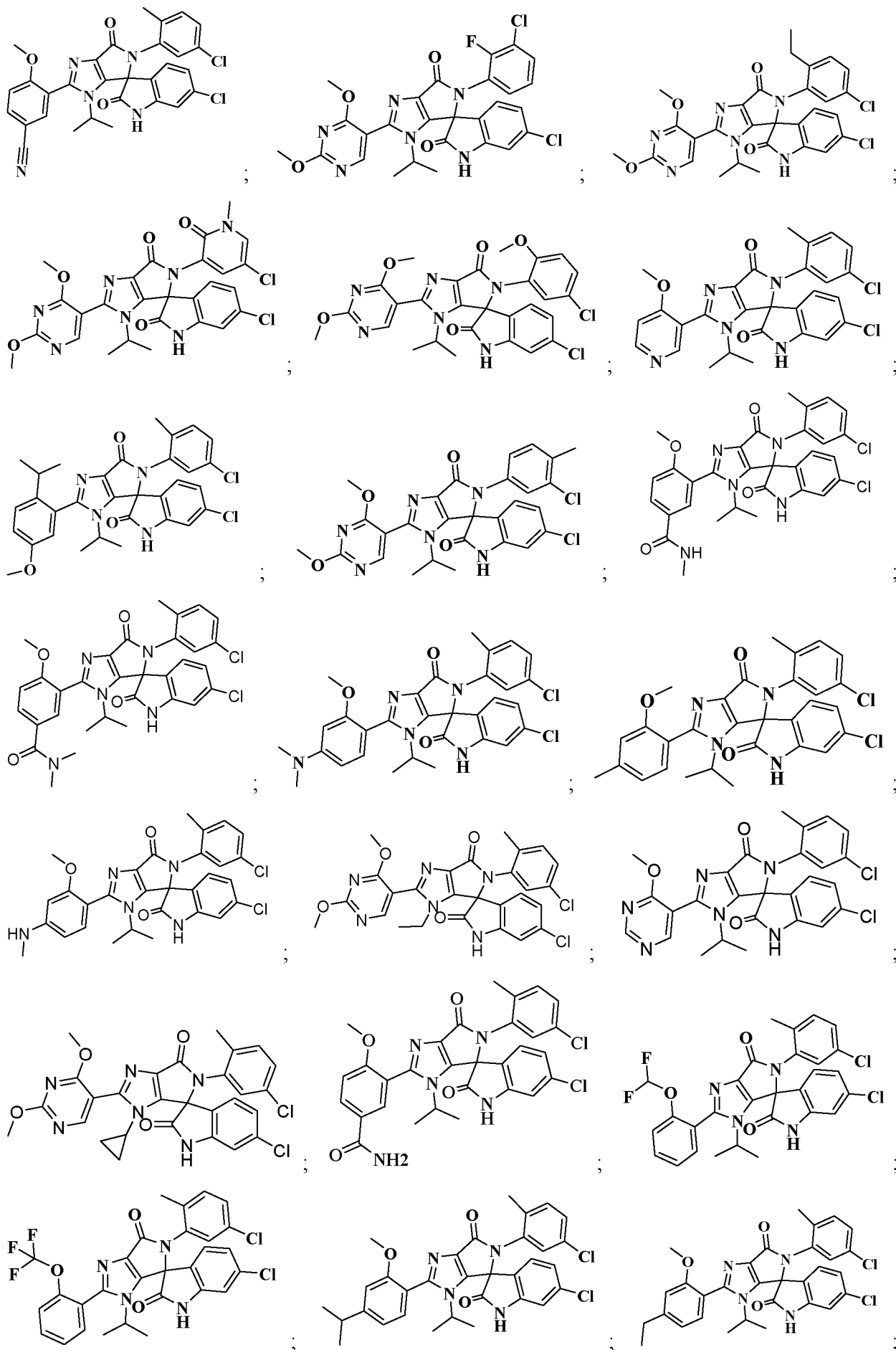
X₁ представляет собой атом кислорода; и/или

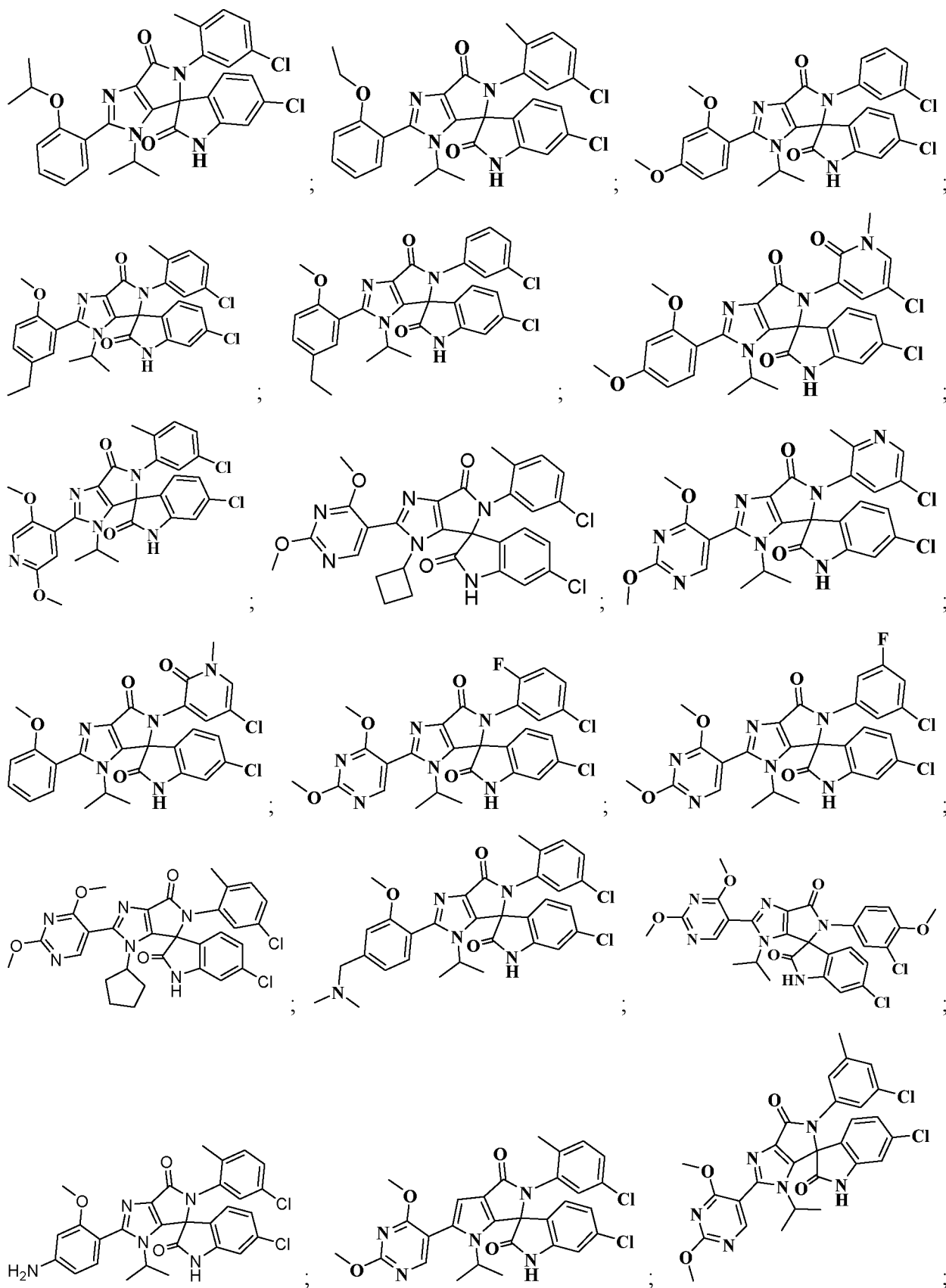
X₂, V и W все представляют собой атомы углерода;

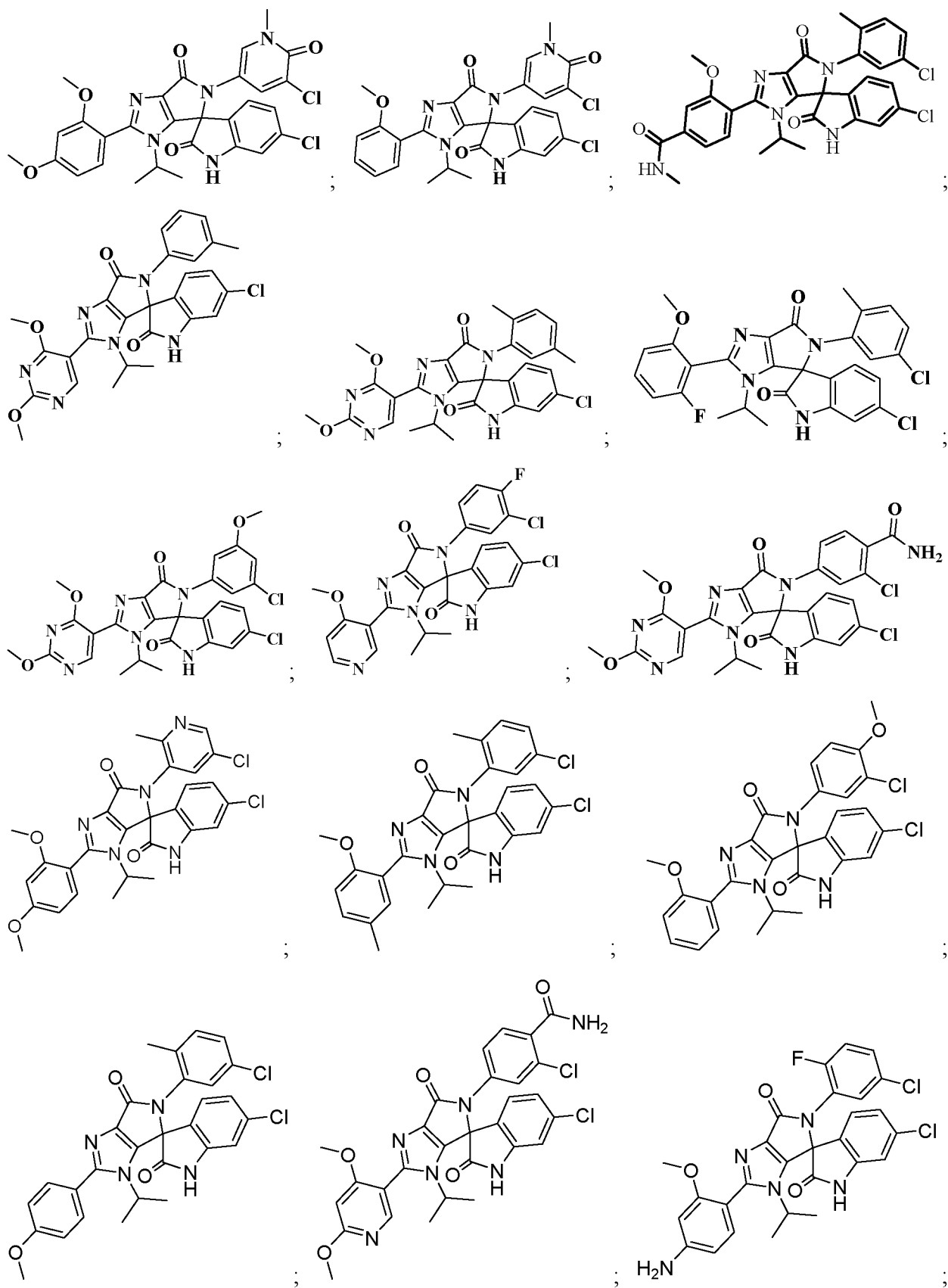
где R₉ выбран из H, метила или этила, и R₁₀ выбран из H и (C₁-C₆)алкила, где указанный алкил необязательно замещён 0 - 3 заместителями, независимо выбранными из метокси-группы, этокси-группы, гидроксила, сульфгидрила, галогена, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)алкила или метансульфонила; и R₁₀ предпочтительно представляет собой H, метил, этил или 1-гидроксиэтил, более предпочтительно H, метил или этил.

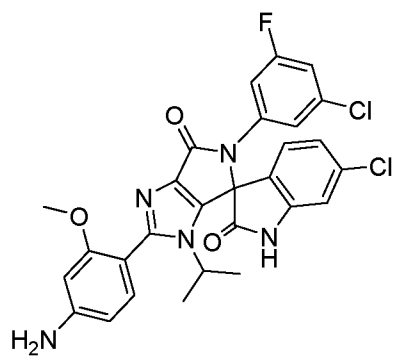
5. Соединение по любому из пп. 1 - 4, где соединение, имеющее структурную формулу I, выбрано из следующих:



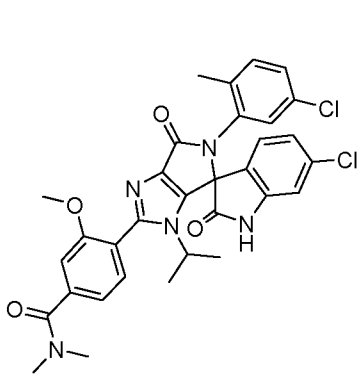




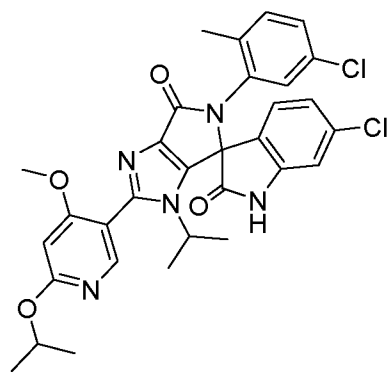




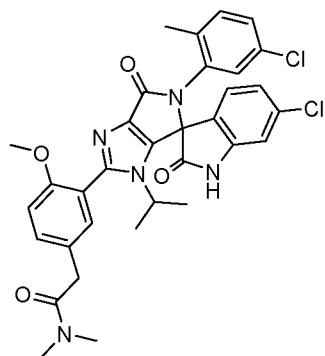
;



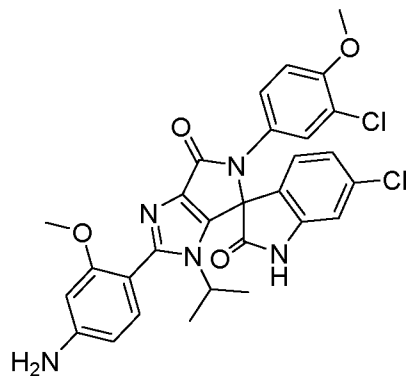
;



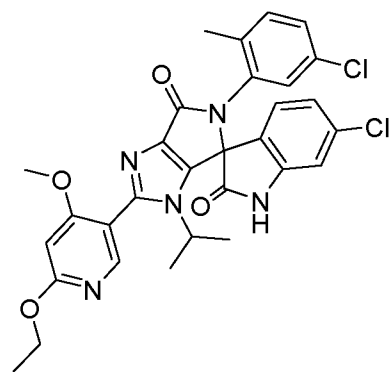
;



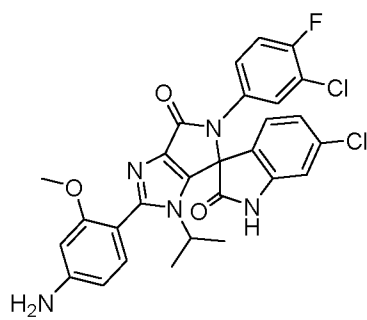
;



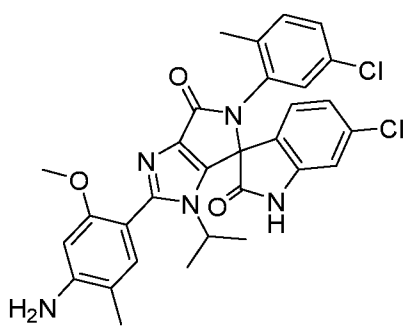
;



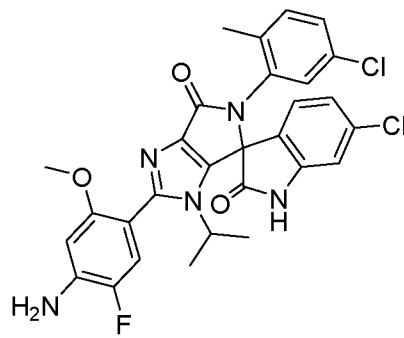
;



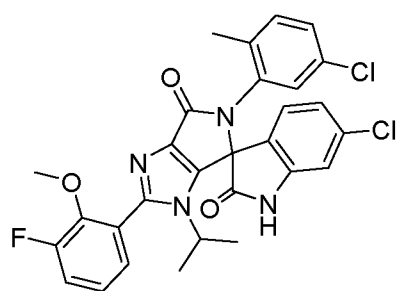
;



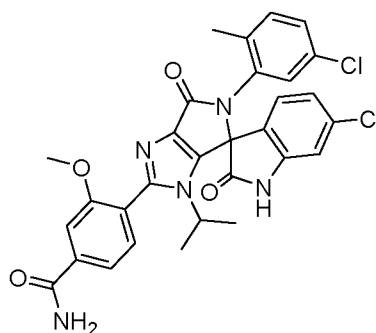
;



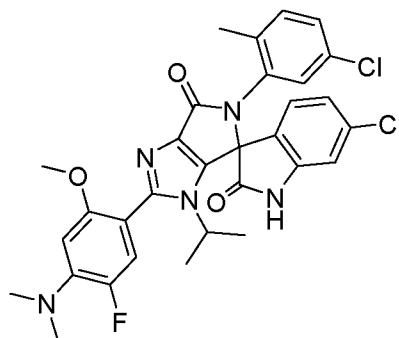
;



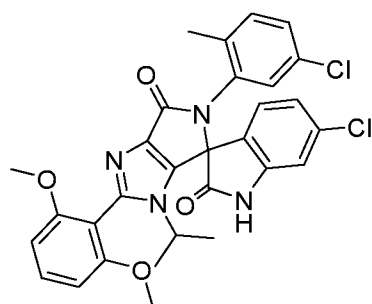
;



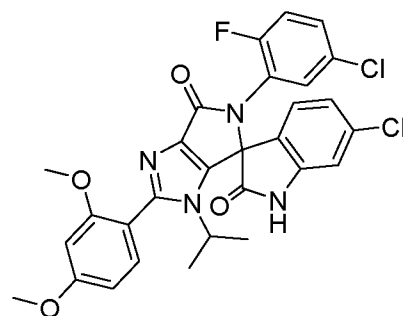
;



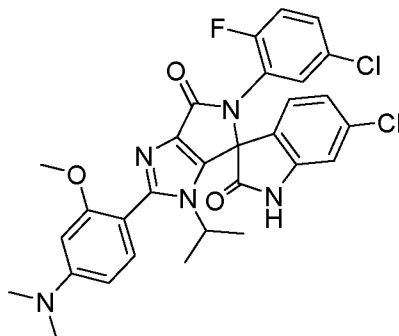
;



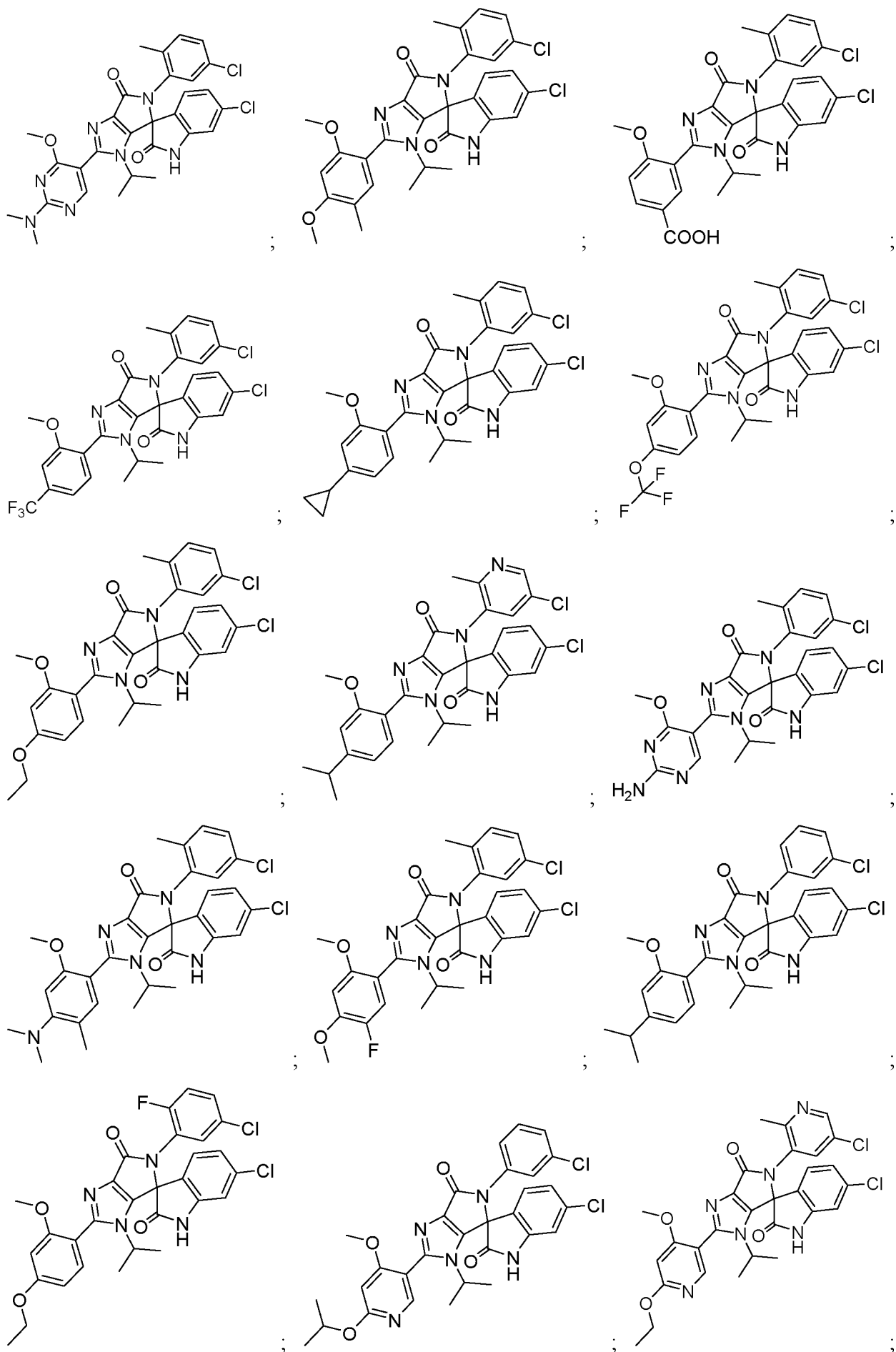
;

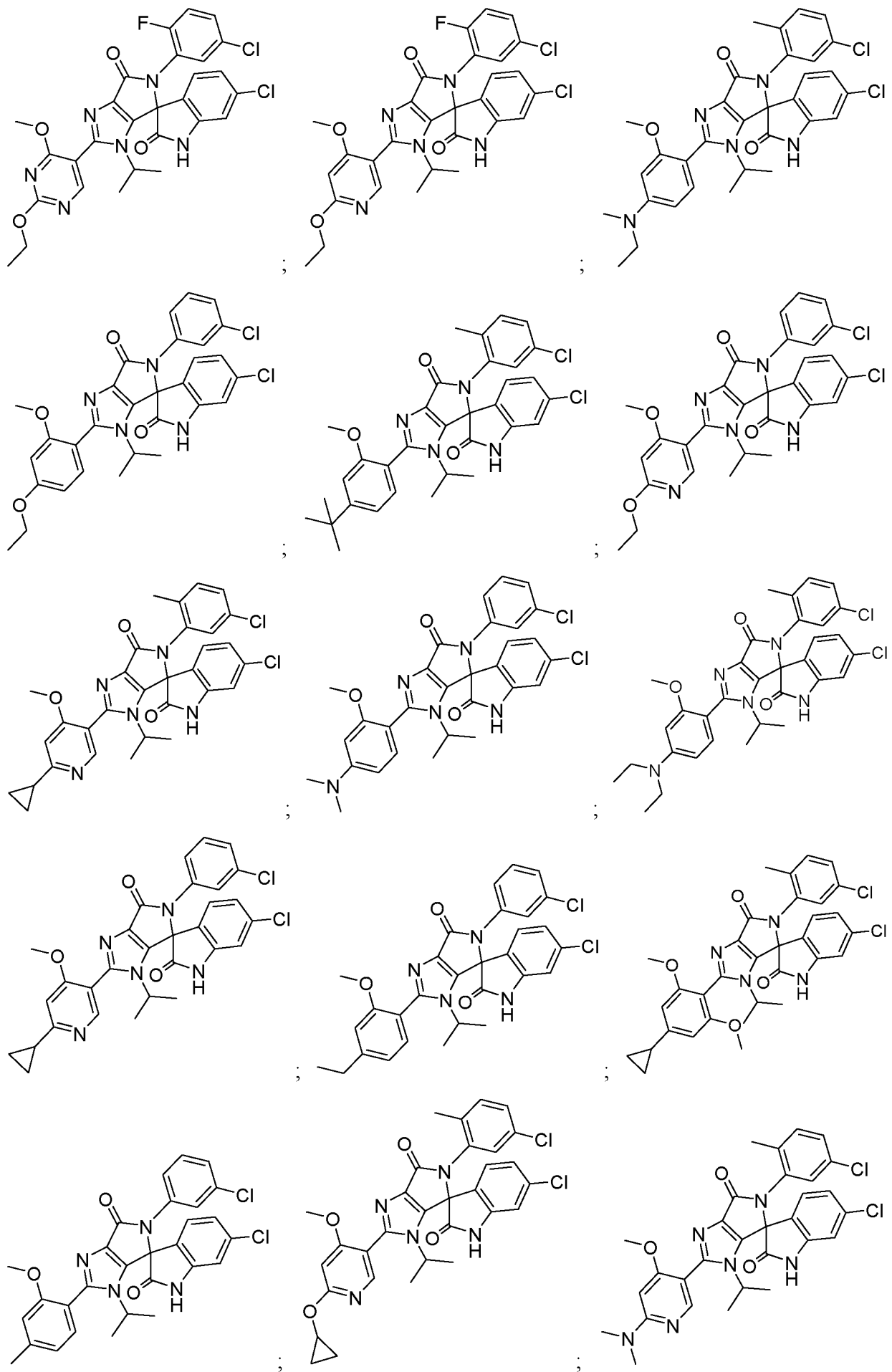


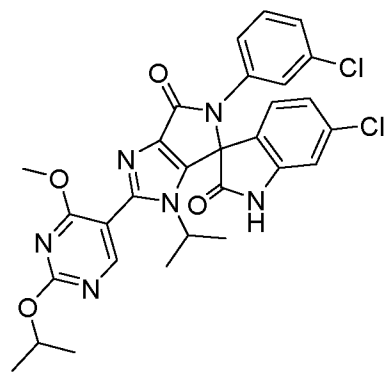
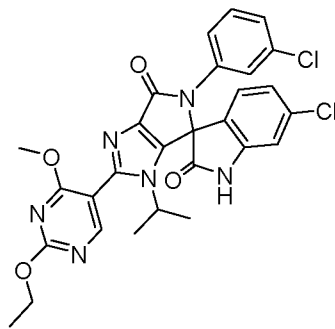
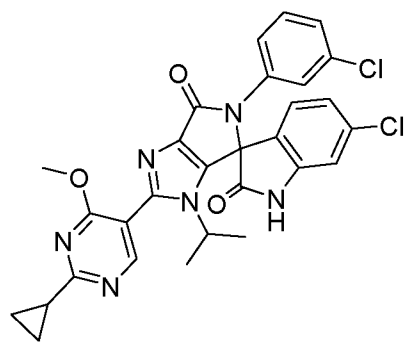
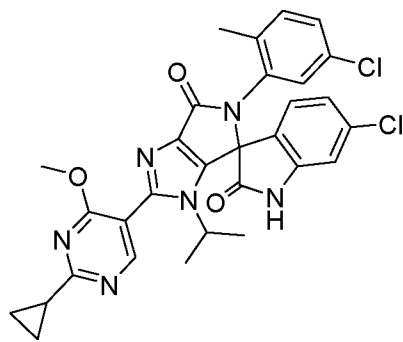
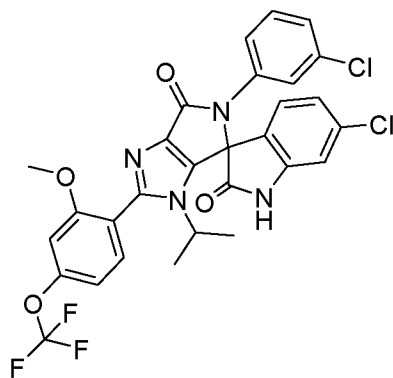
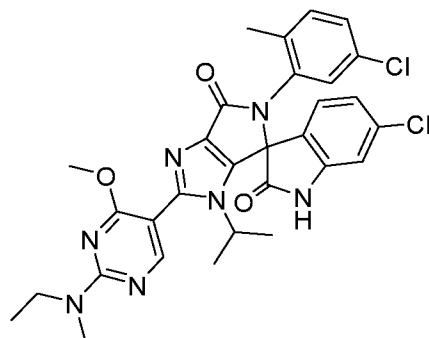
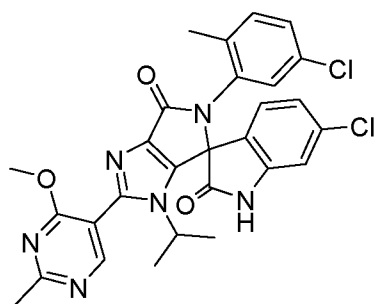
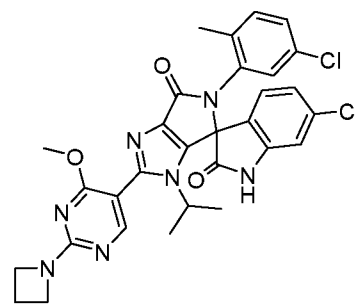
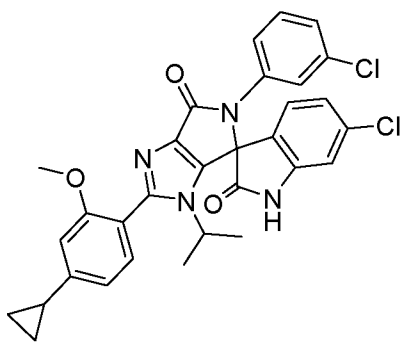
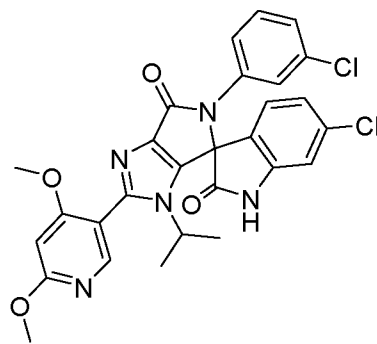
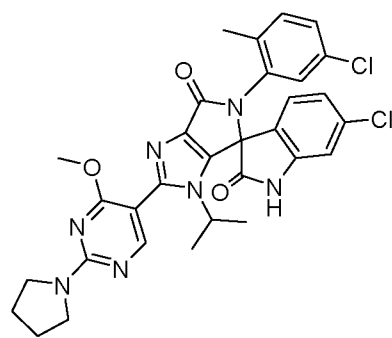
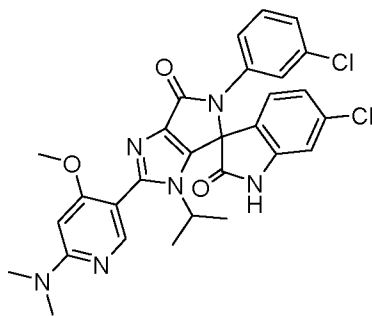
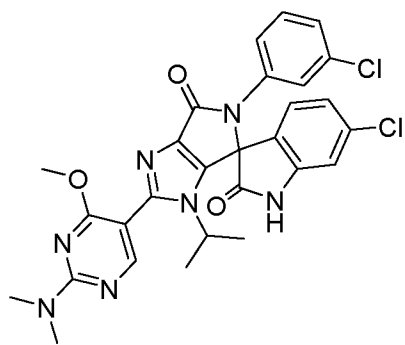
;

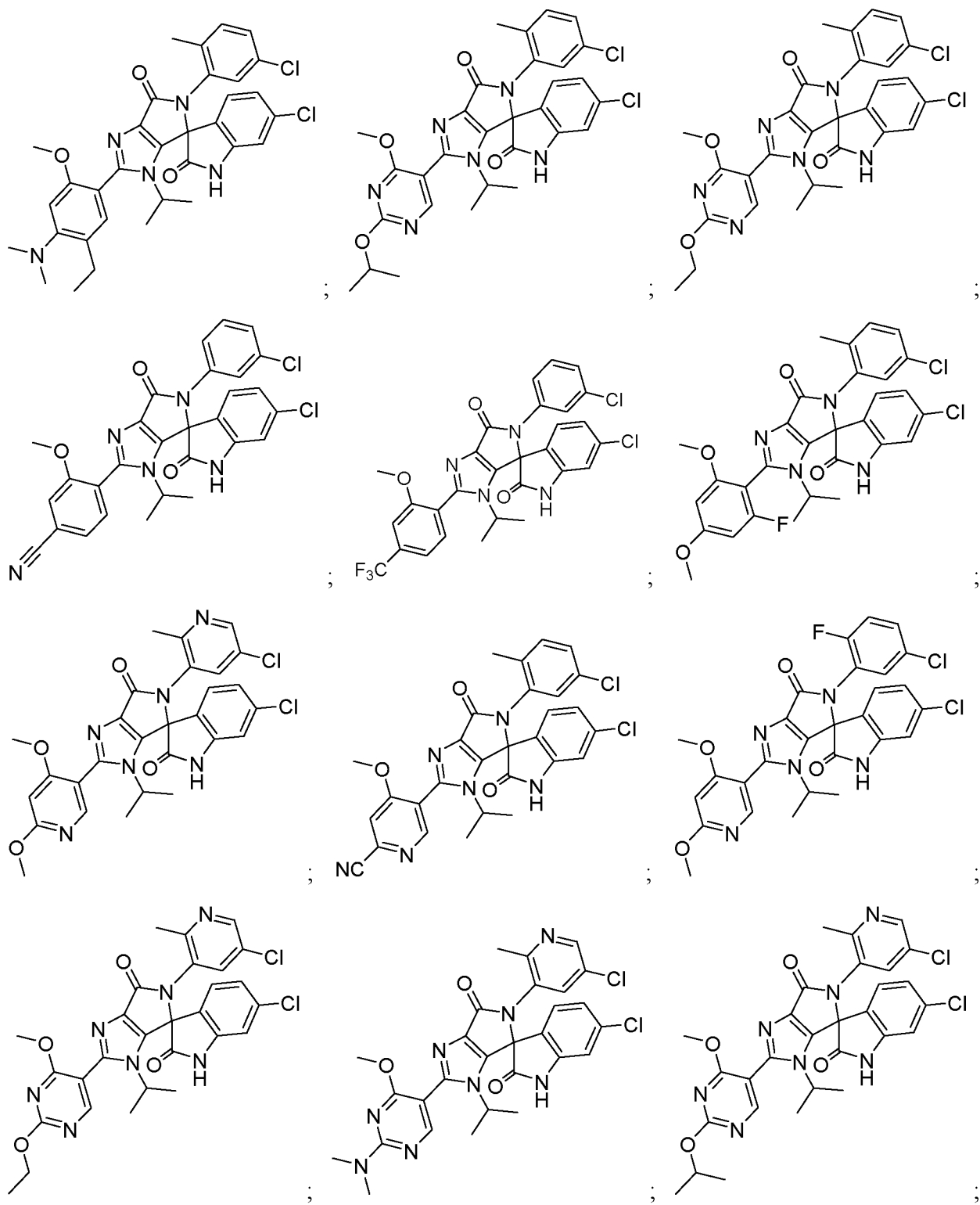


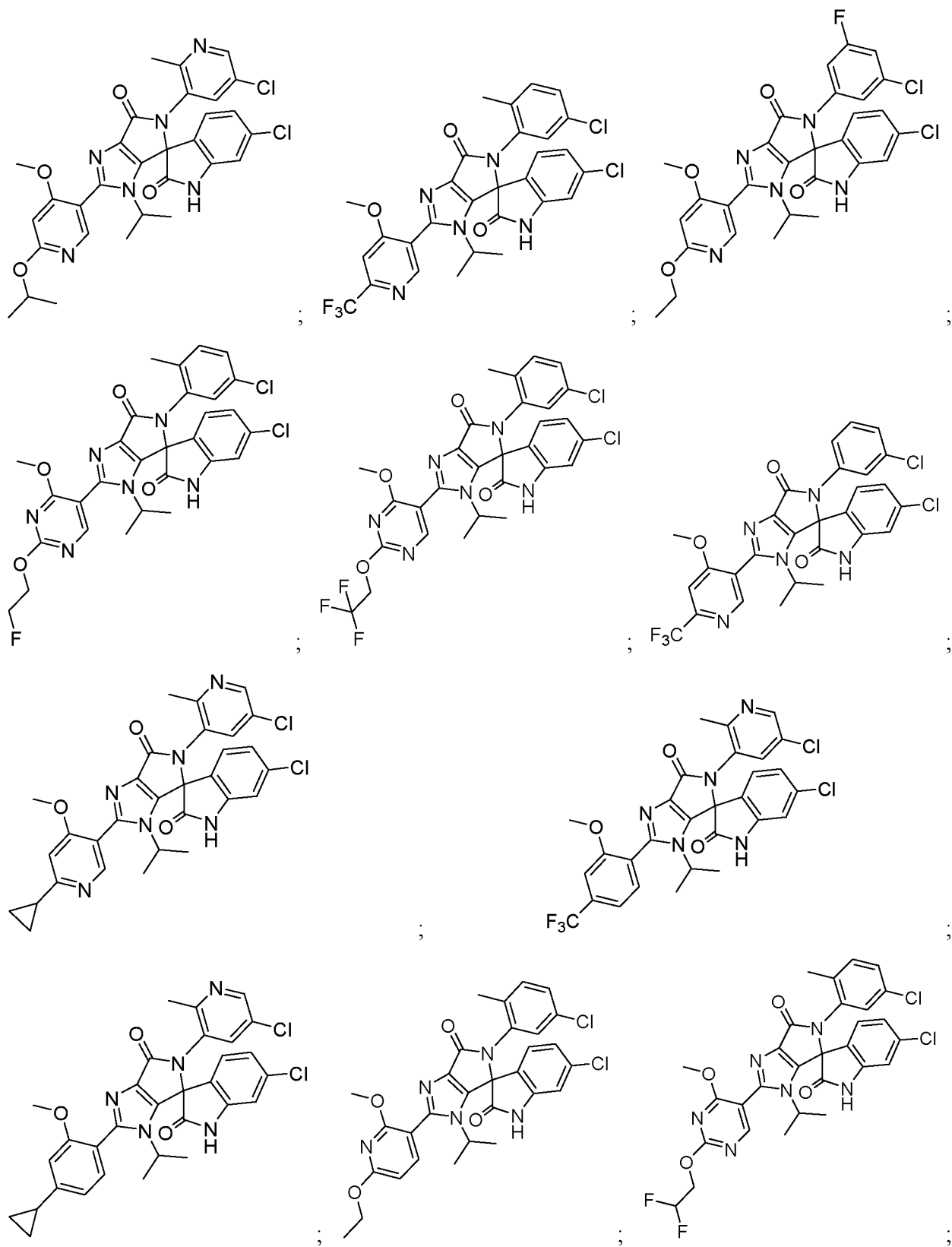
;

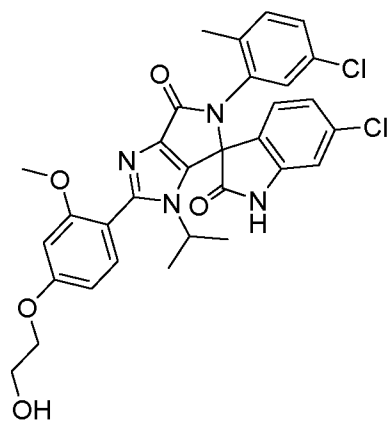




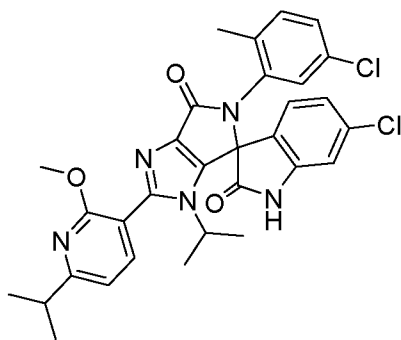




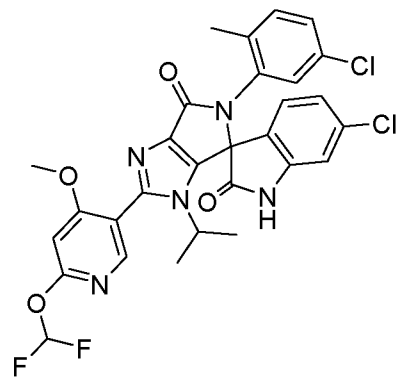




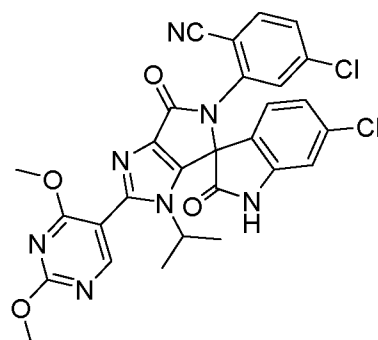
;



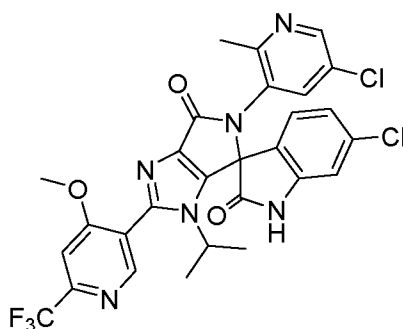
;



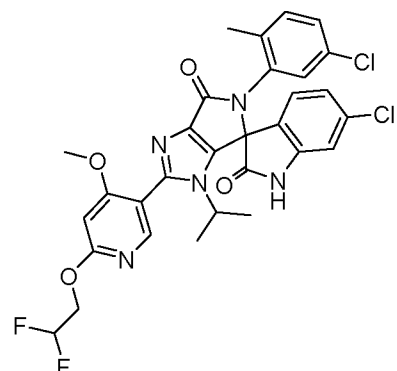
;



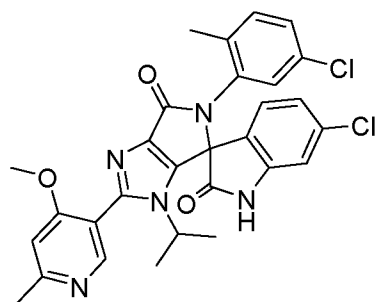
;



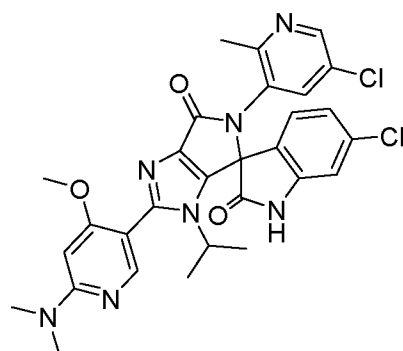
;



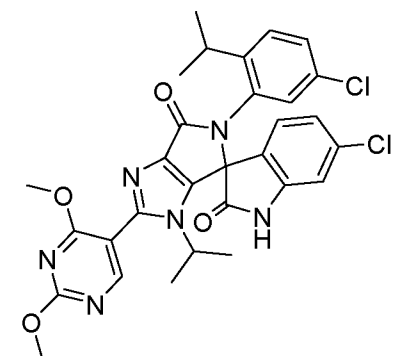
;



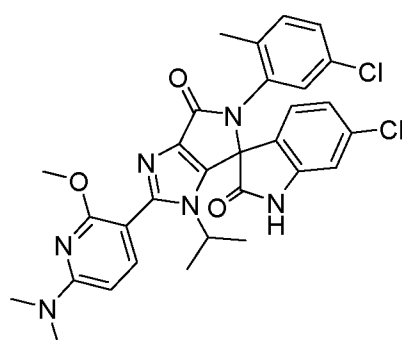
;



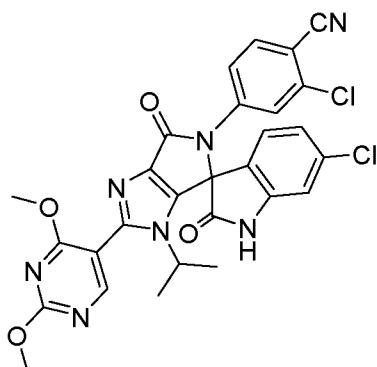
;



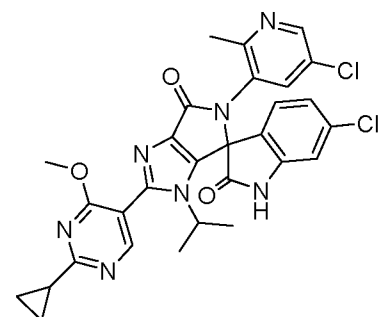
;



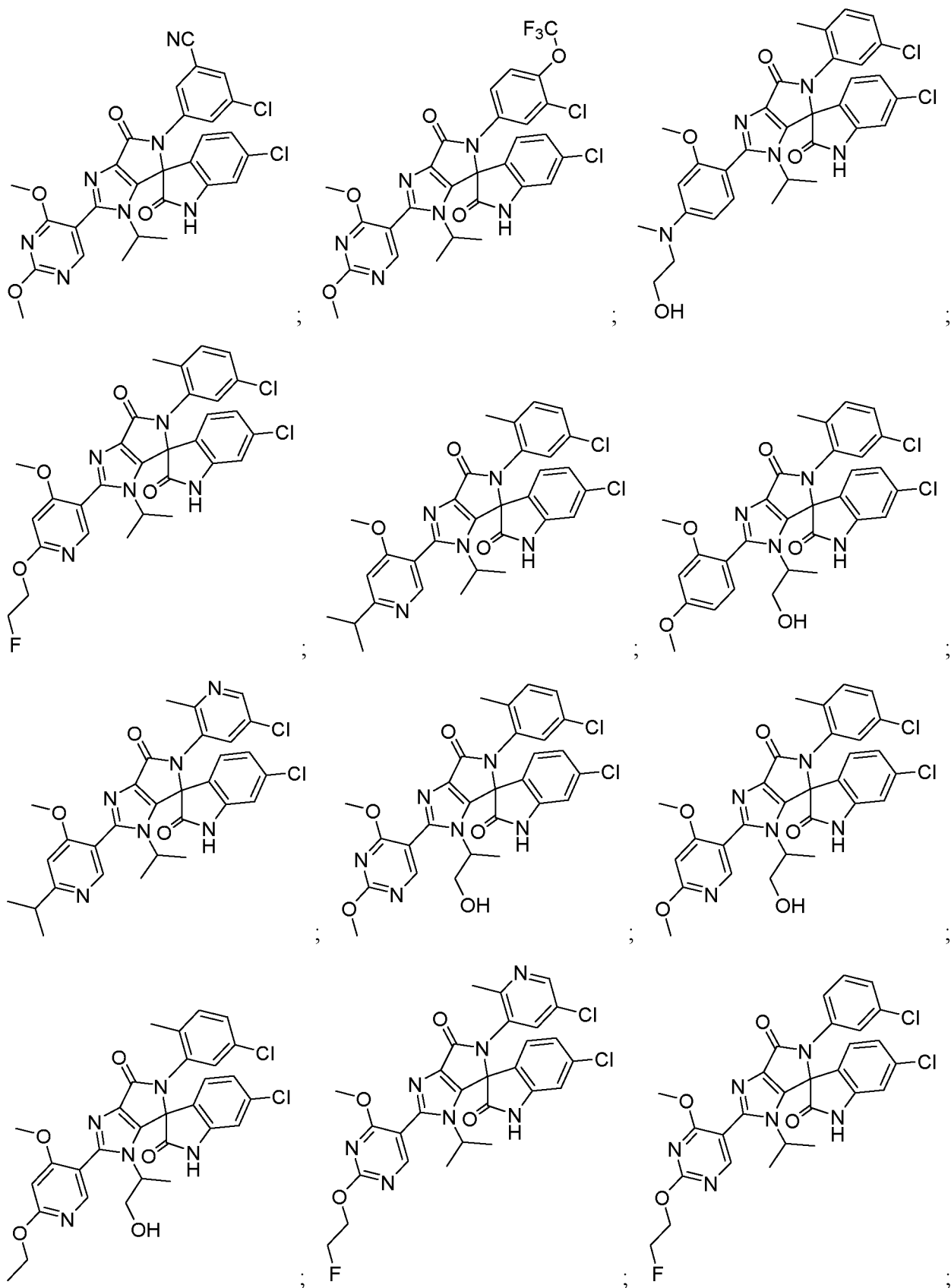
;

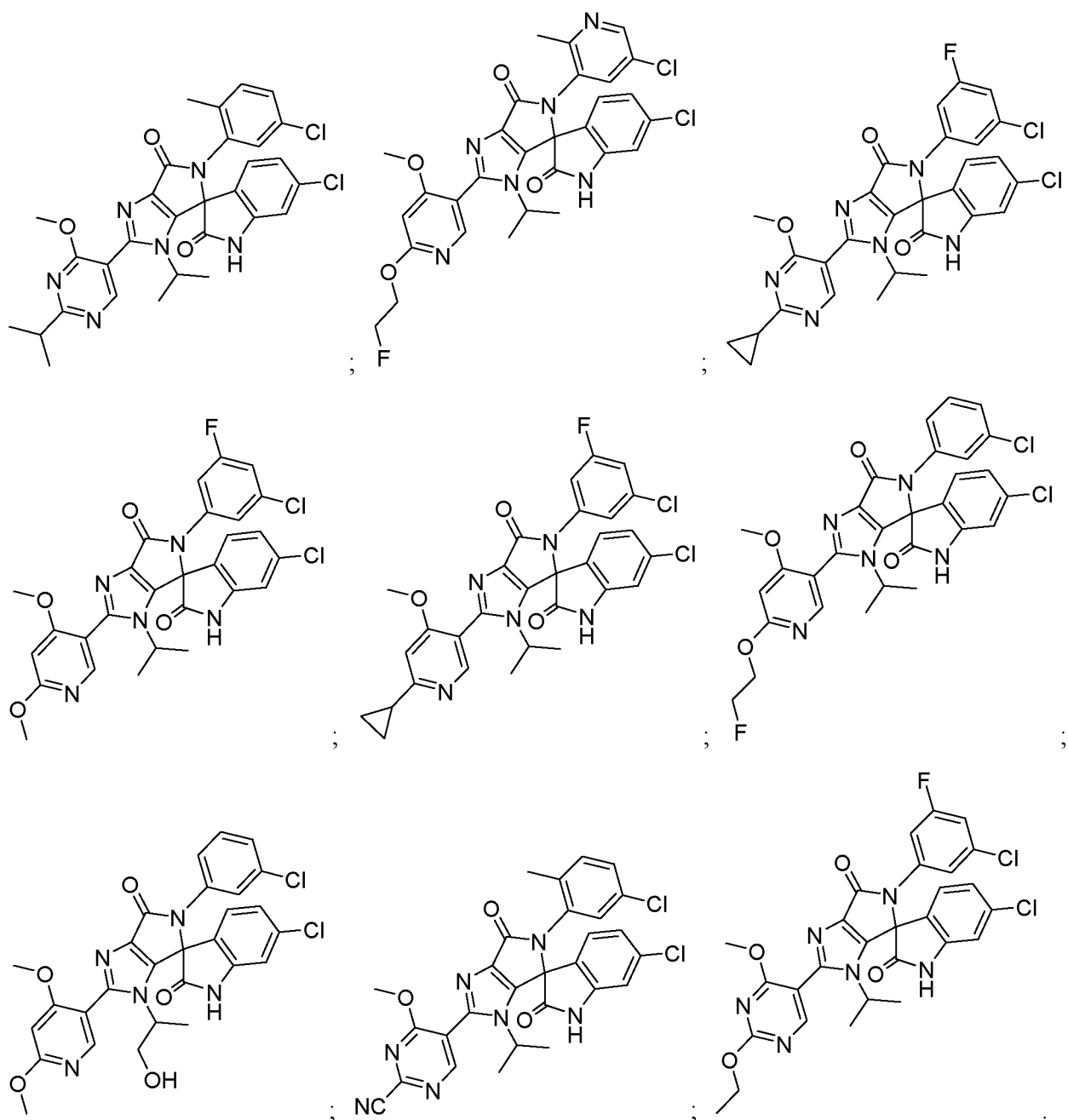


;



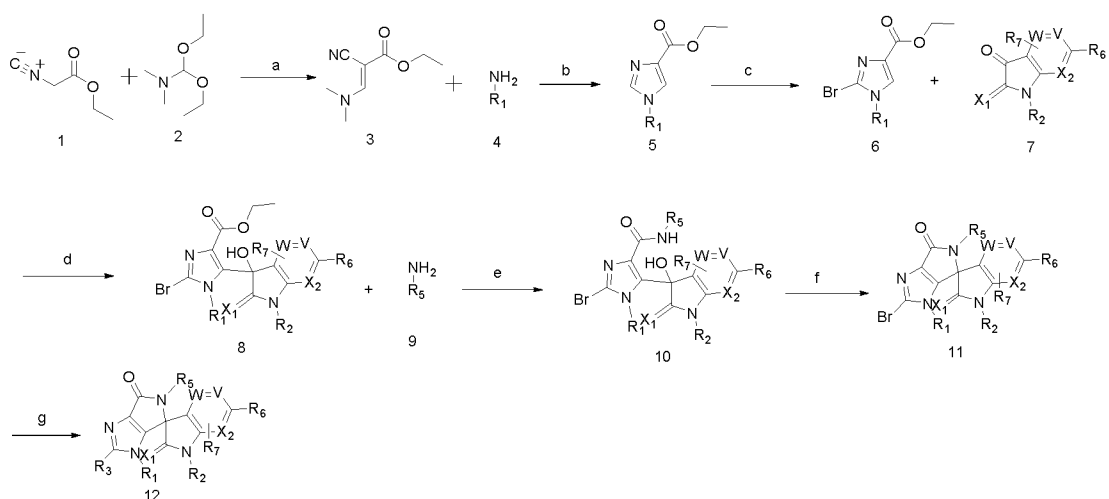
;





6. Соединение по любому из пп. 1 - 5, имеющее S конфигурацию.

7. Способ получения соединения по любому из пп. 1 - 6, где в случае, когда Y представляет собой N, способ получения указанного соединения включает по меньшей мере следующие стадии:



(1) соединение 1 и соединение 2 вступают в реакцию замещения и перегруппировки, давая соединение 3;

(2) соединение 3 и соединение 4 вступают в реакцию циклизации с замыканием имидазольного кольца, давая соединение 5;

(3) соединение 5 бромруют с помощью NBS, получая соединение 6;

(4) соединение 6 и соединение 7 вступают в реакцию низкотемпературного литирования с участием LDA, давая соединение 8;

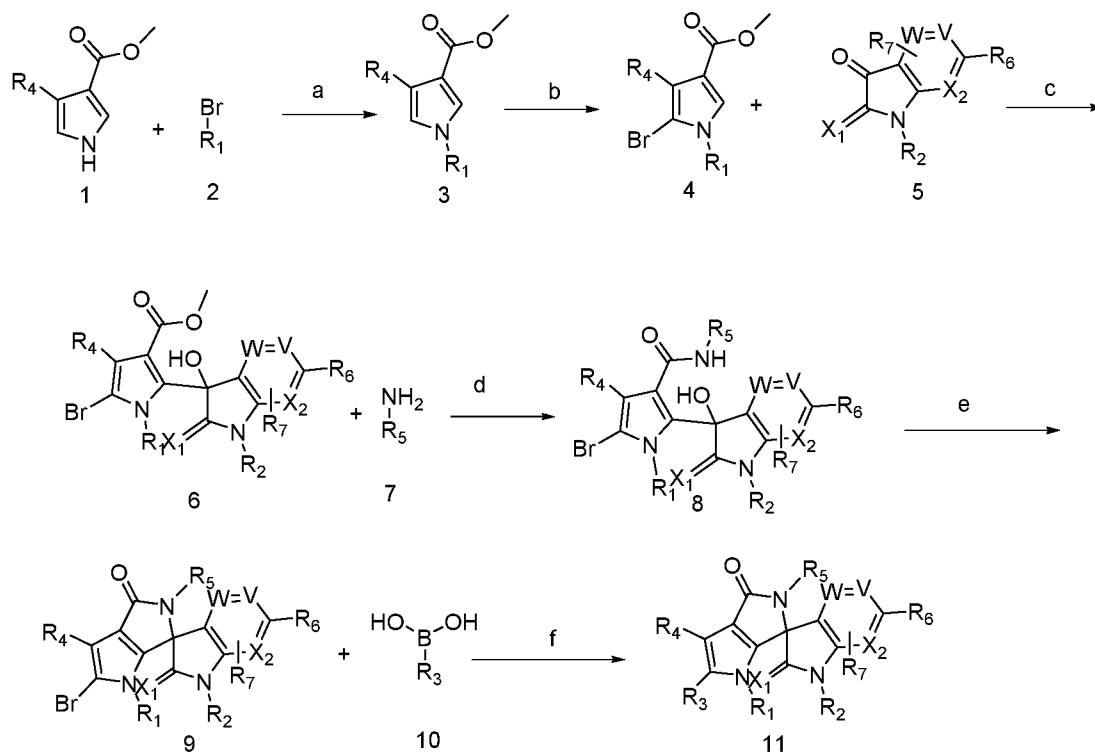
(5) соединение 8 и соединение 9 вступают в реакцию аммонолиза, давая соединение 10;

(6) соединение 10 подвергают реакции подкисления и дегидратации, получая соединение 11; и

(7) соединение 11 и арил- или гетероарилборат или бороновая кислота вступают в реакцию Сузуки, давая продукт 12;

где значения R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , X_1 , X_2 , V и W такие же, как в любом из пп. 1 - 4.

8. Способ получения соединения по любому из пп. 1 - 6, где в случае, когда Y представляет собой C , способ получения указанного соединения включает по меньшей мере следующие стадии:



(1) соединение 1 и соединение 2 вступают в реакцию замещения, давая соединение 3;

(2) соединение 3 бромруют с помощью NBS, получая соединение 4;

(3) соединение 4 и соединение 5 вступают в реакцию низкотемпературного литиирования с участием LDA, давая соединение 6;

(4) соединение 6 и соединение 7 вступают в реакцию аммонолиза, давая соединение 8;

(5) соединение 8 подвергают реакции подкисления и дегидратации, получая соединение 9; и

(6) соединение 9 и арил- или гетероарилбороновая кислота вступают в реакцию Сузуки, давая продукт 11;

где значения R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X₁, X₂, V и W такие же, как в любом из пп. 1 - 4; предпочтительно X₁ представляет собой O.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1 - 6 в качестве действующего вещества.

10. Применение соединения по любому из пп. 1 - 6 или композиции по п. 9 для изготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, в основе которых лежит

нарушение регуляции клеточного цикла;

где указанное заболевание предпочтительно представляет собой опухоль или нефрит; более предпочтительно – нарушение или заболевание, опосредуемое активностью MDM2 и/или MDM4.

11. Применение по п. 10, где заболевания, в основе которых лежит нарушение регуляции клеточного цикла, включают пролиферативные нарушения или заболевания,

предпочтительно, заболевания, в основе которых лежит нарушение регуляции клеточного цикла, включают раковые или опухолевые заболевания; опухолевые заболевания включают доброкачественные или злокачественные опухоли;

более предпочтительно:

опухолевые заболевания включают саркому мягких тканей или саркому, лейкоз или рак костей; предпочтительно, саркома представляет собой липосаркому или рабдомиосаркому; лейкоз представляет собой острый миелобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз или В-клеточный хронический лимфолейкоз; и рак костей представляет собой остеосаркому;

раковые заболевания включают рак мозга, рак почки, рак печени, рак надпочечника, рак мочевого пузыря, рак груди, рак желудка, рак яичника, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак вагины или рак щитовидной железы, глиобластому, менингиому, глиому, мезотелиому, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, в особенности рак толстой кишки или колоректальную аденому, рак головы и шеи, меланому, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, неоплазию эпителиального характера, лейкоз, лимфому, метастазы в другие органы и вирусные инфекции;

более предпочтительно, лейкоз представляет собой острый миелобластный лейкоз или В-клеточный хронический лимфолейкоз, лимфома представляет собой В-клеточную или Т-клеточную лимфому; вирусная инфекция представляет собой герпес, папиллому, ВИЧ, саркому Капоши или вирусный гепатит;

или заболевание, в основе которого лежит нарушение регуляции клеточного цикла, представляет собой нарушение или заболевание иммунной системы, предпочтительно

аутоиммунное заболевание или иммунное заболевание, вызванное трансплантацией, хроническое воспалительное состояние или воспалительное или аллергическое состояние кожи, или другие воспалительные или аллергические состояния кожи, или гиперпролиферативное заболевание;

предпочтительно:

аутоиммунное заболевание или иммунное заболевание, вызванное трансплантацией, представляет собой ревматоидный артрит, болезнь трансплантат-против-хозяина, системную красную волчанку, синдром Шёгрена, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото или полимиозит;

хроническое воспалительное состояние представляет собой астму, остеоартрит, нефрит, атеросклероз или болезнь Крона;

воспалительное или аллергическое состояние кожи представляет собой псориаз, контактный дерматит, атопический дерматит, круговую алопецию, полиморфную эритему, дерматит герпетического типа, склеродерму, витилиго, аллергический васкулит, уртикарию, буллезный пемфигоид, пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз;

гиперпролиферативное заболевание представляет собой синдром Ли-Фраумени.

12. Способ лечения заболевания, в основе которого лежит нарушение регуляции клеточного цикла, где указанный способ включает введение эффективной дозировки соединения по любому из пп. 1 - 6 или композиции по п. 9 субъекту, нуждающемуся в этом, пероральным или непероральным путем;

указанное заболевание предпочтительно представляет собой опухоль или нефрит; более предпочтительно – нарушение или заболевание, опосредуемое активностью MDM2 и/или MDM4

13. Способ по п. 12, где заболевания, в основе которых лежит нарушение регуляции клеточного цикла, включают раковые или опухолевые заболевания; опухолевые заболевания включают доброкачественные или злокачественные опухоли;

предпочтительно:

опухолевые заболевания включают саркому мягких тканей или саркому, лейкоз или рак костей; предпочтительно, саркома представляет собой липосаркому или

рабдомиосаркому; лейкоз представляет собой острый миелобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз или В-клеточный хронический лимфолейкоз, и рак костей представляет собой остеосаркому;

раковые заболевания включают рак мозга, рак почки, рак печени, рак надпочечника, рак мочевого пузыря, рак груди, рак желудка, рак яичника, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак вагины или рак щитовидной железы, глиобластому, менингиому, глиому, мезотелиому, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, в особенности рак толстой кишки или колоректальную аденому, рак головы и шеи, меланому, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, неоплазию эпителиального характера, лейкоз, лимфому, метастазы в другие органы и вирусные инфекции;

более предпочтительно, лейкоз представляет собой острый миелобластный лейкоз или В-клеточный хронический лимфолейкоз, лимфома представляет собой В-клеточную или Т-клеточную лимфому; вирусная инфекция представляет собой герпес, папиллому, ВИЧ, саркому Капоши или вирусный гепатит;

или заболевание, в основе которого лежит нарушение регуляции клеточного цикла, представляет собой нарушение или заболевание иммунной системы, предпочтительно аутоиммунное заболевание или иммунное заболевание, вызванное трансплантацией, хроническое воспалительное состояние или воспалительное или аллергическое состояние кожи, или другие воспалительные или аллергические состояния кожи, или гиперпролиферативное заболевание;

предпочтительно:

аутоиммунное заболевание или иммунное заболевание, вызванное трансплантацией, представляет собой ревматоидный артрит, болезнь трансплантат-против-хозяина, системную красную волчанку, синдром Шёгрена, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото, полимиозит;

хроническое воспалительное состояние представляет собой астму, остеоартрит, нефрит, атеросклероз или болезнь Крона;

воспалительное или аллергическое состояние кожи представляет собой псориаз,

контактный дерматит, атопический дерматит, круговую алопецию, полиморфную эритему, дерматит герпетического типа, склеродерму, витилиго, аллергический васкулит, уртикарию, буллезный пемфигоид, пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермоз;

гиперпролиферативное заболевание представляет собой синдром Ли-Фраумени.

14. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или композиция по п. 9 для применения в качестве лекарственного средства.

15. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или композиция по п. 9 для применения в лечении заболевания, в основе которого лежит нарушение регуляции клеточного цикла;

где указанное заболевание предпочтительно представляет собой опухоль или нефрит; более предпочтительно – нарушение или заболевание, опосредуемое активностью MDM2 и/или MDM4.

16. Соединение или композиция для применения по п. 15, где заболевания, в основе которых лежит нарушение регуляции клеточного цикла, включают рак или опухолевые заболевания; опухолевые заболевания включают доброкачественные или злокачественные опухоли;

предпочтительно:

опухолевые заболевания включают саркому мягких тканей или саркому, лейкоз или рак костей; предпочтительно, саркома представляет собой липосаркому или рабдомиосаркому; лейкоз представляет собой острый миелобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз или В-клеточный хронический лимфолейкоз; рак костей представляет собой остеосаркому;

раковые заболевания включают рак мозга, рак почки, рак печени, рак надпочечника, рак мочевого пузыря, рак груди, рак желудка, рак яичника, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак вагины или рак щитовидной железы, глиобластому, менингиому, глиому, мезотелиому, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, в особенности рак толстой кишки или колоректальную аденому, рак головы и шеи, меланому, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, неоплазию эпителиального характера, лейкоз, лимфому, метастазы в другие органы и вирусные инфекции;

более предпочтительно: лейкоз представляет собой острый миелобластный лейкоз или В-клеточный хронический лимфолейкоз, лимфома представляет собой В-клеточную или Т-клеточную лимфому; вирусная инфекция представляет собой герпес, папиллому, ВИЧ, саркому Капоши или вирусный гепатит;

лейкоз представляет собой острый миелобластный лейкоз или В-клеточный хронический лимфолейкоз, лимфома представляет собой В-клеточную или Т-клеточную лимфому; вирусная инфекция представляет собой герпес, папиллому, ВИЧ, саркому Капоши или вирусный гепатит

или заболевание, в основе которого лежит нарушение регуляции клеточного цикла, представляет собой нарушение или заболевание иммунной системы, предпочтительно аутоиммунное заболевание или иммунное заболевание, вызванное трансплантацией, хроническое воспалительное состояние или воспалительное или аллергическое состояние кожи, или другие воспалительные или аллергические состояния кожи, или гиперпролиферативное заболевание

предпочтительно:

аутоиммунное заболевание или иммунное заболевание, вызванное трансплантацией, представляет собой ревматоидный артрит, болезнь трансплантат-против-хозяина, системную красную волчанку, синдром Шёгрена, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото или полимиозит;

аутоиммунное заболевание или иммунное заболевание, вызванное трансплантацией, представляет собой ревматоидный артрит, болезнь трансплантат-против-хозяина, системную красную волчанку, синдром Шёгрена, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото, полимиозит;

хроническое воспалительное состояние представляет собой астму, остеоартрит, нефрит osteoarthritis, nephritis, атеросклероз или болезнь Крона;

воспалительное или аллергическое состояние кожи представляет собой псориаз, контактный дерматит, атопический дерматит, круговую алопецию, полиморфную эритему, дерматит герпетического типа, склеродерму, витилиго, аллергический васкулит, уртикарию, буллезный пемфигоид, пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз;

гиперпролиферативное заболевание представляет собой синдром Ли-Фраумени.

17. Соединение по любому из пп. 1 - 6, которое находится в комбинации с одним или больше терапевтически активными средствами, предпочтительно в комбинации с одним или больше другими антипролиферативными соединениями.