

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293043** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.12.13

(22) Дата подачи заявки
2021.04.21

(51) Int. Cl. *C07D 401/08* (2006.01)
C07D 403/08 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)

(54) **5-ЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛКАРБОКСАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГЕПАТИТА В**

(31) **63/014,001**

(32) **2020.04.22**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/028323**

(87) **WO 2021/216656 2021.10.28**

(71) Заявитель:
**АССЕМБЛИ БАЙОСАЙЕНСИЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Хекродт Тайло, Уокер Майкл, Чжун
Минь (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлены, в частности, 5-членные гетероарилкарбоксамидные соединения и фармацевтические композиции на их основе, полезные для нарушения сборки капсидного белка HBV и методы лечения инфекции гепатита В (HBV).

A1

202293043

202293043

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576216EA/61

5-ЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛКАРБОКСАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Вирус гепатита В (HBV) вызывает вирусный гепатит, который в дальнейшем может привести к хроническому заболеванию печени и увеличить риск цирроза печени и рака печени (гепатоцеллюлярной карциномы). Во всем мире около 2 миллиардов человек инфицированы вирусом гепатита В, около 360 миллионов человек имеют хронические инфекции, и каждый год заражение вирусом гепатита В приводит к более чем полумиллиону смертей. Вирус гепатита В может передаваться через биологические жидкости организма: от матери к ребенку, половым путем и через препараты крови. Дети, рожденные от матерей с положительным анализом на HBV, также могут быть инфицированы, если они не были вакцинированы при рождении.

Частица вируса гепатита состоит из липидной оболочки, покрытой поверхностным белком (HBsAg), который окружает вирусное ядро. Ядро состоит из белковой оболочки, или капсида, построенного из 120 димеров капсидного белка (Ср), который, в свою очередь, содержит вирусный геном с релаксированной кольцевой ДНК (рлДНК), а также вирусные белки и белки хозяина. В инфицированной клетке геном обнаруживается в виде ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA) в ядре клетки-хозяина. Ковалентно замкнутая кольцевая ДНК является матрицей для вирусных РНК и, следовательно, вирусных белков. В цитоплазме Ср собирается вокруг комплекса полноразмерной вирусной РНК (так называемой прегеномной РНК или pgRNA) и вирусной полимеразы (Р). После сборки Р осуществляет обратную транскрипцию pgRNA в рлДНК в пределах капсида, чтобы сформировать заполненное ДНК вирусное ядро.

В настоящее время хронический HBV лечат в основном нуклеозидными (нуклеотидными) аналогами (например, энтекавиром), которые подавляют вирус, пока пациент продолжает лечение, но не устраняют инфекцию даже после многих лет лечения. В случае начала приема пациентами нуклеозидных (нуклеотидных) аналогов, большинство из них должны продолжать их принимать или рисковать возможностью опасного для жизни иммунного ответа из-за вирусной отдачи. Кроме того, нуклеотидная терапия может привести к возникновению устойчивости к противовирусным препаратам.

Единственной одобренной Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) альтернативой нуклеозидным (нуклеотидным) аналогам является лечение интерфероном α или пегилированным интерфероном α . К сожалению, частота нежелательных явлений и профиль интерферона α могут привести к плохой

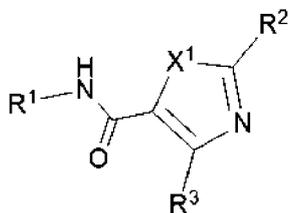
переносимости, и многие пациенты не могут завершить терапию. Более того, только небольшой процент пациентов считается подходящим для терапии интерфероном, поскольку только у небольшой подгруппы пациентов, вероятно, будет устойчивый клинический ответ на курс терапии интерфероном. В результате терапия на основе интерферона используется лишь у небольшого процента всех диагностированных пациентов, которые выбирают лечение.

Таким образом, современные методы лечения HBV могут варьироваться от паллиативных методов до динамического наблюдения. Нуклеотидные аналоги подавляют продуцирование вируса, устраняя симптомы, но оставляют инфекцию без изменений. Интерферон α имеет серьезные побочные эффекты и хуже переносится пациентами и относится к успешной тактике лечения лишь у небольшого меньшинства пациентов. Существует очевидная постоянная потребность в более эффективных методах лечения HBV-инфекций.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предоставляет, в частности, 5-членные гетероарилкарбоксамидные соединения и фармацевтические композиции из них, полезные для нарушения сборки капсидного белка HBV, и методы лечения инфекций HBV.

В одном аспекте изобретение предоставляет соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные описаны в подробном описании.

В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения инфекции HBV у пациента, нуждающегося в этом, включающий: введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения инфекции HBV у пациента, нуждающегося в этом, включающий: введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое

вспомогательное вещество.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фигуре 1 показан график ORTEP для соединения CP-AIA-227-2.

На Фигуре 2 показана относительная стереохимическая схема соединения CP-AIA-227-2.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Далее будут описаны более подробно характерные особенности и другие детали раскрытия изобретения. Перед дальнейшим описанием настоящего раскрытия в настоящем документе собраны некоторые термины, используемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения. Данные определения следует читать в свете остальной части раскрытия и в понимании специалиста в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области.

Определения

Термин “алкенил”, используемый в настоящем документе, относится к ненасыщенному прямому или разветвленному углеводороду, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры алкенильных групп включают, помимо прочего, прямую или разветвленную группу, состоящую из 2-6 атомов углерода, называемую в настоящем документе C_{2-6} алкенилом. Примеры алкенильных групп включают, помимо прочего, винил, аллил, бутенил и пентенил и т.д.

Термин “алкокси”, используемый в настоящем документе, относится к прямой или разветвленной алкильной группе, присоединенной к кислороду (т.е. алкил-О-). Примеры алкоксигрупп включают, помимо прочего, алкоксигруппы из 1-6 или 1-4 атомов углерода, упоминаемые в настоящем документе как C_{1-6} алкокси и C_{1-4} алкокси, соответственно. Примеры алкоксигрупп включают, помимо прочего, метокси, этокси и изопропокси и т.д.

Термин “алкоксиалкил”, используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой. Примеры включают, помимо прочего, $CH_3CH_2OH_2-$, $CH_3OH_2CH_2-$ и CH_3OH_2- и т.д.

Термин “алкил”, используемый в настоящем документе, относится к насыщенному прямому или разветвленному углеводороду. Примеры алкильных групп включают, помимо прочего, прямые или разветвленные углеводороды с 1-6 или 1-4 атомами углерода, именуемые в настоящем документе C_{1-6} алкил и C_{1-4} алкил, соответственно. Примеры алкильных групп включают, помимо прочего, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-2-бутил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил,

2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, т-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил и т.д. Термин “алкилен” в контексте настоящего документа относится к бирадикальной алкильной группе.

Термин “алкинил” в контексте настоящего документа относится к ненасыщенному прямому или разветвленному углеводороду, содержащему по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Примеры алкинильных групп включают, помимо прочего, прямые или разветвленные группы из 2-6 атомов углерода, именуемые в настоящем документе C_{2-6} алкинил. Примеры алкинильных групп включают, помимо прочего, этинил, пропилил, бутинил, пентинил, гексинил и метилпропинил и т.д.

Термин “карбонил” в контексте настоящего документа относится к бирадикальному $-C(O)-$.

Термин “циано” в контексте настоящего документа относится к радикалу $-CN$.

Термин “циклоалкил” в контексте настоящего документа относится к насыщенной моноциклической углеводородной группе, состоящей, например, из 3-6 атомов углерода, именуемой в настоящем документе C_{3-6} моноциклоалкилом, или к бициклической углеводородной кольцевой структуре, состоящей, например, из 8-12 атомов углерода, именуемой в настоящем документе C_{8-12} бициклоалкилом. Для бициклических циклоалкильных групп два кольца могут быть присоединены через один и тот же или через разные атомы углерода. Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают, помимо прочего, циклогексил, циклопентил, циклопентенил, циклобутил и циклопропил. Примеры бициклических циклоалкильных групп включают, помимо прочего, спиро[2,5]октанил, спиро[3,5]нонанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[4.1.0]гептанил, октагидропенталенил, бицикло[4.2.0]октанил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.2.1]гептанил и бицикло[2.2.2]октанил.

Термин “циклоалкенил” в контексте настоящего документа относится к частично ненасыщенной моноциклической углеводородной группе, состоящей, например, из 4-6 атомов углерода, именуемой в настоящем документе C_{4-6} моноциклоалкенилом, или к бициклической углеводородной кольцевой структуре, состоящей, например, из 8-12 атомов углерода, именуемой в настоящем документе C_{8-12} бициклоалкенилом. Для бициклических циклоалкенильных групп: 1) одно или оба кольца могут содержать одну или несколько двойных связей и 2) два кольца могут быть присоединены через одно и то же или разные углеродные кольца. Примеры моноциклических циклоалкенильных групп включают, помимо прочего, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил. Примеры бициклических циклоалкенильных групп включают, помимо прочего, спиро[2,5]окт-5-энил, спиро[2,5]окт-4-энил, спиро[3,5]нон-5-энил, спиро[3,5]нон-

6-энил, бицикло[4.1.0]гепт-3-энил, бицикло[4.1.0]гепт-2-энил и бицикло[2.2.2]окт-2-энил.

Термин “карбоциклил” в контексте настоящего документа относится к бициклической кольцевой системе, образованной соединением фенильного кольца с C_{3-6} моноциклоалкильным кольцом или моноциклоалкенильным C_{4-6} кольцом. Примеры карбоциклилов включают, помимо прочего, 2,3-дигидро-1H-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафталил и 1H-инденил.

Термины “галоген-” или “галоген” в контексте настоящего документа относятся к F, Cl, Br или I.

Термин “галогеналкил” в контексте настоящего документа относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогена. Например, галоген C_{1-6} алкил относится к прямой или разветвленной алкильной группе из 1-6 атомов углерода, замещенных одним или более атомами галогена. Примеры включают, помимо прочего, CH_2F- , $CHCl_2-$, $-CHF_2$, CF_3- , CF_3CH_2- , CH_3CF_2 , CF_3CCl_2- и CF_3CF_2- .

Термин “галогеналкокси” в контексте настоящего документа относится к алкоксигруппе, замещенной одним или более атомами галогена. Примеры включают, в себя, помимо прочего, CCl_3O- , CF_3O- , $CHF_2O-CF_3CH_2O-$ и CF_3CF_2O- .

В контексте настоящего документа термин “гетероарил” относится к 5-6-членной моноциклической или 8-12-членной бициклической ароматической кольцевой системе, содержащей от одного до четырех независимо выбранных гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. Там, где это возможно, гетероарильное кольцо может быть связано с соседним радикалом через углерод или азот. Примеры 5-6-членных моноциклических гетероарильных групп включают, помимо прочего, фуранил, тиофенил (также называемый тиенилом), пирролил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, 1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, пиридинил (также называемый к пиридилу), пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,3,5-триазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил и тетразолил. Примеры 8-12 членных бициклических гетероарильных групп включают, помимо прочего, бензофуранил, изобензофуранил, бензо[*b*]тиофенил, бензо[*c*]тиофенил, индолил, изоиндолил, бензо[*d*]изоксазолил, бензо[*c*]изоксазолил, бензо[*d*]оксазолил, бензо[*d*]изотиазолил, бензо[*c*]изотиазолил, бензо[*d*]тиазолил, индазолил, бензо[*d*]имидазолил, бензо[*d*]имидазолил и бензо[*d*][1,2,3]триазолил.

Термин “гетероциклоалкил” относится к насыщенной 3-6-членной моноциклической или 8-12-членной бициклической кольцевой системе, именуемой в настоящем документе C_{3-6} моногетероциклоалкилом и C_{8-12} бигетероциклоалкилом,

содержащей от одного до четырех независимо выбранных гетероатомов, таких как азот, кислород и сера (включая ее окисленные состояния: S(O) и SO₂). Там, где это возможно, гетероциклоалкильные кольца могут быть связаны с соседним радикалом через углерод или азот. Примеры C₃₋₆моногетероциклоалкильных групп включают, помимо прочего, азиридилил, оксиранил, тиранил-1,1-диоксид, оксетанил, азетидинил, тиетанил 1,1-диоксид, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидро-2Н-пиранил, морфолинил, тиоморфолинил и пиперазинил. Примеры C₈₋₁₂бигетероциклоалкильных групп включают, помимо прочего, 1,4-диоксапиро[4.5]деканил и 1,5-диоксапиро[5.5]ундеканил.

Термин “гетероциклоалкенил” относится к частично ненасыщенной 3-6-членной моноциклической или 8-12-членной бициклической кольцевой системе, именуемой в настоящем документе C₃₋₆моногетероциклоалкенилом и C₈₋₁₂бигетероциклоалкенилом, содержащей от одного до четырех независимо выбранных гетероатомов, таких как азот, кислород и сера (включая ее окисленные состояния: S(O) или S(O)₂). Там, где это возможно, гетероциклоалкенильные кольца могут быть связаны с соседним радикалом через углерод или азот. Для бициклических гетероциклоалкенильных групп: 1) одно или оба кольца могут содержать одну или более двойных связей и 2) два кольца могут быть присоединены через одни и те же или разные атомы кольца. Примеры C₃₋₆моногетероциклоалкенильных групп включают помимо прочего, 2,3-дигидро-1Н-пирролил, 2,5-дигидро-1Н-пирролил, 4,5-дигидро-1Н-пиразолил, 2,3-дигидро-1Н-пиразолил, 4,5-дигидро-1Н-имидазолил, 2,3-дигидро-1Н-имидазолил, 2,3-дигидротиофенил, 2,5-дигидротиофенил, 4,5-дигидротиазолил, 2,3-дигидротиазолил, 4,5-дигидроизотиазолил, 2,3-дигидроизотиазолил, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил, 4,5-дигидрооксазолил, 2,3-дигидрооксазолил, 4,5-дигидроизоксазолил, 2,3-дигидроизоксазолил, 3,4-дигидропиридинил, 2,3-дигидропиридинил, 2,3,4,5-тетрагидропиридинил, 1,6-дигидропиридазинил, 4,5-дигидропиридазинил, 3,4,5,6-тетрагидропиридазинил, 4,5-дигидропиримидинил, 1,2,5,6-тетрагидропиримидинил, 1,2-дигидропиримидинил, 1,2-дигидропиразинил, 2,3-дигидропиразинил, 1,2,3,6-тетрагидропиразинил, 4Н-1,4-оксазинил, 3,4-дигидро-2Н-1,4-оксазинил, 4Н-1,4-тиазинил, и 3,4-дигидро-2Н-1,4-тиазинил. Примеры бигетероциклоалкенильных групп C₈₋₁₂ включают помимо прочего 6,7-дигидроиндолил, 4,5-дигидроиндолил, 7,8-дигидроимидазо[1,2-а]пиридинил, 5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиридинил, 4,5-дигидробензо[d]имидазолил, 6,7-дигидро-1Н-индазолил, 4,5-дигидро-1Н-индазолил, 4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридинил и 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиридинил.

Термин “гетероциклил” в контексте настоящего документа относится к бициклической кольцевой системе, образованной либо (1) соединением фенильного кольца

с 3-6-членным моноциклическим гетероциклоалкильным или 4-7-членным моноциклическим гетероциклоалкенильным кольцом, либо (2) соединением 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца с C₃₋₆циклоалкилом, C₄₋₇циклоалкенилом, 3-6-членным моноциклическим гетероциклоалкильным или 4-6-членным моноциклическим гетероциклоалкенильным кольцом. Там, где это возможно, кольца могут быть связаны с соседним радикалом через углерод или азот. Примеры гетероциклилов включают помимо прочего изохроманил, 2Н-хиолинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин, 5,6,8,9-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]оксазепан, 6,7-дигидро-5Н,9Н-[1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]оксазепан, 5,6,8,9-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин, 8,9-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин, 6,9-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, 5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]оксазин, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин и 5Н,9Н-[1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]оксазепин.

Термины “гидрокси” и “гидроксил” в контексте настоящего документа относятся к радикалу -ОН.

Термин “гидроксиалкил” в контексте настоящего документа относится к алкильной группе, замещенной одной или более гидроксигруппами. Примеры включают помимо прочего НОСН₂-, НОСН₂СН₂-, СН₃СН(ОН)СН₂- и НОСН₂СН(ОН)СН₂-.

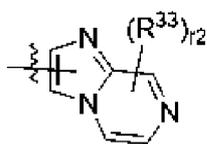
Термин “гидроксиалкокси” в контексте настоящего документа относится к алкоксигруппе, замещенной одной или более гидроксигруппами. Примеры включают помимо прочего НОСН₂О-, НОСН₂СН₂О-, СН₃СН(ОН)СН₂О- и НОСН₂СН(ОН)СН₂О-.

Термин “R^aR^bNC₁₋₆алкил-” в контексте настоящего документа относится к алкильной группе, замещенной группой R^aR^bN- в соответствии с определением в настоящем документе. Примеры включают помимо прочего NH₂СН₂-, NH(СН₃)СН₂-, N(СН₃)₂СН₂СН₂- и СН₃СН(NH₂)СН₂-.

Термин “R^aR^bNC₁₋₆алкокси” в контексте настоящего документа относится к алкоксигруппе, замещенной группами R^aR^bN- в соответствии с определением в настоящем документе. Примеры включают помимо прочего NH₂СН₂-, NH(СН₃)СН₂О-, N(СН₃)₂СН₂СН₂О- и СН₃СН(NH₂)СН₂О-.

Термин “оксо” в контексте настоящего документа относится к радикалу =О.

В контексте настоящего документа, когда показано бициклическое кольцо со свободной точкой присоединения и/или свободными заместителями, например, как в



, это означает, что бициклическое кольцо может быть присоединено через

атом углерода на любом кольце, и что заместители (например, группа (группы) R³³) могут быть независимо присоединены к одному или обоим кольцам.

Термины “индивидуум”, “пациент” или “субъект” используются взаимозаменяемо и включают любое животное, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей. Соединения или фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть введены млекопитающему, например, человеку, но также могут быть введены другим млекопитающим, например, животным, нуждающимся в ветеринарной помощи, *например*, домашним животным (*например*, собакам, кошкам и т.п.), сельскохозяйственным животным (*например*, коровам, овцам, свиньям, лошадям и т.п.) и лабораторным животным (*например*, крысам, мышам, морским свинкам, собакам, приматам и т.п.). Млекопитающее, получающее лечение в способах настоящего изобретения, должно быть млекопитающим, которому необходимо лечение инфекции HBV.

Термин “модуляция” включает антагонизм (*например*, ингибирование), агонизм, частичный антагонизм и/или частичный агонизм.

Термин “фармацевтически приемлемый” включает молекулярные образования и композиции, которые не вызывают неблагоприятной, аллергической или другой нежелательной реакции при введении животному или человеку, в зависимости от конкретного случая. Для введения человеку препараты должны соответствовать стерильности, пирогенности и общим стандартам безопасности и чистоты, как того требует Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Термин “фармацевтически приемлемый носитель” или “фармацевтически приемлемый наполнитель” в контексте настоящего документа относится к любым растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, изотоническим агентам и агентам, замедляющим абсорбцию, наполнителям и т.п., которые совместимы с фармацевтическим введением. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. Композиции могут также содержать другие активные соединения, обеспечивающие дополнительные, дополняющие или усиливающие терапевтические функции.

Термин “фармацевтическая композиция” в контексте настоящего документа относится к композиции, включающей, по меньшей мере, одно соединение, в соответствии с данным изобретением, приготовленное вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Термин “фармацевтически приемлемая соль (соли)” в контексте настоящего

документа относится к солям кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях, используемых в композициях. Соединения, включенные в настоящие композиции, которые являются основными по своей природе, способны образовывать большое разнообразие солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислот, т.е., соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включая, в том числе, следующие соли: малаты, оксалаты, хлориды, бромиды, йодиды, нитраты, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, кислые фосфаты, изоникотинаты, ацетаты, лактаты, салицилаты, цитраты, тартраты, олеаты, таннаты, пантотенаты, битартраты, аскорбаты, сукцинаты, малеаты, гентизинаты, фумараты, глюконаты, глюкаронаты, сахараты, формиаты, бензоаты, глутаматы, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, *n*-толуолсульфонаты и памоаты (т.е., 1,1'-метилен-*бис*-(2-гидрокси-3-нафтоаты)). Соединения, включенные в настоящие композиции, которые являются кислотными по своей природе, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов, в частности соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа. Соединения, включенные в настоящие композиции, которые включают основную или кислотную часть, могут также образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами. Соединения по настоящему изобретению могут содержать как кислотные, так и основные группы; например, одну аминогруппу и одну группу карбоновой кислоты. В таком случае соединение может существовать в виде соли присоединения кислоты, цвиттериона или основной соли.

Термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество", используемый в настоящем документе, относится к количеству испытуемого соединения, которое вызывает биологический или медицинский ответ ткани, системы или животного (например, млекопитающего или человека), которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист. Соединения или фармацевтические композиции данного изобретения вводят в терапевтически эффективных количествах для лечения заболевания. В другом варианте, терапевтически эффективное количество соединения представляет собой количество, необходимое для достижения желаемого терапевтического и/или профилактического эффекта.

Термин "лечение" включает любой эффект, например, ослабление, уменьшение, модулирование или устранение, посредством нарушения сборки капсидного белка HBV,

что приводит к улучшению течения заболевания. “Разрушение” включает ингибирование сборки вируса HBV и инфицирования.

Соединения данного изобретения могут содержать один или более хиральных центров и, следовательно, существовать в виде стереоизомеров. Термин “стереоизомеры” в контексте настоящего документа включает все энантимеры или диастереомеры. Эти соединения могут быть обозначены символами “(+)”, “(-)”, “R” или “S”, в зависимости от конфигурации заместителей вокруг стереогенного атома углерода, но квалифицированный специалист поймет, что структура может неявно обозначать хиральный центр. Настоящее изобретение включает в себя различные стереоизомеры этих соединений и их смеси. Смеси энантимеров или диастереомеров могут быть обозначены “(±)” в номенклатуре, но квалифицированный специалист поймет, что структура может неявно обозначать хиральный центр.

Соединения в настоящем изобретении могут содержать одну или более двойных связей и, следовательно, существовать в виде геометрических изомеров, образующихся в результате расположения заместителей вокруг углерод-углеродной двойной связи. Символ обозначает связь, которая может быть одинарной, двойной или тройной связью, как описано в настоящем документе. Заместители вокруг углерод-углеродной двойной связи обозначаются как находящиеся в конфигурации “Z” или “E”, где термины “Z” и “E” используются в соответствии со стандартами IUPAC. Если не указано иное, структуры, изображающие двойные связи, включают как изомеры “E”, так и “Z”. Заместители вокруг углерод-углеродной двойной связи также могут называться “цис” или “транс”, где “цис” представляет заместители на одной стороне двойной связи, а “транс” представляет заместители на противоположных сторонах двойной связи.

Соединения по раскрытию могут содержать карбоциклическое или гетероциклическое кольцо и, следовательно, существовать в виде геометрических изомеров, образующихся в результате расположения заместителей вокруг кольца. Расположение заместителей вокруг карбоциклического или гетероциклического кольца обозначается как находящееся в конфигурации “Z” или “E”, где термины “Z” и “E” используются в соответствии со стандартами IUPAC. Если не указано иное, структуры, изображающие карбоциклические или гетероциклические кольца, включают как изомеры “Z”, так и “E”. Заместители вокруг карбоциклического или гетероциклического кольца могут также упоминаться как “цис” или “транс”, где термин “цис” представляет заместители на одной и той же стороне плоскости кольца, а термин “транс” представляет заместители на противоположных сторонах плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены как на одной, так и на противоположных сторонах

плоскости кольца, обозначаются как “цис/транс”.

Отдельные энантиомеры и диастереомеры соединений по настоящему раскрытию могут быть получены синтетическим путем из коммерчески доступных исходных материалов, которые содержат асимметричные или стереогенные центры, или путем приготовления рацемических смесей с последующим использованием методов разделения, хорошо известных специалистам в данной области. Эти способы разрешения иллюстрируются (1) присоединением смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному средству, разделением полученной смеси диастереомеров путем перекристаллизации или хроматографии и выделением оптически чистого продукта из вспомогательного вещества, (2) образованием солей с использованием оптически активного разрешающего агента, (3) прямым разделением смеси оптических энантиомеров на хиральных жидкостных хроматографических колонках или (4) кинетическое разрешение с использованием стереоселективных химических или ферментативных реагентов. Рацемические смеси также могут быть разложены на составляющие их энантиомеры с помощью хорошо известных методов, таких как хирально-фазовая жидкостная хроматография или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Стереоселективные синтезы, химические или ферментативные реакции, в которых один реагент образует неоднородную смесь стереоизомеров во время создания нового стереоцентра или во время преобразования ранее существовавшего, хорошо известны в данной области. Стереоселективные синтезы включают как энантиомерные, так и диастереоселективные превращения и могут включать использование хиральных вспомогательных веществ. Примеры см. в Carreira и Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Соединения, представленные в настоящем документе, могут существовать как в сольватированных, так и в нерастворимых формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п., и предполагается, что изобретение включает в себя как сольватированные, так и нерастворимые формы. В одном варианте реализации соединения является аморфным. В другом варианте реализации соединения представляет собой одиночный полиморф. В другом варианте реализации соединения представляет собой смесь полиморфов. В другом варианте реализации соединения находится в кристаллической форме.

Изобретение также включает в себя изотопно меченные соединения, которые идентичны тем, которые указаны в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения настоящего изобретения,

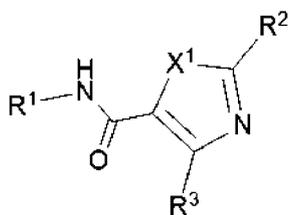
включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Например, соединение по настоящему изобретению может содержать один или более атомов Н, замещенных дейтерием.

Некоторые изотопно меченные раскрытые соединения (*например*, те, которые помечены ^3H и ^{14}C) полезны в анализах распределения соединений и/или субстрата в тканях. Изотопы трития (т.е., ^3H) и углерода-14 (т.е., ^{14}C) являются особенно предпочтительными из-за их простоты получения и возможности обнаружения. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е., ^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (*например*, увеличенный период полураспада *in vivo* или уменьшенные требования к дозировке), и, следовательно, может быть предпочтительной при некоторых обстоятельствах. Изотопно меченные соединения в соответствии с настоящим изобретением, как правило, могут быть получены с помощью следующих процедур, аналогичных тем, которые раскрыты в примерах в настоящем документе, путем замены изотопно меченного реагента на не изотопно меченный реагент.

Термин “пролекарство” относится к соединениям, которые трансформируются *in vivo* с получением соединения, раскрытого в настоящем документе или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата. Трансформация может происходить с помощью различных механизмов (таких как с помощью эстеразы, амидазы, фосфатазы, окислительного и/или восстановительного метаболизма) в различных местах (например, в просвете кишечника или при прохождении через кишечник, кровь или печень). Пролекарства хорошо известны в настоящей области (например, см. Rautio, Kumpulainen *и др.*, Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255).

II. 5-членные гетероарилкарбоксамидные соединения

В одном аспекте настоящее раскрытие обеспечивает соединение формулы I



Формула I,

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

L представляет собой C_{1-4} -алкилен или галоген C_{1-4} -алкилен;

L^1 и L^2 независимо представляют собой связь, C_{1-6} -алкилен, O, NR^c , $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c$, $\text{S}(\text{O})_t$ или $\text{S}(\text{O})_t \text{NR}^c$;

X^1 представляет собой $\text{NR}^{\text{x}1}$, O или S;

X^2 представляет собой O, NR^{13} , $CR^{13}R^8$, C(O) или S(O)_t;

X^3 представляет собой O, NR^4 , CR^4R^8 , C(O) или S(O)_t;

X^4 и X^6 независимо представляют собой O или S;

X^5 представляет собой O, S или NR^0 ;

R^a , R^b и R^c в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} -алкила, галоген C_{1-6} -алкила и C_{3-6} -моноциклоалкила;

R^d представляет собой водород, OH, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкокси;

R^{x1} представляет собой водород, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкенил, C_{1-4} -алкинил, галоген C_{1-4} -алкил или C_{3-6} -моноциклоалкил; или R^{x1} и R^2 вместе образуют группу $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2-NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2NH-$ или $-CH_2CH_2NHCH_2-$;

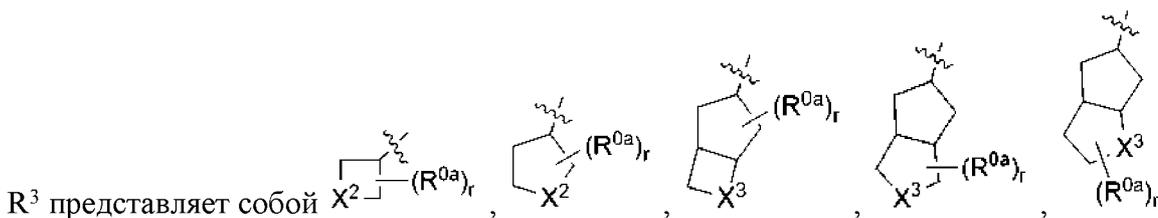
R^{0a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, CN, NO_2 , R^aR^bN- , C_{1-4} -алкила и галоген C_{1-4} -алкила;

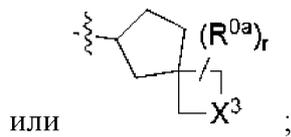
R^{4a} и R^{6a} независимо представляют собой водород или C_{1-4} -алкил;

R^0 , R^6 и R^{11} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из: водорода, галогена, OH, CN, NO_2 , оксо-, $R^dN=$, гидразино-, формила, азида, силила, силокси, $HO-C(O)-$, R^aR^bN- , $R^aR^bNS(O)_t-$, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, галоген C_{1-6} -алкила, гидроксид C_{1-6} -алкила-, $R^aR^bNC_{1-6}$ -алкила-, $HO-C(O)C_{1-6}$ -алкила-, $R^aR^bNC_{1-6}$ -алкил NR^c- , C_{1-6} -алкил NR^aC_{1-6} -алкил NR^c- , C_{1-6} -алкокси, галоген C_{1-6} -алкокси, гидроксид C_{1-6} -алкокси-, $R^aR^bNC_{1-6}$ -алкокси-, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкил-, галогено- C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкил-, $R^aR^bNC(O)-$, C_{1-6} -алкилC(O)-, C_{1-6} -алкоксиC(O)-, C_{1-6} -алкилC(O)O-, C_{1-6} -алкилS(O)_q-, C_{1-6} -алкилS(O)_t NR^c- , C_{1-6} -алкилS(O)_t C_{1-6} -алкила-, C_{1-6} -алкилS(O)_t NR^aC_{1-6} -алкила-, C_{3-6} -циклоалкилS(O)_t C_{1-6} -алкила-, C_{1-6} -алкилC(O) C_{1-6} -алкила- и C_{1-6} -алкилC(O)OC C_{1-6} -алкила-;

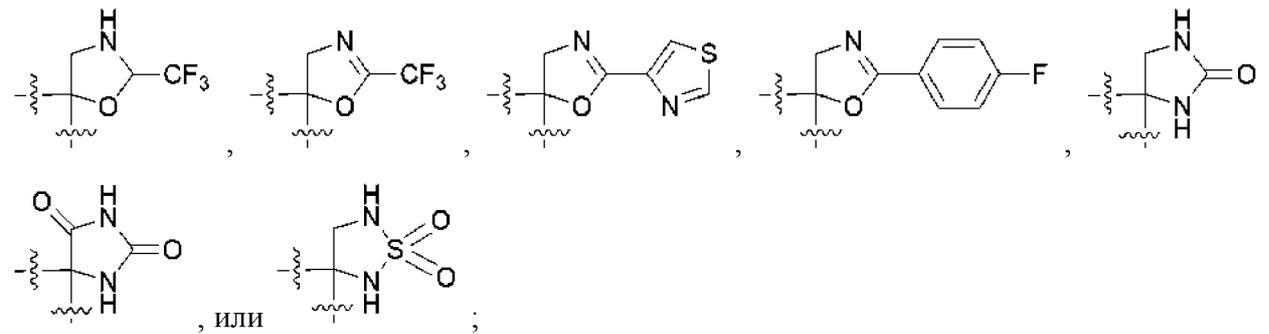
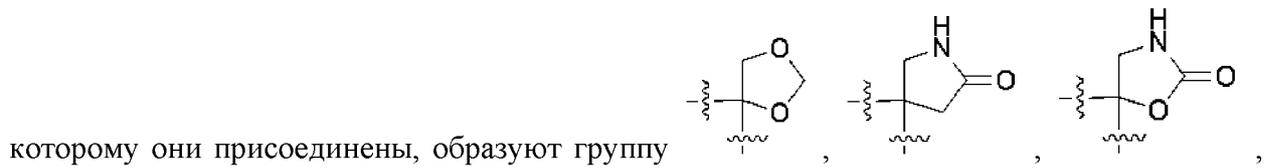
R^1 представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен одной, двумя или тремя независимо выбранными группами R^{11} ;

R^2 и R^8 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, OH, R^aR^bN , C_{1-4} -алкила, галоген C_{1-4} -алкила, C_{3-5} -моноциклоалкила, C_{1-4} -алкокси и галоген C_{1-4} -алкокси;

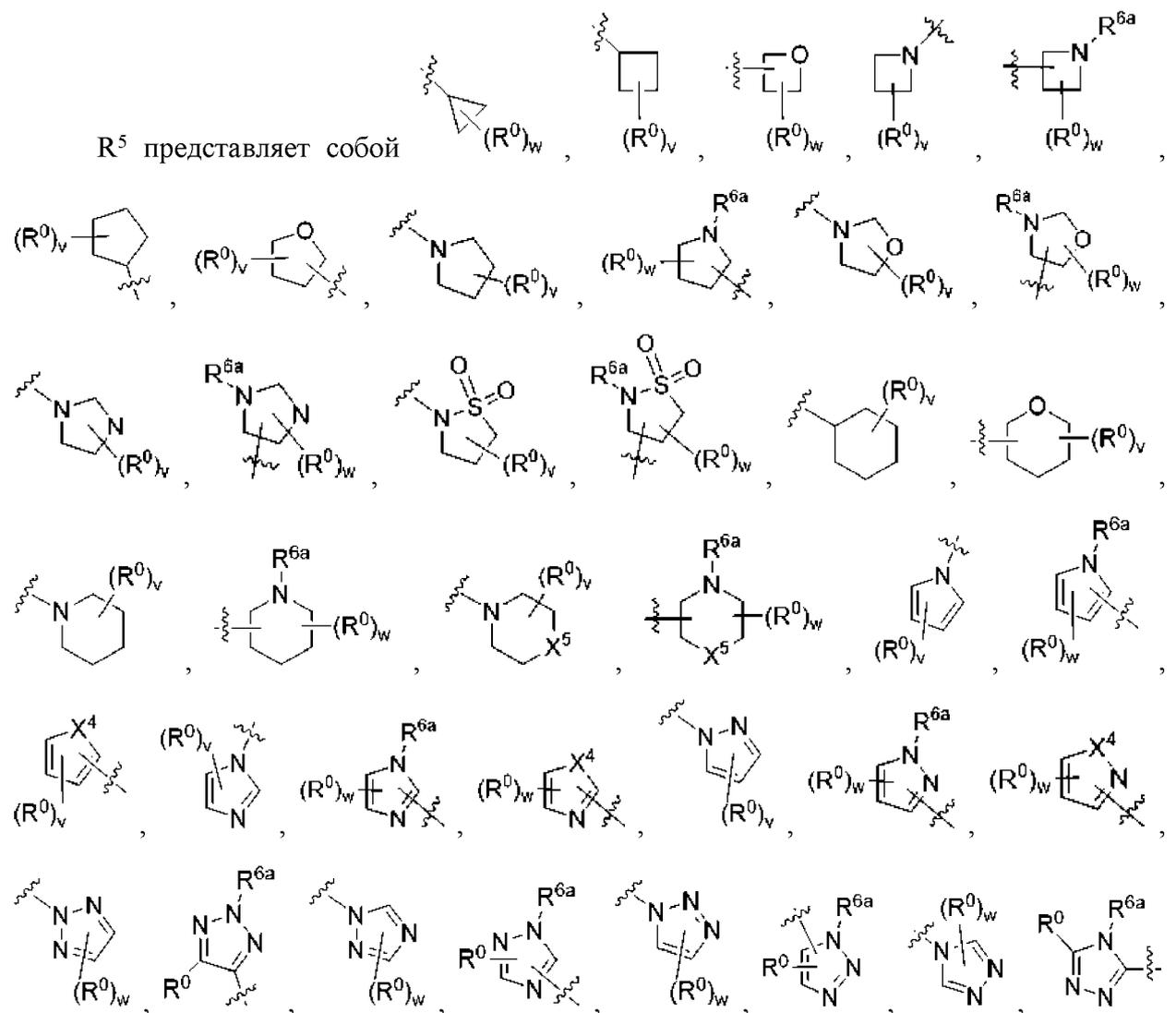


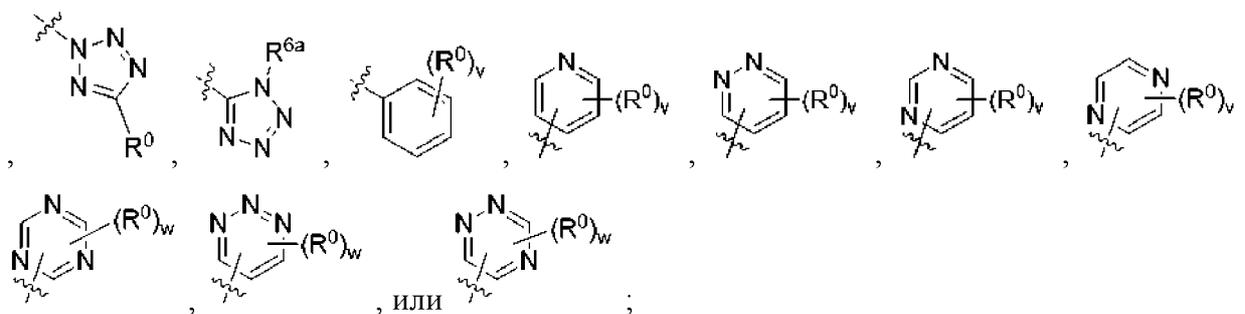


R^4 представляет собой R^5-L^1 , R^6 или R^9 ; или R^4 и R^8 вместе с атомом углерода, к

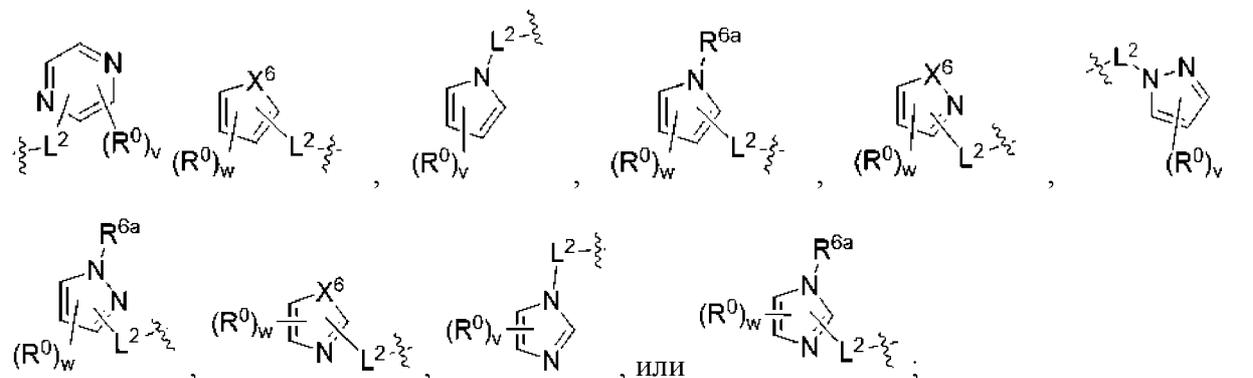
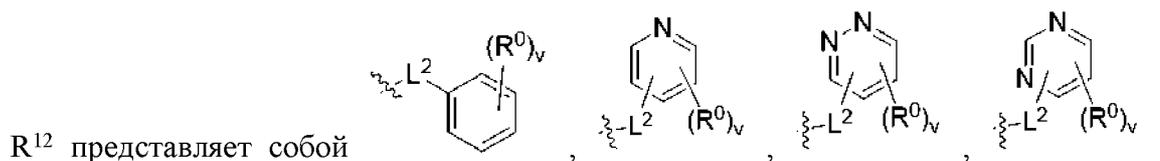
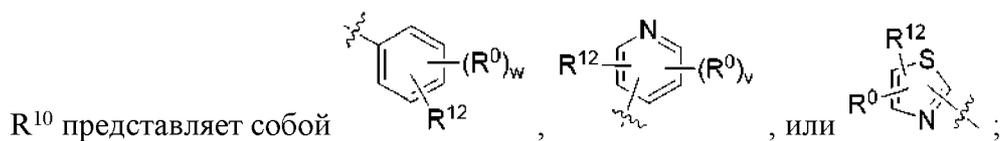


R^5 представляет собой





R^9 представляет собой $R^{14}S(O)_q-L-$, $R^{14}S(O)_qNH-L-$ или $R^{14}C(O)NH-L-$;



R^{13} представляет собой R^5-L^1- , $R^{10}-L^1-$, R^6 или R^9 ;

R^{14} представляет собой R^a R^bN- , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или R^5-L^1- ;

q , r , t и w в каждом случае независимо выбирают из 0, 1 и 2; и

v в каждом случае независимо выбирают из 0, 1, 2 и 3.

Следующие варианты реализации дополнительно описывают соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. Следует понимать, что все химически допустимые комбинации описанных здесь вариантов реализации предусмотрены в качестве дополнительных вариантов реализации изобретения.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой S.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой NR^{x1} .

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой NR^{x1} , а R^{x1} представляет собой водород метила.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой NR^{x1} , а R^{x1} представляет собой метил.

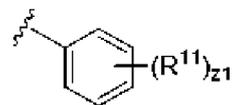
В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой $CR^{13}R^8$;

В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой CR^4R^8 .

В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой связь.

В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой C_{1-6} алкилен.

В некоторых вариантах реализации r равно 0.

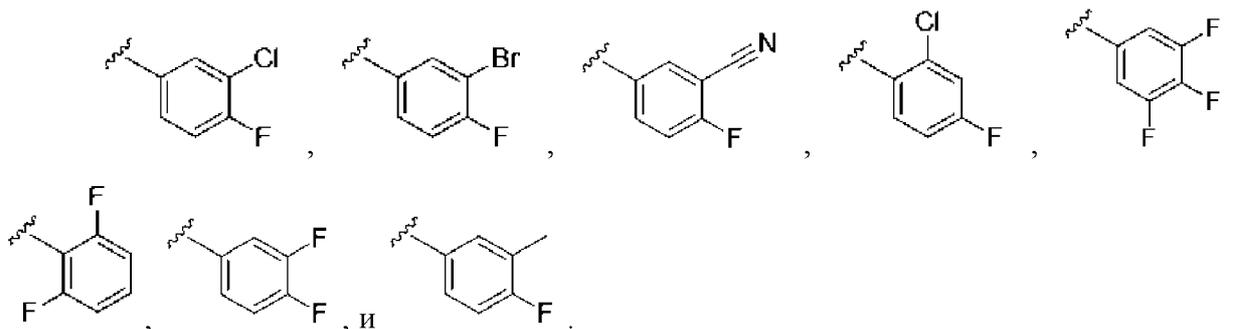


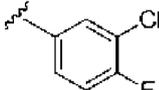
В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $(R^{11})_{z1}$; R^{11} независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-6} алкила и галогено- C_{1-6} алкила; и $z1$ равно 0, 1, 2 или 3.

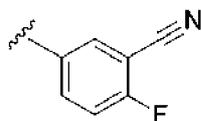
В некоторых вариантах реализации R^{11} независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из галогена и CN.

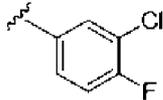
В некоторых вариантах реализации R^{11} независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из F, Cl, Br и I.

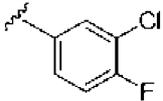
В некоторых вариантах реализации R^1 выбирают из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой  или

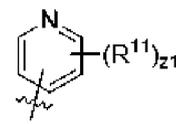


В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой .

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой NR^{x1} , R^{x1} представляет собой водород или метил, а R^1 представляет собой .

В определенных вариантах реализации R^1 представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-6} алкила

и галогено-С₁₋₆алкила.



В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой ; R^{11} самостоятельно выбирается для каждого случая из группы, состоящей из галогена, CN, С₁₋₆алкила и галогено-С₁₋₆алкила; и z_1 равно 0, 1, 2 или 3.

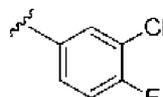
В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой R^aR^bN ;

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой R^aR^bN , а R^a и R^b представляют собой независимо выбранные группы, состоящие из водорода и С₁₋₆алкила.

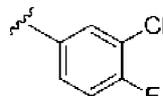
В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой NH_2 .

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой NR^{x1} , R^{x1} представляет



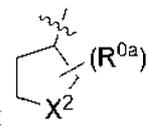
собой водород или метил, R^1 представляет собой , а R^2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой NR^{x1} , R^{x1} представляет



собой водород или метил, R^1 представляет собой , а R^2 представляет собой NH_2 .

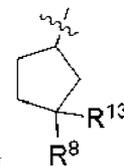
В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой



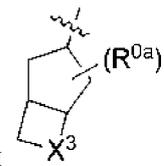
В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой



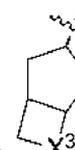
В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой

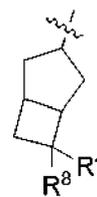


В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой

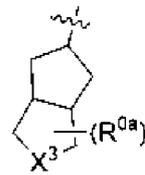


В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой





В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой



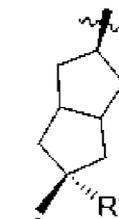
В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой



В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой



В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой R^8 R^4



В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой R^8



В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой R^8

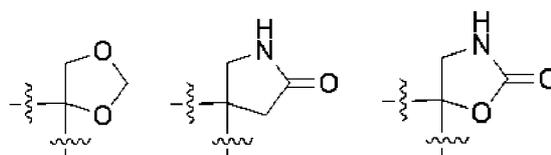
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой R^5-L^1 .

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой R^5 .

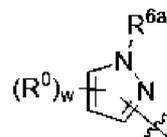
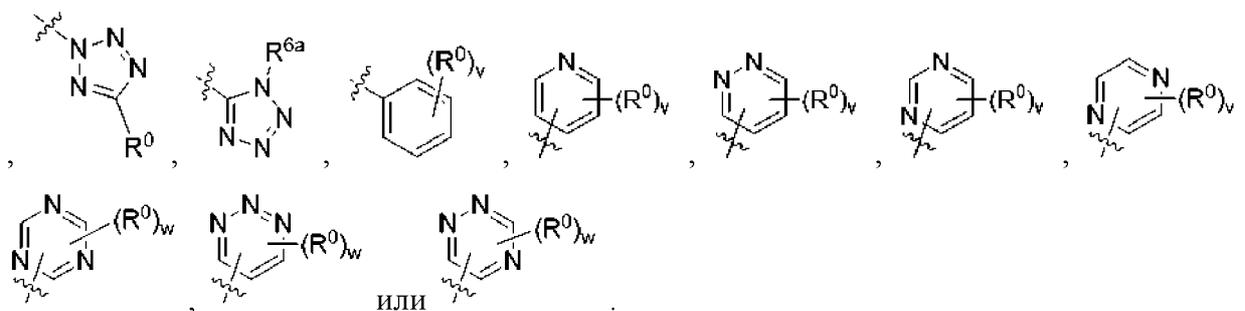
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой R^6 .

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой R^9 .

В определенных вариантах реализации или R^4 и R^8 вместе с атомом углерода, к



которому они присоединены, образуют группу



В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой C_{1-6} алкил- $S(O)_tC_{1-6}$ алкил- или C_{1-6} алкил- $S(O)_tNR^aC_{1-6}$ алкил-.

В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой водород, OH или C_{1-6} алкокси.

В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой OH.

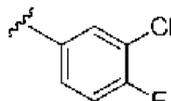
В некоторых вариантах реализации R^{14} представляет собой R^aR^bN , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} галогеналкокси.

В некоторых вариантах реализации R^{14} представляет собой R^5-L^1 .

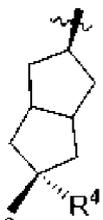
В некоторых вариантах реализации R^{14} представляет собой R^5 .

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой NR^{x1} ; R^{x1} представляет

собой водород или метил; R^1 представляет собой



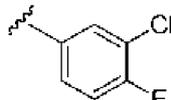
, R^2 представляет собой H;



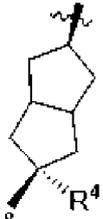
R^3 представляет собой R^8 ; и R^8 представляет собой водород, OH или C_{1-6} алкокси.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой NR^{x1} ; R^{x1} представляет

собой водород или метил; R^1 представляет собой



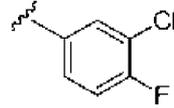
, R^2 представляет собой H;



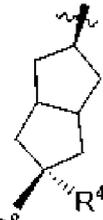
R^3 представляет собой R^8 ; и R^8 представляет собой OH.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой NR^{x1} ; R^{x1} представляет

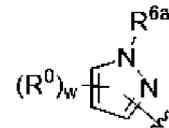
собой водород или метил; R^1 представляет собой



, R^2 представляет собой H;



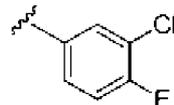
R^3 представляет собой R^8 ; R^5 представляет собой



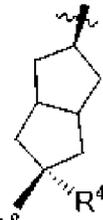
собой водород, OH или C_{1-6} алкокси.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой NR^{x1} ; R^{x1} представляет

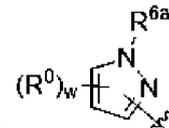
собой водород или метил; R^1 представляет собой



, R^2 представляет собой H;



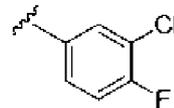
R^3 представляет собой R^8 ; R^5 представляет собой



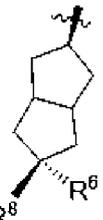
собой OH.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой NR^{x1} ; R^{x1} представляет

собой водород или метил; R^1 представляет собой



, R^2 представляет собой NH_2 ;



R^3 представляет собой R^8 ; R^6 представляет собой C_{1-6} алкил- $S(O)_tC_{1-6}$ алкил- или C_{1-6} алкил- $S(O)_tNR^aC_{1-6}$ алкил-; и R^8 представляет собой OH.

III. Фармацевтические композиции и комплекты

В другом аспекте раскрытие представляет фармацевтические композиции,

содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В частности, настоящее раскрытие представляет фармацевтические композиции, содержащие соединения, раскрытые в настоящем документе, в сформированной смеси вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Эти составы включают составы, подходящие для перорального, ректального, местного, буккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного), ректального, вагинального или аэрозольного введения, хотя наиболее подходящая форма введения в каждом конкретном случае будет зависеть от степени и тяжести состояния, подлежащего лечению, и от природы конкретного используемого соединения. Например, раскрытые композиции могут быть приготовлены в виде однократной дозы и/или могут быть приготовлены для перорального или подкожного введения.

В другом аспекте раскрытие обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение в соответствии с любой комбинацией примеров, описанных в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемую соль и/или стереоизомер.

Примерные фармацевтические композиции настоящего раскрытия могут быть использованы в виде фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, который содержит одно или несколько соединений раскрытия в качестве активного ингредиента в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для наружного, энтерального или парентерального применения. Активный ингредиент может быть смешан, например, с обычными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, гранул, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, пригодной для применения. Соединение активного объекта включено в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для достижения желаемого эффекта на процесс или состояние заболевания.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим носителем, *например*, обычными таблетизирующими ингредиентами, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат или камеди, и другими фармацевтическими разбавителями, *например*, водой, для формирования твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь соединения раскрытия или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. Когда речь идет об однородных композициях, подразумевается, что активный ингредиент равномерно распределен по всей композиции, так что композиция может быть легко разделена на

одинаково эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, драже, порошки, гранулы и т.п.) рассматриваемую композицию смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующих веществ: (1) наполнители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или акация; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие агенты, такие как, например, ацетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазочные материалы, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Таблетка может быть изготовлена прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазки, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмала гликолята или поперечносшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного вещества или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси испытуемой композиции, смоченной инертным жидким разбавителем. Таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, дополнительно могут быть покрыты или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтического производства.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смесях, а

также порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо рассматриваемой композиции жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в настоящей области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана, циклодекстрины и их смеси.

Суспензии, помимо рассматриваемой композиции, могут содержать суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Составы для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозиториев, которые могут быть приготовлены путем смешивания соответствующей композиции с одним или более подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будет таять в полости тела и высвобождать активное вещество.

Лекарственные формы для трансдермального введения рассматриваемой композиции включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активный компонент может быть смешан в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо рассматриваемой композиции, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо рассматриваемой композиции, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смеси этих веществ. Аэрозоли могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Композиции и соединения по настоящему изобретению в другом варианте могут вводиться с помощью аэрозоля. Это осуществляется путем приготовления водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. Можно было бы использовать неводную суспензию (например, фторуглеродный пропеллент). Могут использоваться звуковые распылители, поскольку они сводят к минимуму механическое воздействие, что может привести к деградации соединений, содержащихся в рассматриваемых композициях. Обычно водный аэрозоль получают путем приготовления водного раствора или суспензии рассматриваемой композиции вместе с обычными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований конкретной рассматриваемой композиции, но обычно включают неионные поверхностно-активные вещества (твины, плуроники или полиэтиленгликоль), нетоксичные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

Фармацевтические композиции настоящего раскрытия, пригодные для парентерального введения, включают рассматриваемую композицию в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед использованием, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворители, которые делают состав изотоничным с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по раскрытию, включают воду, этанол, полиолы (например, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъеклируемые органические эфиры, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

В другом аспекте изобретение предоставляет энтеральные фармацевтические составы, включающие раскрытое соединение и растворимый в кишечнике материал; и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Растворимые в

кишечнике материалы относятся к полимерам, которые в основном нерастворимы в кислой среде желудка и которые преимущественно растворимы в кишечных жидкостях при определенных значениях pH. Тонкая кишка представляет собой часть желудочно-кишечного тракта (кишки) между желудком и толстой кишкой, включающая двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку. pH двенадцатиперстной кишки составляет около 5,5, pH тощей кишки - около 6,5, а pH дистального отдела подвздошной кишки - около 7,5. Соответственно, растворимые в кишечнике материалы нерастворимы, например, до pH около 5,0, около 5,2, около 5,4, около 5,6, около 5,8, около 6,0, около 6,2, около 6,4, около 6,6, около 6,8, около 7,0, около 7,2, около 7,4, около 7,6, около 7,8, около 8,0, около 8,2, около 8,4, около 8,6, около 8,8, около 9,0, около 9,2, около 9,4, около 9,6, около 9,8 или около 10,0. Примеры растворимых в кишечнике материалов включают ацетатфталат целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), поливинилацетата фталат (PVAP), гидроксипропилметилцеллюлозы сукцинат (HPMCAS), тримеллитат ацетата целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы сукцинат, сукцинат ацетата целлюлозы, гексагидрофталат ацетата целлюлозы, фталат пропионата целлюлозы, малеат ацетата целлюлозы, бутират ацетата целлюлозы, пропионат ацетата целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (серия Gantrez ES), сополимер этилметакрилат-метилметакрилат-хлортриметиламмоний этил акрилат, природные смолы, такие как зеин, шеллак и камедь, канифоль, и несколько доступных в продаже растворимых в кишечнике дисперсных систем (например, например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из вышеперечисленных материалов либо известна, либо легко определяется *in vitro*. Вышеизложенное представляет собой перечень возможных материалов, но специалист в данной области техники, пользуясь раскрытием, поймет, что он не является исчерпывающим, и что существуют другие растворимые в кишечнике материалы, которые отвечают целям настоящего раскрытия.

Преимущественно, раскрытие также предоставляет комплекты для использования, например, потребителем, нуждающимся в лечении инфекции HBV. Такие комплекты включают подходящую лекарственную форму, такую как описанная выше, и инструкции, описывающие способ использования такой лекарственной формы для устранения, уменьшения или предотвращения инфекции HBV. Инструкции предписывали бы потребителю или медицинскому персоналу вводить лекарственную форму в соответствии со способами введения, известными специалистам в данной области. Такие комплекты

могут быть с успехом упакованы и продаваться в виде одного или нескольких комплектов. Примером такого комплекта является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических единичных лекарственных форм (таблеток, капсул и т.п.). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого пленкой из предпочтительно прозрачного полимерного материала. В процессе упаковки в полимерной пленке образуются углубления. Углубления имеют размер и форму таблеток или капсул, подлежащих упаковке. Затем таблетки или капсулы помещают в углубления, и лист относительно жесткого материала прижимают к полимерной пленке с лицевой стороны пленки, противоположной направлению, в котором были сформированы углубления. В результате таблетки или капсулы запечатываются в углублениях между полимерной пленкой и листом. Преимущественно прочность листа такова, что таблетки или капсулы могут быть извлечены из блистерной упаковки путем ручного надавливания на углубления, в результате чего в листе на месте углубления образуется отверстие. Затем таблетку или капсулу можно извлечь через указанное отверстие.

Может оказаться целесообразным предусмотреть в комплекте памятку, *например*, в виде цифр рядом с таблетками или капсулами, при этом цифры соответствуют дням режима, в который следует принимать указанные таким образом таблетки или капсулы. Другим примером такой памятки является календарь, напечатанный на карточке, *например*, следующего содержания: “Первая неделя, понедельник, вторник... и т.д. ... Вторая неделя, понедельник, вторник...” и так далее. Другие варианты памяток будут очевидны. “Суточная доза” может представлять собой одну таблетку или капсулу или несколько таблеток или капсул, которые следует принимать в данный день. Кроме того, суточная доза первого соединения может состоять из одной таблетки или капсулы, в то время как суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул, и наоборот. Это должно быть отражено в памятке.

IV. Методы

В другом аспекте представлен способ лечения инфекции гепатита В у нуждающегося в этом пациента, включающий введение субъекту или пациенту эффективного количества раскрытого соединения и/или введение первого раскрытого соединения и, по выбору, дополнительного или другого раскрытого соединения (соединений). В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции гепатита В у нуждающегося в этом пациента, включающий введение субъекту или пациенту терапевтически эффективного количества раскрытой фармацевтической композиции или фармацевтической композиции, содержащей раскрытое соединение или два или более

раскрытых соединения и фармацевтически приемлемый наполнитель.

При использовании в соответствии с данным аспектом, подходящая дозировка, как ожидается, будет варьироваться в зависимости, например, от конкретного используемого соединения, способа введения, характера и тяжести инфекции, подлежащей лечению, а также конкретной инфекции, подлежащей лечению, и находится в компетенции лечащего врача. Обычно указанная доза для введения может находиться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 1000 мкг/кг массы тела. В некоторых случаях вводимая доза соединения может составлять менее 400 мкг/кг массы тела. В других случаях вводимая доза может составлять менее 200 мкг/кг массы тела. В других случаях вводимая доза может находиться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 100 мкг/кг массы тела. Дозу можно удобно вводить один раз в день или в разделенных дозах до, например, четырех раз в день или в составе с замедленным высвобождением.

Соединение настоящего изобретения может быть введено любым обычным способом, в частности: энтерально, местно, перорально, назально, например, в форме таблеток или капсул, через суппозитории, или парентерально, например, в форме инъекционных растворов или суспензий, для внутривенного, внутримышечного, подкожного или внутрибрюшинного введения. Подходящие составы и фармацевтические композиции включают составы, составленные обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, а также любые из тех, которые известны и доступны в продаже и в настоящее время используются в клинических условиях. Таким образом, соединения могут быть приготовлены для перорального, буккального, местного, парентерального, ректального или трансдермального введения или в форме, подходящей для введения путем ингаляции или инфузии (либо перорально, либо назально).

Для перорального приема фармацевтические композиции могут иметь форму, например, таблеток или капсул, приготовленных обычным способом с использованием фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как связывающие агенты (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрогенфосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или кремнезем); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натрия крахмала гликолят); или смачивающие вещества (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут быть покрыты оболочкой способами, хорошо известными в данной области. Жидкие препараты для перорального введения могут принимать форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого

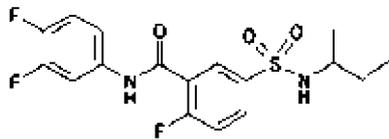
продукта для смешивания с водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие препараты могут быть приготовлены обычными способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие агенты (например, лецитин или акация); неводные носители (например, миндальное масло, масляные эфиры, этиловый спирт или фракционированные растительные масла); и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксибензоаты или сорбиновая кислота). Препараты могут также содержать буферные соли, ароматизаторы, красители и подсластители в зависимости от конкретного случая.

Препараты для перорального введения также могут быть приготовлены соответствующим образом, чтобы обеспечить контролируемое высвобождение или замедленное высвобождение активного соединения (соединений) в течение длительного периода. Для буккального введения композиции могут принимать форму таблеток или пастилок, приготовленных обычным способом, известным квалифицированному специалисту.

Раскрытое соединение также может быть приготовлено для парентерального введения путем инъекции, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозных контейнерах, с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в маслянистых или водных носителях, и могут содержать добавки, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В другом варианте соединение может быть в форме порошка для смешивания с подходящим носителем, например, стерильной водой, не содержащей пирогенов, перед использованием. Соединения также могут быть разработаны для ректального введения в виде суппозитория или удерживающих клизм, например, содержащих обычную основу для суппозитория, такую как масло какао или другие глицериды.

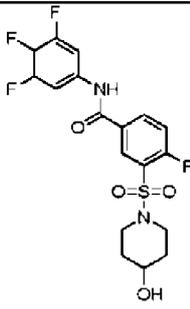
Также в настоящем документе рассматриваются способы и композиции, включающие второе действующее вещество или введение второго действующего вещества. Например, помимо инфицирования HBV, субъект или пациент может иметь сопутствующие заболевания, связанные с инфекцией HBV, т.е. заболевания и другие противопоказания по состоянию здоровья, связанные с инфицированием HBV, усугубляемые или провоцируемые им. В настоящем документе раскрыты соединения в комбинации по меньшей мере с одним другим действующим веществом, которое ранее было показано для лечения этих состояний, связанных с HBV-инфекцией.

В некоторых случаях раскрытое соединение может назначаться в качестве части комбинированной терапии в сочетании с одним или несколькими противовирусными препаратами. Примеры противовирусных препаратов включают нуклеозидные аналоги, интерферон α и другие эффекторы сборки, например гетероарилдигидропиримидины (НАР), такие как метил 4-(2-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2-(пиридин-2-ил)-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилат (НАР-1). Например, в настоящем документе представлен способ лечения пациента, страдающего от инфекции гепатита В, включающий введение пациенту первого количества раскрытого соединения и второго количества противовирусного или другого средства против HBV, например, второго количества второго соединения, выбранного из группы, включающей в себя: промотор сборки капсида HBV (например, GLS4, BAY 41-4109, AT-130, DVR-23 (например, как показано ниже),

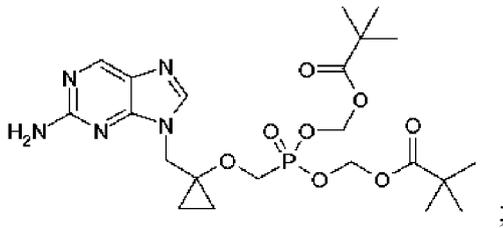


DVR-23

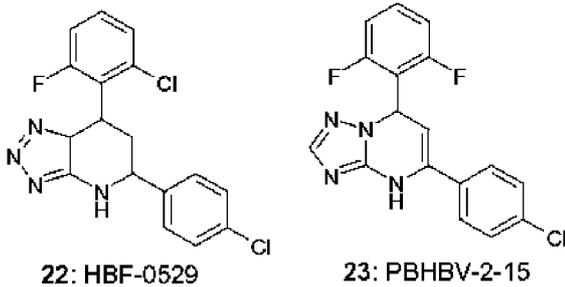
NVR 3-778, NVR1221 (по коду); и N890 (как показано ниже):



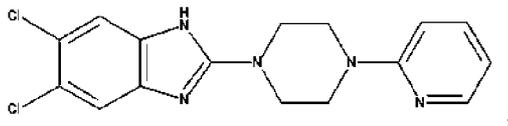
другие ингибиторы формирования капсидов, такие как те, которые раскрыты в следующих патентных заявках, включенных посредством ссылки: WO2014037480, WO2014184328, WO2013006394, WO2014089296, WO2014106019, WO2013102655, WO2014184350, WO2014184365, WO2014161888, WO2014131847, WO2014033176, WO2014033167 и WO2014033170; нуклеозидные (нуклеотидные) аналоги, препятствующие активности вирусной полимеразы, такие как энтекавир (бараклюд), ламивудин (эпивир-НВВ), телбивудин (тизика, себиво), адефовир дипивоксил (гепсера), тенофовир (виреад), тенофовира алафенамида фумарат (ТАФ), пролекарства тенофавира (например, AGX-1009), L-FMAU (Клевудин), LB80380 (Бесифовир) и:



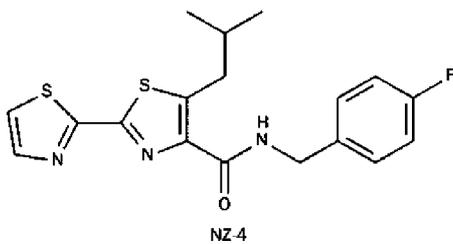
ингибиторы проникновения вируса, такие как мирклудекс В и родственные производные липопептида; ингибиторы секреции HBsAg, такие как REP9AC' и родственные амфипатические полимеры на основе нуклеиновых кислот, HBF-0529 (PBHBV-001), PBHBV-2-15, как показано ниже:



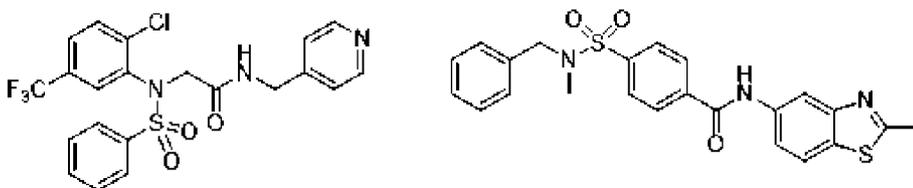
и BM601, как показано ниже:



средства, подрывающие образование или целостность нуклеокапсида, такие как NZ-4/W28F:



ингибиторы образования ссcDNA, такие как BSBI-25, CCC-0346, CCC-0975 (как показано ниже):



Антитела к ядерному антигену вируса гепатита В, такие как описанные в публикации Wang Y и др., Transbody against hepatitis B virus core protein inhibits hepatitis B virus replication in vitro, Int. Immunopharmacol (2014), расположенной по адресу [//dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.01.028](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.01.028); противовирусный мутант капсидного белка (такой

как Cp183-V124W и родственные мутации, описанные в WO/2013/010069, WO2014/074906, каждая из которых включена путем ссылки); ингибиторы HBx-взаимодействий, такие как RNAi, антисмысловые и основанные на нуклеиновых кислотах полимеры, нацеленные на РНК HBV; например, RNAi (например, ALN-HBV, ARC-520, ТКМ-HBV, ddRNAi), антисмысловой (ISIS-HBV) полимер или полимер на основе нуклеиновой кислоты: (REP 2139-Ca); иммуностимуляторы, такие как интерферон альфа 2a (Роферон), интрон А (интерферон альфа 2b), Пегасис (пегинтерферон альфа 2a), пегилированный интерферон 2b, интерферон лямбда 1a и пегилированный интерферон лямбда 1a, веллферон, роферон, инферген, агонисты лимфотоксина бета, такие как CBE11 и BS1); неинтерфероновые иммуноусилители, такие как тимозин альфа-1 (задаксин) и интерлейкин-7 (CYT107); агонисты TLR-7/9, такие как GS-9620, CYT003, резиквимод; ингибиторы циклофилина, такие как NVP018; OCB-030; SCY-635; алиспоривир; NIM811 и родственные аналоги циклоспорина; вакцины, такие как GS-4774, TG1050, вакцина ядерного антигена; миметики SMAC, такие как биринапант и другие IAP-антагонисты; эпигенетические модуляторы, такие как ингибиторы KMT (ингибиторы EZH1/2, G9a, SETD7, Suv39), ингибиторы PRMT, ингибиторы HDAC, агонисты SIRT, ингибиторы HAT, антагонисты WD (например, g. OICR-9429), ингибиторы PARP, ингибиторы APE, ингибиторы DNMT, ингибиторы LSD1, ингибиторы JMJD HDM и антагонисты бромодомена; ингибиторы киназ, такие как антагонисты ТКВ1, ингибиторы PLK1, ингибиторы SRPK, ингибиторы CDK2, ингибиторы киназ ATM и ATR; агонисты STING; рибавирин; N-ацетил цистеин; NOV-205 (BAM205); нитазоксанид (Алиния), тизоксанид; SB 9200 низкомолекулярный гибрид нуклеиновой кислоты (SMNH); DV-601; арбидол; агонисты FXR (такие как GW 4064 и Фексарамин); антитела, терапевтические белки, генная терапия и биологические препараты, направленные против вирусных компонентов или взаимодействующих белков хозяина.

В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает способ лечения инфекции гепатита В у нуждающегося в этом пациента, включающий введение первого соединения, выбранного из любого одного из раскрытых соединений, и одного или более других агентов HBV, каждый из которых выбран из группы, состоящей из промоторов сборки капсида HBV, интерферирующих нуклеозидов вирусной полимеразы HBF, ингибиторов секреции HBsAg, средств, подрывающих образование нуклеокапсида, ингибиторов образования сссDNA, мутанта противовирусного белка ядра, HBc-направленных трансбелков, ингибиторов ингибирования вирусного проникновения, ингибиторов ингибирования вирусного проникновения, ингибиторов образования сссDNA, ингибиторов секреции HBsAg, средств, подрывающих образование нуклеокапсида, ингибиторов образования сссDNA, мутанта противовирусного белка ядра, антител к

ядерному антигену вируса гепатита В, РНК-и, нацеленных на РНК HBV, иммуностимуляторов, агонистов TLR-7/9, ингибиторов циклофилина, вакцин против HBV, миметиков SMAC, эпигенетических модуляторов, ингибиторов киназы и агонистов STING. В некоторых вариантах реализации раскрытие обеспечивает способ лечения инфекции гепатита В у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение количества раскрытого соединения и введение другого промотора сборки капсида HBV.

В некоторых вариантах реализации первое и второе количество вместе составляют фармацевтически эффективное количество. Первое количество, второе количество или оба могут быть одинаковыми, больше или меньше, чем эффективные количества каждого соединения, вводимого в качестве монотерапии. Терапевтически эффективные количества раскрытого соединения и противовирусного средства могут вводиться субъекту совместно, т.е. вводиться субъекту одновременно или по отдельности, в любом заданном порядке и теми же или различными способами введения. В некоторых случаях может быть целесообразно начать введение раскрытого соединения первым, например, за один или несколько дней или недель до начала введения противовирусного препарата. Кроме того, в сочетании с вышеуказанной комбинированной терапией могут быть назначены дополнительные лекарственные средства.

В другом варианте реализации раскрытое соединение может быть сопряжено (например, ковалентно связано непосредственно или через молекулярный мостик со свободным углеродом, азотом (например, аминогруппой) или кислородом (например, активным эфиром) раскрытого соединения) с детектирующей группой, например, флуорофорной группой (такой фрагмент может, например, повторно излучать определенную частоту света при связывании с вирусом и/или при возбуждении фотонами). Предполагаемые флуорофоры включают AlexaFluor[®] 488 (Invitrogen) и BODIPY FL (Invitrogen), а также флуоресцеин, родамин, цианин, индокарбоцианин, антрахиноны, флуоресцентные белки, аминокумарин, метоксикумарин, гидроксикумарин, Су₂, Су₃ и тому подобное. Такие раскрытые соединения, конъюгированные с детектирующим фрагментом, могут быть использованы, например, в способе обнаружения HBV или биологических путей инфекции HBV, например, *in vitro* или *in vivo*; и/или в способах оценки новых соединений на биологическую активность.

Примеры

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены несколькими способами на основе содержащихся в настоящем документе сведений и методов синтеза, известных в данной области. В описании методов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя,

реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, могут быть выбраны в качестве стандартных условий для этой реакции, если не указано иное. Специалист в области органического синтеза понимает, что функциональные возможности, присутствующие на различных участках молекулы, должны быть совместимы с предлагаемыми реагентами и реакциями. Заместители, несовместимые с условиями реакции, будут очевидны специалисту в данной области, и поэтому указаны альтернативные способы. Исходные материалы для примеров либо доступны в продаже, либо легко готовятся стандартными способами из известных материалов.

По меньшей мере некоторые из соединений, идентифицированных здесь как “промежуточные продукты”, рассматриваются как соединения по раскрытию.

Сокращения:

AcOH	Уксусная кислота
ACN	Ацетонитрил
Doc ₂ O	Ди-трет-бутилдикарбонат
nBuLi	н-бутиллитий
ДХМ	Дихлорметан
ДИАД	Диизопропилазодикарбоксилат
ДИЭА	Диизопропилэтиламин
ДМФА	N,N-диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДФФФ	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
ЭА, EtOAc	Этилацетат
Et ₃ N	Триэтиламин
НАТУ	Гексафторфосфат-азабензотриазол-тетраметил-уроний
ч	Час (часы)
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХМС	Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
MeOH	Метанол
NMO	N-метилморфолин-N-оксид
NBS	N-бромсукцинимид
ПЭ	Петролейный эфир
iPrOH	Изопропанол
КТ, к. т.	Комнатная температура
СЖХ	Сверхкритическая жидкостная хроматография

ТЭА	Триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тetraгидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография

XPhos 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Схема I

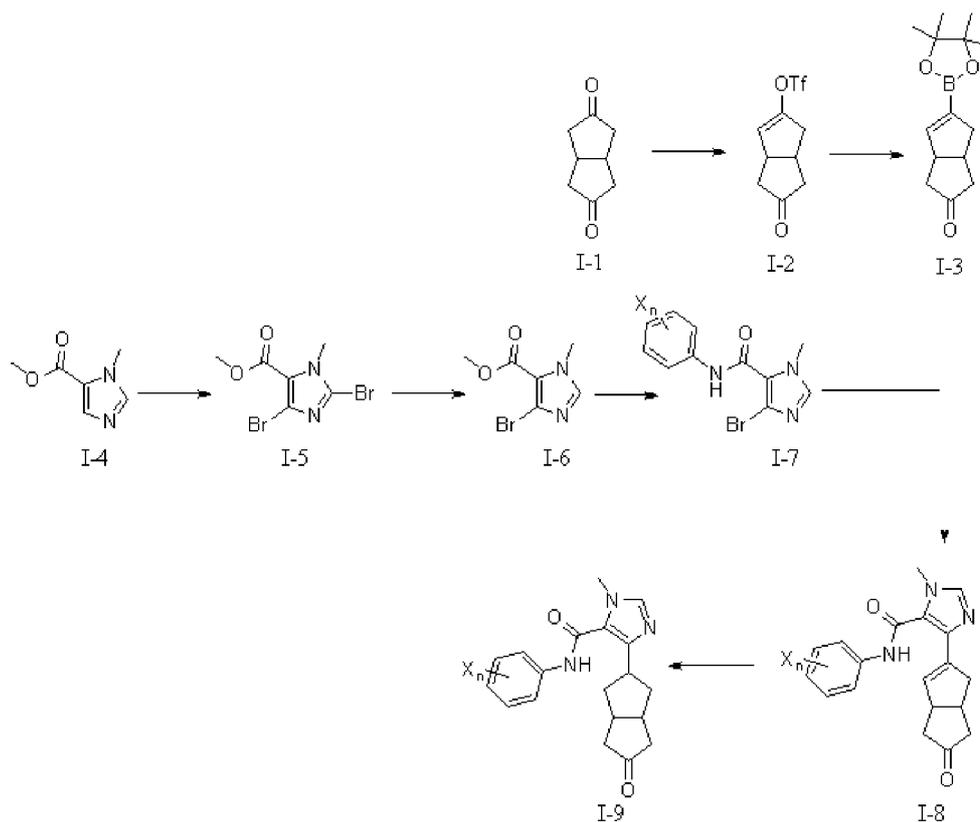


Схема II

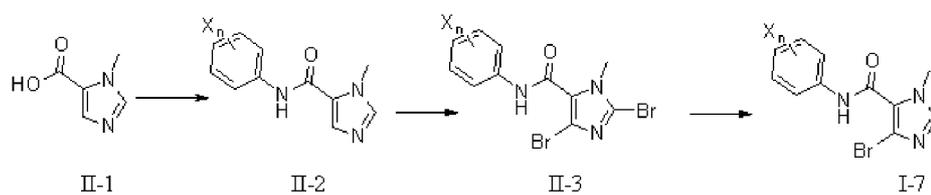


Схема III

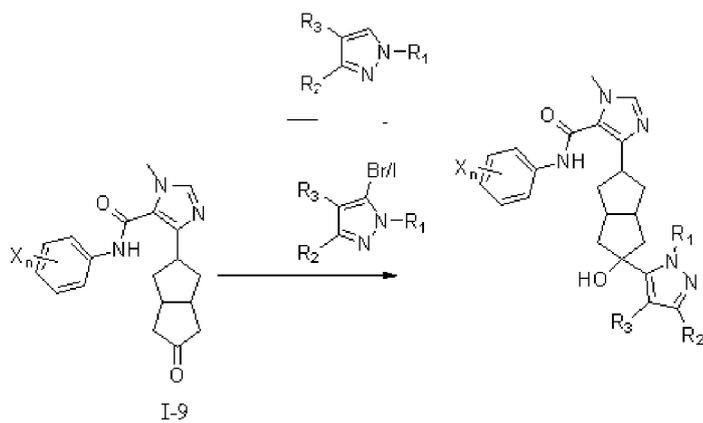


Схема IV

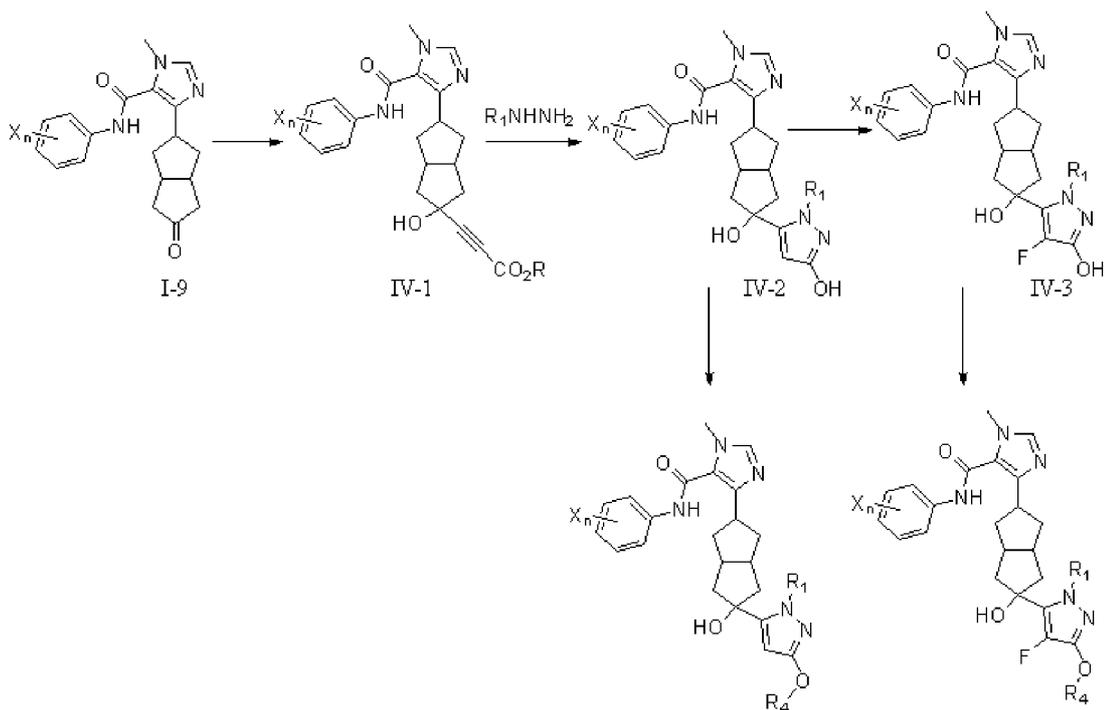


Схема V

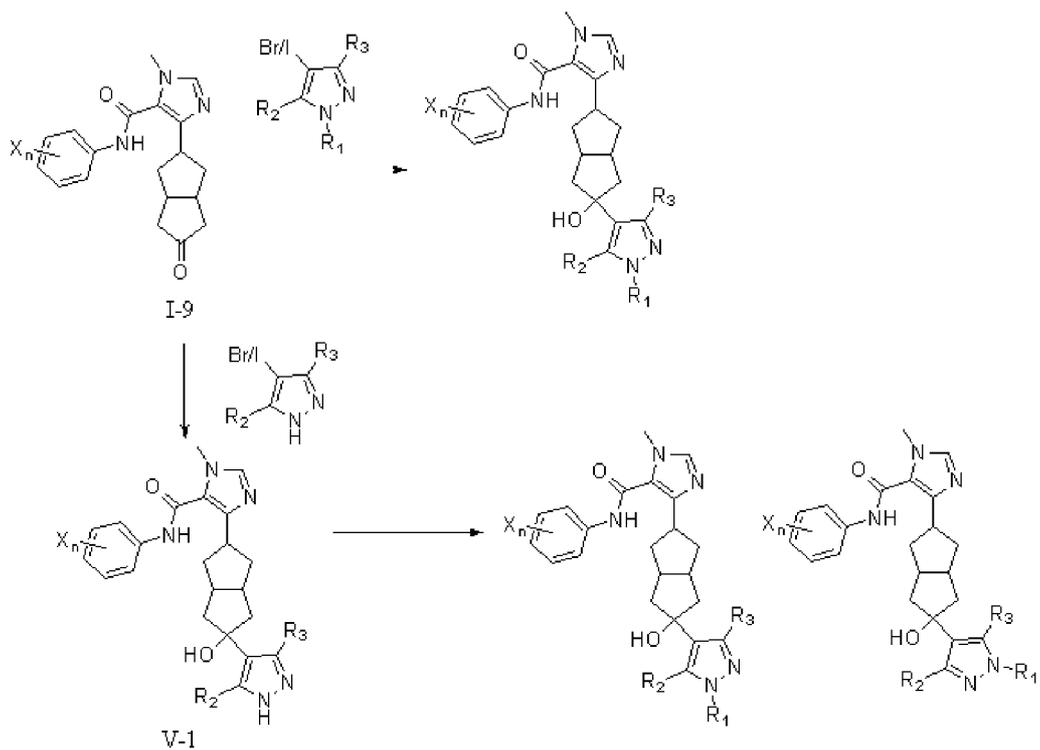


Схема VI

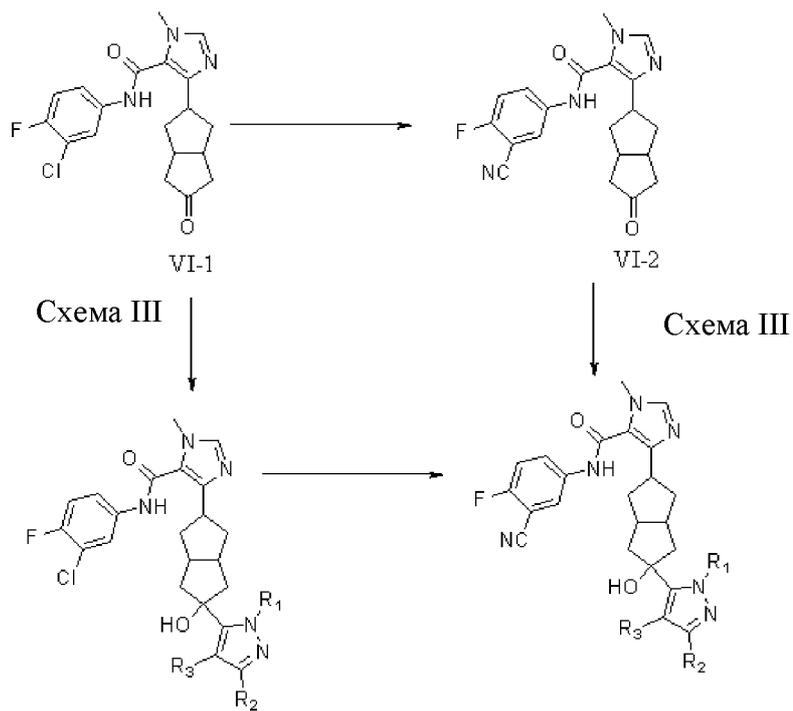
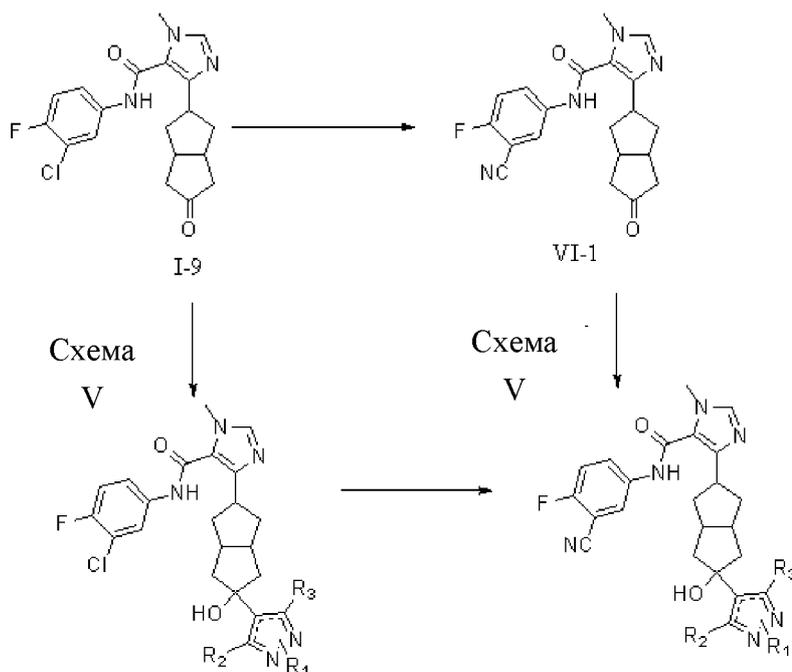


Схема VII



Для анализа конечных соединений использовали метод ЖХМС:

Способ А: X-Bridge ВЕН С-18 (3×50 мм х 2,5 мкм); подвижная фаза: А; 0,025% муравьиной кислоты в H₂O; В; CH₃ CN; объем пробы: 2 мкл; скорость потока: 1,2 мл/мин, температура колонки: 50 °С; программа градиента: от 2% В до 98% В за 2,2 мин, выдерживать до 3 мин, при 3,2 мин. конц. В составляет 2% до 4 мин.

Способ В: X-select CSH 18 (3×50 мм х 2,5 мкм); подвижная фаза: А; 0,025% муравьиной кислоты в H₂O; В; CH₃ CN; объем пробы: 2 мкл; скорость потока: 1,2 мл/мин, температура колонки: 50 °С; программа градиента: от 0% В до 98% В за 2 мин, выдерживать до 3 мин, при 3,2 мин конц. В составляет 0% до 4 мин.

Способ С: X-select CSH 18 (3×50 мм х 2,5 мкм); подвижная фаза: А; 0,05% муравьиной кислоты в H₂O:CH₃CN (95:5); В; 0,05% муравьиной кислоты в CH₃CN; объем пробы: 2 мкл; скорость потока: 1,2 мл/мин, температура колонки: 50 °С; программа градиента: от 0% В до 98% В за 2 мин, выдерживать до 3 мин, при 3,2 мин. конц. В составляет 0% до 4 мин.

Способ D: X-select CSH C18 (3×50 мм х 2,5 мкм); подвижная фаза: А; 2 мм в бикарбонате аммония; В; CH₃CN; объем пробы: 2 мкл; скорость потока: 1,2 мл/мин, температура колонки: 50 °С; программа градиента: от 0% В до 98% В через 2 мин, выдерживать до 3 мин, при 3,2 мин конц. В составляет 0% до 4 мин.

Способ Е: X-select CSH 18 (3×50 мм х 2,5 мкм); подвижная фаза: А; 0,05% муравьиной кислоты в H₂O; В; CH₃CN; объем пробы: 2 мкл; скорость потока: 1,5 мл/мин, температура колонки: 50 °С; программа градиента: от 0% В до 100% В за 1,5 мин, выдерживать до 2,2 мин, при 2,6 мин конц. В составляет 0% до 3 мин.

Общая методика амидирования:

Способ А (связывание амидов с использованием EDC·HCl): К раствору карбоновой кислоты (1 экв.) в 1,4-диоксане (5,84 мл/ммоль) при перемешивании добавляли EDC·HCl (1,1 экв.), HOBT (1,1 экв.) и соответствующий амин (1 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 5 мин. К этому раствору добавляли диизопропилэтиламин (3 экв.) и полученную реакцию смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. После завершения реакцию смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃, водой, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое было очищено методом колоночной хроматографии на силикагеле/препаративной ВЭЖХ с получением необходимого соединения.

Способ В (связывание амидов с использованием HATU): К раствору кислотного соединения (1,1-1,2 экв.) в ДМФА/ДХМ (1,01 мл/ммоль) при перемешивании при 0°C добавляли диизопропилэтиламин (2-3 экв.) и HATU (1,5-2,5 экв.) и перемешивали в течение 5 мин. К данному раствору добавляли соответствующий амин (1 экв.). Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12-16 часов. После завершения реакцию смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали либо методом препаративной ВЭЖХ, либо методом колоночной хроматографии CombiFlash® с получением необходимого соединения.

Способ С (амидирование, опосредованное AlMe₃): К раствору соответствующих анилинов (1,1 экв.) в ДХМ/толуоле (3 мл/ммоль) при перемешивании при 0°C в атмосфере аргона добавляли AlMe₃ (2 М в толуоле, 2,5 экв.), и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 1 ч. К данному раствору добавляли соответствующее сложноэфирное соединение (1 экв.) при 0°C в атмосфере аргона и полученную реакцию смесь подвергали дефлегмации при 100°C в течение 16 часов. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C, медленно гасили водным раствором 1 н HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали промыванием метанолом с получением необходимого соединения.

Способ Д (связывание амидов с использованием хлорангидрида кислоты/производных): К раствору аминсоединения (1 экв.) в ДХМ (1,01 мл/ммоль) при

перемешивании добавляли ТЭА (1,5-3 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 5 мин. К данному раствору медленно добавляли соответствующий хлорангидрид кислоты/хлорангидрид карбаминовой кислоты/хлороформиат (1,1-1,5 экв.) при 0°C и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре до завершения. После завершения реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали этилацетатом/ДХМ. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали либо методом препаративной ВЭЖХ, либо методом колоночной хроматографии CombiFlash® с получением необходимого соединения.

Общая методика реакции Гриньяра:

Способ А (при более низкой температуре): К раствору кетосоединения (1 экв.) в сухом ТГФ (0,2 мл/ммоль) в инертной атмосфере при перемешивании медленно добавляли реактив Гриньяра (10 экв.) *через* стеклянный шприц при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при той же температуре, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли концентрированным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом/ДХМ. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в роторном испарителе с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали либо методом колоночной хроматографии CombiFlash®, либо методом предварительной ВЭЖХ с получением необходимого соединения.

Общий способ связывания Сузуки:

Способ А: К смеси галогенсодержащего соединения (1 экв.) и соответствующего эфира борной кислоты/бороната (1,2-1,5 экв.) в смеси 1,4-диоксан:вода (4:1) (2,17 мл/ммоль) добавляли Na₂CO₃ (2-3 экв.) и продували аргоном в течение 15 мин. К данному раствору добавляли PdCl₂ (dppf) (0,1 экв.) и продувку аргоном продолжали еще 10 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12-16 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через Celite®545 и выпаривали досуха. Остаток отбирали в этилацетате, промывали водой, а затем солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали либо методом колоночной хроматографии CombiFlash®, либо методом предварительной ВЭЖХ с получением необходимого соединения.

Общая методика гидрирования:

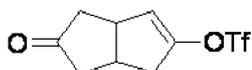
Способ А: К раствору олефинового соединения (1 экв.) в EtOAc (2,67 мл/ммоль) в

атмосфере азота добавляли 20% Pd/C (20% по массе олефинового соединения). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (100 фунтов на квадратный дюйм) при 40-50°C в течение 4-7 часов. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой Celite®545 и промывали EtOAc/метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле или предварительной ВЭЖХ с получением необходимого соединения.

Общая методика кето-восстановления:

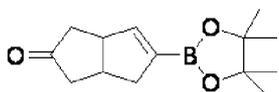
Способ А: К раствору кетосоединения (1 экв.) в EtOH/MeOH (5 об.) (4,7 мл/ммоль) при 0°C при перемешивании в атмосфере аргона добавляли NaBH₄ (1-2 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2-6 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме, полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали с использованием этилацетата. Объединенные органические слои собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали **в вакууме** и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле/препаративной ВЭЖХ с получением необходимого соединения. Примечание: ТГФ также добавляли (1 об.) в качестве соразтворителя для субстратов, которые плохо растворимы в спиртовых растворителях.

Промежуточный продукт 1



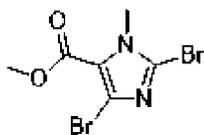
5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропентален-2-ил трифторметансульфонат. К раствору 1,3,3а,4,6,6а-гексагидропентален-2,5-диона (40,0 г, 289,5 ммоль) и пиридина (24,0 г, 304,0 ммоль) в ДХМ (600 мл) добавляли Tf₂O (89,8 г, 318,5 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли солевой раствор (300 мл) и экстрагировали водный слой с помощью ДХМ (200 мл x 3). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси 8:1 (объем/объем) петролейного эфира/этилацетата с получением 5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропенталена-2-ил трифторметансульфонат в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5.63 (q, J=1.92 Hz, 1 H), 3.57-3.50 (m, 1 H), 3.14-3.00 (m, 2 H), 2.67-2.58 (m, 1 H), 2.56 -2.40 (m, 2 H), 2.34-2.26 (m, 1 H), 2.17 (ddd, J=19.14, 7.34, 1.63 Hz, 1 H) ppm.

Промежуточный продукт 2



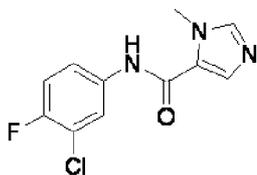
5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,3а,6,6а-тетрагидропентален-2(1H)-он. Смесь 5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропентален-2-ил трифторметансульфоната (110,0 г, 407,0 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (108,5 г, 427,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (8,9 г, 12,2 ммоль) и ацетата калия (119,7 г, 1221,0 ммоль) в диоксане (1000 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite[®], а осадок промывали EtOAc (250 мл x 3). Фильтрат концентрировали в вакууме, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси 8:1 петролейного эфира/этилацетата с получением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,3а,6,6а-тетрагидропентален-2(1H)-она в виде желтого масла. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 6.37 (q, J=2.08 Hz, 1 H), 3.54-3.41 (m, 1 H), 3.05-2.93 (m, 1 H), 2.79 (ddt, J=16.48, 7.58, 2.64, 2.64 Hz, 1 H), 2.55-2.24 (m, 4 H), 2.07-1.95 (m, 1 H), 1.28 (s, 13 H) ppm.

Промежуточный продукт 3



Метил 2,4-дибром-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксилат. К раствору метил-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата (16,6 г, 118,5 ммоль) в CHCl₃ (200 мл) добавляли NBS (78,3 г, 414,8 ммоль) и AIBN (1,95 г, 11,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (R_f=0.4, ПЭ:ЭА=5:1) с получением метил 2,4-дибром-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата (22,2 г, выход 63%) в виде желтого твердого вещества.

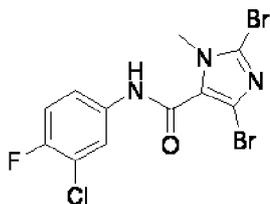
Промежуточный продукт 4



N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (10 г, 83 ммоль), 3-хлор-4-фторанилина (18 г, 124 ммоль) и Et₃n (16 г, 160 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли HATU (63 г, 160 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение ночи, затем вливали в воду (200 мл). Желтые твердые вещества образовывались из раствора, который фильтровали и сушили с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид в виде пепельно-белого твердого вещества. ТСХ; (50%

этилацетат/петролейный эфир) (R_f : 0,3). МС, расч. для $C_{11}H_9ClFN_3O$: 253,0; Найдено: 254,1 $[M+1]^+$.

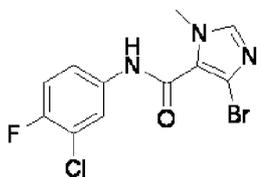
Промежуточный продукт 5



2,4-дибром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (4 г, 15 ммоль) в $CHCl_3$ (100 мл) добавляли NBS (10 г, 60 ммоль) и AIBN (0,25 г, 1,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при $50^\circ C$ в течение 18 ч. Смесь выпаривали в *вакууме* до получения желтого осадка. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 2,4-дибром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. ТСХ; 40% этилацетат/петролейный эфир (R_f : 0,3). МС, расч. для $C_{11}H_7Br_2ClFN_3O$: 408,9; Найдено; 411,2 $[M+2]^+$.

Альтернативный вариант синтеза 2,4-дибром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору 2,4-дибром-1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (9,94 г, 35,0 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли НАТУ (13,3 г, 35,0 ммоль) и диизопропилэтиламин (9,69 г, 175 ммоль) при $0^\circ C$, реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч. Затем добавляли 3-хлор-4-фторанилин (6,1 г, 42,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь добавляли по каплям в воду (600 мл) и полученный осадок фильтровали с получением 2,4-дибром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (12,5 г, выход 87%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточный продукт 6

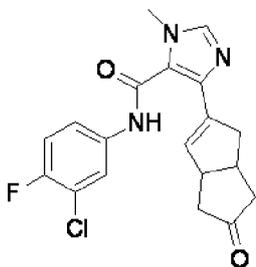


4-бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору 2,4-дибром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (1,1 г, 2,0 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно добавляли CH_3MgI (2 мл, 4,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при $50^\circ C$ в течение 4 ч, затем выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органический слой высушивали и

концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 4-бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. ТСХ; 50% этилацетат/петролейный эфир (R_f : 0,3). МС, расщ. для $C_{11}H_8BrClFN_3O$: 331,0; Найдено: 332,1 $[M+1]^+$.

Альтернативный способ получения 4-бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой, описанной выше для амидирования (способ С), с получением 4-бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид в виде коричневого твердого вещества. ТСХ; 30% EtOAc/гексаны (R_f : 0.45); 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10.41 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.43 (t, $J=9.6$ Гц, 1H), 3.75 (s, 3H); ЖХМС, расщ. для $C_{11}H_8BrClFN_3O$: 331.0; Найдено: 332.1 $[M+1]^+$.

Промежуточный продукт 7

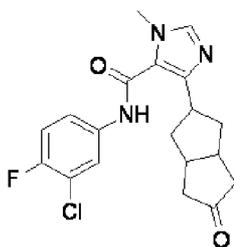


N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид. Смесь 4-бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (600 мг, 1,8 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,3а,6,6а-тетрагидропентален-2(1H)-она (448 мг, 1,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (62 мг, 0,077 ммоль) и K₃PO₄ (814 мг, 3,6 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (4 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 часов в атмосфере N₂. Затем к смеси добавляли EtOAc (20 мл). Смесь фильтровали, а фильтрат промывали H₂O (35 мл x 3). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме с получением желтого осадка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии в силикагеле с использованием 20-50% петролейного эфира/этилацетата с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид в виде твердого вещества коричневого цвета. ТСХ; 5% MeOH/ДХМ (R_f : 0,2). МС, расщ. для $C_{19}H_{17}ClFN_3O_2$: 373.13. Найдено; 374.1 $[M+1]^+$.

Альтернативный способ синтеза N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору 4-бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (13,3 г, 40,0 ммоль) в смеси 1,4-диоксана/H₂O (объем/объем=7:1, 120 мл) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,3а,6,6а-тетрагидропентален-2(1H)-он (12,2 г, 48,0 ммоль),

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,9 г, 4,0 ммоль) и Na_2CO_3 (10,6 г, 100,0 ммоль), соответственно, и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite. Твердое вещество промывали ЭА, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с 5% метанола в ДХМ (колонка с силикагелем 120 г, 60 мл/мин) с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида (12,8 г, 85,6%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ТСХ: 7% метанола/ДХМ (rf: 0,5); МС, расщ. для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{O}_2$: 373,1; Найдено: 374,3 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 1



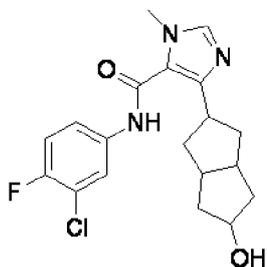
N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида. К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида (300 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 10% Pd). Смесь перемешивали при 30°C в течение 5 ч при H_2 . Смесь фильтровали, а фильтрат выпаривали *в вакууме* до получения желтого осадка. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида в виде коричневого твердого вещества в виде одного диастереомера. ТСХ; 50% этилацетат/петролейный эфир (R_f : 0.3). МС, расщ. для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_2$: 375,2; Найдено; 376,2 $[\text{M}+1]^+$.

Альтернативный способ синтеза N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида.

К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида (12,8 г, 34,2 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли Pd/C (6,4 г, 10%) в атмосфере H_2 и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь фильтровали через слой Celite и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с 5% метанола в ДХМ (колонка с силикагелем 80 г, 50 мл/мин) с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида, серого твердого

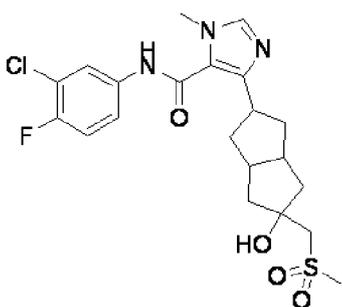
вещества, в виде одного диастереомера (12,0 г, 93,3%). ТСХ: 7% метанола/ДХМ (R_f : 0.5); МС, расщ. для $C_{19}H_{19}ClFN_3O_2$: 375,2; Найдено МС: 376,3 $[M+1]^+$.

Пример 2



N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид (20 мг, 0,053 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли $NaBH_4$ (36 мг, 0,95 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Смесь выпаривали *in vacuo* с получением желтого осадка. Остаток очищали методом *препаративной* ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид, белого твердого вещества, в виде одного диастереомера. ТСХ; 50% этилацетат/петролейный эфир (R_f : 0.3). МС, расщ. для $C_{19}H_{21}ClFN_3O_2$: 377.1. Найдено; 378.2 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.50 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 4.03 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 2H) ppm.

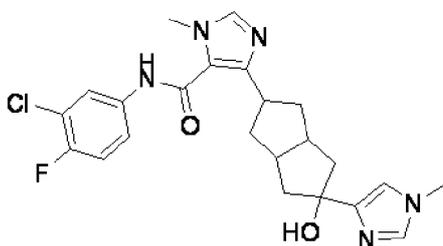
Пример 3



N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(метилсульфонил)метил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору метилсульфонилметана (24 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли *n*-BuLi (0,2 мл, 0,5 ммоль) при $-78^\circ C$. Раствор перемешивали при температуре $-78^\circ C$ в течение 30 мин. Затем добавляли N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (50 мг, 0,13 ммоль) и медленно нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и

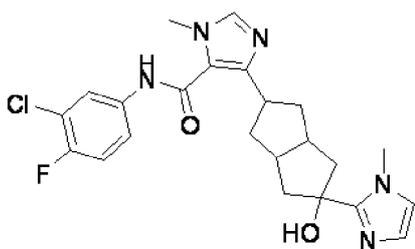
перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали *in vacuo*, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-((метилсульфонил)метил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид, белого твердого вещества, в виде одного диастереомера. ТСХ; 20% этилацетат/петролейный эфир (R_f : 0.4). МС, расщ. для $C_{21}H_{25}ClFN_3O_4S$: 469,1; Найдено; 470,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8$, 2.4 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 4H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.61 (dd, $J=13.2$, 4.0 Гц, 2H) ppm.

Пример 4



N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору 4-иод-1-метил-1H-имидазола (208 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор $i\text{-PrMgCl}$ в ТГФ (2,0 М, 0,5 мл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К данному раствору добавляли раствор N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид (46 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (2,0 мл). Готовую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали метанолом (2,0 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид - белого твердого вещества в виде одного диастереомера. МС, расщ. для $C_{23}H_{25}ClFN_5O_2$: 457.2; Найдено; 458.3 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): 10.20 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=6.8$, 2.4 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.16-3.24 (m, 1H), 2.40-2.49 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.59-1.63 (m, 2H) ppm.

Пример 5



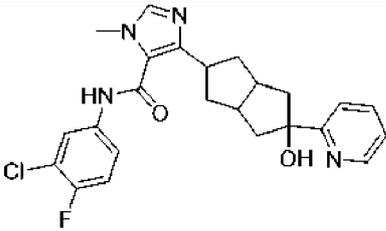
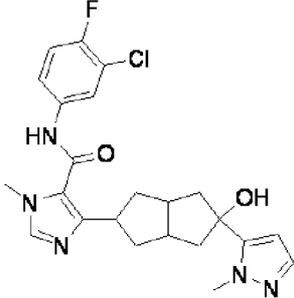
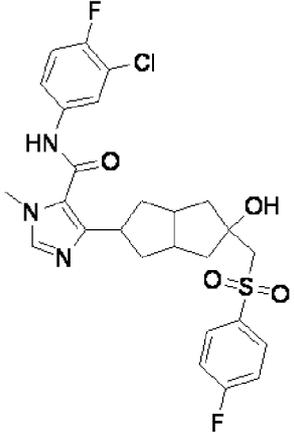
N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору 1-метил-1H-имидазола (82 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли раствор *n*-BuLi в гексане (2,5 М, 0,4 мл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К этой смеси затем добавляли раствор N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид (46 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (2,0 мл). Готовую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали метанолом (2,0 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид - белого твердого вещества в виде одного диастереомера. МС, расч. для $C_{23}H_{25}ClFN_5O_2$: 457.2; Найдено: 458.3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): 7.87 (dd, $J=6.4$, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.23 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.98 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.30-3.35 (m, 1H), 2.56-2.58 (m, 4H), 2.22-2.25 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 4H) ppm.

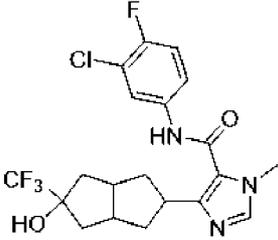
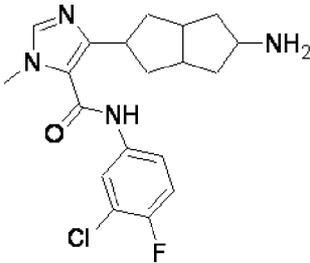
Синтез примеров 6-15. Примеры 6-15 в таблице 1 были синтезированы в соответствии с методиками, приведенными выше, с использованием соответствующих исходных материалов.

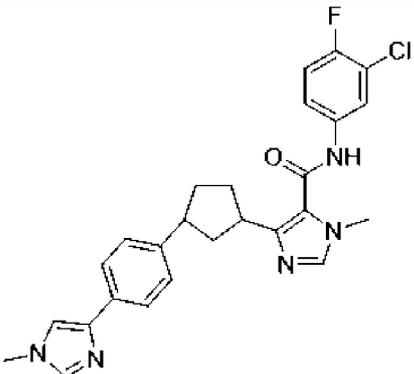
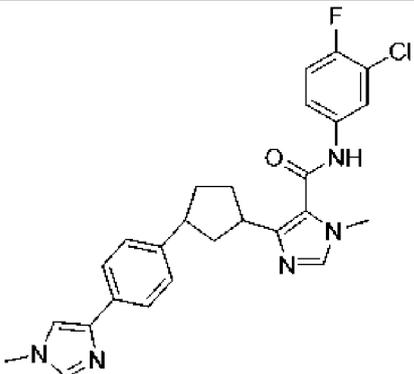
Таблица 1. Примеры 6-15

Пример	Структура и анализ
Пример 6	<p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-фторфенил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, расч. для $C_{25}H_{24}ClF_2N_3O_2$; 471.2; Найдено: 472.0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400</p>

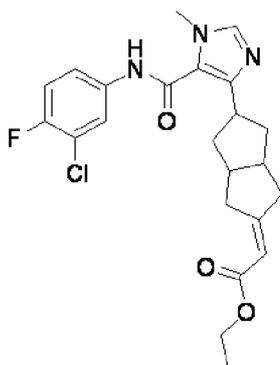
	<p>MHz, ДМСО-d_6): δ 10.22 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.24 -3.19 (m, 2H), 2.58 (br.s, 2H), 2.07-2.02 (m, 5H), 1.83-1.80 (m, 2H) ppm.</p>
<p>Пример 7</p>	<div data-bbox="384 488 719 779" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фторфенил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, расщ. для $C_{25}H_{24}ClF_2N_3O_2$; 471.2; Найдено: 454.00 $[M-H_2O+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.08 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.32-3.17 (m, 1H), 2.59 (br.s, 2H), 2.08-1.97 (m, 5H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 1H) ppm.</p>
<p>Пример 8</p>	<div data-bbox="384 1252 699 1532" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-фенилоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, расщ. для $C_{25}H_{25}ClFN_3O_2$; 453.2; Найдено: 454.2 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.27 (t, $J=7.2$ Гц, 2H), 7.16 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.55 (br.s, 2H), 2.10-2.01 (m, 6H), 1.83-1.80 (m, 2H) ppm.</p>

Пример 9	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(пиридин-2-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид МС, расщ. для C₂₄H₂₄ClFN₄O₂; 454.2; Найдено: 455.0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.23 (s, 1H), 8.45 (d, J=4.0 Гц, 1H), 7.97 (dd, J=6.8 Гц, 2.0 Гц, 1H), 7.73 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J=6.8 Гц, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 4H), 1.75-1.68 (m, 2H) ppm.</p>
Пример 10	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид МС, расщ. для C₂₃H₂₅ClFN₅O₂; 457.2; Найдено: 458.2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.95 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.21 (d, J=2 Гц, 1H), 6.08 (d, J=1.6 Гц, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.45-2.44 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H) ppm.</p>
Пример 11	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(((4-фторфенил)сульфонил)метил)-5-</p>

	<p>гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, рассч. для $C_{26}H_{26}ClF_2N_3O_4S$: 549.1; Найдено: 550.2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.21 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 3H), 4.99 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.56-1.55 (m, 2H) ppm.</p>
Пример 12	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(трифторметил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>МС, рассч. для $C_{20}H_{20}ClF_4N_3O_2$: 445.1; Найдено: 446.1 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8$, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.780 (m, 2H) ppm</p>
Пример 13	 <p>4-(5-аминооктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, рассч. для $C_{19}H_{22}ClFN_4O$: 376.1; Найдено: 377.1 $[M+1]^+$; 1H NMR (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.23 (br, 1H), 7.94 (dd, $J=7.2$, 2.8 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.28-3.11 (m, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 4H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.55-0.98 (m, 2H) ppm.</p>

<p>Пример 14</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(3-(4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)циклопентил)-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, рассч. для C₂₆H₂₅ClFN₅O: 477.2. Найдено: 478.2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 10.28 (s, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i>=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (t, <i>J</i>=9.2 Гц, 1H), 7.23 (d, <i>J</i>=8.4 Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.1-3.47 (m, 1H), 3.10-3.09 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 1H) ppm.</p>
<p>Пример 15</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(3-(4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)циклопентил)-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, рассч. для C₂₆H₂₅ClFN₅O: 477.2; Найдено; 478.2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 10.26 (s, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i>=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (t, <i>J</i>=9.2 Гц, 1H), 7.20 (d, <i>J</i>=8 Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 3H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 1H) ppm.</p>

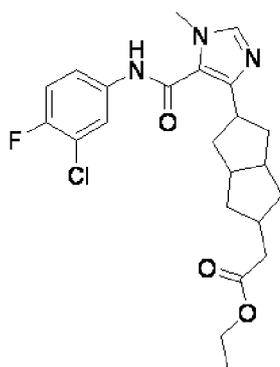
Промежуточный продукт 8



Этил-2-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)гексагидропентален-2(1Н)-илиден)ацетат. К раствору этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (448 мг, 2 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) медленно добавляли NaH (48 мг, 2 ммоль), затем перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамид (375 мг, 1 ммоль) в ТГФ (5 мл) и продолжали перемешивание при КТ в течение 3 ч. Добавляли воду и доводили значение pH до 6-7 с помощью NH₄Cl. Смесь экстрагировали с помощью AcOEt, а органическую фазу высушивали и концентрировали в *вакууме*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием 25-60% этилацетата/петролейного эфира с получением этил-2-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)гексагидропентален-2(1Н)-илиден)ацетата в виде бледно-желтого твердого вещества.

ТСХ; 60% этилацетат/петролейный эфир (R_f : 0.2). МС, рассч. для C₂₃H₂₅ClFN₃O₃: 445.2; Найдено: 446.3 [M+1]⁺.

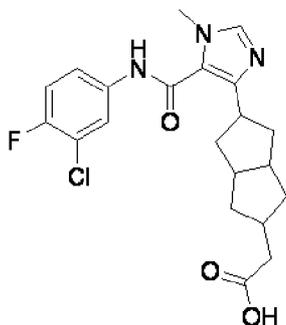
Пример 16



Этил-2-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)октагидропентален-2-ил)ацетат. К раствору (5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)гексагидропентален-2(1Н)-илиден)ацетата (223 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли Pd/C (50 мг). Затем в колбе создавали вакуум и снова заполняли H₂. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом *препаративной* ВЭЖХ с получением этил-2-

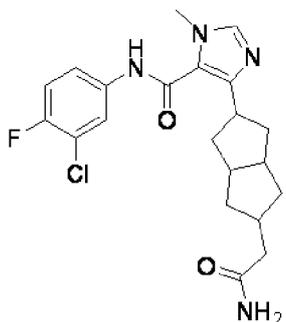
(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)октагидропентален-2-ил) ацетата в виде белого твердого вещества. ТСХ; 60% этилацетат/петролейный эфир (R_f : 0.2). МС, расщ. для $C_{23}H_{27}ClFN_3O_3$: 447.2. Найдено; 448,3 $[M+1]^+$.

Промежуточный продукт 9



2-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)октагидропентален-2-ил)уксусная кислота. К раствору этил-2-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)октагидропентален-2-ил)ацетата (45 мг, 0,1 ммоль) в CH_3OH/H_2O (5 мл/1 мл) добавляли LiOH (42 мг, 1 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли воду, и реакционную смесь доводили до pH 5-6 с помощью HCl (2 М). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл $\times 3$), органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в *вакууме* с получением неочищенной 2-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)октагидропентален-2-ил)уксусной кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества. ТСХ; 100% этилацетат/петролейный эфир (R_f : 0.1). МС, расщ. для $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3$: 419.1; Найдено: 420.2 $[M+1]^+$.

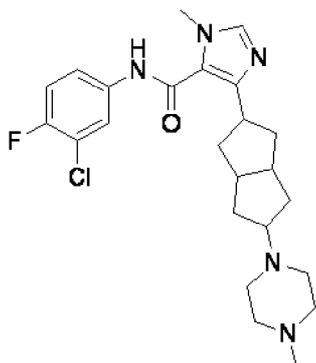
Пример 17



4-(5-(2-амино-2-оксоэтил)октагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамид. К раствору 2-(2-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)октагидропентален-2-ил)уксусной кислоты (43 мг, 0,1 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) добавляли NH_4Cl (54 мг, 1 ммоль), NATU (38 мг, 0,1 ммоль) и Et_3N (101 мг, 1 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение

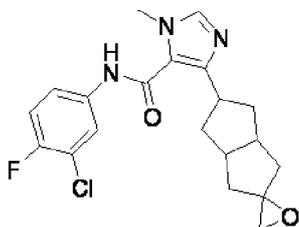
1 ч. Растворитель удаляли, а неочищенный продукт очищали методом *препаративной* ВЭЖХ с получением 4-(5-(2-амино-2-оксоэтил)октагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества. ТСХ: 80% этилацетат/петролейный эфир (R_f : 0.3). МС, рассч. для $C_{21}H_{24}ClFN_4O_2$: 418.2; Найдено: 419.3 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10.21 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=7.2, 2.4$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.34-3.32 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 4H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H), 0.93-0.90 (m, 2H) ppm.

Пример 18



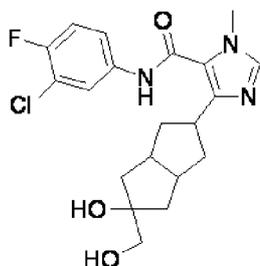
N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)октагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида. К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида (50 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли 1-метилпиперазин (110 мг, 1,1 ммоль) и $NaBH_3CN$ (40 мг, 0,65 ммоль). Смесь перемешивали при температуре $55^\circ C$ в течение ночи. Растворитель удаляли *в вакууме* с образованием желтого осадка. Его очищали методом колоночной хроматографии и *препаративной* ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)октагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества. ТСХ: 10% ДХМ/MeOH (R_f : 0.3). МС, рассч. для $C_{24}H_{31}ClFN_5O$: 459.2; Найдено: 460.3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10.23 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), δ 7.66 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.49 (s, 1H), 3.36-3.30 (m, 9H), 2.18-2.00 (m, 8H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H) ppm.

Промежуточный продукт 10



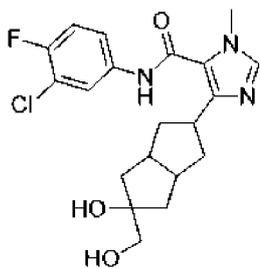
N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(гексагидро-1'Н-спиро[оксиран-2,2'-пентален]-5'-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамид. К раствору *t*-BuOK (0,75 г, 6,7 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавили йодид триметилсульфония (1,47 г, 6,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамид (0,5 г, 1,3 ммоль) и смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии в силикагеле с использованием этилацетата/петролейного эфира (2:1) с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(гексагидро-1'Н-спиро[оксиран-2,2'-пентален]-5'-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества. ТСХ; 50% этилацетат/петролейный эфир (R_f : 0.2). МС, рассч. для $C_{20}H_{21}ClFN_3O_2$: 389.1; Найдено: 390.2 $[M+1]^+$.

Пример 19



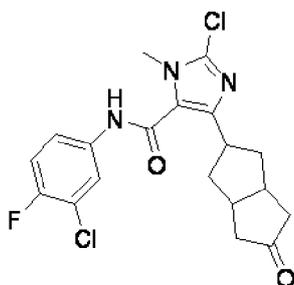
N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(гидроксиметил)октагидро-пентален-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамид, изомер I. К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(гексагидро-1'Н-спиро[оксиран-2,2'-пентален]-5'-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида (100 мг, 0.26 ммоль) в ТГФ/ H_2O (6:1, 5 мл), добавляли H_2SO_4 (0,1 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подщелачивали $NaHCO_3$ (водный раствор) и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали методом *препаративной* ВЭЖХ с получением изомера I N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(гидроксиметил)октагидро-пентален-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества. ТСХ; 5% MeOH/ДХМ (R_f : 0.4). МС, рассч. для $C_{20}H_{23}ClFN_3O_3$: 407.1; Найдено: 408.2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10.21 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=7.2, 2.8$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.54 (t, $J=5.6$ Гц, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.25 (d, $J=5.6$ Гц, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 4H) ppm.

Пример 20



N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(гидроксиметил)октагидро-пентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид, изомер II. К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(гексагидро-1H-спиро[оксиран-2,2'-пентален]-5'-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (100 мг, 0,26 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли NaOH (80 мг, 2,0 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. После охлаждения pH доводили до 8 с помощью 1 н HCl, экстрагированной этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали методом *препаративной* ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(гидроксиметил)октагидро-пентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид, изомера II в виде бледно-желтого твердого вещества. ТСХ; 5% MeOH/ДХМ (*R_f*: 0.4). МС, расщ. для C₂₀H₂₃ClFN₃O₃: 407.1; Найдено: 408.2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ 10.21 (s, 1H), 7.96 (dd, *J*=7.2, 2.8 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, *J*=8.8 Гц, 1H), 4.45 (t, *J*=5.6 Гц, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.23-3.19 (m, 3H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.33 (dd, *J*=13.2, 4.4 Гц, 2H) ppm.

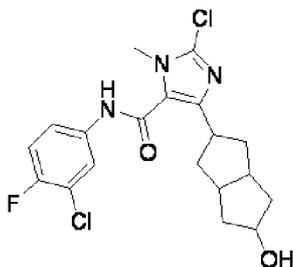
Пример 21



2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид (200 мг, 0,53 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NCS (700 мг, 5,3 ммоль) и AIBN (0,25 г, 1,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре 35°C в течение ночи. Смесь выпаривали *in vacuo* до получения желтого осадка. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. ТСХ: 40% этилацетат/петролейный эфир (*R_f*: 0.3). МС расщ. для C₁₉H₁₈Cl₂FN₃O₂:

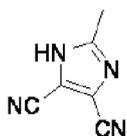
409.1, Найдено: 410.2 [M+1]⁺.

Пример 22



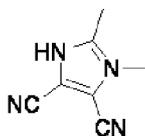
2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору 2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид (20 мг, 0,05 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NaBH₄ (36 мг, 0,95 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель выпаривали *в вакууме* с получением желтого осадка. Остаток очищали методом *препаративной* ВЭЖХ с получением 2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ТСХ; 50% этилацетат/петролейный эфир (*R_f*: 0.3). МС, рассч. для C₁₉H₂₀Cl₂FN₃O₂: 411.1; Найдено: 412.2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 10.39 (s, 1H), 7.95 (dd, J=6.8, 4.8 Гц, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.42 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.51 (d, J=4.0 Гц, 1H), 4.05 (dd, J=11.2, 6.8 Гц, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 2H) ppm.

Промежуточный продукт 11



2-метил-1H-имидазол-4,5-дикарбонитрил. Раствор 2,3-диаминомалеонитрила (54 г, 0,5 моль) и CH₃C(OEt)₃ (9,6 г, 0,8 ммоль) в ксилоле (200 мл) перемешивали в течение 6 часов при 130°C. После охлаждения до комнатной температуры его фильтровали с получением 2-метил-1H-имидазол-4,5-дикарбонитрила в виде коричневого твердого вещества. ТСХ; 30% этилацетат/петролейный эфир (*R_f*: 0.4). МС, рассч. для C₆H₄N₄: 132.0. Найдено: 133.0 [M+1]⁺.

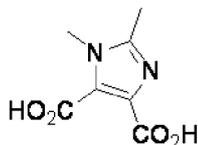
Промежуточный продукт 12



1,2-диметил-1H-имидазол-4,5-дикарбонитрил. К суспензии -метил-1H-имидазол-4,5-дикарбонитрила (50 г, 0,38 моль) и NaHCO₃ (160 г, 1,51 моль) в H₂O (300 мл) добавляли

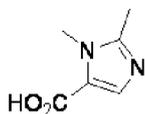
диметилсульфат (62 г, 0,49 моль) по каплям при 55 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при той же температуре. Добавляли ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (300 мл х 3). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 1,2-диметил-1H-имидазол-4,5-дикарбонитрила, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ТСХ; 30% этилацетат/петролейный эфир (*R_f*: 0,5). МС, расщ. для C₇H₇N₄: 146,0; Найдено: 147,0 [M+1]⁺.

Промежуточный продукт 13



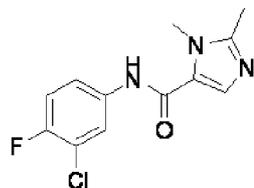
1,2-диметил-1H-имидазол-4,5-дикарбоновая кислота. Раствор 1,2-диметил-1H-имидазол-4,5-дикарбонитрила (41 г, 0,28 моль) в 2 М NaOH (водный раствор) (45 г, 1,12 моль, 560 мл) перемешивали в течение 6 часов при 100 °С. После охлаждения до комнатной температуры раствор подкисляли (рН=1) 6N HCl (водный раствор). После фильтрации твердое вещество сушили в печи в течение 16 часов при 100 °С с получением 1,2-диметил-1H-имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. МС, расщ. для C₇H₈N₂O₄: 184,0. Найдено; 185,1 [M+1]⁺.

Промежуточный продукт 14



1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота. Суспензию 1,2-диметил-1H-имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (5 г, 27 ммоль) в Ac₂O (150 мл) перемешивали в течение 16 часов при 100 °С. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который кристаллизовали из ацетона (100 мл) с получением 1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества. МС, расщ. для C₆H₈N₂O₂: 140,1; Найдено: 141,1 [M+1]⁺.

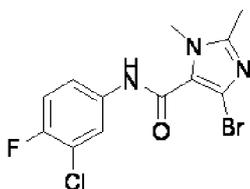
Промежуточный продукт 15



N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору 2-диметил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (560 мг, 4 ммоль), 3-хлор-4-фторанилина (870 мг, 6 ммоль) и ДИЭА (1,03 г, 8 ммоль) в ТГФ/ДМФ (15 мл/3 мл) добавляли НАТУ (2,28

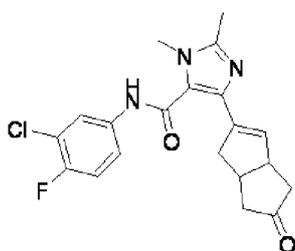
г, 6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Добавляли ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата/MeOH=10:1 с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ТСХ: 10% этилацетат/MeOH (R_f : 0.4). МС, рассч. для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClFN}_3\text{O}$: 267,1; Найдено; 268,1 $[\text{M}+1]^+$.

Промежуточный продукт 16



4-Бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид. К суспензии N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид (510 мг, 1,91 ммоль) и NaOAc (1,57 г, 19,1 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли Br_2 (1,5 г, 9,6 ммоль) по каплям при температуре 15 °С. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 11 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали 0,5% NaHSO_3 (водный раствор) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата/MeOH=10:1 с получением 4-бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ТСХ: 10% этилацетат/MeOH (R_f : 0.6) МС, рассч. для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrClFN}_3\text{O}$: 345.0; Найдено: 346.2 $[\text{M}+1]^+$.

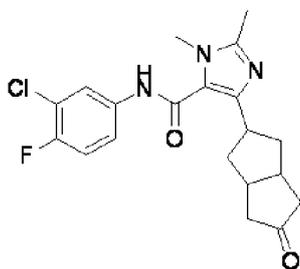
Промежуточный продукт 17



N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-4-(5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору 4-бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид (400 мг, 1,16 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,3а,6,6а-тетрагидропентален-2(1H)-она (431 мг,

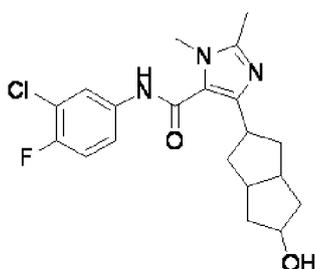
1,74 ммоль) и Na_2CO_3 (246 мг, 2,32 ммоль) в смеси диоксана (20 мл) и H_2O (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (50 мг) в атмосфере азота и перемешивали реакционную смесь при 80 °С в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через слой Celite®. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали с получением остатка, который очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата/MeOH=10:1 с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-4-(5-оксо-1,3а,4,5,6, ба-гексагидропентален-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества. ТСХ: 10% этилацетат/MeOH (R_f : 0.3). МС расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}$: 387.1. Найдено: 388,2 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 23



N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамида. Смесь N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-4-(5-оксо-1,3а,4,5,6, ба-гексагидропентален-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамида (300 мг, 0,77 ммоль) и Pd/C (300 мг) в этилацетате (300 мл) перемешивали при 30°С в течение 6 ч под H_2 . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite®545, промывали этилацетатом и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали методом *препаративной* ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-4-(5-оксооктагидропенталена-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества. ТСХ: 10% этилацетат/ CH_3OH (R_f : 0.5). МС, расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$: 589.2; Найдено: 390.2 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 24

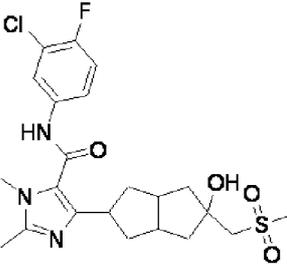
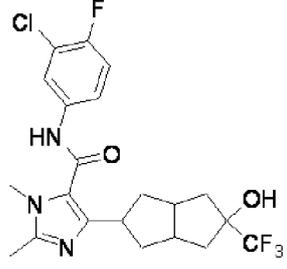


N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1,2-диметил-1Н-имидазол-5-карбоксамида. К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамида (35 мг, 0,09 ммоль) в MeOH (2

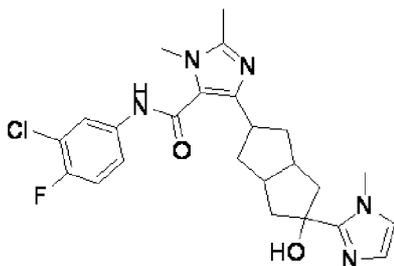
мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaBH₄ (11 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь заливали ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали методом предварительной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксиамида в виде белого твердого вещества. ТСХ: 10% этилацетат/CH₃OH (*R_f*: 0.4). МС, расч. для C₂₀H₂₃ClFN₃O₂: 391.1; Найдено: 392.1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.86 (dd, J=2.4 Гц, 6.4 Гц, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.23 (t, J=8.8 Гц, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.32-3.20 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 5H), 2.24-2.01 (m, 4H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 2H) ppm.

Синтез примеров 25-26. Примеры 25-26 в таблице 2 были синтезированы в соответствии с методиками, приведенными выше, с использованием соответствующих исходных материалов.

Таблица 2. Примеры 25-26

Пример	Структура и анализ
Пример 25	 <p data-bbox="375 504 1372 638">N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-((метилсульфонил)метил)октагидропентален-2-ил)-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p data-bbox="375 660 1428 918">МС, расщ. для $C_{22}H_{27}ClFN_3O_4S$: 483.1; Найдено: 484.2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.10 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=6.8, 2.8$ Гц, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.39 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.43-2.41 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 4H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.63 -1.69 (m, 2) ppm.</p>
Пример 26	 <p data-bbox="375 1236 1404 1370">N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(трифторметил)октагидропентален-2-ил)-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p data-bbox="375 1393 1428 1650">МС, расщ. для химической формулы: $C_{21}H_{22}ClF_4N_3O_2$: 459.1; Найдено: 460.1 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.14 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06-1.89 (m, 6H), 1.89-1.71 (m, 2H) ppm.</p>

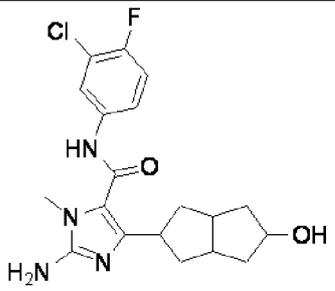
Пример 27

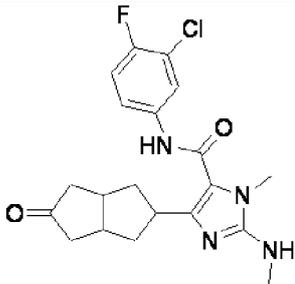
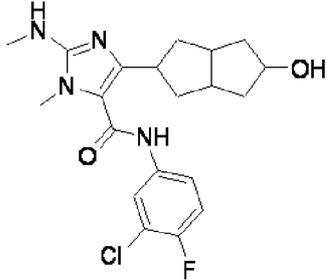
**N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-1H-имидазол-2-**

ил)октагидропентален-2-ил)-1,2-диметил-1Н-имидазол-5-карбоксамид. К раствору 1-метил-1Н-имидазола (101 мг, 1,23 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли *n*-BuLi в гексане (2,5 М, 0,5 мл, 1,25 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 1 часа. К этому раствору добавляли *N*-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамид (60 мг, 0,154 ммоль) в одной порции. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 ч, затем давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь охлаждали метанолом (2,0 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением **N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)октагидропентален-2-ил)-1,2-диметил-1Н-имидазол-5-карбоксамид** - твердого вещества белого цвета в виде одного диастереомера. МС, расщ. для C₂₄H₂₇ClFN₅O₂: 471.1; Найдено: 472.3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ 10.10 (s, 1H), 7.95 (dd, *J*=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.39 (t, *J*=9.2 Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.43-2.41 (m, 4H), 2.31 (s, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 4H) ppm.

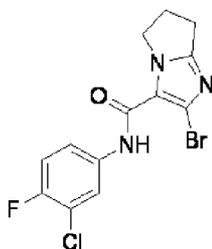
Синтез примеров 28-30. Примеры 28-30 в таблице 3 были синтезированы в соответствии с процедурами, приведенными выше, с использованием соответствующих исходных материалов.

Таблица 3. Примеры 28-30

Пример	Структура и анализ
Пример 28	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, расщ. для C₁₉H₂₂ClFN₄O₂: 392.1; Найдено: 393.2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.80 (dd, <i>J</i>=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.20 (t, <i>J</i>=9.2 Гц, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.34-3.25 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 4H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H) ppm.</p>

<p>Пример 29</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-2-(метиламино)-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид МС, расщ. для C₂₀H₂₂ClFN₄O₂: 404.1; Найдено: 405.2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9.75 (s, 1H), 7.91 (dd, J=7.2, 2.8 Гц, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.36 (t, J=8.8 Гц, 1H), 6.10 (d, J=4.8 Гц, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.8 Гц, 3H), 2.67-2.66 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 4H), 1.64-1.56 (m, 2H) ppm.</p>
<p>Пример 30</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-2-(метиламино)-1H-имидазол-5-карбоксамид МС, расщ. для C₂₀H₂₄ClFN₄O₂: 406.2; Найдено: 407.2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9.69 (s, 1H), 7.90 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.35 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.05 (dd, J=9.2, 4.4 Гц, 1H), 4.53 (d, J=4.8 Гц, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.81 (d, J=4.8 Гц, 1H), 2.29-2.25 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 2H) ppm.</p>

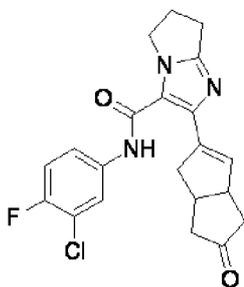
Промежуточный продукт 18



2-бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид. Раствор 2-бром-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоновой кислоты (500 мг, 2,2 ммоль) в SOCl₂ (6 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали для удаления летучих веществ. Остаток растворяли в

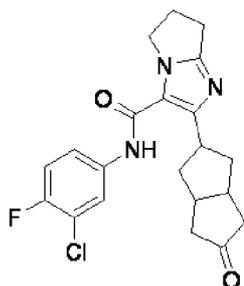
безводном ДХМ (5 мл). К нему добавляли 3-хлор-4-фторанилин (473 мг, 3,3 ммоль) и Et₃n (440 мг, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали для удаления растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Раствор этилацетата высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (40 г силикагелевой колонки, элюировали петролейным эфиром/этилацетатом) с получением 2-бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид в виде коричневого твердого вещества. ТСХ; 50%, этилацетат/петролейный эфир (R_f: 0.3). МС, расч. для C₁₃H₁₀BrClFN₃O: 357.0; Найдено: 357.9 [M+1]⁺.

Промежуточный продукт 19



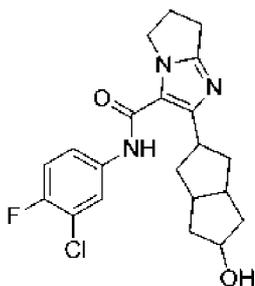
N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид. К раствору 2-бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид (660 мг, 1,9 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,3а,6,6а-тетрагидропентален-2(1Н)-она (4,0 г, чистота 15%, 2,4 ммоль) и K₃PO₄ (785 мг, 3,7 ммоль) в диоксане (15 мл) и H₂O (3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (95 мг, 0,13 ммоль), реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение ночи. Летучие вещества удаляли *in vacuo*, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка, 40 г, элюировали петролейным эфиром/этилацетатом) с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ТСХ: 70% этилацетат/петролейный эфир (R_f: 0.2). МС, расч. для C₂₁H₁₉ClFN₃O₂: 399.1; Найдено: 400.3 [M+1]⁺.

Пример 31



N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид. К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид (100 мг, 0,3 ммоль) в этилацетате (25 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 100% *масс./масс.*), реакционный раствор перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционный раствор фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,6). МС, расч. для C₂₁H₂₁ClFN₃O₂: 401.1; Найдено: 402.2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.83 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.23 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.16 (t, J=7.2 Гц, 2H), 3.64-3.55 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 3H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.56-2.49 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 4H) ppm.

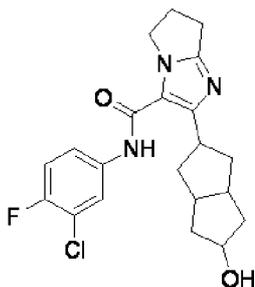
Пример 32



N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид, изомер I и изомер II. К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид (60 мг, 0,2 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH₄ (11 мг, 0,3 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 3 часов. После того, как исходный материал был израсходован, летучие вещества удаляли *в вакууме*, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид, изомер I и изомер II.

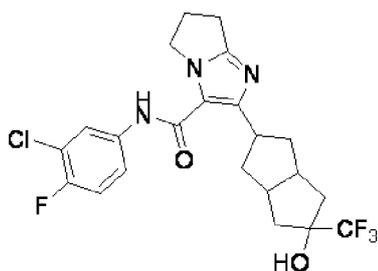
N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид, изомер I. МС, расч. для C₂₁H₂₃ClFN₃O₂: 403.1; Найдено: 404.2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.82 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.22 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.15 (t, J=7.2 Гц, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 4H), 2.23-2.16 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 4H), 1.56-1.48 (m, 2H) ppm.

Пример 33



N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид, изомер II. МС, расчч. для $C_{21}H_{23}ClFN_3O_2$: 403.1; Найдено: 404.2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7.82 (dd, $J=6.8, 2.8$ Гц, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.22 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.18-4.14 (m, 3H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H) ppm.

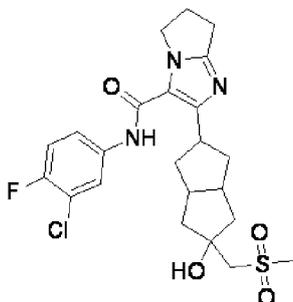
Пример 34



N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидрокси-5-(трифторметил)октагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид. К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид (100 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (0,75 мл (1M), 0,75 ммоль) и $TMSCF_3$ (213 мг, 1,5 ммоль) и перемешивали смесь при 60°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли еще одну порцию $TMSCF_3$ (213 мг, 1,5 ммоль) и продолжали перемешивание при 60°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли еще одну порцию $TMSCF_3$ (213 мг, 1,5 ммоль) и реакцию продолжали при 60°C в течение ночи. После того, как исходный материал был полностью израсходован, реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом, а органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидрокси-5-(трифторметил)октагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид - белого твердого вещества в виде одного диастереомера. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (R_f : 0.4). МС найдено для $C_{22}H_{22}ClF_4N_3O_2$: 471.1;

Найдено: 472.2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.83 (dd, *J*=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.22 (t, *J*=9.2 Гц, 1H), 4.16 (t, *J*=7.2 Гц, 2H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.86 (t, *J*=7.2 Гц, 2H), 2.74-2.72 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 4H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.79 (d, *J*=13.6 Гц, 2H) ppm.

Пример 35

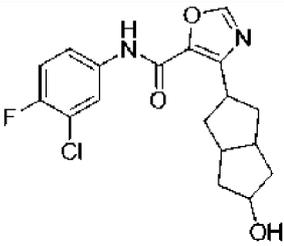
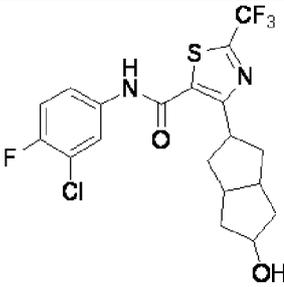


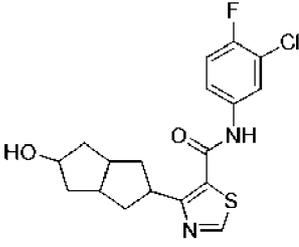
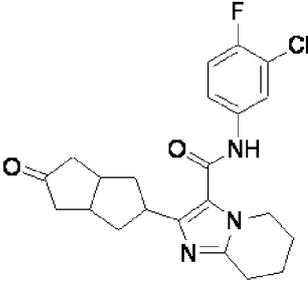
N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидрокси-5-((метилсульфонил)метил)октагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид. К раствору диметилсульфона (75 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли *n*-BuLi (0,32 мл, 0,8 ммоль) при -78°C в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид (40 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли при -78°C, и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали водой и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидрокси-5-((метилсульфонил)метил)октагидропентален-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-карбоксамид - белого твердого вещества в виде одного диастереомера. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (*R_f*: 0.4). МС, расч. для химической формулы: C₂₃H₂₇ClFN₃O₄S: 495.1; Найдено: 496.2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 9.74 (s, 1H), 7.91 (dd, *J*=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.39 (t, *J*=8.8 Гц, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.08 (t, *J*=7.2 Гц, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.75 (t, *J*=7.2 Гц, 2H), 2.54-2.47 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 4H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H) ppm.

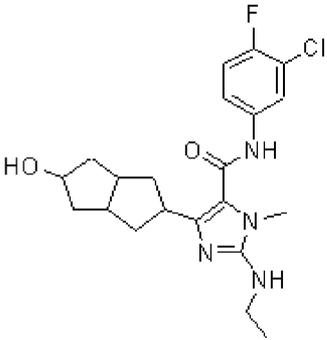
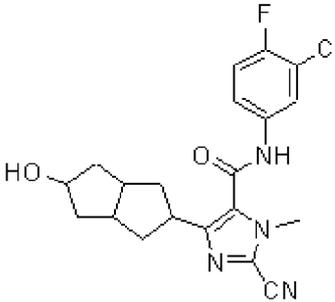
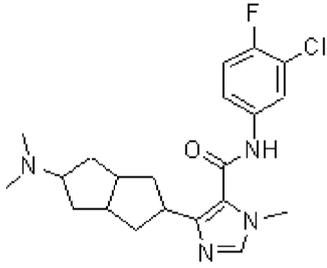
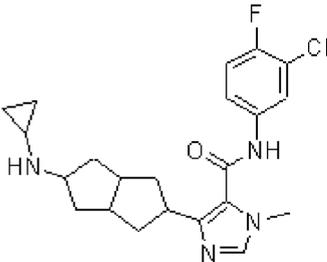
Синтез примеров 36-49. Примеры 36-49 в таблице 4 были синтезированы в соответствии с процедурами, приведенными выше, с использованием соответствующих исходных материалов.

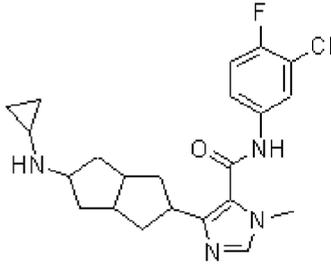
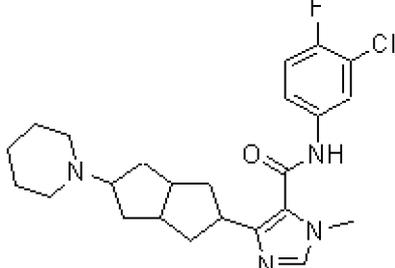
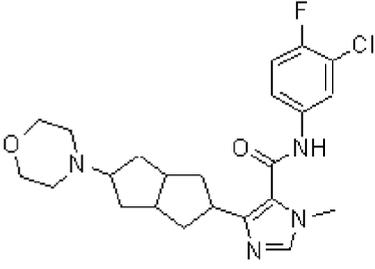
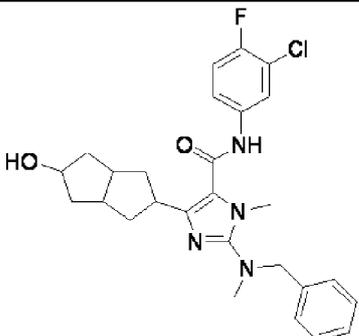
Таблица 4. Примеры 36-49

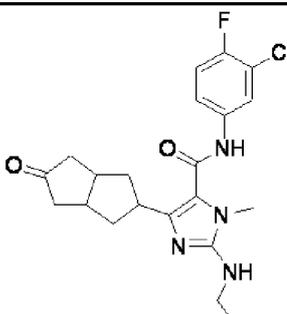
Пример	Структура и анализ
--------	--------------------

<p>Пример 36</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)оксазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, рассч. для $C_{18}H_{18}ClFN_2O_3$: 364.1. Найдено: 365.0 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.52 (d, $J=4.0$ Гц, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.06-2.05 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 2H) ppm.</p>
<p>Пример 37</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, рассч. для $C_{19}H_{17}ClF_4N_2O_2S$: 448.1; Найдено: 449.2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.80-10.70 (m, 1H), 7.95 (dd, $J=7.2, 2.8$ Гц, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.44 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J=4.0$ Гц, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 4H), 1.40-1.34 (m, 2H) ppm.</p>
<p>Пример 38</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)тиазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, рассч. для $C_{18}H_{16}ClFN_2O_2S$: 378.1; Найдено: 378.9 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.41 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 3.96-3.34 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 2H),</p>

	<p>2.48-2.42 (m, 2H, объединено), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H) ppm.</p>
<p>Пример 39</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)тиазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, рассч. для $C_{18}H_{18}ClFN_2O_2S$: 380.1; Найдено: 380.9 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.44 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8, 2.0$ Гц, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 2H) ppm.</p>
<p>Пример 40</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-[-5-оксо-2,3,3a,4,6,6a-гексагидро-1H-пентален-2-ил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.06 (s, 1H), 7.91 (dd, $J=6.9, 2.6$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.37 (t, $J=9.1$ Гц, 1H), 3.95 (t, $J=5.9$ Гц, 2H), 3.38 (td, $J=10.4, 5.2$ Гц, 1H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.66 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 2.04 (dd, $J=18.9, 3.9$ Гц, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H) ppm; МС, рассч. для $C_{22}H_{23}ClFN_3O_2$: 415.1; Найдено: 416.2 $[M+1]^+$.</p>

Пример 41	 <p>5-[-5-гидрокси-1,2,3,3а,4,5,6,6а-октагидропентален-2-ил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(этиламино)-3-метил-4-имидазолкарбоксамид МС, рассч. для $C_{21}H_{26}ClFN_4O_2$: 420.2; Найдено: 421.3.</p>
Пример 42	 <p>5-[-5-гидрокси-1,2,3,3а,4,5,6,6а-октагидропентален-2-ил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-циано-3-метил-4-имидазолкарбоксамид МС, рассч. для $C_{20}H_{20}ClFN_4O_2$: 402.1; Найдено: 403.2.</p>
Пример 43	 <p>5-[5-(диметиламино)-1,2,3,3а,4,5,6,6а-октагидропентален-2-ил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-метил-4-имидазолкарбоксамид МС, рассч. для $C_{21}H_{26}ClFN_4O$: 404.2; Найдено: 405.3.</p>
Пример 44	 <p>5-[-5-(циклопропиламино)-1,2,3,3а,4,5,6,6а-октагидропентален-2-ил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-метил-4-имидазолкарбоксамид. Измер I</p>

	МС, расщ. для $C_{22}H_{26}ClFN_4O$: 416.2; Найдено: 417.2.
Пример 45	 <p>5-[5-(циклопропиламино)-1,2,3,3а,4,5,6,6а-октагидропентален-2-ил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-метил-4-имидазолкарбоксамид, изомер II</p> <p>МС, расщ. для $C_{22}H_{26}ClFN_4O$: 416.2; Найдено: 417.3.</p>
Пример 46	 <p>5-[5-(1-пиперидинил)-1,2,3,3а,4,5,6,6а-октагидропентален-2-ил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-метил-4-имидазолкарбоксамид</p> <p>МС, расщ. для $C_{24}H_{30}ClFN_4O$: 444.2; Найдено: 445.2.</p>
Пример 47	 <p>5-[5-(4-морфолинил)-1,2,3,3а,4,5,6,6а-октагидропентален-2-ил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-метил-4-имидазолкарбоксамид</p> <p>МС, расщ. для $C_{23}H_{28}ClFN_4O_2$: 446.2; Найдено: 447.3.</p>
Пример 48	 <p>2-(бензил(метил)амино)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-</p>

	<p>гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, рассч. для C₂₇H₃₀ClFN₄O₂: 496.2; Найдено: 497.3.</p>
Пример 49	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(этиламино)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>МС, рассч. для C₂₁H₂₄ClFN₄O₂: 418.2; Найдено: 419.2.</p>

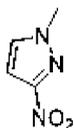
Общая методика алкилирования, способ А

К перемешанному раствору Ar-OH (1 экв.) и галогенсодержащего соединения (2 экв.) в ацетонитриле/ДМФ (4 мл/ммоль) добавляли K₂CO₃ (2 экв.) и KI (0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C-80°C в течение 12-16 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После завершения реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле или препаративной ВЭЖХ с получением необходимого соединения.

Общая методика алкилирования, способ В

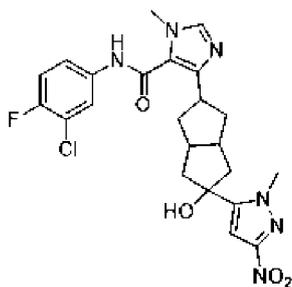
К перемешанному раствору Ar-OH (1 экв.) и галогенсодержащего соединения (2 экв.) в ДМФ/ACN (6 мл/ммоль) добавляли Cs₂CO₃ (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре/60°C в течение 2-4 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После завершения реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле или препаративной ВЭЖХ с получением необходимого соединения.

Промежуточный продукт 20



1-метил-3-нитро-1H-пиразол. NaOtBu (19,11 г, 199,1 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору 3-нитро-1H-пиразола (15 г, 132,7 ммоль) в ДМФА (150 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут. Затем по каплям добавляли MeI (9,91 мл 159,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1-метил-3-нитро-1H-пиразола (10 г, 59%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: 20% EtOAc/гексан (R_f : 0.2). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.98 (s, 1H), 7.03 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 3.97 (s, 3H) ppm.

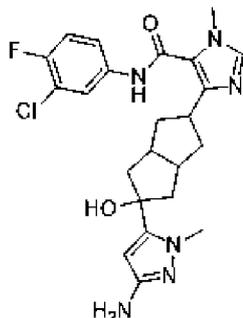
Пример 50



N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-нитро-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. LDA (2 М в ТГФ, 60 мл, 120 ммоль) добавляли по каплям при перемешивании к раствору метил-3-нитро-1H-пиразола (10,16 г, 80 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл) при -78°C в инертной атмосфере и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. К данной смеси добавляли раствор N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид (3 г, 8 ммоль) в ТГФ при -78°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Ход реакции контролировали методами ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением N-(3-хлор-4-фторфенила)-4-5-гидрокси-5-(1-метил-3-нитро-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид в виде единичного диастереомера (2 г, 50%) в виде белого твердого вещества.

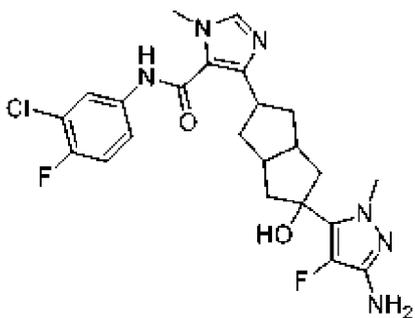
ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (R_f : 0.3). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10.23 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8$ Гц, 2.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 4H) ppm; МС, рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}_4$: 502.2; Найдено: 503.3 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 51



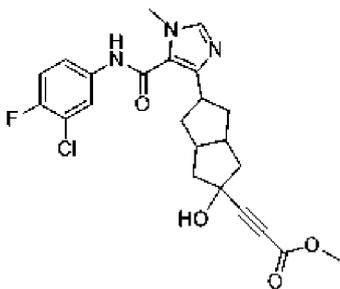
4-(5-(3-амино-1-метил-1 *H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1 *H*-имидазол-5-карбоксамид. 10% Pd/C (0,5 г) и NaBH₄ (1,06 г, 27,88 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору *N*-(3-хлор-4-фторфенила)-4-5- гидроксид-5-(1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1 *H*-имидазол-5-карбоксамид (2 г, 3,98 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Ход реакции контролировали методами ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой Celite и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-5-(3-амино-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (1,5 г, 80%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (R_f : 0.1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.25 (s, 1H), 7.95 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.41 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.62-5.57 (br s, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.32-3.31 (m, 1H, объединено), 2.50-2.32 (m, 2H, объединено), 2.29-2.11 (m, 4H), 1.85-1.83 (m, 4H) ppm; МС, рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClFN}_6\text{O}_2$: 472.2; Найдено: 471.2 $[\text{M}-1]^+$.

Пример 52



4-(5-(3-амино-4-фтор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. Реагент Selectfluor (0,149 г, 0,42 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,147 мл, 0,84 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору 4-(5-(3-амино-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (0,2 г, 0,42 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали методами ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-(5-(3-амино-4-фтор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (0,02 г, 10%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: 10% MeOH в ДХМ (R_f : 0.3). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.19 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.39 (t, $J=9.6$ Гц, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.30-3.14 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H, объединено), 2.23-2.16 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 4H). МС, расч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2$: 490.2; Найдено: 473.1 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1$] $^+$.

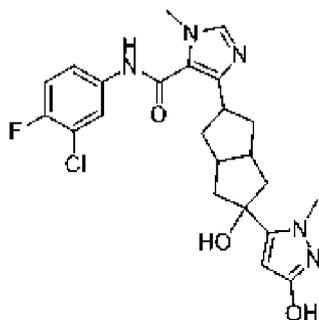
Промежуточный продукт 21



Метил-3-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-гидроксиоктагидропентален-2-ил)пропиолат. *n*-BuLi (1,19 г, 18,6 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору метилпропиолата (1,56 г, 18,6 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл) при -78°C в инертной атмосфере, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. К данной смеси добавляли раствор N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид (1 г, 2,66 ммоль) в ТГФ при -

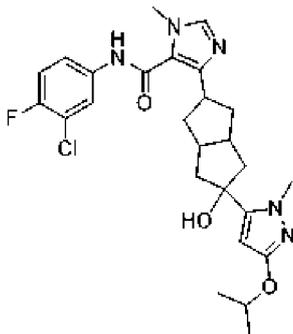
78°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Ход реакции контролировали методами ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил 3-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-2-гидроксиоктагидропентален-2-ил)пропиолата, твердого вещества грязно-белого цвета, в виде одного диастереомера. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (*R_f*: 0.3); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10.23 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=6.4 Гц, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, *J*=8.8 Гц, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 4H), 1.80-1.76 (m, 4H) ppm. МС, расщ. для C₂₃H₂₃ClFN₃O₄: 459.1; Найдено: 460.2 [M+1]⁺.

Пример 53



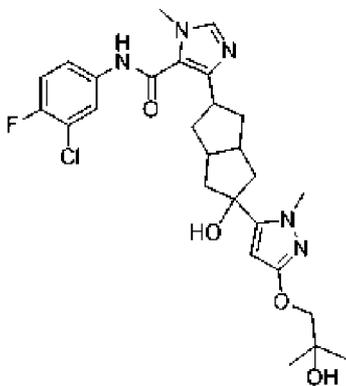
***N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид.** ТЭА (2 г, 19,82 ммоль) и 3-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-2-гидроксиоктагидропентален-2-ил)пропионат (1,3 г, 2,83 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору метилгидразинсульфата (2,85 г, 19,82 ммоль) в EtOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Ход реакции контролировали методами ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (0,65 г, 49%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: 8% MeOH/ДСМ (*R_f*: 0.2); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10.18 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=4.4 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.39 (t, *J*=8.8 Гц, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.38-3.18 (m, 1H, объединено), 2.60-2.38 (m, 2H, объединено), 2.20-2.01 (m, 4H), 1.91-1.75 (m, 4H) ppm. МС, расщ. для C₂₃H₂₅ClFN₅O₃: 473.2; Найдено: 473.9 [M+1]⁺.

Пример 54



N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-изопропокси-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. Указанное в заголовке соединение синтезировали алкилированием *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамида по методике А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10.21 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, *J*=9.2 Гц, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.21 (d, *J*=6.4 Гц, 6H) ppm; ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (*R*_f: 0.3); МС, расч. для C₂₆H₃₁ClFN₅O₃: 515.2; Найдено: 516.1 [M+1]⁺.

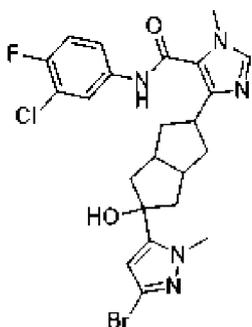
Пример 55



N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. MeMgBr (3M в DEE, 0,59 мл, 1,78 ммоль) медленно добавляли при перемешивании к раствору этил-2-((5-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)окси)ацетата (0.5 г, 0,89 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) при 0°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии CombiFlash®, а затем препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (0,501 г, 61%) грязно-белого цвета. ТСХ: 5% MeOH в ДХМ (R_f : 0.4); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8$ Гц, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.6$ Гц, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.75-3.70 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.13 (s, 6H) ppm. МС, расщ. для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClFN}_5\text{O}_4$: 545.2; Найдено: 546.3 $[\text{M}+1]^+$.

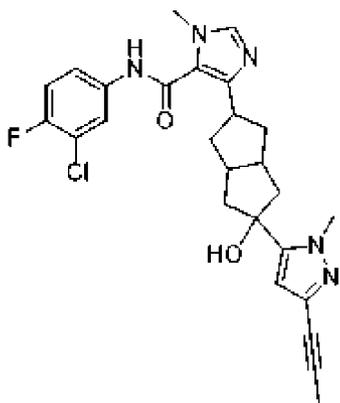
Промежуточный продукт 22



4-(5-(3-бром-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид. *n*-BuLi (2 М в ТГФ, 7,8 мл, 15,96 ммоль) добавляли по каплям при -78°C при перемешивании к раствору 3,5-дибром-1-метил-1*H*-пиразола (3,8 г, 15,96 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) в инертной атмосфере, и реакцию смесь перемешивали при той же температуре в течение 35 минут. К этой смеси медленно добавляли раствор *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (1 г, 2,65 ммоль) в ТГФ при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали методами ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли концентрированным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии в силикагеле с получением 4-(5-(3-бром-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1 *H*-имидазол-5-карбоксамид в виде одного диастереомера (0,46 г, 32,39%). ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (R_f : 0.3) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.21 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=6.8$, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 2H, объединено), 2.22-2.07 (m, 4H), 1.87-

1.83 (m, 4H) ppm; МС, расч. для $C_{23}H_{24}BrClFN_5O_2$: 535.1; Найдено: 536.1 $[M+1]^+$.

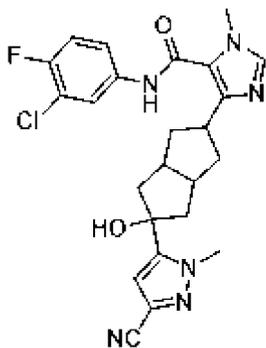
Пример 56



***N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(проп-1-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.**

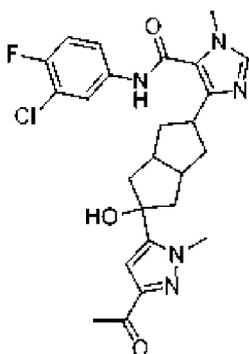
Трибутил(1-пропинил)олово (153,7 мг, 0,46 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору 4-(5-(3-бром-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1 *H*-имидазол-5-карбоксамид (50 мг, 0,09 ммоль) в 1,4 диоксане (3 мл), и смесь продували аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (10,39 мг, 0,009 ммоль) и продувку аргоном продолжали еще 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в микроволновой печи при температуре 140°C в течение 45 минут. Ход реакции контролировали методами ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии CombiFlash® с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(проп-1-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1 *H*-имидазол-5-карбоксамид (6 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (R_f : 0.4); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.92-7.87 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.24 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.38-3.26 (m, 1H, объединено), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H) ppm (протоны амидов и OH-групп не наблюдались); МС, расч. для $C_{26}H_{27}ClFN_5O_2$: 495.2; Найдено: 496.0.

Пример 57



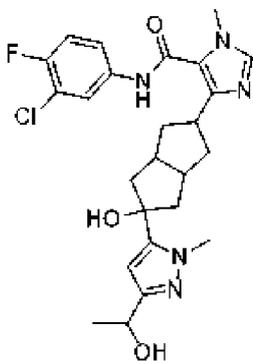
***N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-циано-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1 *H*-имидазол-5-карбоксамид.** $Zn(CN)_2$ (49,4 мг, 0,42 ммоль) и пыль Zn (4,5 мг, 0,07 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору 4-(5-(3-бром-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1 *H*-имидазол-5-карбоксамид (150 мг, 0,28 ммоль) в DMA (3 мл) и смесь продували аргоном в течение 10 мин. К этому раствору добавляли $Pd_2(dba)_3$ (12,8 мг, 0,014 ммоль) и $dppf$ (15,5 мг, 0,028 ммоль) и продувку аргоном продолжали еще 10 мин. Полученную смесь перемешивали при 130°C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После завершения реакции смесь фильтровали через прокладку из целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенила)-4-(5-(3-циано-1-метил-1 *H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества ТСХ: 5% MeOH в ДХМ (R_f : 0.4); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.20 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.38 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.42-3.16 (m, 1H, объединено), 2.59-2.34 (m, 2H, объединено), 2.28-2.02 (m, 4H), 1.95-1.76 (m, 4H) ppm; МС, расч. для $C_{24}H_{24}ClFN_6O_2$: 482.2; Найдено: 483.1 $[M+1]^+$.

Пример 58



промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамида (40 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: 5% MeOH в ДХМ (R_f : 0.2); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.20 (s, 1H), 7.96 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H, объединено), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 4H), 1.36 (s, 6H) ppm; МС, расч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_3$: 515.2; Найдено: 516.2 $[\text{M}+1]^+$.

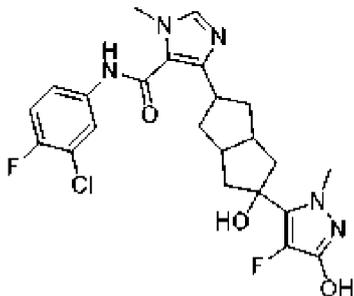
Пример 60



***N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(1-гидроксиэтил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамида.** NaBH_4 (3 мг, 0,08 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору 4-(5-(3-ацетил-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамида (20 мг, 0,04 ммоль) в MeOH (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с последующей препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(1-гидроксиэтил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамида (5 мг, 25%). ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (R_f : 0.4); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.21 (s, 1H), 7.96 (d, $J=4.0$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.84 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 4.57 (t, $J=5.6$ Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H, объединено), 2.55-2.40 (m, 2H, объединено), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.88-

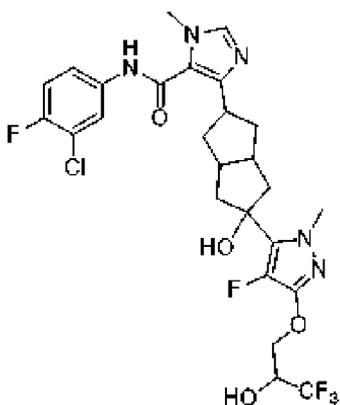
1.82 (m, 4H), 1.29 (d, $J=6.4$ Гц, 3H) ppm; МС, расч. для $C_{25}H_{29}ClFN_5O_3$: 501.2; Найдено: 502.1 $[M+1]^+$.

Пример 61



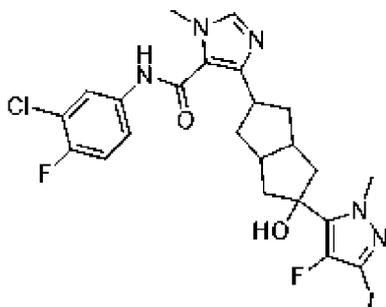
***N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-3-гидрокси-1-метил-1 *H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид.** Реагент Selectfluor (2,99 г, 8,45 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (2 г, 4,22 ммоль) в ДМФ (40 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали методами ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 10% MeOH/ДХМ. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии CombiFlash® с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенила)-4-(5-(4- фтор-3-гидрокси-1-метил-1 *H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1 *H*-имидазол-5-карбоксамид (0,55 г, 38%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: 10% MeOH в ДХМ (R_f : 0.2); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.21 (s, 1H), 10.00-9.80 (m, 1H), 7.96 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H, объединено), 2.60-2.45 (m, 2H, объединено), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 4H) ppm; МС, расч. для $C_{23}H_{24}ClF_2N_5O_3$: 491.2; Найдено: 492.1 $[M+1]^+$.

Пример 62



***N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-1-метил-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксами́д.** Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой, описанной выше для алкилирования (способ В) ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (R_f : 0.3); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.20 (s, 1H), 7.96 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.62 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H, объединено), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 4H) ppm; МС, расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClF}_5\text{N}_5\text{O}_4$: 603.2; Найдено: 586.2 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1]^+$.

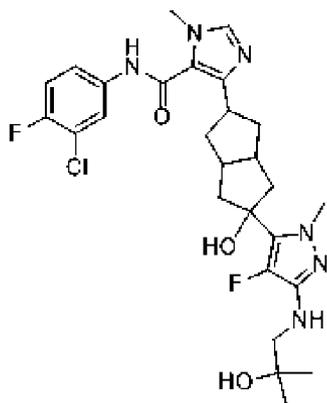
Промежуточный продукт 23



***N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-3-йод-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксами́д.** К раствору 4-фтор-3-йод-1-метил-1*H*-пиразола (2,42 г, 10,66 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) при -78°C при перемешивании по каплям добавляли LDA (5,33 мл, 10,66 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. К данной смеси добавляли раствор *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1*H*-имидазол-5-карбоксамида (0,4 г, 1,06 ммоль) в ТГФ при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при той же температуре, а затем при комнатной температуре в течение 3 часов. Ход реакции контролировали методами ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии в силикагеле с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-3-йод-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамида (0,250 г, 40,62%) - твердого вещества грязно-белого цвета в виде одного диастереомера. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (R_f : 0.3). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.20 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H, объединено), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 4H) ppm. МС, расщ. для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{IN}_5\text{O}_2$:

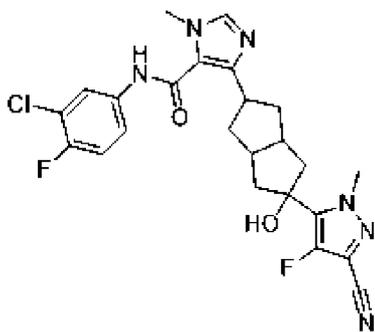
601.1; Наблюдаемое значение: 602.1 [M+1]⁺.

Пример 63



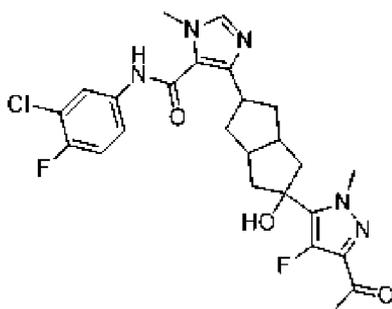
***N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-3-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид.** K₂CO₃ (99 мг, 0,415 ммоль) и L-пролин (7,6 мг, 0,066 ммоль) добавляли к смеси *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-3-иод-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (100 мг, 0,166 ммоль) и 1-амино-2-метилпропан-2-ола (29,6 мг, 0,33 ммоль) в ДМСО (3 мл) и раствор продували аргоном в течение 10 мин. К этому раствору добавляли CuI (6,3 мг, 0,033 ммоль) и продувку аргоном продолжали еще 10 мин. Полученную реакцию смесь перемешивали при 90°С в течение 16 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали 10% MeOH/ДХМ. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-3-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (20 мг, 21%). ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0.2). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H), 7.95 (d, J=6.8 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.53 (t, J=6.4 Гц, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.94 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H, объединено), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.10 (s, 6H) ppm. MS, расч. для C₂₇H₃₃ClF₂N₆O₃: 562.2; Найдено: 563.2 [M+1]⁺.

Пример 64



***N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-циано-4-фтор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид.** $Zn(CN)_2$ (0,073 г, 0,623 ммоль) и пыль Zn (0,0054 г, 0,083 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору *N*-(3-хлор-4-фторфенила)-4-(5-(4-фтор-3-иод-1-метил-1-*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (0,25 г, 0,415 ммоль) в DMA (5 мл), который продували аргоном в течение 10 мин. К этому раствору добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,038 г, 0,0415 ммоль) и $dppf$ (0,023 г, 0,0415 ммоль) и продувку аргоном продолжали еще 10 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенила)-4-(5-(3-циано-4-фтор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (0,160 г, 77%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: 5% MeOH в ДХМ (R_f : 0.4). МС расч. для $C_{24}H_{23}ClF_2N_6O_2$: 500.2; Найдено: 501.1 $[M+1]^+$.

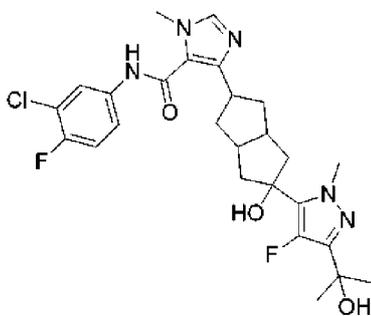
Пример 65



4-(5-(3-ацетил-4-фтор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид. $MeMgI$ (3 М в диэтоксиэтаноле, 0,5 мл, 1,5 ммоль) медленно добавляли при перемешивании к раствору *N*-(3-хлор-4-фторфенила)-4-(5-(3-циано-4-фтор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (0,15 г, 0,3 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) при 0°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ.

После завершения реакцию смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии в силикагеле с получением 4-(5-(3-ацетил-4-фтор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (0,105 г, 67%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: 5% MeOH в ДХМ (R_f : 0.2). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.21 (s, 1H), 7.96 (d, $J=6.4$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, $J=6.4$ Гц, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.32-3.20 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H, объединено), 2.41 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 4H) ppm; ЖХМС, расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3$: 517.2; Найдено: 518.1 $[\text{M}+1]^+$.

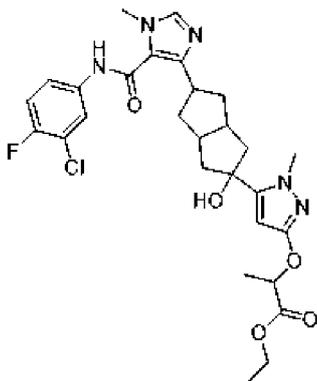
Пример 66



***N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид.** MeMgI (3 М в диэтоксиэтане, 0,32 мл, 0,96 ммоль) медленно добавляли при перемешивании к раствору 4-(5-(3-ацетил-4-фтор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (0,1 г, 0,193 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) при 0°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После завершения реакцию смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии в силикагеле с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенила)-4-(5-(4-фтор-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (12 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: 5% MeOH в ДХМ (R_f : 0.2); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.27 (s, 1H), 7.96 (d, $J=6.4$ Гц, 1H), 7.92-7.62 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.41 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.81 (br. s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H, объединено)

2.60-2.45 (m, 2H, объединено), 2.30-2.10 (m, 4H), 1.96-1.90 (m, 4H), 1.41 (s, 6H) ppm; МС объединено для $C_{26}H_{30}ClF_2N_5O_3$: 533.2; Найдено: 534.1 $[M+1]^+$.

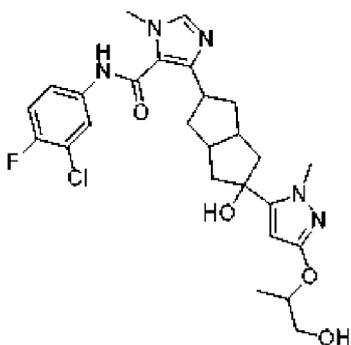
Промежуточный продукт 24



Этил-2-((5-(-5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-2-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)окси)пропаноат.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой алкилирования (метод В. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ(R_f : 0.5); МС, расч. для $C_{28}H_{33}ClFN_5O_5$: 573,2; Найдено: 572,4 $[M-1]^+$).

Пример 67



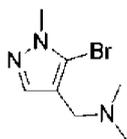
***N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)окси)-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид.** $NaBH_4$ (0,133 г, 3,49 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору этил-2-((5-(-5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-2-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)окси)пропаноата (0,2 г, 0,349 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с последующей препаративной ВЭЖХ

с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)окси)-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид (60 мг, 32,4%). Рацемическое соединение очищали методом хиральной препаративной ВЭЖХ с получением двух диастереомеров, пример 68 (диастереомер 1) и пример 69 (диастереомер 2) (таблица 5)

Таблица 5. Примеры 68 и 69

Пример	¹ H ЯМР и МС
Пример 68	<p><i>N</i>-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)окси)-1-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-имидазол-5-карбоксамид. Один диастереомер 1</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 10.20 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i>=6.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, <i>J</i>=9.2 Гц, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.72 (t, <i>J</i>=5.2 Гц, 1H), 4.43 (q, <i>J</i>=6.0 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.16 (d, <i>J</i>=6.0 Гц, 3H). МС, рассч. для C₂₆H₃₁ClFN₅O₄; 531.2. Найдено; 514,2 [M-H₂O+1]⁺.</p>
Пример 69	<p><i>N</i>-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)окси)-1-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-имидазол-5-карбоксамид. Один диастереомер 2</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 10.20 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i>=6.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, <i>J</i>=9.2 Гц, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.72 (t, <i>J</i>=6.0 Гц, 1H), 4.43 (q, <i>J</i>=6.0 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.16 (d, <i>J</i>=6.4 Гц, 3H). МС, рассч. для C₂₆H₃₁ClFN₅O₄; 531.2. Найдено; 514,2 [M-H₂O+1]⁺.</p>

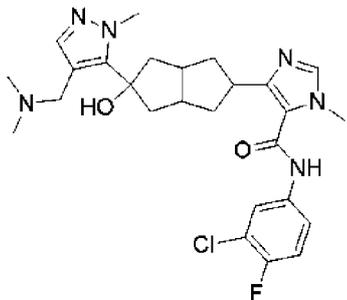
Промежуточный продукт 25



1-(5-бром-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-*N,N*-диметилметанамин. 5-бром-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбальдегид (2,0 г, 10,59 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору гидрохлорида диметиламина (4,32 г, 52,96 ммоль, 5,0 экв.), триэтиламина (52,95 ммоль, 7,38 мл, 5,0 экв.) и уксусной кислоты (1,91 г, 31,78 ммоль, 1,83 мл, 3,0 экв.) в 30 мл сухого ДХМ при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (13,47 г, 63,55 ммоль, 6,0 экв.) порциями.

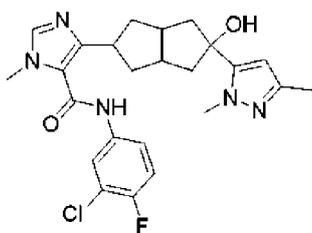
Полученную суспензию оставляли для перемешивания на ночь. После завершения реакции смесь выливали в перемешиваемый водный раствор NaHCO_3 . Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (2,2 г, чистота 90,0%, 9,08 ммоль, выход 86%). МС, расщ. для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{BrN}_3$: 217,0; Найдено: 218,1 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 70



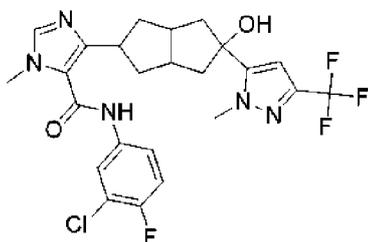
N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида. н-Бутиллитий (2,5 М в н-гексане, 1,7 ммоль, 0,68 мл, 8,0 экв.) добавляли по каплям к раствору 1-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (372,65 мг, 1,71 ммоль, 8,0 эквивалент) в безводном ТГФ (10 мл) при -78°C . Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до -60°C в течение 30 мин, затем охлаждали до -78°C . К реакционной смеси по каплям добавляли раствор N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида (80 мг, 213,58 мкмоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры. Через 12 ч смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl , затем экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенный органический раствор высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением 0,12 г неочищенного продукта. В результате очистки методом препаративной ВЭЖХ получали N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида (26,0 мг, 50,48 мкмоль, выход 23,6%), в виде одного диастереомера. МС, расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClFN}_6\text{O}_2$: 514.1; Найдено: 515.2 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*): δ 7.78 (dd, $J=6.5, 2.6$ Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (t, $J=8.7$ Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.23 (dq, $J=12.1, 6.1$ Гц, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.50-2.33 (m, 4H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.12 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.03 (d, $J=4.6$ Гц, 1H) ppm.

Пример 71



N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида. К раствору 1,3-диметил-1Н-пиразола (211,0 мг, 2,2 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М в н-гексане, 2,2 ммоль, 0,88 мл, 11,0 экв.) при -78°C . Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем нагревали до -5°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям раствор N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамида (75,0 мг, 199,56 мкмоль) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин и оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры. Через 12 часов смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl , затем экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенный органический раствор высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением 0,1 г неочищенного продукта, который очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенила)-4-(5-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида в виде одного диастереомера (6,7 мг, 14,2 мкмоль, выход 7,1%). МС расч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_2$: 471.2; Найдено: 454.2 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*): δ 7.79 (d, $J=6.8$ Гц, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (t, $J=8.6$ Гц, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.31 (dd, $J=21.5, 13.4$ Гц, 5H), 2.21 (d, $J=2.1$ Гц, 3H), 2.13 (d, $J=13.3$ Гц, 2H) ppm.

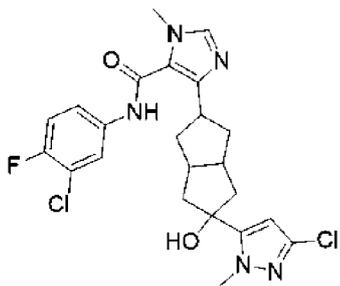
Пример 72



N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида. К раствору диизопропиламина (207,41 мг, 2,05 ммоль, 290,0 мкл, 11,0 экв.) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли н-бутиллитий (2,5 М в н-гексане, 2,05 ммоль, 0,82 мл, 11,0 экв.) по каплям при -78°C . Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем нагревали до -10°C в течение 10 мин. Смесь охлаждали до -78°C и добавляли раствор 1-метил-3-(трифторметил)-

1H-пиразола (307,67 мг, 2,05 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч, затем раствор N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида (70,0 мг, 186,26 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при температуре -70°C в течение 30 мин, затем оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры. Через 12 ч смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенный органический раствор высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением 0,15 г сырого продукта, который очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида в виде одного диастереомера (20,1 мг, 38,22 мкмоль, выход 21%). МС, расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_2$: 525.2; Найдено: 526.2 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*): δ 7.77 (dd, $J=6.5, 2.5$ Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (td, $J=8.7, 1.7$ Гц, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.81 (d, $J=1.7$ Гц, 3H), 3.30 (tt, $J=11.8, 6.6$ Гц, 1H), 2.84-2.67 (m, 3H), 2.39-2.14 (m, 8H) ppm.

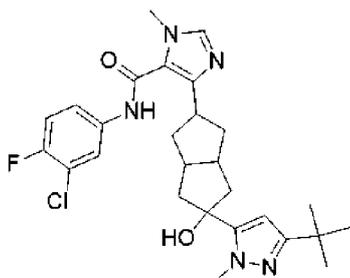
Пример 73



4-(5-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида. К раствору 3-хлор-1-метил-1H-пиразола (124,04 мг, 1,06 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C добавляли *n*-бутиллитий (1,06 ммоль, 430,0 мкл, 2,5 М в гексане, 4,0 экв.) по каплям и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Температуру реакции повышали до -30°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям раствор N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида (100 мг, 266,06 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и охлаждали насыщенным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 4-(5-(3-хлор-1-

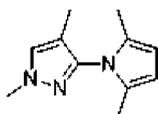
метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропенталена-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида, в виде одного диастереомера (2,2 мг, чистота 95,0%, 4,24 мкмоль, выход 1,6%). МС, расщ. для $C_{23}H_{24}Cl_2FN_5O_2$: 491.1; Найдено: 493.0 $[M+2]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 7.89 (dd, $J=6.7, 2.6$ Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.25 (t, $J=9.0$ Гц, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.68-3.42 (m, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.37 (dd, $J=13.4, 7.2$ Гц, 2H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.04-1.82 (m, 4H) ppm.

Пример 74



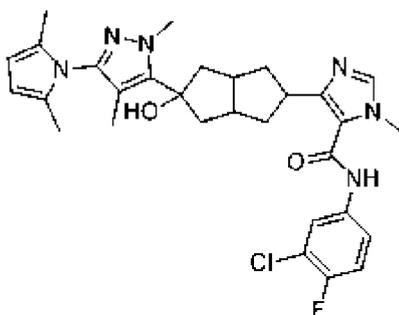
4-(5-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида. К раствору 3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразола (234,46 мг, 1,7 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли п-бутиллитий (109,0 мг, 1,7 ммоль, 680,0 мкл, 8,0 экв.) при $-78^\circ C$ по каплям и смесь перемешивали в течение 10 мин. Температуру реакции повышали до $-60^\circ C$ и перемешивали в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до $-78^\circ C$ и добавляли по каплям к раствору 4-[5-оксо-октагидропентален-2-ил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида (79,69 мг, 212,05 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при $-78^\circ C$ в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и охлаждали насыщенным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 4-(5-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида в виде одного диастереомера (2,8 мг, чистота 97,8%, 5,33 мкмоль, выход 2,5%). МС, расщ. для $C_{27}H_{33}ClFN_5O_2$: 513.2; Найдено: 512.0 $[M-H]^-$; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7.88 (dd, $J=6.5, 2.7$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, $J=2.4$ Гц, 2H), 7.25 (t, $J=8.9$ Гц, 1H), 6.14 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.22 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.86 (t, $J=6.6$ Гц, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.29 (d, $J=2.1$ Гц, 9H) ppm.

Промежуточный продукт 26



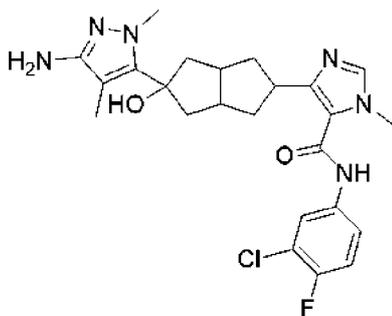
3-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-1,4-диметил-1Н-пиразол. Смесь 1,4-диметил-1Н-пиразол-3-амина (2,1 г, 18,9 ммоль) и гексан-2,5-диона (2,22 мл, 18,9 ммоль) и каталитической TsOH в толуоле (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи с использованием конденсатора Дина-Старка. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно отделяли от нерастворимого материала. Полученный раствор выпаривали при пониженном давлении и дополнительно сушили под вакуумом в течение нескольких часов с получением 3-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-1,4-диметил-1Н-пиразола.

Промежуточный продукт 27



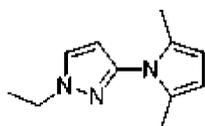
N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамид. К раствору 3-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-1,4-диметил-1Н-пиразола (400 мг, 2,1 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли n-BuLi (0,85 мл, 2,5 М, 2,1 ммоль) при -78°C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -50°C в течение 2,5 ч. К полученной смеси добавляли раствор N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамида (80 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при -78°C . Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного соединения (420 мг), которое очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенила)-4-(5-(3-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида, в виде одного диастереомера (11 мг, выход 9%).

Пример 75



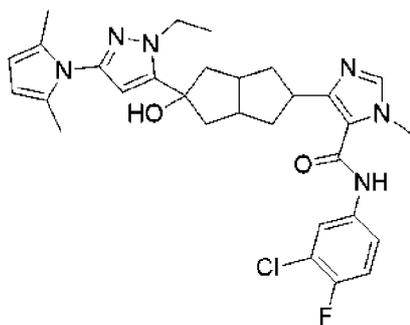
4-(5-(3-амино-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксами́д. К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида (11 мг, 0.02 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли гидросиламина гидрохлорид (270 мг, 3,9 ммоль) и раствор КОН (4,7 мл, 4,5% в EtOH:H₂O 1:1, 3,8 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней. Затем добавляли гидросиламина гидрохлорид (270 мг, 3,9 ммоль), а также триэтиламин (0,528 мл, 3,85 ммоль), и полученную смесь подвергали нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней. Последний этап повторяли. EtOH выпаривали из охлажденной реакционной смеси, и продукт экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое предварительно очищали методом ВЭЖХ с получением 4-(5-(3-амино-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида (2,7 мг, выход 28%). МС, расщ. для C₂₄H₂₈ClFN₆O₂: 486.2; Найдено: 485.2 [M-1]⁻; ¹H ЯМР (600 МГц, Ацетонитрил-*d*₃): δ 8.30 (s, 1H), 7.88 (dd, *J*=6.8, 2.6 Гц, 1H), 7.53 (ddd, *J*=9.0, 4.2, 2.6 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26 (t, *J*=9.0 Гц, 1H), 3.74 (d, *J*=14.5 Гц, 6H), 3.54 (s, 2H), 3.29 (dt, *J*=11.6, 5.5 Гц, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.28 (dd, *J*=13.6, 8.3 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (dt, *J*=4.9, 2.5 Гц, 2H), 1.85 (qt, *J*=6.1, 3.5 Гц, 2H) ppm.

Промежуточный продукт 28



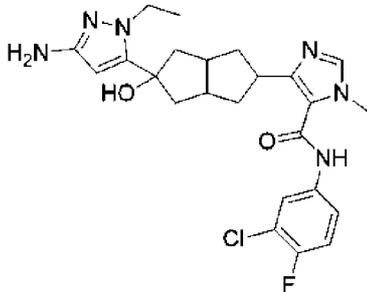
3-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-1-этил-1Н-пиразол. Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для 3-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-1,4-диметил-1Н-пиразола.

Промежуточный продукт 29



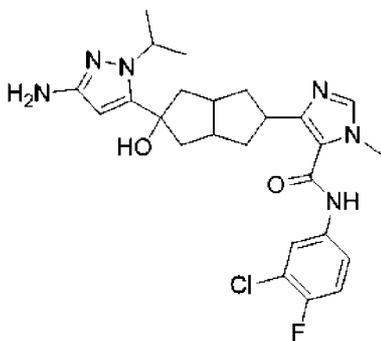
N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-1-этил-1H-пиазол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для N-(3-хлор-4-фторфенила)-4-(5-(3-(2,5- диметил-1H-пиррол-1-ил)-1,4-диметил-1H-пиазол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (25 мг, чистота 95%, выход 22%). МС, рассч. для $C_{30}H_{34}ClFN_6O_2$: 564.2; Найдено: 563.1 [М-Н]; 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 7.94 (dd, $J=6.8$, 2.6 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (ddd, $J=9.0$, 4.3, 2.6 Гц, 1H), 7.38 (t, $J=9.1$ Гц, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.29 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.23 (dt, $J=12.2$, 6.1 Гц, 1H), 2.51 (dd, 2H), 2.23 (dd, $J=13.1$, 7.8 Гц, 2H), 2.08 (dt, $J=7.7$, 6.8 Гц, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.34 (t, $J=7.1$ Гц, 3H) ppm.

Пример 76



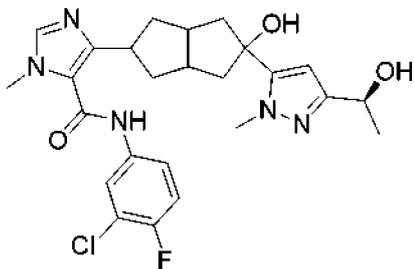
4-(5-(3-амино-1,4-диметил-1H-пиазол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, предусмотренной для 4-(5-(3-амино-1,4-диметил-1H-пиазол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. МС, рассч. для $C_{24}H_{28}ClFN_6O_2$: 486.2; Найдено: 485.0 [М-1]; 1H NMR (400 МГц, хлороформ- d): δ 7.77 (dd, $J=6.5$, 2.6 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.15 (t, $J=8.7$ Гц, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.22 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.26 (dd, $J=11.7$, 5.2 Гц, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.35-2.04 (m, 8H), 1.39 (t, $J=7.1$ Гц, 3H) ppm.

Пример 77



4-(5-(3-амино-1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксами́д. Указанное в заголовке соединение было синтезировано в соответствии со способом, предусмотренным для 4-(5-(3-амино-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамида. МС, расщ. для $C_{25}H_{30}ClFN_6O_2$: 500.2; Найдено: 499.2 [M-1]; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*): δ 7.78 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.35 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.16 (t, $J=8.7$ Гц, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.03-4.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.38-2.22 (m, 7H), 2.10 (d, $J=12.7$ Гц, 4H), 1.42 (d, $J=6.6$ Гц, 6H) ppm.

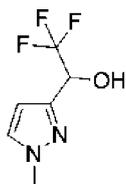
Пример 78



N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-гидрокси-5-(3-((S)-1-гидроксиэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксами́д. К раствору (*R*)-1-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этанол (268,91 мг, 2,13 ммоль, 10,0 экв.) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М в *n*-гексане, 4,26 ммоль, 1,71 мл, 20,0 экв.) по каплям при -78°C . Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до -30°C в течение 30 мин. Раствор N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамида (80,0 мг, 212,87 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по каплям в охлажденную (-78°C) реакционную смесь. Полученную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 1 ч, затем оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры. Через 12 ч смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенный органический раствор высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением 0,35 г сырого продукта, который очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-

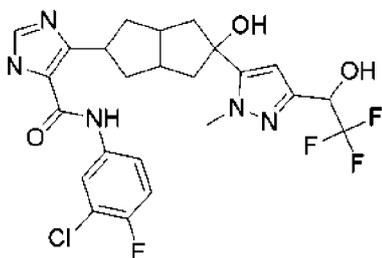
4-(5-гидрокси-5-(3-((S)-1-гидроксиэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида (9,4 мг, 18,73 мкмоль, выход 8,8%). МС, расщ. для $C_{25}H_{29}ClFN_5O_3$: 501.2; Найдено: 484.2 $[M-18+1]^+$; 1H ЯМР (600 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8.41 (d, $J=41.1$ Гц, 1H), 7.88 (dd, $J=6.8, 2.6$ Гц, 1H), 7.53 (ddd, $J=9.0, 4.3, 2.7$ Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (td, $J=9.0, 1.2$ Гц, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.72 (q, $J=6.5$ Гц, 1H), 3.90 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 3.33 (tt, $J=12.0, 6.1$ Гц, 1H), 3.19-2.85 (m, 2H), 2.61 (h, $J=10.1, 9.3$ Гц, 2H), 2.32 (ddd, $J=11.8, 7.9, 2.8$ Гц, 2H), 2.21 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 2.01 (d, $J=4.6$ Гц, 2H), 1.45-1.33 (m, 3H) ppm.

Промежуточный продукт 30



2,2,2-трифтор-1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)этанол. К раствору 1-метил-1H-пиразол-3-карбальдегида (1,0 г, 9,08 ммоль) и $TMSCF_3$ (1,94 г, 13,62 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям раствор фторида тетрабутиламмония (1 М в ТГФ, 908,24 мкмоль, 0,91 мл, 0,1 экв.) в ТГФ при -20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры. Через 12 ч добавляли дополнительную порцию фторида тетрабутиламмония (1 М в ТГФ, 5,0 мл), и смесь заливали водой и экстрагировали $EtOAc$ (3 x 20 мл). Объединенный органический раствор высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением 2,2,2-трифтор-1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)этанола в виде масла (1,4 г, чистота 95,0%, 7,38 ммоль, выход 81%). Неочищенный продукт использовали непосредственно без какой-либо дополнительной очистки. МС, расщ. для $C_6H_7F_3N_2O$: 180.1; Найдено: 181.2 $[M+1]^+$

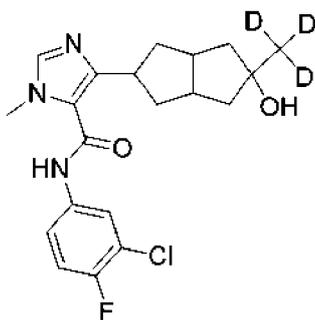
Пример 79



N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида. н-Бутиллитий (2,5 М в н-гексане, 3,2 ммоль, 1,28 мл, 20,0 экв.) добавляли по каплям к раствору 2,2,2-трифтор-1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)этанола (288,36 мг, 1,6 ммоль, 10,0 экв.) в безводном ТГФ (10 мл) при -78 °С. Полученную смесь перемешивали в

течение 30 мин, затем нагревали до -20°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям раствор N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида (60 мг, 160,09 мкмоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры. Через 12 ч смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенный органический раствор высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением 0,2 г неочищенного продукта, который очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида (6,5 мг, 11,69 мкмоль, выход 7,3%). МС, расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 541.2; Найдено: 542.2 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3): δ 8.33 (s, 1H), 7.89 (dd, $J=6.7, 2.7$ Гц, 1H), 7.54 (ddd, $J=9.0, 4.2, 2.6$ Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (t, $J=9.0$ Гц, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.03 (q, $J=7.3$ Гц, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (d, $J=44.4$ Гц, 1H), 3.34 (dq, $J=11.9, 5.9$ Гц, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.34 (dd, $J=13.2, 7.7$ Гц, 2H), 2.04 (dd, $J=8.8, 3.6$ Гц, 2H) ppm.

Пример 80

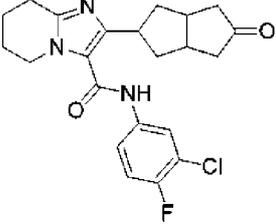
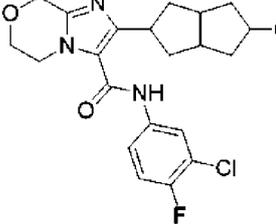


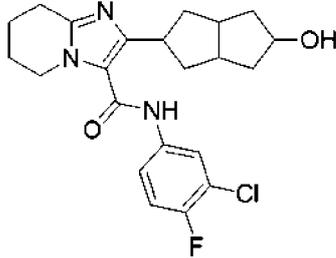
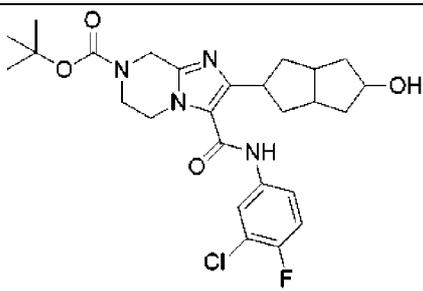
N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(метил- d_3)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. Магний (42,65 мг, 1,75 ммоль) размешивали в сухом диэтиловом эфире (10 мл) в трехгорлой колбе, снабженной термометром и капельной воронкой. Тридейтерометилйодид (231,27 мг, 1,6 ммоль, 100,0 мкл, 10,0 экв.) в диэтиловом эфире (2 мл) добавляли в капельную воронку, а к суспензии магния добавляли небольшой кристалл йода. Суспензию магния ненадолго нагревали, а затем в колбу по каплям добавляли раствор 1,1,1-тридейтерометилйодида. После завершения добавления смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин, затем охлаждали до -40°C . N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид (60,0 мг, 159,65 мкмоль) в ТГФ (1,5 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси, которой давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь разделяли между водным раствором хлорида аммония (20 мл) и МТБЭ (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический раствор высушивали над Na_2SO_4 и

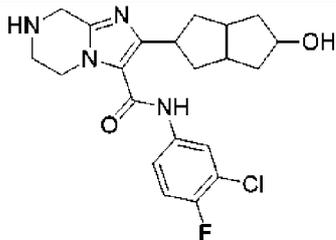
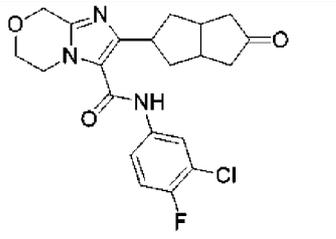
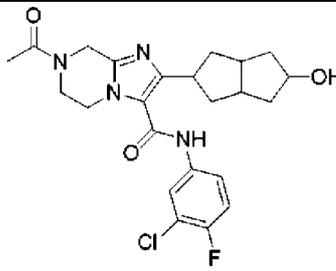
выпаривали в вакууме с получением 0,075 г неочищенного продукта, который очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(метил-d3)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида в виде одного диастереомера (15,4 мг, 39,0 мкмоль, выход 24%). МС, рассч. для C₂₀H₂₀D₃ClFN₃O₂: 394.2; Найдено: 395.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 МГц, метанол-d₄): δ 7.89 (dd, J=6.7, 2.6 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (ddd, J=9.0, 4.2, 2.6 Гц, 1H), 7.25 (t, J=8.9 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.61-2.45 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 2H), 1.88 (dd, J=12.6, 8.0 Гц, 2H), 1.73 (td, J=12.3, 8.7 Гц, 2H), 1.61 (dd, J=12.6, 6.7 Гц, 2H) ppm.

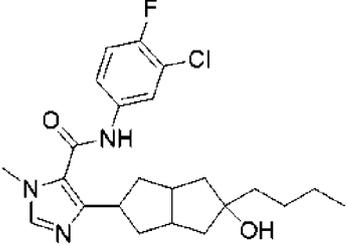
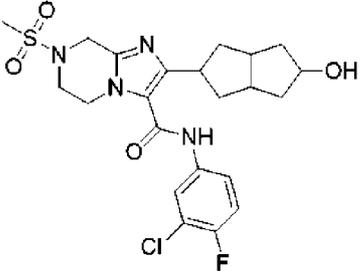
Синтез примеров 81-113. Примеры 81-113 в таблице 6 были синтезированы в соответствии с методиками, приведенными выше, с использованием соответствующих исходных материалов.

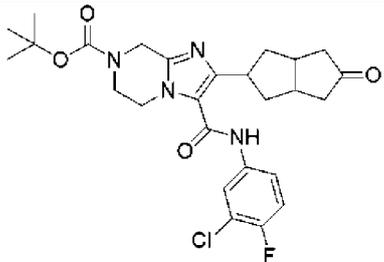
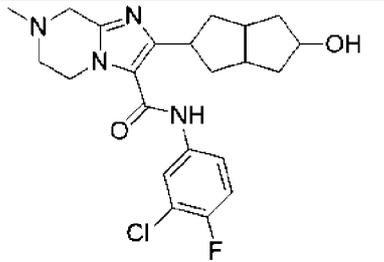
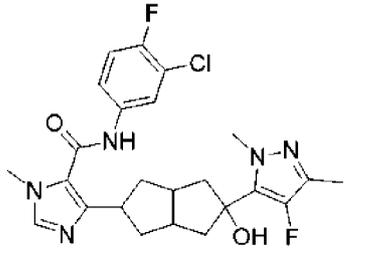
Таблица 6 Примеры 81-113

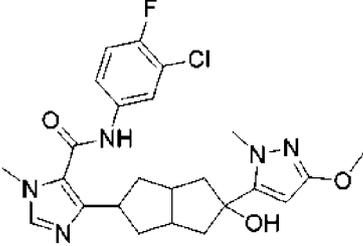
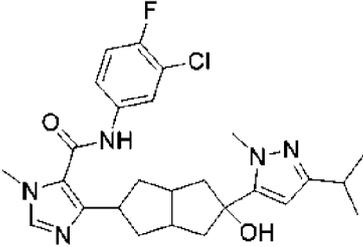
Пример	¹ H ЯМР и МС
Пример 81	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.06 (s, 1H), 7.91 (dd, J=6.9, 2.5 Гц, 1H), 7.54 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.37 (t, J=9.1 Гц, 1H), 3.95 (t, J=5.9 Гц, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.72 (t, J=6.3 Гц, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.19 (dt, J=13.7, 7.1 Гц, 2H), 2.04 (dd, J=18.8, 3.9 Гц, 2H), 1.84 (t, J=5.8 Гц, 2H), 1.78 (p, J=6.3 Гц, 2H), 1.55 (td, J=12.3, 7.5 Гц, 2H) ppm; МС, рассч. для C₂₂H₂₃ClFN₃O₂: 415.1; Найдено: 416.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 82	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-с][1,4]оксазин-3-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.87 (dd, J=6.7, 2.7 Гц, 1H), 7.27 (t, J=9.0 Гц, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.17 (t, J=5.2 Гц, 2H),</p>

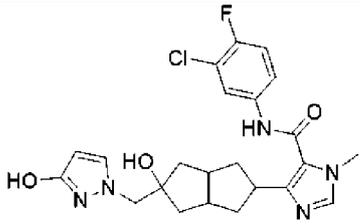
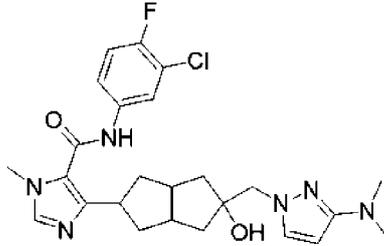
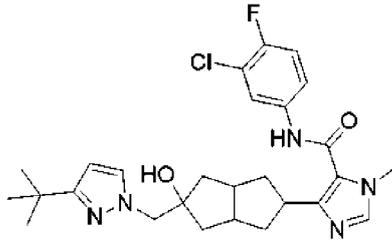
	<p>4.02 (t, J=5.2 Гц, 2H), 3.45-3.25 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.84 (d, J=13.1 Гц, 3H), 1.44 (dd, J=12.4, 6.1 Гц, 2H) ppm; МС, рассч. для $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3$: 419.1; Найдено: 420.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 83	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.04 (s, 1H), 7.93 (dd, J=6.9, 2.4 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (t, J=9.1 Гц, 1H), 4.50 (d, J=4.4 Гц, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.23 (dt, J=12.2, 6.3 Гц, 1H), 2.76 (d, J=6.5 Гц, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.06 (t, J=6.7 Гц, 2H), 1.98-1.75 (m, 6H), 1.67 (q, J=11.0 Гц, 2H), 1.27 (dd, J=10.3, 4.4 Гц, 2H) ppm; МС, рассч. для $C_{22}H_{25}ClFN_3O_2$: 417.2; Найдено: 418.4 [M+1]⁺.</p>
Пример 84	 <p>трет-бутил-3-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2-(5-гидрокси-октагидропентален-2-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.08 (s, 1H), 7.92 (d, J=6.4 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (t, J=9.1 Гц, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.50 (d, J=4.3 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.07 (d, J=2.2 Гц, 3H), 1.91 (d, J=9.1 Гц, 2H), 1.68 (d, J=10.0 Гц, 2H), 1.44 (d, J=2.2 Гц, 9H), 1.28 (s, 2H) ppm. МС, рассч. для $C_{26}H_{32}ClFN_4O_4$: 518.2; Найдено: 519.2 [M+1]⁺.</p>

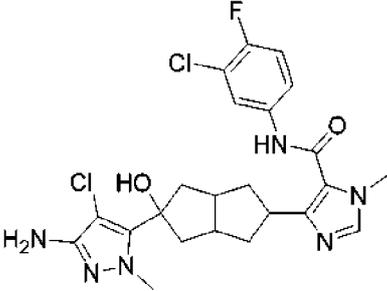
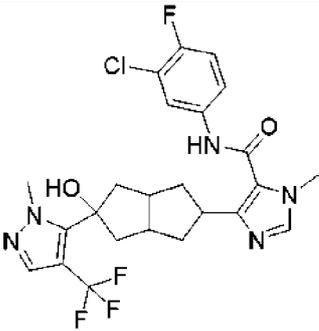
<p>Пример 85</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-3-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.04 (s, 1H), 7.93 (dd, J=6.7, 2.5 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (t, J=9.1 Гц, 1H), 4.50 (d, J=4.4 Гц, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.85 (d, J=5.2 Гц, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (d, J=10.6 Гц, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.68 (t, J=10.3 Гц, 2H), 1.36-1.22 (m, 2H) ppm. МС, расщ. для C₂₁H₂₄ClFN₄O₂: 418.2; Найдено: 419.0 [M+1]⁺.</p>
<p>Пример 86</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-с][1,4]оксазин-3-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.09 (s, 1H), 7.91 (dt, J=6.8, 2.5 Гц, 1H), 7.55 (dt, J=9.5, 3.5 Гц, 1H), 7.38 (t, J=9.1 Гц, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.07 (t, J=5.2 Гц, 2H), 3.94 (t, J=5.2 Гц, 2H), 3.46 (tt, J=10.3, 7.5 Гц, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 2.03 (dd, J=19.0, 3.7 Гц, 2H), 1.55 (td, J=12.2, 7.5 Гц, 2H) ppm. МС, расщ. для C₂₁H₂₁ClFN₃O₃: 417.1; Найдено: 418.2 [M+1]⁺.</p>
<p>Пример 87</p>	 <p>7-ацетил-N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-3-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7.87 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.50 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.25 (t, J=9.1 Гц, 1H), 4.82 (d, J=7.7 Гц, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.16 (s, 2H),</p>

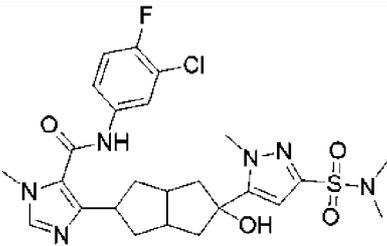
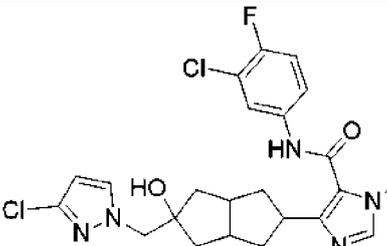
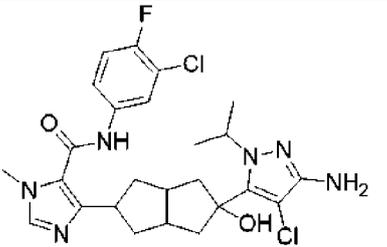
	<p>3.99 (d, J=14.0 Гц, 2H), 3.38 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.23 (d, J=7.5 Гц, 5H), 2.13 (s, 2H), 1.74 (d, J=9.3 Гц, 2H), 1.43 (s, 2H) ppm; МС, расщ. для C₂₃H₂₆ClFN₄O₃: 460.2; Найдено: 461.2 [M+1]⁺.</p>
<p>Пример 88</p>	 <p>4-(5-бутил-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 8.95 (s, 1H), 8.07 (d, J=24.0 Гц, 1H), 7.91 (d, J=5.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.15 (t, J=8.7 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.28 (dd, J=12.0, 5.8 Гц, 1H), 2.65 (d, J=11.6 Гц, 2H), 2.32 (d, J=11.0 Гц, 2H), 2.11 (d, J=9.3 Гц, 2H), 1.86 (dd, J=13.5, 7.8 Гц, 2H), 1.70 (d, J=13.4 Гц, 2H), 1.44-1.20 (m, 4H), 0.91 (t, J=6.9 Гц, 3H) ppm. МС, расщ. для C₂₃H₂₉ClFN₃O₂: 433.2; Найдено: 434.2 [M+1]⁺.</p>
<p>Пример 89</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-7-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-3-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7.87 (dd, J=6.6, 2.7 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=9.1, 5.0 Гц, 1H), 7.25 (t, J=9.0 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.38 (t, J=6.1 Гц, 1H), 3.02 (d, J=1.8 Гц, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.12 (dd, J=13.3, 6.6 Гц, 2H), 1.74 (d, J=9.4 Гц, 2H), 1.42 (d, J=7.5 Гц, 2H) ppm; МС, расщ. для C₂₂H₂₆ClFN₄O₄S: 496.1; Найдено: 497.0 [M+1]⁺.</p>

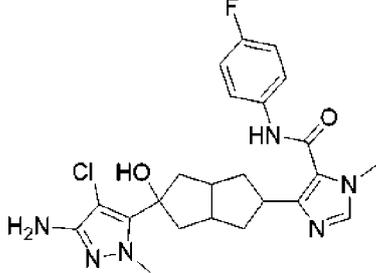
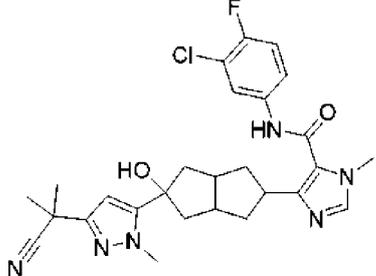
Пример 90	 <p>трет-бутил-3-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-карбоксилат</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.13 (s, 1H), 7.93 (dd, J=6.8, 2.5 Гц, 1H), 7.57 (dt, J=8.8, 3.2 Гц, 1H), 7.41 (t, J=9.1 Гц, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.07 (t, J=5.4 Гц, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.45 (q, J=9.3 Гц, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.44 (t, J=9.1 Гц, 1H), 2.23 (dt, J=13.4, 6.8 Гц, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.04 (d, J=3.6 Гц, 1H), 1.57 (q, J=10.4 Гц, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm; МС, рассч. для C₂₆H₃₀ClFN₄O₄: 516.2; Найдено: 517.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 91	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-карбоксамид</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.04 (s, 1H), 7.92 (dd, J=6.9, 2.6 Гц, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.39 (t, J=9.0 Гц, 1H), 4.50 (d, J=4.3 Гц, 1H), 4.03 (t, J=5.8 Гц, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.73 (d, J=5.6 Гц, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.06 (dd, J=9.5, 3.4 Гц, 2H), 1.91 (dd, J=12.7, 6.5 Гц, 2H), 1.67 (q, J=11.0 Гц, 2H), 1.28 (dt, J=12.9, 6.2 Гц, 2H) ppm; МС, рассч. для C₂₂H₂₆ClFN₄O₂: 432.2; Найдено: 433.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 92	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-1,3-диметил-1Н-пирозол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамид</p>

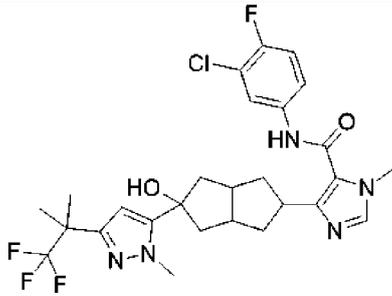
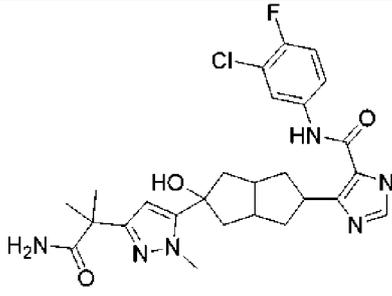
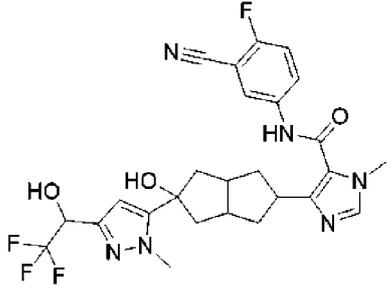
	<p>^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.79 (dd, $J=6.5, 2.6$ Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (dt, $J=9.0, 3.4$ Гц, 1H), 7.16 (t, $J=8.7$ Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (dt, $J=11.3, 7.0$ Гц, 1H), 2.79 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.44 (dd, $J=13.6, 7.4$ Гц, 3H), 2.28 (q, $J=9.5, 7.7$ Гц, 4H), 2.16 (d, $J=13.9$ Гц, 5H) ppm. МС, рассч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_2$: 489.2; Найдено: 487.8 [M-1].</p>
Пример 93	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.89 (dd, $J=6.7, 2.7$ Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (ddd, $J=8.9, 4.2, 2.6$ Гц, 1H), 7.24 (t, $J=9.0$ Гц, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.94-3.70 (m, 9H), 2.67 (s, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.38 (dd, $J=13.0, 7.6$ Гц, 2H), 2.26 (dt, $J=12.8, 6.8$ Гц, 2H), 1.99-1.82 (m, 4H). МС, рассч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_3$: 487.2; Найдено: 486.0 [M-1].</p>
Пример 94	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-изопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 7.78 (dd, $J=6.5, 2.6$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (dt, $J=9.0, 3.4$ Гц, 1H), 7.16 (t, $J=8.7$ Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.29 (tt, $J=11.7, 6.8$ Гц, 1H), 2.92 (h, $J=7.0$ Гц, 1H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.36 (dd, $J=13.7, 7.9$ Гц, 2H), 2.32-2.19 (m, 5H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.25 (d, $J=6.9$ Гц, 6H). МС, рассч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_2$: 499.2; Найдено: 498.2 [M-1].</p>

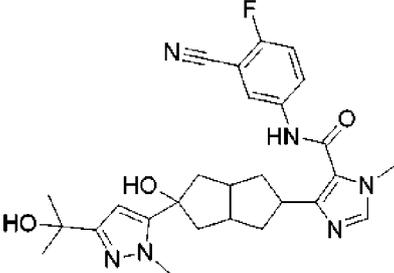
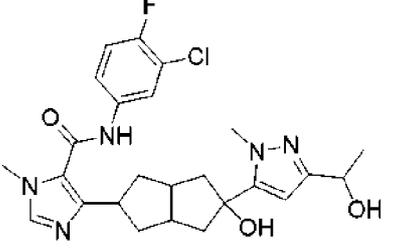
<p>Пример 95</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-((3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)метил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 7.85 (s, 1H), 7.78 (dd, J=6.5, 2.7 Гц, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.23-7.07 (m, 2H), 5.58 (d, J=2.3 Гц, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.26 (tt, J=12.2, 6.3 Гц, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.21 (dt, J=13.3, 6.9 Гц, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.86 (dd, J=13.7, 7.4 Гц, 2H), 1.60 (dd, J=13.6, 3.8 Гц, 2H). МС, рассч. для C₂₃H₂₅ClFN₅O₃: 473.2; Найдено: 472.0 [M-1].</p>
<p>Пример 96</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-((3-(диметиламино)-1H-пиразол-1-ил)метил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 7.76 (dd, J=6.5, 2.7 Гц, 1H), 7.49 (d, J=6.1 Гц, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 5.59 (d, J=2.4 Гц, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.26 (tt, J=12.0, 6.1 Гц, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.58 (q, J=10.3, 7.4 Гц, 2H), 2.23 (dt, J=13.3, 6.8 Гц, 2H), 2.08 (q, J=11.9 Гц, 2H), 1.81 (dd, J=13.3, 7.7 Гц, 2H), 1.66 (dd, J=13.4, 5.0 Гц, 2H) ppm. МС, рассч. для C₂₅H₃₀ClFN₆O₂: 500.2; Найдено: 499.2 [M-1].</p>
<p>Пример 97</p>	 <p>4-(5-((3-(трет-бутил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-</p>

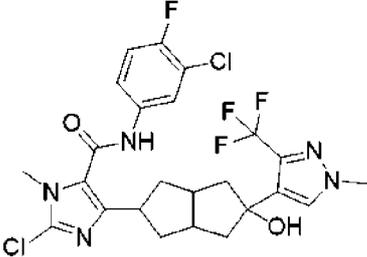
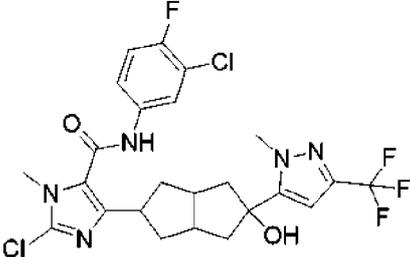
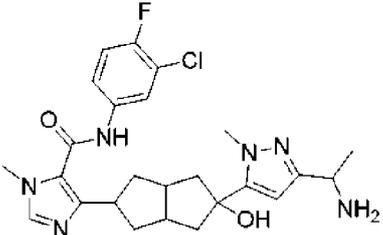
	<p>1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7.88 (dd, J=6.4, 2.7 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.4 Гц, 2H), 7.25 (t, J=8.9 Гц, 1H), 6.14 (d, J=2.4 Гц, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.22 (d, J=7.5 Гц, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.86 (t, J=6.7 Гц, 2H), 1.75 (t, J=10.7 Гц, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.29 (d, J=1.9 Гц, 9H). МС, расщ. для C₂₇H₃₃ClFN₅O₂: 513.2; Найдено: 512.2 [M-1]⁻.</p>
Пример 98	 <p>4-(5-(3-амино-4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, ацетонитрил-d₃): δ 8.32 (s, 1H), 7.88 (dd, J=6.8, 2.7 Гц, 1H), 7.53 (ddd, J=8.9, 4.2, 2.6 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (t, J=9.0 Гц, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.31 (dt, J=11.9, 5.7 Гц, 1H), 2.73 (d, J=7.7 Гц, 2H), 2.49 (dd, J=13.5, 8.3 Гц, 2H), 2.13 (s, 2H), 2.10 (s, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H). МС, расщ. для C₂₃H₂₅Cl₂FN₆O₂: 506.1; Найдено: 505.0 [M-1]⁻.</p>
Пример 99	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7.91 (dd, J=6.7, 2.6 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (ddd, J=9.0, 4.1, 2.5 Гц, 1H), 7.26 (t, J=8.9 Гц, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.22 (dt, J=19.7, 7.1 Гц, 8H) ppm. МС, расщ. для C₂₄H₂₄ClF₄N₅O₂: 525.2; Найдено: 526.2 [M+1]⁺.</p>

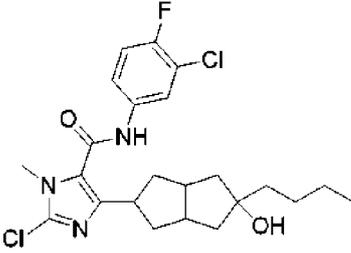
<p>Пример 100</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(N, N-диметилсульфоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (t, J=8.9 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.06-3.93 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 2.69-2.64 (m, 6H), 2.24 (s, 2H), 2.16-2.05 (m, 3H), 1.89 (t, J=13.9 Гц, 4H). МС, рассч. для C₂₅H₃₀ClFN₆O₄S: 564.2; Найдено: 563.2 [M-1]⁻.</p>
<p>Пример 101</p>	 <p>4-(5-((3-хлор-1H-пиразол-1-ил)метил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7.89 (dd, J=6.6, 2.7 Гц, 1H), 7.66 (d, J=3.1 Гц, 1H), 7.62 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.53 (ddd, J=9.1, 4.2, 2.6 Гц, 1H), 7.25 (td, J=9.0, 3.2 Гц, 1H), 6.27-6.13 (m, 1H), 4.01 (d, J=58.4 Гц, 2H), 3.77 (d, J=2.7 Гц, 3H), 3.37 (dt, J=12.2, 6.1 Гц, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.77 (q, J=11.5, 11.0 Гц, 2H), 1.54 (dd, J=13.2, 5.8 Гц, 2H) ppm. МС, рассч. для C₂₃H₂₄Cl₂FN₅O₂: 491.1; Найдено: 492.0 [M+1]⁺.</p>
<p>Пример 102</p>	 <p>4-(5-(3-амино-4-хлор-1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 7.78 (dd, J=6.7, 2.4 Гц, 1H), 7.46 (s,</p>

	<p>1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.17 (t, J=8.7 Гц, 1H), 5.17-5.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (d, J=7.4 Гц, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.60 (t, J=10.7 Гц, 2H), 2.31 (d, J=15.4 Гц, 4H), 2.20 (d, J=13.8 Гц, 2H), 1.39 (d, J=6.5 Гц, 6H) ppm. МС, рассч. для C₂₅H₂₉Cl₂FN₆O₂: 534.2; Найдено: 533.2 [M-1]⁺.</p>
<p>Пример 103</p>	<p style="text-align: center;">  </p> <p>4-(5-(3-амино-4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (dd, J=9.9, 7.8 Гц, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.52 (d, J=33.6 Гц, 1H), 3.39-3.26 (m, 2H), 2.73 (d, J=7.3 Гц, 2H), 2.58-2.42 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 4H). МС, рассч. для C₂₃H₂₆ClFN₆O₂: 472.2; Найдено: 471.2 [M-1]⁺.</p>
<p>Пример 104</p>	<p style="text-align: center;">  </p> <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(2-цианопропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7.93-7.83 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (t, J=8.9 Гц, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.27 (d, J=6.9 Гц, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.99 (dd, J=13.1, 5.2 Гц, 2H), 1.90 (d, J=9.2 Гц, 2H), 1.68 (s, 6H) ppm. МС, рассч. для C₂₇H₃₀ClFN₆O₂: 524.2; Найдено: 523.0 [M-1]⁺.</p>

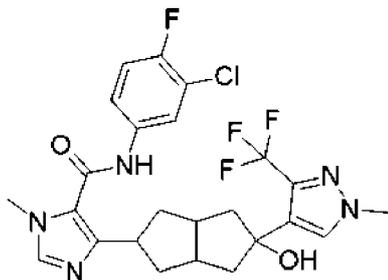
Пример 105	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7.89 (dd, J=6.6, 2.6 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.25 (t, J=9.0 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.41 (dd, J=13.3, 6.7 Гц, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.49 (s, 6H) ppm. МС, рассч. для C₂₇H₃₀ClF₄N₅O₂: 567.2; Найдено: 566.0 [M-1].</p>
Пример 106	 <p>4-(5-(3-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7.89 (dd, J=6.7, 2.6 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (ddd, J=8.9, 4.1, 2.6 Гц, 1H), 7.25 (td, J=9.0, 1.2 Гц, 1H), 6.14 (d, J=1.1 Гц, 1H), 3.97 (d, J=1.1 Гц, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (dd, J=12.2, 6.0 Гц, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.42 (dd, J=12.9, 7.6 Гц, 2H), 2.27 (dt, J=12.6, 6.5 Гц, 2H), 2.02-1.81 (m, 4H), 1.51 (d, J=1.2 Гц, 6H) ppm. МС, рассч. для C₂₇H₃₂ClFN₆O₃: 542.2; Найдено: 541.0 [M-1].</p>
Пример 107	 <p>N-(3-циано-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(2,2,2-трифтор-</p>

	<p>1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 8.12 (dd, J=5.7, 2.7 Гц, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Гц, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.93 (d, J=7.1 Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.63 (d, J=33.3 Гц, 2H), 2.42 (dt, J=15.5, 8.0 Гц, 2H), 2.33-2.18 (m, 2H), 2.08-1.79 (m, 4H) ppm. МС, рассч. для C₂₆H₂₆F₄N₆O₃: 506.2; Найдено: 545.2 [M-1].</p>
Пример 108	 <p>N-(3-циано-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, метанол-d₄): δ 8.09 (dd, J=5.6, 2.7 Гц, 1H), 7.88 (ddd, J=9.1, 4.7, 2.7 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (t, J=9.0 Гц, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (dt, J=12.2, 6.1 Гц, 1H), 2.56 (t, J=23.3 Гц, 2H), 2.40 (dd, J=13.3, 7.4 Гц, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H), 1.95 (dd, J=13.0, 5.7 Гц, 2H), 1.88 (q, J=11.8 Гц, 2H), 1.49 (s, 6H) ppm. МС, рассч. для C₂₇H₃₁FN₆O₃: 506.2; Найдено: 505.0 [M-1].</p>
Пример 109	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(1-гидроксиэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.89 (dd, J=6.9, 2.7 Гц, 1H), 7.53 (d, J=4.0 Гц, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (t, J=9.1 Гц, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.74 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.33 (d, J=12.3 Гц, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.33 (d, J=8.3 Гц, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.41 (d, J=6.6 Гц, 3H) ppm. МС, рассч. для C₂₅H₂₉ClFN₅O: 501.2; Найдено:</p>

	500.2 [M-1] ⁻ .
Пример 110	 <p>2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 7.88 (dd, J=6.6, 2.6 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.26 (t, J=8.9 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.32 (dd, J=13.4, 7.5 Гц, 2H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.06-1.78 (m, 4H) ppm. МС, расщ. для C₂₄H₂₃Cl₂F₄N₅O₂: 559.1; Найдено: 558.0 [M+1]⁺.</p>
Пример 111	 <p>2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 7.90 (dd, J=6.7, 2.7 Гц, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.25 (t, J=8.9 Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.28 (d, J=7.0 Гц, 1H), 2.64 (d, J=26.9 Гц, 2H), 2.40 (dd, J=14.0, 6.8 Гц, 2H), 2.33-2.18 (m, 2H), 2.02 (dd, J=13.4, 4.8 Гц, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H) ppm. МС, расщ. для C₂₄H₂₃Cl₂F₄N₅O₂: 559.1; Найдено: 558.0 [M-1]⁻.</p>
Пример 112	

	<p>4-(5-(3-(1-аминоэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 7.88 (dd, J=6.7, 2.6 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.26 (t, J=9.0 Гц, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.64 (d, J=28.2 Гц, 2H), 2.23 (dd, J=11.8, 6.0 Гц, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.53 (dd, J=13.1, 5.5 Гц, 2H), 1.41 (d, J=6.7 Гц, 3H) ppm. МС, рассч. для C₂₅H₃₀ClFN₆O₂: 500.2; Найдено: 499.2 [M-1]⁻.</p>
Пример 113	<div style="text-align: center;">  </div> <p>4-(5-бутил-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 7.82-7.72 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 7.21-7.08 (m, 1H), 3.78 (d, J=1.0 Гц, 3H), 3.19 (tt, J=12.1, 6.2 Гц, 1H), 2.76-2.50 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.90 (dd, J=13.3, 7.7 Гц, 2H), 1.65 (dd, J=13.3, 3.8 Гц, 3H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.43-1.18 (m, 4H), 1.12-0.68 (m, 3H) ppm; МС, рассч. для C₂₃H₂₈Cl₂FN₃O₂: 467.2; Найдено: 468.2 [M+1]⁺.</p>

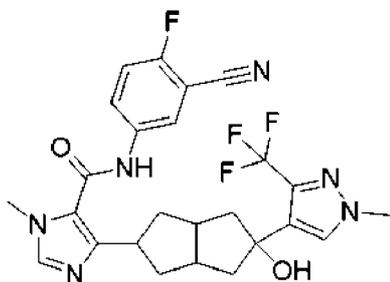
Пример 114



N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид: К раствору 4-бром-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразола (5,8 г, 25,0 ммоль) в сухом Et₂O (65 мл) добавляли t-BuLi (1,3 М, 19,5 мл, 25,0 ммоль) по каплям и смесь перемешивали в течение 5 минут при температуре -78°C в атмосфере N₂. Затем по каплям добавляли раствор N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-

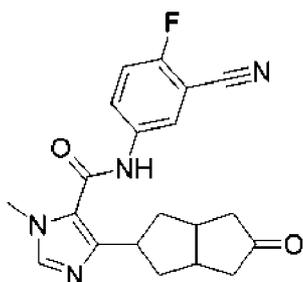
карбоксамид (940,0 мг, 2,5 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при -78°C . Смесь охлаждали раствором NH_4Cl (3 мл) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной хроматографии с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (600,0 мг, 46%), белого твердого вещества в виде одного диастереомера. МС, расч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_2$: 525.2; Найдено: 525.9 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10.23 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8, 2.0$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.41 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.41-2.03 (m, 4H), 1.93-1.77 (m, 4H) ppm.

Пример 115



N-(3-циано-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. К раствору N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (740.0 мг, 1,4 ммоль) в диоксане/ H_2O (45 мл, объем/объем=2:1) добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1,7 г, 14,0 ммоль), *t*-BuXPhos (300,0 мг, 0,7 ммоль) и предкатализатор 3-го поколения *t*-BuXPhos (560,0 мг, 0,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite, промывали метанолом, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной хроматографии и обращенно-фазовой хроматографии с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (270,0 мг, 37,3%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: 7% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ (R_f : 0.3); МС, расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$: 516.2; Найдено: 517.0 $[\text{M}+1]^+$, 499.0 $[\text{M} - 18+1]^+$; ^1H NMR (400 МГц, CD_3OD): δ 8.09 (dd, $J=5.6, 2.8$ Гц, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 4H) ppm.

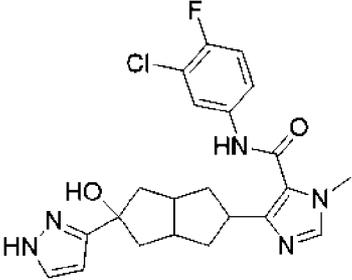
Промежуточный продукт 31

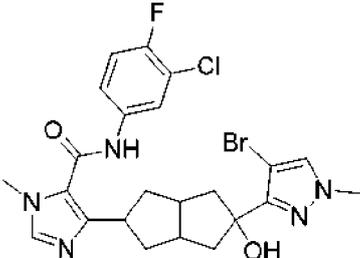
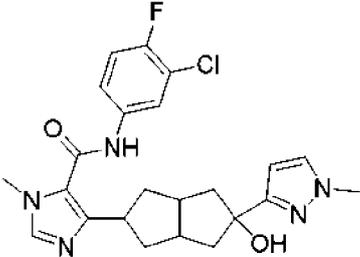
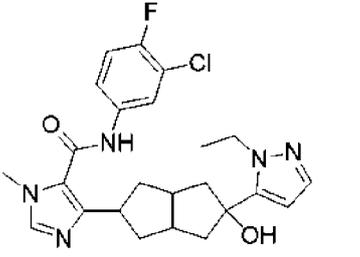


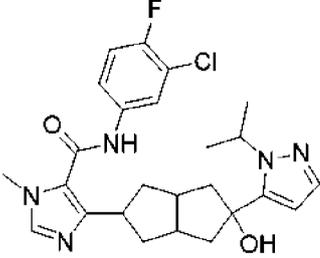
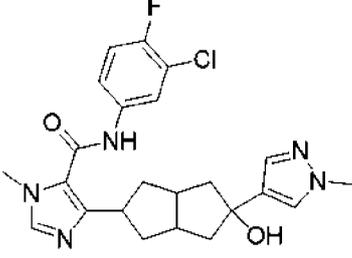
N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид. tBuXPhos-Pd-G3 (6,3 г, 8 ммоль) и t-BuXPhos (3,4 г, 8 ммоль) добавляли к раствору Zn(CN)₂ (9,4 г, 80 ммоль) и N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид (6 г, 16 ммоль) в диоксане (250 мл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при температуре 85°C в течение ночи. Затем ее охлаждали, фильтровали, промывали ЭА и концентрировали органический слой в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием 1-5% MeOH/ДХМ (объем/объем) с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-(5-оксооктагидропентален-2-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид (4 г, 68%) в виде желтого твердого вещества. ТСХ: 5% EtOH/ДХМ (Rf: 0,5); МС, расч. для C₂₀H₁₉FN₄O₂: 366,1; Найдено: 367,1 [M+1]⁺.

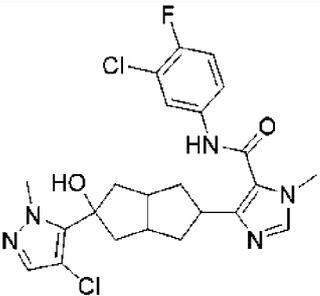
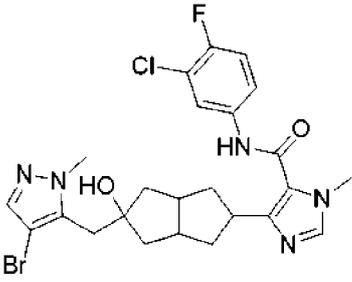
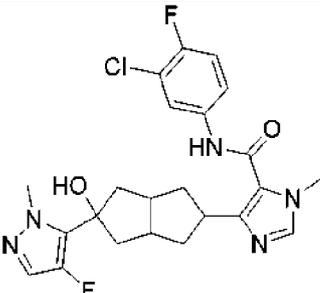
Синтез примеров 116-222. Примеры 116-222 в таблице 7 были синтезированы в соответствии с методиками, приведенными выше, с использованием соответствующих исходных материалов.

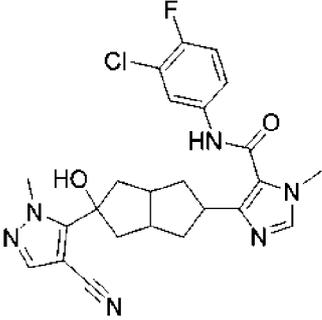
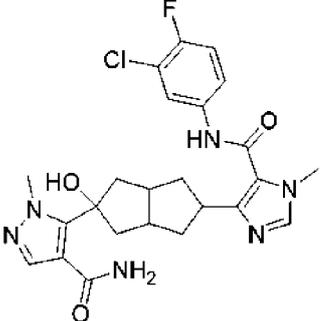
Таблица 7. Примеры 116-222

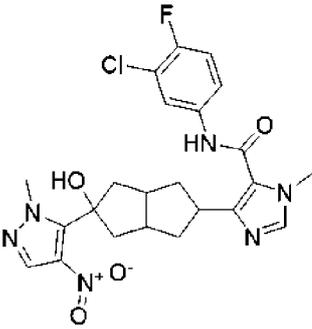
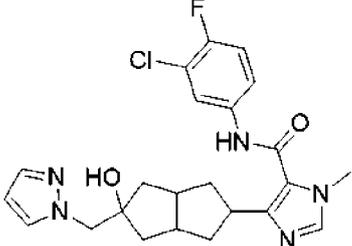
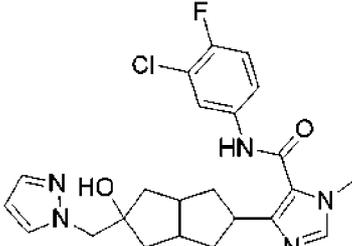
Пример 116	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1H-пиразол-3-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 8.74 (s, 1H), 7.94 (dd, J=6.4, 2.4 Гц, 1H), 7.53-7.53 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (t, J=8.8 Гц, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.74-2.73 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 4H), 1.97-1.91 (m, 4H) ppm; МС, расч. для C₂₂H₂₃ClFN₅O₂: 443.2; Найдено: 444.3 [M+1]⁺.</p>
------------	---

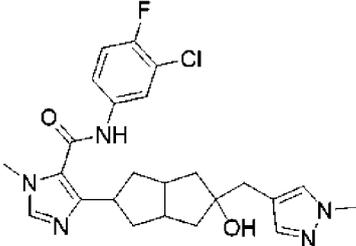
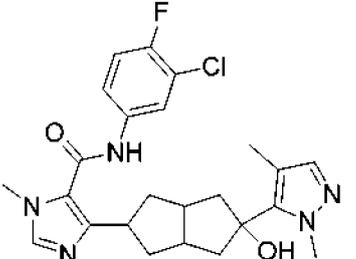
Пример 117	 <p>4-(5-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.88 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.23 (t, J=9.2 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.58-2.47 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 4H) ppm. МС, рассч. для C₂₃H₂₄BrClFN₅O₂: 535.1; Найдено: 536.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 118	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.88 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.44 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.24 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.26 (d, J=2.4 Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 4H) ppm. МС, рассч. для C₂₃H₂₅ClFN₅O₂: 457.2. Найдено: 458,3 [M+1]⁺.</p>
Пример 119	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.79 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.45-7.36 (m,</p>

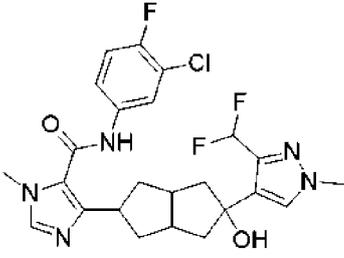
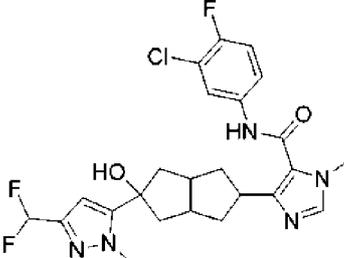
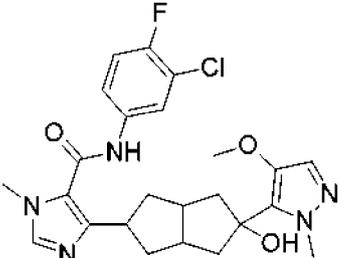
	<p>1H), 7.18 (t, J=9.2 Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.54-3.46 (m, 1H), 2.99 (d, J=11.2 Гц, 2H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 3H), 2.24-2.08 (m, 4H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.36-1.21 (m, 3H) ppm. МС, расщ. для C₂₄H₂₇ClFN₅O₂: 471.2; Найдено: 472.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 120	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.23 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.26 (d, J=1.2 Гц, 1H), 6.00 (d, J=1.6 Гц, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.47-2.46 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 4H), 1.36-1.34 (m, 6H) ppm; МС, расщ. для C₂₅H₂₉ClFN₅O₂: 485.2. Найдено: 486,3 [M+1]⁺.</p>
Пример 121	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.72 (dd, J=12.6, 4.2 Гц, 2H) ppm. МС, расщ. для C₂₃H₂₅ClFN₅O₂: 457.2; Найдено: 458.3 [M+1]⁺.</p>

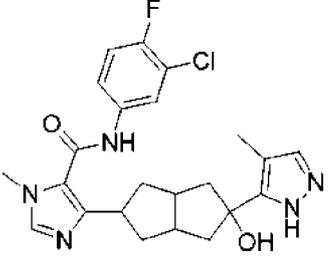
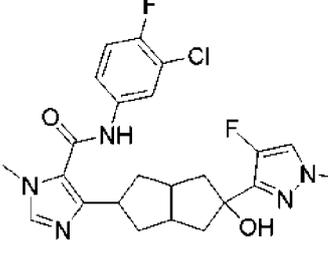
<p>Пример 122</p>	 <p>4-(5-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.24 (s, 1H), 7.97 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.14-1.94 (m, 6H) ppm. МС, рассч. для C₂₃H₂₄Cl₂FN₅O₂: 491.1; Найдено: 492.2 [M+1]⁺.</p>
<p>Пример 123</p>	 <p>4-(5-((4-бром-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.24 (s, 1H), 7.97 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (t, J=9.0 Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.48 (dd, J=12.8, 4.8 Гц, 2H) ppm. МС, рассч. для C₂₄H₂₆BrClFN₅O₂: 549.1. Найдено: 550.2 [M+1]⁺.</p>
<p>Пример 124</p>	

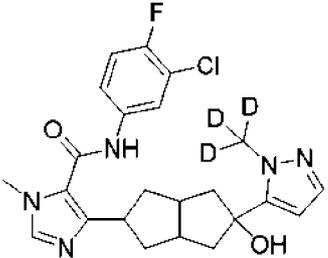
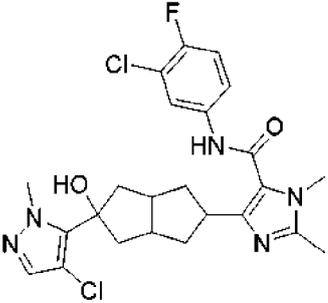
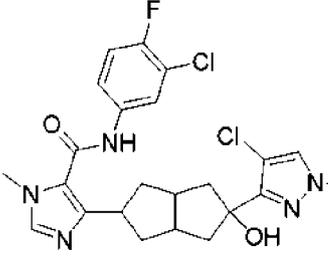
	<p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12.23 (s, 1H), 7.97 (dd, J=6.4, 2.4 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 4H) ppm. МС, рассч. для C₂₃H₂₄ClF₂N₅O₂: 475.2. Найдено: 476,2 [M+1]⁺.</p>
Пример 125	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.24 (s, 1H), 7.97 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 2H) ppm. МС, рассч. для C₂₄H₂₄ClFN₆O₂: 482.2. Найдено: 483,2 [M+1]⁺.</p>
Пример 126	 <p>5-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.24 (s, 1H), 7.97 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.65-2.55 (m,</p>

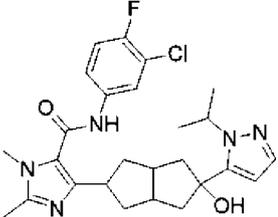
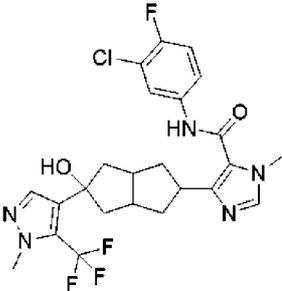
	2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 6H) ppm. МС, рассч. для $C_{24}H_{26}ClFN_6O_3$: 500.2; Найдено: 501.2 $[M+1]^+$.
Пример 127	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-4-нитро-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (dd, $J=6.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 4H), 2.00 (s, 1H), 1.96 (s, 1H) ppm. МС, рассч. для $C_{23}H_{24}ClFN_6O_4$: 502.2; Найдено: 503.3 $[M+1]^+$.</p>
Пример 128	 <p>Изомер I</p> <p>4-(5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>1H ЯМР (MeOH-d_4, 400 МГц): δ 7.87 (dd, $J=6.8, 2.8$ Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.45 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.23 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.28 (t, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 4H) ppm; МС, рассч. для $C_{23}H_{25}ClFN_5O_2$: 457.2. Найдено; 458,2 $[M+1]^+$.</p>
Пример 129	 <p>Изомер II</p> <p>4-(5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-</p>

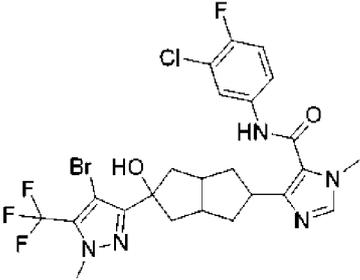
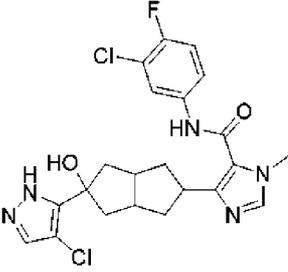
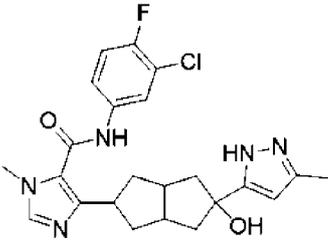
	<p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.87 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.24 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.29 (t, J=2.4 Гц, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H) ppm. МС, рассч. для C₂₃H₂₅ClFN₅O₂: 457.2. Найдено: 458,3 [M+1]⁺.</p>
Пример 130	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.87-7.85 (dd, J=2.4 Гц, J=7.2 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 2H) ppm. МС, рассч. для C₂₄H₂₇ClFN₅O₂: 471.2. Найдено: 472.3 [M+1]⁺.</p>
Пример 131	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): 7.87-7.90 (dd, J=2.4 Гц, 7.2 Гц, 1H), 7.63(s, 1H), 7.49-7.53(m, 1H), 7.24 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (d, J=4.8 Гц, 3H), 3.27-3.31 (m, 1H), 2.67-2.69 (m, 2H), 2.04-2.39 (m, 11H) ppm. МС, рассч. для C₂₄H₂₇ClFN₅O₂: 471.2; Найдено: 472.2 [M+1]⁺.</p>

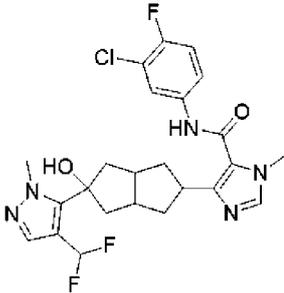
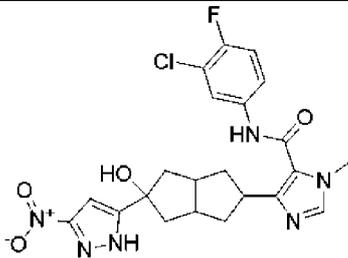
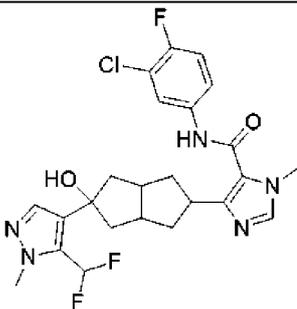
Пример 132	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.23 (s, 1H), 7.95 (dd, J=7.2, 2.8 Гц, 1H), 7.95-7.65 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.0 Гц, 1H), 7.11 (t, J=54.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 4H), 1.89-1.77 (m, 4H) ppm; МС, расч. для C₂₄H₂₅ClF₃N₅O₂: 507.2; Найдено: 508.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 133	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.23 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.86 (t, J=56.4 Гц, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 4H) ppm; МС, расч. для C₂₄H₂₅ClF₃N₅O₂: 507.2; Найдено: 508.3 [M+1]⁺.</p>
Пример 134	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(4-метокси-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p>

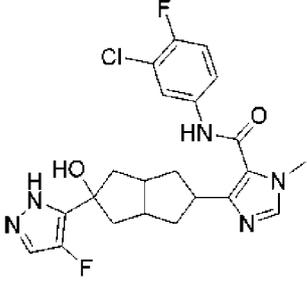
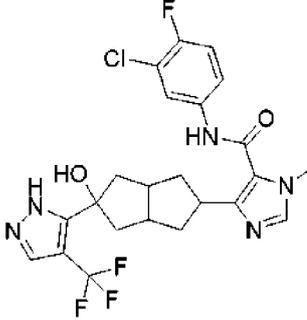
	<p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 5.50-5.40 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.08-1.81 (m, 6H) ppm. МС, расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_3$: 487.2. Найдено: 487,9 $[\text{M}+1]^+$.</p>
Пример 135	<div style="text-align: center;">  </div> <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(4-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц) δ 11.87 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 5H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 2H) ppm. МС, расщ. для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_2$: 457.2. Найдено: 458,2 $[\text{M}+1]^+$.</p>
Пример 136	<div style="text-align: center;">  </div> <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>^1H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.20 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.68 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 4H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H) ppm. МС, расщ. для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_2$: 475.2. Найдено; 475,9 $[\text{M}+1]^+$.</p>

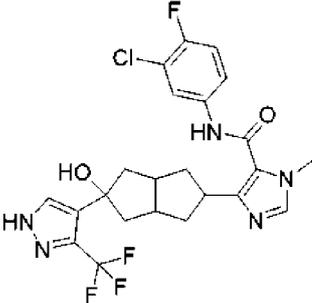
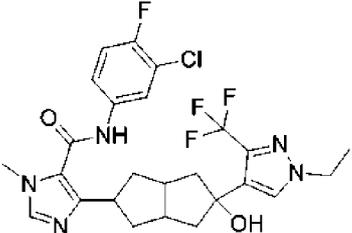
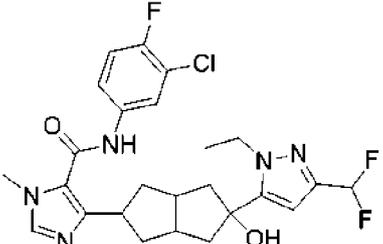
Пример 137	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-(метил-d3)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.95 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.21 (d, J=1.6 Гц, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 4H) ppm. МС, рассч. для C₂₃H₂₂D₃ClFN₅O₂: 460.2; Найдено: 460.9 [M+1]⁺.</p>
Пример 138	 <p>4-(5-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.14 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 6H) ppm. МС, рассч. для C₂₄H₂₆Cl₂FN₅O₂: 505.1; Найдено; 505.9 [M+1]⁺.</p>
Пример 139	 <p>4-(5-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p>

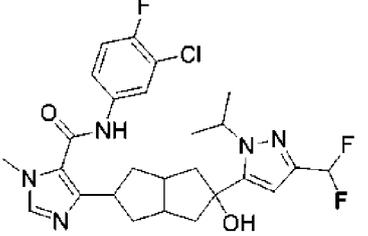
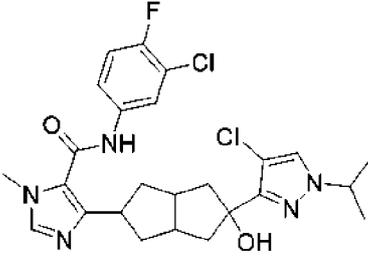
	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10.20 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 4H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 4H) ppm; МС, расщ. для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_2$: 491.1. Найдено: 492,2 $[\text{M}+1]^+$.
Пример 140	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10.13 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 6.00-5.99 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 4H), 1.36-1.31 (m, 6H) ppm. МС, расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_2$: 499.2; Найдено; 500 $[\text{M}+1]^+$.
Пример 141	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 4H), 1.92-1.78 (m, 4H) ppm; МС, расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_2$: 525.2; Найдено: 525.8 $[\text{M}+1]^+$.

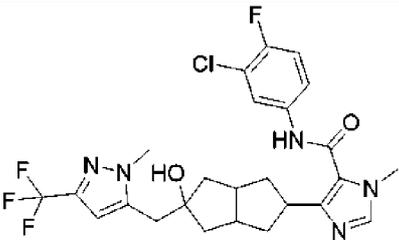
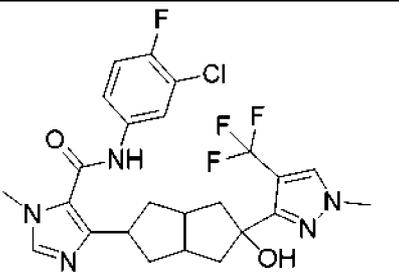
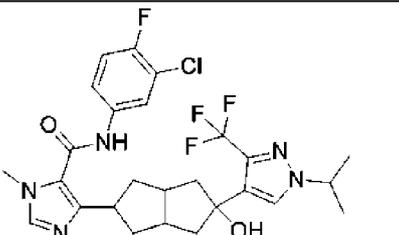
Пример 142	 <p>4-(5-(4-бром-1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.21 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.4, 2.0 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.40 (t, J=8.8 Гц, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 4H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 4H) ppm; МС, расщ. для C₂₄H₂₃BrClF₄N₅O₂: 603.1; Найдено: 604.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 143	 <p>4-(5-(4-хлор-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12.73 (d, J=36.8 Гц, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.0 Гц, 1H), 5.28-8.84 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 3H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.89-1.72 (m, 3H) ppm; МС, расщ. для C₂₂H₂₂Cl₂FN₅O₂: 477.1; Найдено: 478.1 [M+1]⁺.</p>
Пример 144	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.87-7.85 (dd, J=2.4 Гц, 7.2 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.23 (t, J=8.8 Гц, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.75 (s, 3H),</p>

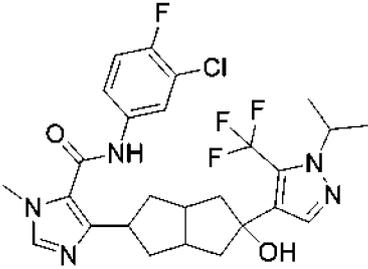
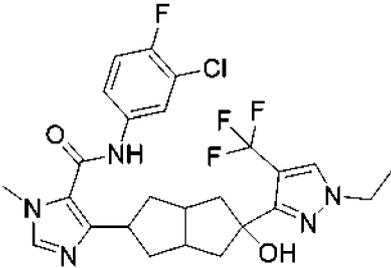
	<p>3.29-3.32 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 5H), 1.89-1.85 (m, 4H) ppm; МС, рассч. для $C_{23}H_{25}ClFN_5O_2$: 457.2. Найдено: 457,9 $[M+1]^+$.</p>
Пример 145	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.24 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (t, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.11 (t, $J=55.8$ Гц, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 8H) ppm; МС, рассч. для $C_{24}H_{25}ClF_3N_5O_2$: 507.2. Найдено; 507,9 $[M+1]^+$.</p>
Пример 146	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-нитро-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 13.77 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=6.8$ Гц, 2.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.55-2.54 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 4H), 1.96-1.85 (m, 4H) ppm; МС, рассч. для $C_{22}H_{22}ClFN_6O_4$: 488.1; Найдено: 489.2 $[M+1]^+$.</p>
Пример 147	

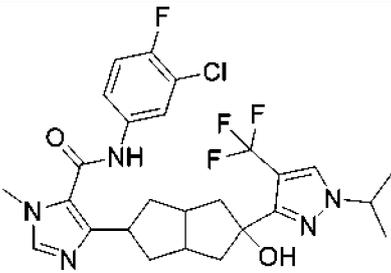
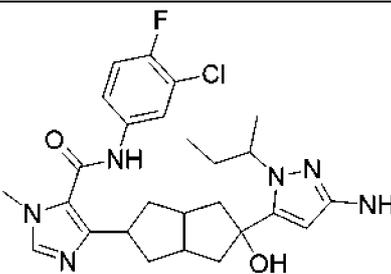
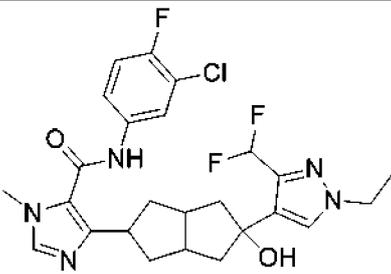
	<p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(5-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.47-7.33 (m, 3H), 5.24 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 4H), 1.92-1.79 (m, 4H) ppm; МС, расщ. для C₂₄H₂₅ClF₃N₅O₂: 507.2; Найдено: 507.8 [M+1]⁺.</p>
Пример 148	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12.52-12.31 (m, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 3.2 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 5.28-4.90 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.26-3.18 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 3H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H) ppm; МС, расщ. для C₂₂H₂₂ClF₂N₅O₂: 461.1; Найдено: 462.1 [M+1]⁺.</p>
Пример 149	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 13.04 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.0 Гц, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 4H), 2.00-1.76 (m, 4H) ppm; МС, расщ.</p>

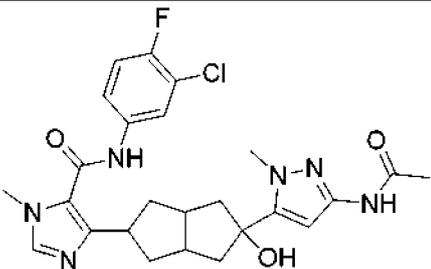
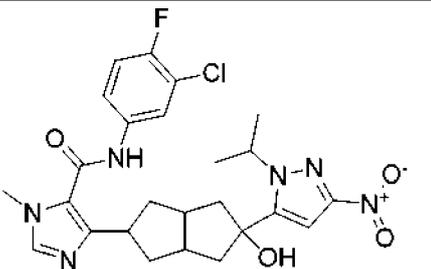
	<p>для $C_{23}H_{22}ClF_4N_5O_2$: 511.1; Найдено: 511.9 $[M+1]^+$.</p>
<p>Пример 150</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 13.25 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.41 (t, $J=9.0$ Гц, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 4H), 1.95-1.79 (m, 4H) ppm; МС, рассч. для $C_{23}H_{22}ClF_4N_5O_2$: 511.1; Найдено: 511.9 $[M+1]^+$.</p>
<p>Пример 151</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>1H ЯМР (MeOH-d_4, 400 МГц): δ 7.77 (dd, $J=6.8, 2.8$ Гц, 1H), 7.60 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.14 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.05 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.27-2.08 (m, 4H), 1.87-1.74 (m, 4H), 1.33 (t, $J=7.6$ Гц, 3H) ppm. МС, рассч. для $C_{25}H_{26}ClF_4N_5O_2$: 539.2; Найдено: 540.2 $[M+1]^+$.</p>
<p>Пример 152</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(дифторметил)-1-этил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-</p>

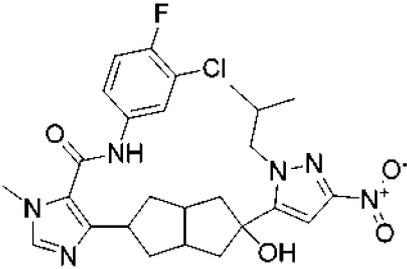
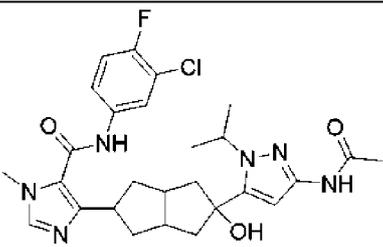
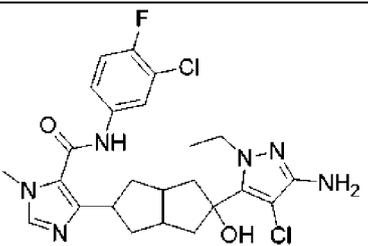
	<p>карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.25 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.88 (t, J=55.0 Гц, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 2.19-1.84 (m, 4H), 1.35 (t, J=7.2 Гц, 3H) ppm; МС, расч. для C₂₅H₂₇ClF₃N₅O₂: 521.2; Найдено: 522.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 153	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(дифторметил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.89 (t, J=54.8 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.24-3.23 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 4H), 1.36 (d, J=6.4 Hz, 6H) ppm; МС, расч. для C₂₆H₂₉ClF₃N₅O₂: 535.2; Найдено: 536.3 [M+1]⁺.</p>
Пример 154	 <p>4-(5-(4-хлор-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.19 (s, 1H), 7.95 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.39 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 4H), 2.08-2.05 (s, 2H), 1.85-1.74 (s, 4H), 1.35 (d, J=6.8 Гц, 6H) ppm; МС, расч. для C₂₅H₂₈Cl₂FN₅O₂: 519.2. Найдено: 521,4 [M+2]⁺.</p>

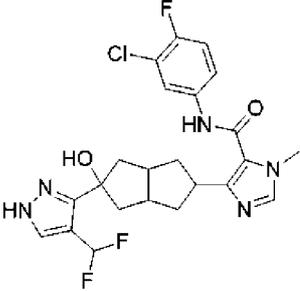
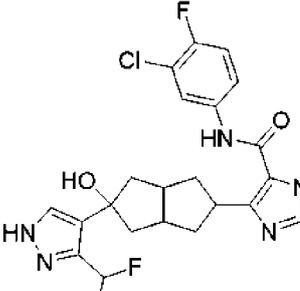
Пример 155	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.0 Гц, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.42 (dd, J=12.8, 4.8 Гц, 2H) ppm; МС, рассч. для C₂₅H₂₆ClF₄N₅O₂: 539.2; Найдено: 540.1 [M+1]⁺.</p>
Пример 156	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.80 (dd, J=13.0, 3.0 Гц, 2H) ppm; МС, рассч. для C₂₄H₂₄ClF₄N₅O₂: 525.2; Найдено: 526.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 157	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-изопропил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-</p>

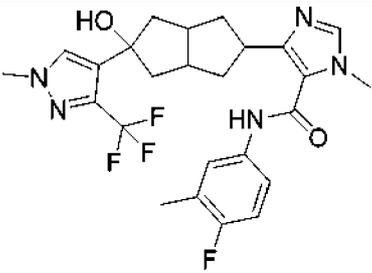
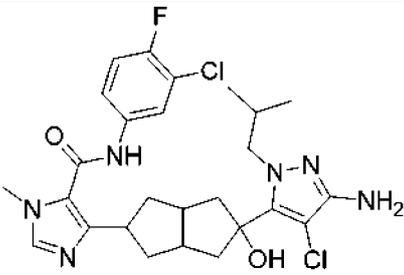
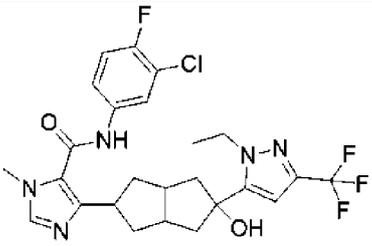
	<p>1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.77 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.60 (d, J=0.8 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.14 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.30-2.08 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H) ppm. МС, расщ. для C₂₆H₂₈ClF₄N₅O₂: 553.2; Найдено: 554.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 158	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-изопропил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.78 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.14 (t, J=8.8 Гц, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H) ppm. МС, расщ. для C₂₆H₂₈ClF₄N₅O₂: 553.2; Найдено: 554.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 159	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-этил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.07 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.80 (dd, J=12.6, 3.0 Гц, 2H), 1.34 (t, J=7.4 Гц, 3H) ppm. МС, расщ. для C₂₅H₂₆ClF₄N₅O₂: 539.2; Найдено: 540 [M+1]⁺.</p>

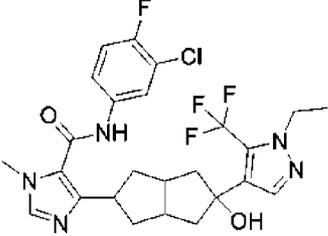
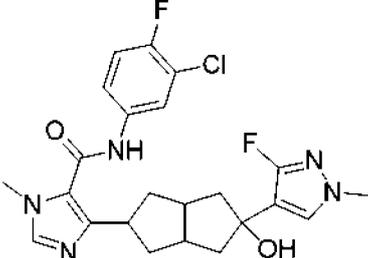
Пример 160	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.79 (dd, J=12.8, 2.8 Гц, 2H), 1.38 (d, J=6.4 Гц, 6H) ppm. МС, рассч. для C₂₆H₂₈ClF₄N₅O₂: 553,2; Найдено: 553,9 [M+1]⁺.</p>
Пример 161	 <p>4-(5-(3-амино-1-(втор-бутил)-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.21 (s, 1H), 7.96 (dd, J =6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.53 (d, J =8.0 Гц, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 4H), 1.89-1.79 (m, 5H), 1.23-1.21 (s, 1H), 1.22 (d, J =6.4 Гц, 3H), 0.73 (t, J=7.2 Гц, 3H) ppm. МС, рассч. для C₂₆H₃₂ClFN₆O₂: 514.2; Найдено: 515.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 162	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(дифторметил)-1-этил-1H-пиразол-4-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p>

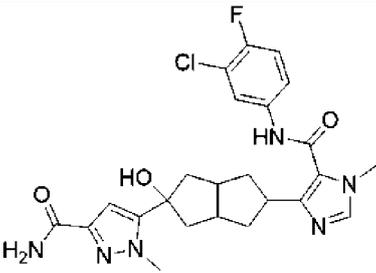
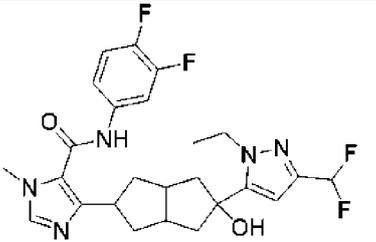
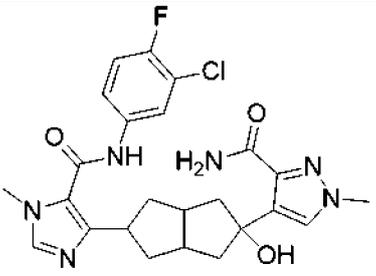
	<p>ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.23 (s, 1H), 7.96 (dd, J=7.2, 2.8 Гц, 1H), 7.66 (d, J=12.8 Гц, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.12 (t, J=52.4 Гц, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.34 (t, J=7.2 Гц, 3H) ppm; МС, рассч. для C₂₅H₂₇ClF₃N₅O₂: 521.2; Найдено: 522.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 163	 <p>4-(5-(3-ацетидамо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.28 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.97 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.0 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 4H), 1.30 (t, J=9.0 Гц, 3H) ppm; МС, рассч. для C₂₆H₃₀ClFN₆O₃: 528.2; Найдено: 529.3 [M+1]⁺.</p>
Пример 164	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-изопропил-3-нитро-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.23 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8 Гц, 2.8 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.27-5.20 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.42-1.40 (m, 6H)</p>

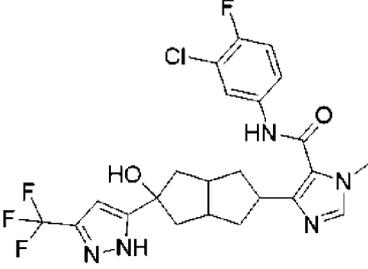
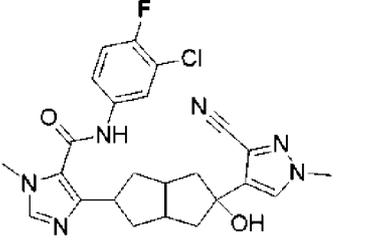
	ppm; МС, расч. для C ₂₅ H ₂₈ ClFN ₆ O ₄ : 530.2; Найдено: 531.2 [M+1] ⁺ .
Пример 165	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-изобутил-3-нитро-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.23(s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.0 Гц, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.19 (d, J=7.6 Гц, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.27-2.22(m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 4H), 0.90-0.85 (m, 6H) ppm. МС, расч. для C₂₆H₃₀ClFN₆O₄: 544.2; Найдено: 545.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 166	 <p>4-(5-(3-ацетамидо-1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.33 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.97 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.25(s, 1H), 5.31(s, 1H), 5.04-4.97 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 4H), 1.93-1.84 (m, 7H), 1.32 (d, J=6.4 Гц, 6H) ppm; МС, расч. для C₂₇H₃₂ClFN₆O₃: 542.2; Найдено: 543.3 [M+1]⁺.</p>
Пример 168	 <p>4-(5-(3-амино-4-хлор-1-этил-1H-пиразол-5-ил)-5-</p>

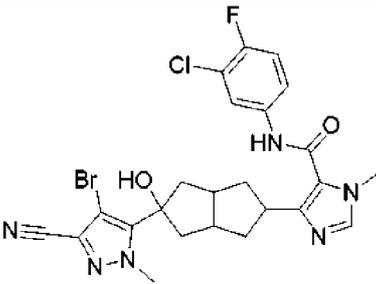
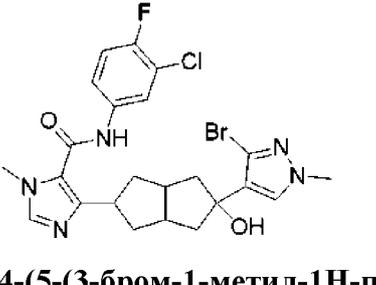
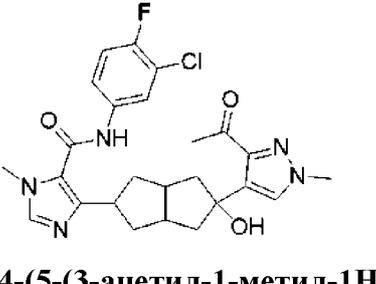
	<p>гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.23 (s, 1H), 7.96 (dd, J=7.2, 2.8 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.31(s, 1H), 4.59(s, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.67 (brs, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.08-1.90 (m, 6H), 1.26-1.23(m, 3H) ppm; МС, рассч. для C₂₄H₂₇Cl₂FN₆O₂: 520.2; Найдено: 521.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 169	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.78 (dd, J=6.4, 2.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.17-6.86 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 4H) ppm. МС, рассч. для C₂₃H₂₃ClF₃N₅O₂: 493.1; Найдено: 493.9 [M+1]⁺.</p>
Пример 170	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.78 (dd, J=6.4, 2.4 Гц, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.17-6.98 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 4H), 1.90-1.74 (m, 4H) ppm. МС, рассч. для C₂₃H₂₃ClF₃N₅O₂: 493.1; Найдено: 493.9 [M+1]⁺.</p>

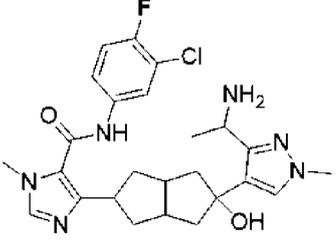
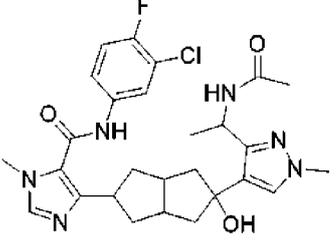
Пример 171	 <p>N-(4-фтор-3-метилфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.55-7.53 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 6.91 (t, J=9.2 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 7H), 1.84-1.77 (m, 4H) ppm. МС, расч. для C₂₅H₂₇F₄N₅O₂: 505.2; Найдено: 506.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 172	 <p>4-(5-(3-амино-4-хлор-1-изобутил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 10.21 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.29-3.18 (s, 1H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 4H), 0.83 (d, J=7.2 Гц, 6H) ppm; МС, расч. для C₂₆H₃₁Cl₂FN₆O₂: 548.2. Найдено; 549,2 [M+1]⁺.</p>
Пример 173	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p>

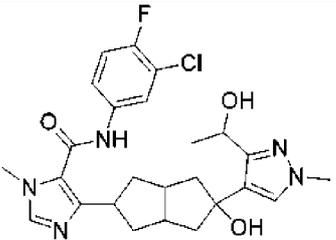
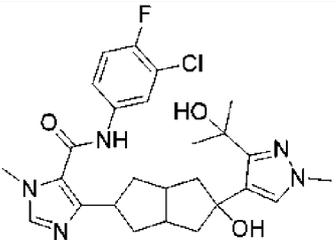
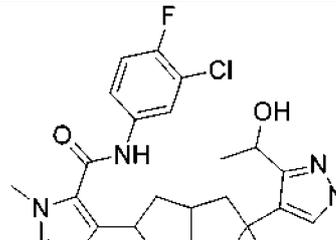
	<p>^1H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.79 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43-7.37(m, 1H), 7.14 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.34 (s, 1H) 4.32 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 4H), 1.34 (t, J=7.2 Гц, 3H). МС, рассч. для C₂₅H₂₆ClF₄N₅O₂: 539.2. Найдено; 540,2 [M+1]⁺.</p>
Пример 174	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(1-этил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>^1H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.78 (dd, J=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.8 Гц, 1H), 4.30 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 4H), 1.31 (t, J=7.2 Гц, 3H) ppm. МС, рассч. для C₂₅H₂₆ClF₄N₅O₂: 539.2. Найдено; 540,2 [M+1]⁺.</p>
Пример 175	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>^1H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.48 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 4H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H) ppm. МС, рассч. для C₂₃H₂₄ClF₂N₅O₂: 475.2; Найдено: 458.2 [M-H₂O+1]⁺.</p>

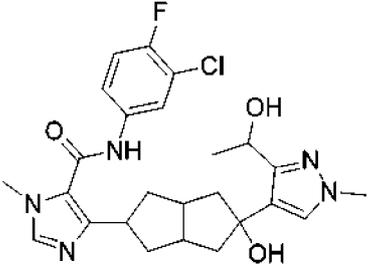
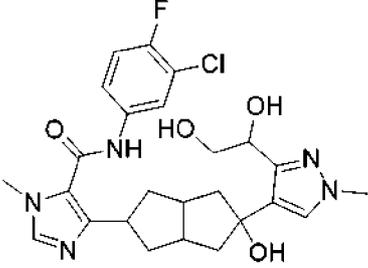
Пример 176	 <p>5-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.20 (s, 1H), 7.93 (dd, J=6.8 Гц, 2.4 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.37 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 4H) ppm. МС, рассч. для C₂₄H₂₆ClFN₆O₃: 500.2; Найдено: 501.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 177	 <p>4-(5-(3-(дифторметил)-1-этил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.78-7.71 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 2H), 6.63 (t, J=54.8 Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.38 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.04-1.83 (m, 4H), 1.42 (t, J=6.8 Гц, 3H) ppm. МС, рассч. для C₂₅H₂₇F₄N₅O₂: 505.2; Найдено: 506.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 178	 <p>4-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид.</p>

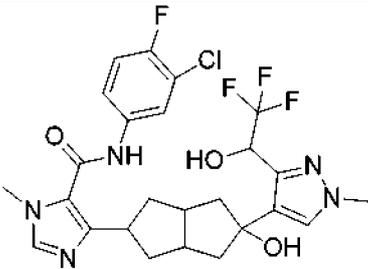
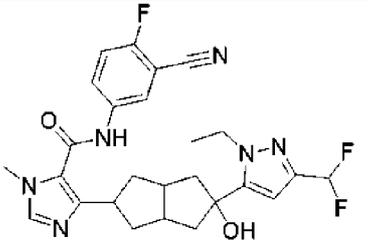
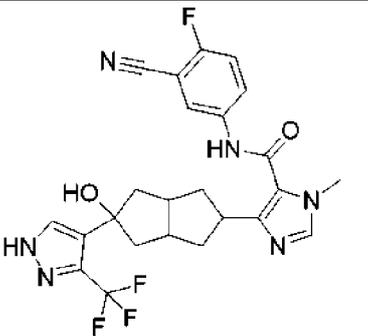
	<p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.21 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=6.8$ Гц, 2.8 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64-7.52 (m, 4H), 7.38(t, $J=9.0$ Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.07-1.99 (m, 4H), 1.84-1.70 (m, 4H) ppm. МС, рассч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClFN}_6\text{O}_3$: 500.2; Найдено: 501.2 $[\text{M}+1]^+$.</p>
Пример 179	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>^1H ЯМР (MeOH-d_4, 400 МГц): $\delta=7.79$ (dd, $J=6.8$, 2.8 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.14 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.57-2.56 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 4H), 1.93-1.75 (m, 4H) ppm. МС, рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_2$: 511.1; Найдено: 511.9 $[\text{M}+1]^+$.</p>
Пример 180	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.21 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=6.8$, 2.4 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.38 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 4H), 1.89-1.78 (m, 4H) ppm; МС, рассч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}_2$: 482.2; Найдено: 483.2 $[\text{M}+1]^+$.</p>

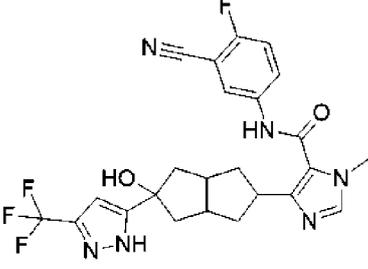
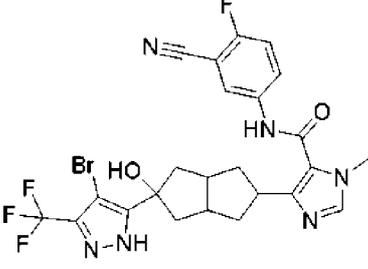
Пример 181	 <p>4-(5-(4-бром-3-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.94 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.39 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.29-3.17 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 6H) ppm. МС, расщ. для C₂₄H₂₃BrClFN₆O₂: 560.1; Найдено: 561.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 182	 <p>4-(5-(3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.20 (s, 1H), 7.93 (dd, J=6.8 Гц, 2.4 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.38 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.43-2.41 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H) ppm. МС, расщ. для C₂₃H₂₄BrClFN₅O₂: 535,1; Найдено: 518,9 [M-H₂O+1]⁺.</p>
Пример 183	 <p>4-(5-(3-ацетил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p>

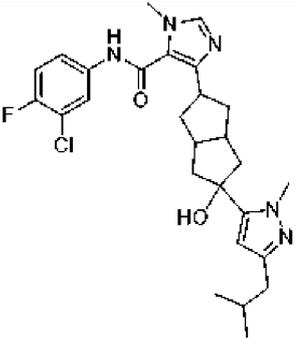
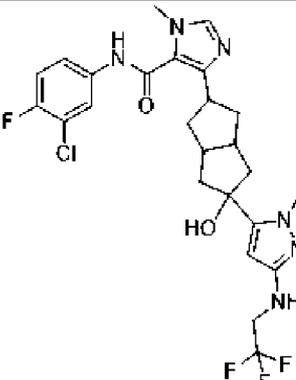
	<p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.22 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.38 (t, 9.2 Гц, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.29-3.17 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 4H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 2H) ppm; МС, рассч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_3$: 499.2; Найдено: 500 $[\text{M}+1]^+$.</p>
Пример 184	 <p>4-(5-(3-(1-аминоэтил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.21 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 4H), 1.83-1.70 (m, 4H), 1.34 (d, 6.4 Гц, 3H) ppm. МС, рассч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClFN}_6\text{O}_2$: 500.2; Найдено: 501.2 $[\text{M}+1]^+$.</p>
Пример 185	 <p>4-(5-(3-(1-ацетидаминоэтил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.23 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8$ Hz, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.41 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.33-3.19 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 4H), 1.88-1.74 (m, 7H), 1.31 (d, $J=6.8$ Гц, 3H) ppm. МС, рассч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClFN}_6\text{O}_3$: 542.2; Найдено: 525.2 $[\text{M}+1]^+$.</p>

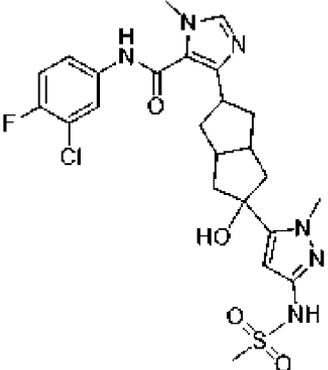
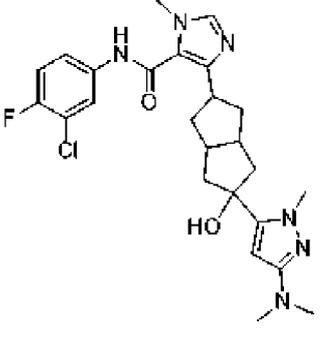
Пример 186	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(1-гидроксиэтил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.24 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (t, 9.2 Гц, 1H), 5.41 (d, 4.4 Гц, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 3H), 1.87-1.70 (m, 4H), 1.41 (d, 6.4 Гц, 3H) ppm. МС, рассч. для C₂₅H₂₉ClFN₅O₃: 501.2; Найдено: 502.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 187	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.24 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 4H), 1.89-1.82 (m, 4H), 1.45 (s, 6H) ppm. МС, рассч. для C₂₆H₃₁ClFN₅O₃: 515.2; Найдено: 516.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 188	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(1-гидроксиэтил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид Один диастереомер I</p>

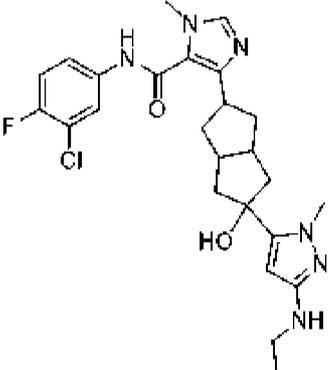
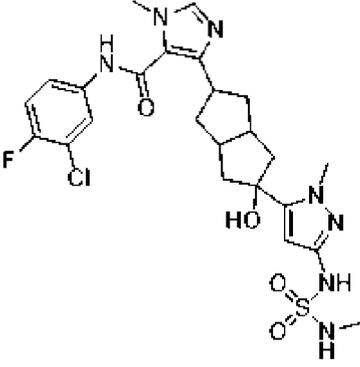
	<p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.24 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (t, 9.2 Гц, 1H), 5.41 (d, 4.4 Гц, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 3H), 1.87-1.70 (m, 4H), 1.41 (d, 6.4 Hz, 3H) ppm; МС, расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClFN}_5\text{O}_3$: 501.2; Найдено: 502.2 $[\text{M}+1]^+$.</p>
Пример 189	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(1-гидроксиэтил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид Один диастереомер II</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.24 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (t, 9.2 Гц, 1H), 5.41 (d, 4.4 Гц, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 3H), 1.87-1.70 (m, 4H), 1.41 (d, 6.4 Гц, 3H) ppm; МС, расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClFN}_5\text{O}_3$: 501.2; Найдено: 502.2 $[\text{M}+1]^+$.</p>
Пример 190	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(1,2-дигидроксиэтил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10.23 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.8$ Гц, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 5.33 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.56 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 4H) ppm. МС, расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClFN}_5\text{O}_4$: 517.2; Найдено: 500.2 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1]^+$.</p>

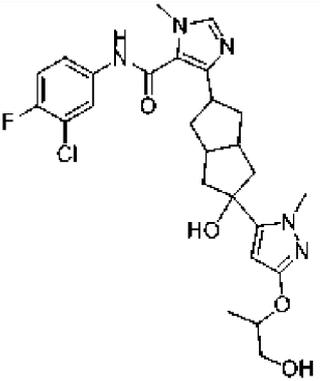
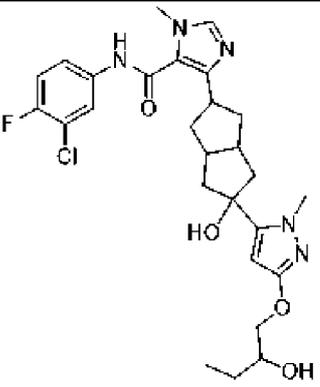
Пример 191	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10.25 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.8 Гц, 2.8 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.53 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 4H) ppm. МС, рассч. для C₂₅H₂₆ClF₄N₅O₃: 555.2; Найдено; 556.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 192	 <p>N-(3-циан-4-фторфенил)-4-(5-(3-(дифторметил)-1-этил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ 7.78-7.74 (m, 1H), 7.69 (dd, J=6.4, 2.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.73 (t, J=54.8 Гц, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.68 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm; МС, рассч. для C₂₆H₂₇F₃N₆O₂: 512.2; Найдено: 513.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 193	 <p>N-(3-циано-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(трифторметил)-1H-</p>

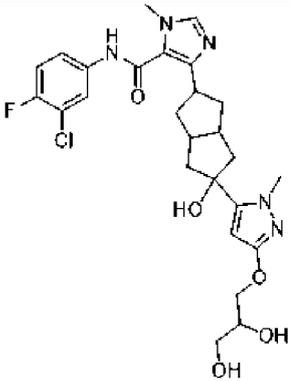
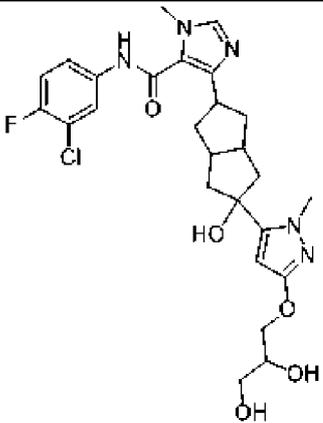
	<p>пиразол-4-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 13.25 (m, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.53 (t, J=9.0 Гц, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 4H), 1.93-1.75 (m, 4H) ppm; МС, рассч. для C₂₄H₂₂F₄N₆O₂: 502.2; Найдено: 503.2 [M+1]⁺.</p>
Пример 194	 <p>N-(3-циано-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 13.37 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.16 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 4H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H) ppm; МС, рассч. для C₂₄H₂₂F₄N₆O₂: 502.2. Найдено: 503,2 [M+1]⁺.</p>
Пример 195	 <p>4-(5-(4-бром-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 13.65 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 4H), 1.91 (d, J=5.6 Гц, 2H) ppm; МС, рассч. для C₂₄H₂₁BrF₄N₆O₂: 580.1; Найдено: 581.2 [M+1]⁺.</p>

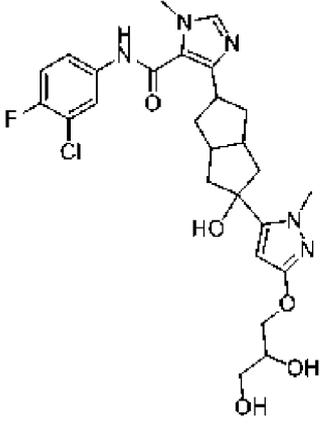
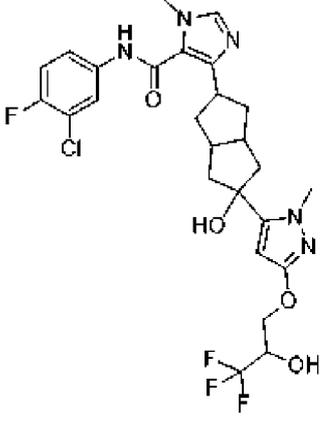
<p>Пример 196</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-изобутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 10.20 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, <i>J</i>=8.8 Гц, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.31-2.02 (m, 6H), 1.90-1.74 (m, 5H), 0.86 (d, <i>J</i>=6.8 Гц, 6H) ppm; ТСХ: 5% МеОН/ДХМ (<i>R</i>_f: 0.3); МС, рассч. для C₂₇H₃₃ClFN₅O₂: 513.2; Наблюдаемое значение: 514.2 [M+1]⁺.</p>
<p>Пример 197</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 10.24 (br.s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i>=6.8 Гц, 1H), 7.80-7.62 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.41 (t, <i>J</i>=9.2 Гц, 1H), 5.68 (t, <i>J</i>=6.8 Гц, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 4H) ppm; ТСХ: 10% МеОН/ДСМ (<i>R</i>_f: 0.4); МС, рассч. для C₂₅H₂₇ClF₄N₆O₂: 554.2; Наблюдаемое значение: 553.2 [M-1]⁻.</p>

<p>Пример 198</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.39-3.21 (m, 1H, объединено), 2.99 (s, 3H), 2.57-2.41 (2H, объединено), 2.22-2.04 (m, 4H), 1.92-1.80 (m, 4H) ppm;</p> <p>ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0.3); МС, расщ. для C₂₄H₂₈ClFN₆O₄S: 550.2; Наблюдаемое значение: 551.2 [M+1]⁺.</p>
<p>Пример 199</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.40 (t, J=8.8 Гц, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.65 (s, 6H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 4H) ppm. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,3). МС, расщ. для C₂₅H₃₀ClFN₆O₂: 500.2; Наблюдаемое значение: 499.2 [M-1]⁻.</p>

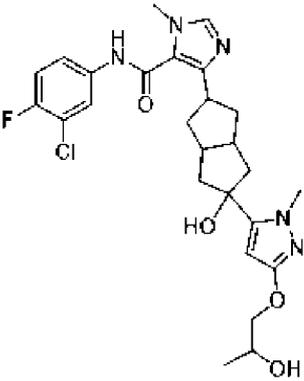
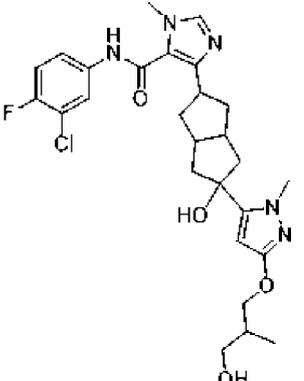
<p>Пример 200</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(этиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.96 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 4H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.06 (t, J=7.6 Гц, 3H) ppm. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,3). МС, рассч. для C₂₅H₃₀ClFN₆O₂: 500.2; Наблюдаемое значение: 499.2 [M-1]⁻.</p>
<p>Пример 201</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(N-метилсульфамоил)амино)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.22 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.96 (d, J=5.2 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.6 Гц, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 5H), 2.10-2.06 (m, 4H), 1.90-1.85 (m, 4H) ppm. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,2). МС, рассч. для C₂₄H₂₉ClFN₇O₄S: 565.2; Наблюдаемое значение: 566.6 [M+1]⁺.</p>

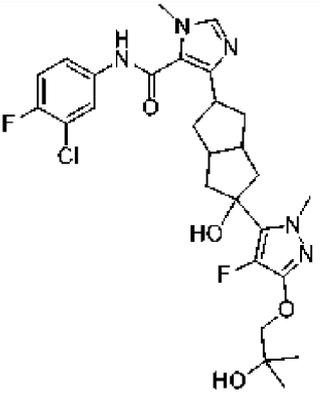
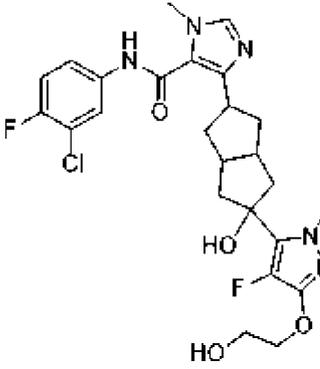
<p>Пример 202</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)окси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.20 (s, 1H), 7.96 (d, J=6.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=8.8 Гц, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.72 (t, J=6.0 Гц, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.40-3.15 (m, 2H, объединено), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.16 (d, J=6.4 Гц, 3H) ppm. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,4). МС, рассч. для C₂₆H₃₁ClFN₅O₄: 531.2; Наблюдаемое значение: 530.2 [M-1]⁺.</p>
<p>Пример 203</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(2-гидроксибутокс)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.20 (s, 1H), 7.95 (d, J=6.4 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.4 Гц, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.40-3.10 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 4H), 1.84-1.80 (m, 4H), 1.55-1.30 (m, 2H), 0.88 (t, J=6.8 Гц, 3H) ppm. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,3). МС, рассч. для C₂₇H₃₃ClFN₅O₄: 545.2; Наблюдаемое значение: 544.2 [M-1]⁺.</p>

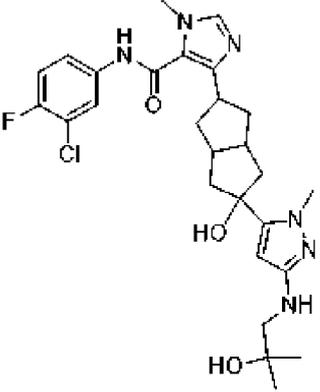
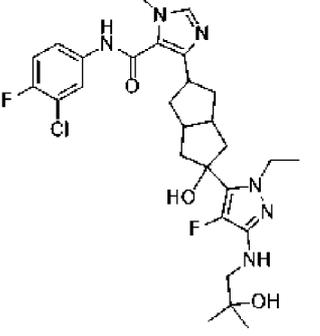
<p>Пример 204</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.6 Гц, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.83 (d, J=5.2 Гц, 1H), 4.58 (t, J=4.8 Гц, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.40-3.20 (m, 4H, объединено), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 4H) ppm. ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,3). МС, рассч. для C₂₆H₃₁ClFN₅O₅: 547.2; Наблюдаемое значение: 546.3 [M-1]⁺.</p>
<p>Пример 205</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. Изомер I</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.20 (s, 1H), 7.95 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, J=8.8 Гц, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.81 (d, J=2.8 Гц, 1H), 4.57 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.40-3.96 (m, 1H), 3.89-3.3.84 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 7H), 3.39-3.22 (m, 3H, объединено), 2.50-2.48 (m, 2H, объединено), 2.21-2.08 (m, 4H), 1.89-1.80 (m, 4H) ppm; ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0.3); МС, рассч. для C₂₆H₃₁ClFN₅O₅: 547.2;</p>

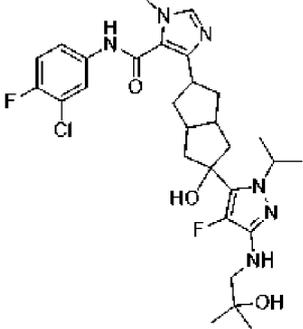
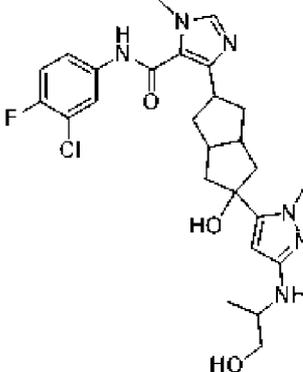
	Наблюдаемое значение: 546.2 [M-1].
Пример 206	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид. Изомер II</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 7.95 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.4 Гц, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.82 (d, J=2.4 Гц, 1H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.89-3.3.84 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 7H, объединено), 3.38-3.22 (m, 3H, объединено), 2.50-2.48 (m, 2H, объединено), 2.21-2.07 (m, 4H), 1.89-1.80 (m, 4H) ppm; ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0.3). МС, рассч. для C₂₆H₃₁ClFN₅O₅: 547.2; Наблюдаемое значение: 546.2 [M-1].</p>
Пример 207	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(1-метил-3-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.22 (s, 1H), 7.95 (d, J=6.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.55 (d, J=6.4 Гц, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H),</p>

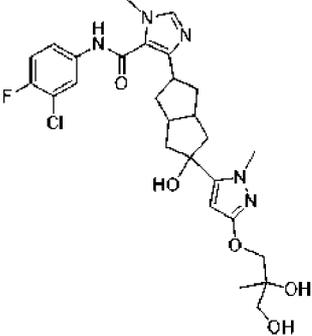
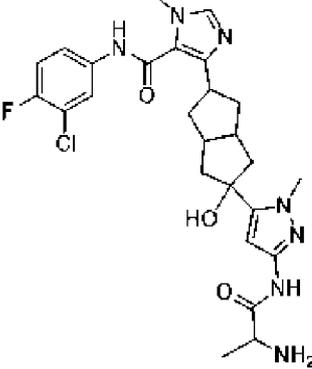
	<p>2.20-2.06 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 4H) ppm. ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,2). МС, рассч. для C₂₆H₂₈ClF₄N₅O₄: 585.2; Наблюдаемое значение: 584.3 [M-1]⁻.</p>
<p>Пример 208</p>	<div data-bbox="419 324 726 705" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(2-гидроксипропокси)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 7.95 (d, J=6.8 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 4H), 1.88-1.80 (m, 4H), 1.07 (d, J=5.2 Hz, 3H) ppm. ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,4). МС, рассч. для C₂₆H₃₁ClF₄N₅O₄: 531.2; Наблюдаемое значение: 514.5 [M-H₂O+1]⁺.</p>
<p>Пример 209</p>	<div data-bbox="419 1279 726 1659" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(2-гидроксипропокси)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамид, один диастереомер I</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.64 (s, 1H), 7.95 (dd, J=6.4, 2.4 Гц, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.44 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.30 (br.s, 1H), 3.89-3.27 (m, 11H), 2.50-2.48 (m, 2H, объединено), 2.21-2.14 (m, 4H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.06 (d, J= 6.0 Гц, 3H) ppm (1H не наблюдалось); ТСХ: 5%</p>

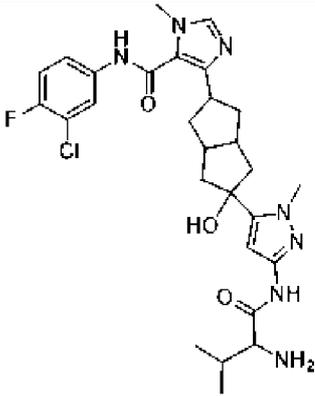
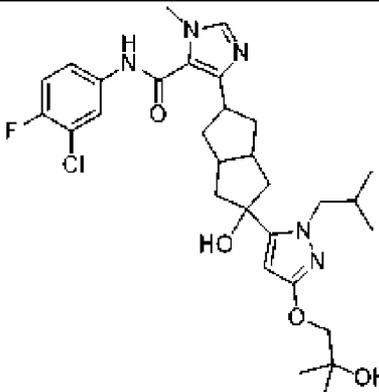
	<p>MeOH/ДХМ (Rf: 0.3). МС, расщ. для $C_{26}H_{31}ClFN_5O_4$: 531.2; Наблюдаемое значение: 530.3 [M-1]⁺.</p>
Пример 210	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(2-гидроксипропокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид Один диастереомер II</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.67 (s, 1H), 7.95 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.44 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.30 (br.s, 1H), 3.89-3.27 (m, 11H), 2.50-2.48 (m, 2H, объединено), 2.21-2.14 (m, 4H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.06 (d, J= 6.0 Hz, 3H) ppm (1H не наблюдалось); ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0.3); ЖХМС, рассчитанное для $C_{26}H_{31}ClFN_5O_4$: 531.2; Наблюдаемое значение: 530.2 [M-1]⁺.</p>
Пример 211	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(3-гидрокси-2-метилпропокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.22 (s, 1H), 7.94 (d, J=5.6 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.6 Гц, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.94-1.80 (m, 5H), 0.89 (d, J=6.8 Гц, 3H) ppm. ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,2). МС, расщ. для $C_{27}H_{33}ClFN_5O_4$: 545.2; Наблюдаемое значение: 546.1 [M+1]⁺.</p>

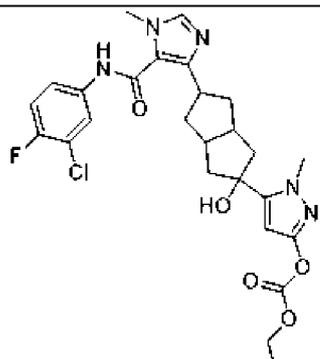
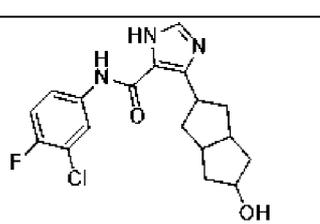
<p>Пример 212</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.22 (s, 1H), 7.96 (d, J=5.2 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.6 Гц, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H, объединено), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 4H), 1.14 (s, 6H) ppm. ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,5). МС, рассч. для C₂₇H₃₂ClF₂N₅O₄: 563,2; Наблюдаемое значение: 546,1 [M-18+1]⁺.</p>
<p>Пример 213</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-3-(2-гидроксиэтокс)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 7.96 (d, J=5.2 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.81 (t, J=5.2 Гц, 1H), 4.08 (t, J=5.2 Гц, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 5H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H, объединено), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 4H) ppm. ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,3). МС, рассч. для C₂₅H₂₈ClF₂N₅O₄: 535,2; Наблюдаемое значение: 518,2 [M-H₂O+1]⁺.</p>

<p>Пример 214</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.20 (s, 1H), 7.94 (d, J=4.8 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=8.8 Гц, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.67-3.63 (m, 6H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.88 (d, J=5.2 Гц, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.08 (s, 6H) ppm. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,2). МС, рассч. для C₂₇H₃₄ClFN₆O₃: 544.2; Наблюдаемое значение: 545.3 [M+1]⁺.</p>
<p>Пример 215</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(1-этил-4-фтор-3-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.20 (s, 1H), 7.96 (d, J=6.8 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=9.6 Гц, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.57 (t, J=5.6 Гц, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.02 (q, J=6.8 Гц, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.15-3.19 (m, 1H), 2.97 (d, J=6.4 Гц, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H, объединено), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 4H), 1.22 (t, J=6.4 Гц, 3H), 1.10 (s, 6H). ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,3). МС, рассч. для C₂₈H₃₅ClF₂N₆O₃: 576.2; Наблюдаемое значение: 577.2 [M+1]⁺.</p>

<p>Пример 216</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(4-фтор-3-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.30 (br. S, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.42 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.79 (t, J=6.8 Гц, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.40-3.20 (m, 1H, объединено), 2.98 (s, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H, объединено), 2.25-2.12 (m, 4H), 1.92-1.87 (m, 4H), 1.25 (d, J=6.4 Гц, 6H), 1.10 (s, 6H) ppm (протон OH не наблюдался). ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,3). МС, рассч. для C₂₉H₃₇ClF₂N₆O₃: 590.3; Наблюдаемое значение: 591.2 [M+1]⁺.</p>
<p>Пример 217</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.20 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J=8.8 Гц, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 3.68-3.65 (m, 6H), 3.25-3.16 (m, 4H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.03 (d, J=6.4 Гц, 3H) ppm. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,2). МС, рассч. для C₂₆H₃₂ClFN₆O₃: 530.2; Наблюдаемое значение: 531.2 [M+1]⁺.</p>

<p>Пример 218</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-(3-(2,3-дигидрокси-2-метилпропокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.62 (br.s, 1H), 7.95 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.44 (t, J=8.8 Гц, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.29 (br.s, 1H), 3.87-3.71 (m, 7H), 3.52-3.21 (m, 5H, объединено), 2.50-2.48 (m, 2H, объединено), 2.22-2.17 (m, 4H), 1.86-1.82 (m, 4H), 1.06 (s, 3H) ppm; ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0.2). МС, рассч. для C₂₇H₃₃ClFN₅O₅: 561.2; Наблюдаемое значение: 562.2 [M+1]⁺.</p>
<p>Пример 219</p>	 <p>4-(5-(3-(2-аминопропанамидо)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.20 (s, 1H), 8.26 (s, 1H) 7.95 (dd, J=6.4, 2.0 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.39 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.53 (br.s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H, объединено), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.19 (d, J=6.8 Гц, 3H) ppm. ТСХ: 5% MeOH:NH₃ [9:1]/ДХМ (R_f: 0,2). МС, рассч. для C₂₆H₃₁ClFN₇O₃: 543.2; Наблюдаемое значение: 544.2 [M+1]⁺.</p>

<p>Пример 220</p>	 <p>4-(5-(3-(2-амино-3-метилбутанамидо)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.20 (s, 1H), 8.25 (br.s, 1H) 7.97 (dd, J=6.4, 2.0 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H) 7.60-7.54 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.30 (m, 3H, объединено), 3.14 (d, J=5.16 Гц, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H, объединено), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 5H), 0.90-0.80 (m, 6H) ppm.</p> <p>ТСХ: 10% MeOH:NH₃ [9:1]/ДХМ (Rf: 0,2). МС, рассч. для C₂₈H₃₅ClFN₇O₃: 571,3; Наблюдаемое значение: 572,3 [M+1]⁺.</p>
<p>Пример 221</p>	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидрокси-5-(3-(2-гидрокси-2-метилпрокси)-1-изобутил-1H-пиразол-5-ил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.51 (br.s, 1H), 7.95 (dd, J=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.42 (t, J=9.2 Гц, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.85 (t, J=7.2 Гц, 2H), 3.78-3.72 (m, 5H), 3.30-3.28 (m, 1H, объединено), 2.50-2.48 (m, 2H, объединено), 2.32-2.10 (m, 5H), 1.86-1.83 (m, 4H), 1.23 (s, 6H), 0.84 (d, J=6.8 Гц, 6H) ppm (2 протона не наблюдалось). ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,4). МС, рассч. для C₃₀H₃₉ClFN₅O₄: 587,3;</p>

	Наблюдаемое значение: 588.3 [M+1] ⁺ .
Пример 222	 <p>5-(5-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил этилкарбонат</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.8 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.22 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H, объединено), 2.50-2.48 (m, 2H, объединено), 2.18-2.07 (m, 4H), 1.88-1.84 (m, 4H), 1.26 (t, J=7.2 Гц, 3H) ppm. ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,4). МС, рассч. для C₂₆H₂₉ClFN₅O₅: 545,2; Наблюдаемое значение: 546,2 [M+1]⁺.</p>
Пример 223	 <p>N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.51 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.35 (m, 2H) ppm. МС, рассч. для C₁₈H₁₉ClFN₃O₃: 363.1. Найдено: 364,2 [M+1]⁺.</p>

Биологические данные

Анализ по измерению активности испытуемых соединений на выработку вирусов из клеток НерAD38

Клетки НерAD38, выращенные в колбе Т-150 (Corning, кат. номер: 430825) с питательной средой (DMEM/F12 (1:1) (Hyclone, кат. номер: SH30023.02), 1X Pen/Strep (Invitrogen, кат. номер: 15140-122), 10% FBS (Tissue Culture Biologics, кат. номер: 101), 250 мкг/мл G418 (Alfa Aesar, кат. номер: J62671), 1 мкг/мл тетрациклина (Teknova, кат. номер: Т3320)) отделяли с помощью 0,25% трипсин-ЭДТА (Invitrogen, кат. номер: 25200-056).

Затем к смеси добавляли среду для обработки, не содержащую тетрациклина (15 мл DMEM/F12 (1:1); 1x Pen/step, с 2% FBS, одобренную Tet-систему (Clontech, кат. номер: 631106), переносили в коническую пробирку объемом 50 мл (Falcon, кат. номер: 21008-918) и центрифугировали при 1300 об/мин в течение 5 мин. Затем осажденные клетки повторно суспендировали/промывали 50 мл 1X фосфатно-солевого буфера Дульбекко (Invitrogen, кат. номер: 14190-136) 2 раза и 50 мл среды для обработки дважды. Затем клетки HepAD38 повторно суспендировали с 10 мл среды для обработки, вводили с помощью шприца и подсчитывали. В лунки 96-луночного планшета для тканевых культур с прозрачным дном (Corning, кат. номер: 3904) высевали по 50 000 клеток/лунку в 180 мкл среды для обработки, добавляли 20 мкл 10% ДМСО (Sigma, кат. номер: D4540) в качестве контроля или 10-кратный раствор испытуемых соединений в 10% ДМСО в среде для обработки для конечной концентрации соединений, начиная с 10 мкМ, и планшеты инкубировали в 5% CO₂ в инкубаторе при 37°C в течение 5 дней.

Впоследствии выработку вирусной нагрузки анализировали методом количественной ПЦР (кПЦР) сердцевинной последовательности HBV. Готовили реакционную смесь для ПЦР, содержащую прямые праймеры HBV-f 5'-CTGTGCCTTGGGTGGTGGCTTT-3' (ДНК IDT), обратные праймеры HBV-r 5'-AAGGAAAGAAGTCAGAAGGCAAA-3' (ДНК IDT), флуоресцентные зонды TaqMantm HBV-зонд 5'-FAM/AGCTCTCCAAA/ZEN/TTCTTTTATAAGGGTTCGATGTC/3IABkFQ -3' (ДНК IDT), 10 мкл/лунку PerfeCTa[®] qPCR ToughMix[®] (Quanta Biosciences, кат. номер: 95114-05K), и 6 мкл/лунку воды DEPC (Alfa Aesar, кат. номер: J62087). Четыре мкл супернатанта добавляли к 16 мкл реакционной смеси в кПЦР-планшете (Applied Biosystems, кат. номер: 4309849), закрывали пленкой (Applied Biosystems, кат. номер: 4311971), центрифугировали в течение нескольких секунд и затем проводили анализ с помощью системы Applied Biosystems ViiA7. Смесь для ПЦР инкубировали при 45°C в течение 5 мин, затем при 95°C в течение 10 мин, затем 40 циклов по 10 секунд при 95°C и 20 секунд при 60°C. Вирусную нагрузку определяли количественно по известным стандартам ДНК HBV с помощью программного обеспечения ViiATM 7. Вирусную нагрузку в супернатанте из лунок с обработанными клетками сравнивали с вирусной нагрузкой в супернатанте из контрольных лунок с ДМСО (≥ 3 на планшет). Анализ жизнеспособности клеток проводили методом люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, кат. номер: G7573) с модификацией. Смешивали соответствующее количество CellTiter-Glo (CTG) 1X DPBS в соотношении 1:1, добавляли 100 мкл смеси в каждую лунку, после чего полностью удаляли весь супернатант из каждой лунки, не касаясь поверхности клеток. Инкубировали планшет при комнатной температуре в течение 10 мин на орбитальном

шейкере, а затем считывали данные с планшета с помощью планшет-ридера (TECAN M1000 или Envision). Значения EC_{50} или CC_{50} были рассчитаны с помощью аппроксимации кривой четырехпараметрической модели нелинейной логистической регрессии (GraphPad Prism или Dotmatics). Все значения CC_{50} были >10 мкМ.

В таблице 8 приведены значения снижения вирусной нагрузки EC_{50} , для примеров соединений по изобретению, сгруппированных в следующих диапазонах: **A** обозначает $EC_{50} < 10$ нМ; **B** обозначает EC_{50} от ≥ 10 до < 50 нМ; **C** обозначает EC_{50} от ≥ 50 до < 500 нМ.

Таблица 8. Снижение вирусной нагрузки для приведенных в качестве примера соединений по изобретению.

Соединение	VL НерAD38 Диапазон EC_{50}
Пример 1	A
Пример 2	A
Пример 3	A
Пример 4	A
Пример 5	A
Пример 6	A
Пример 7	A
Пример 8	A
Пример 9	A
Пример 10	A
Пример 11	B
Пример 12	A
Пример 13	B
Пример 14	A
Пример 15	A
Пример 16	A
Пример 17	A
Пример 18	B
Пример 19	A
Пример 20	A
Пример 21	A
Пример 22	A

Пример 23	А
Пример 24	А
Пример 25	А
Пример 26	В
Пример 27	А
Пример 28	А
Пример 29	В
Пример 30	А
Пример 31	А
Пример 32	В
Пример 33	А
Пример 34	В
Пример 35	А
Пример 36	С
Пример 37	С
Пример 38	А
Пример 39	А
Пример 40	С
Пример 41	В
Пример 42	В
Пример 43	В
Пример 44	В
Пример 45	В
Пример 46	В
Пример 47	С
Пример 48	С
Пример 49	С
Пример 50	А
Пример 51	А
Пример 52	А
Пример 53	А
Пример 54	А
Пример 55	А

Пример 56	A
Пример 57	A
Пример 58	A
Пример 59	A
Пример 60	A
Пример 61	A
Пример 62	A
Пример 63	A
Пример 64	A
Пример 65	A
Пример 66	A
Пример 67	A
Пример 68	A
Пример 69	B
Пример 70	A
Пример 71	A
Пример 72	A
Пример 73	A
Пример 74	A
Пример 75	A
Пример 76	A
Пример 77	A
Пример 78	A
Пример 79	A
Пример 80	C
Пример 81	B
Пример 82	C
Пример 84	C
Пример 85	C
Пример 87	A
Пример 90	C
Пример 91	A
Пример 92	A

Пример 93	А
Пример 94	А
Пример 95	В
Пример 96	А
Пример 97	А
Пример 98	А
Пример 99	А
Пример 100	А
Пример 101	А
Пример 102	А
Пример 103	А
Пример 104	А
Пример 105	А
Пример 106	А
Пример 107	А
Пример 108	А
Пример 109	А
Пример 110	А
Пример 111	В
Пример 112	В
Пример 113	А
Пример 114	А
Пример 115	А
Пример 116	А
Пример 117	А
Пример 118	А
Пример 119	А
Пример 120	А
Пример 121	А
Пример 122	А
Пример 123	А
Пример 124	А
Пример 125	А

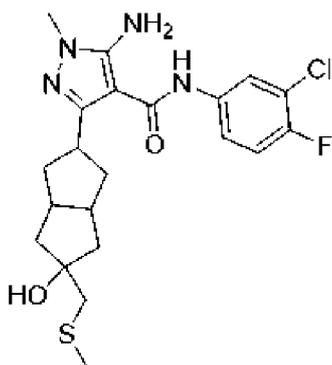
Пример 126	А
Пример 127	В
Пример 128	А
Пример 129	В
Пример 130	А
Пример 131	А
Пример 132	А
Пример 133	А
Пример 134	А
Пример 135	А
Пример 136	А
Пример 137	А
Пример 138	А
Пример 139	А
Пример 140	А
Пример 141	А
Пример 142	А
Пример 143	А
Пример 144	А
Пример 145	А
Пример 146	А
Пример 147	А
Пример 148	А
Пример 149	А
Пример 150	А
Пример 151	А
Пример 152	А
Пример 153	А
Пример 154	А
Пример 155	А
Пример 156	А
Пример 157	А
Пример 158	А

Пример 159	А
Пример 160	А
Пример 161	А
Пример 162	А
Пример 163	А
Пример 164	А
Пример 165	А
Пример 166	А
Пример 168	В
Пример 169	А
Пример 170	А
Пример 171	А
Пример 172	А
Пример 173	А
Пример 174	А
Пример 175	А
Пример 176	А
Пример 177	А
Пример 178	А
Пример 179	А
Пример 180	А
Пример 181	А
Пример 182	А
Пример 183	В
Пример 184	А
Пример 185	А
Пример 186	А
Пример 187	А
Пример 188	А
Пример 189	А
Пример 190	А
Пример 191	С
Пример 192	А

Пример 193	А
Пример 194	В
Пример 195	А
Пример 196	А
Пример 197	А
Пример 198	В
Пример 199	А
Пример 200	А
Пример 201	А
Пример 202	А
Пример 203	А
Пример 204	А
Пример 205	А
Пример 206	А
Пример 207	А
Пример 208	А
Пример 209	А
Пример 210	А
Пример 211	А
Пример 212	А
Пример 213	А
Пример 214	А
Пример 215	А
Пример 216	А
Пример 217	А
Пример 218	А
Пример 219	А
Пример 220	А
Пример 221	А
Пример 222	А
Пример 223	С

Сtereoхимия примеров

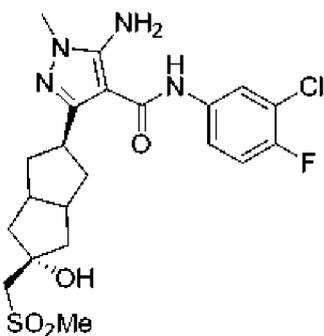
АІА-225



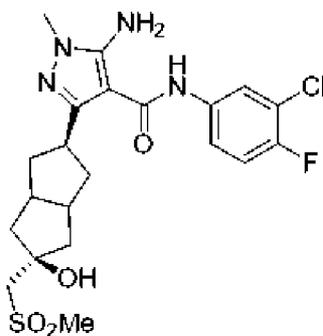
5-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(5-гидрокси-5-

(метилтиометил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид. К раствору 5-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(гексагидро-1'H-спиро[оксиран-2,2'-пентален]-5'-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (200 мг, 0,495 ммоль) в ТГФ/Н₂O (6 мл/2 мл) добавляли NaSMe (138,6 мг, 1,98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли, а неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 3:1 (объем/объем) петролейного эфира/этилацетата с получением 5-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(5-гидрокси-5-(метилтиометил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (100 мг, 44,7%) в виде желтого твердого вещества. МС (м/з): Рассчитано: 452.1, Найдено: 452.2 [M+1]⁺.

AIA-227-1, AIA-227-2



CP-AIA-227-1



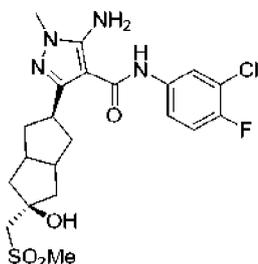
CP-AIA-227-2

5-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((2r,5r)-5-гидрокси-5-

(метилсульфонилметил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (AIA-227-1) и 5-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((2s,5s)-5-гидрокси-5-(метилсульфонилметил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (AIA-227-2). К раствору 5-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(5-гидрокси-5-(метилтиометил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (100 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли m-CPBA (114,8 мг, 0,66 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли, а неочищенный материал очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием

3:1 (*объем/объем*) ДХМ/MeOH с получением АІА-227 (40 мг, 37,3%) в виде белого твердого вещества. МС (*м/з*): Рассчитано: 484.1, найдено: 484.3 [M+1]⁺. АІА-227 разделяли методом сверхкритической флюидной хроматографии с получением АІА-227-1 (4 мг) в виде белого твердого вещества и АІА-227-2 (4 мг) в виде белого твердого вещества. АІА-227-1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.95 (s, 1H), 7.91 (dd, *J*=6.8, 2.4 Гц, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.35 (t, *J*=9.2 Гц, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 4H) ppm. АІА-227-2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.94 (s, 1H), 7.91 (dd, *J*=2.8, 2.4 Гц, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.34 (t, *J*=9.2 Гц, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 4H) ppm.

АІА-227-2



Альтернативный синтез 5-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((2s,5s)-5-гидрокси-5-(метилсульфонилметил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамида. К раствору диметилсульфона (77,0 г, 818,7 ммоль) в ТГФ (800 мл) добавляли *n*-BuLi (327,5 мл, 818,7 ммоль, 2,5 М) по каплям при -78°C. Полученному раствору давали нагреться до -20°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли раствор АІА-002 (40,0 г, 102,3 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1200 мл) в течение 2 часов. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 4 часа. Реакционную смесь охлаждали насыщенным водным раствором хлорида аммония (200 мл). Растворитель удаляли, затем разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии с использованием 0-5% (*объем/объем*) метанола в ДХМ и базовой препаративной ВЭЖХ с получением 5-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((2s,5s)-5-гидрокси-5-(метилсульфонилметил)октагидропентален-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамида (26,0 г, 52,4%) в виде белого твердого вещества. МС (*м/з*): Рассч.: 484.1, МС Найдено: 485.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.96 (s, 1H), 7.92 (dd, *J*=6.8, 2.8 Гц, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.35 (t, *J*=8.8 Гц, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 4H) ppm.

Кристалл размером 0,08 x 0,10 x 0,20 мм соединения AIA-227-2 получали из EtOH через 20 дней испарения и использовали для сбора данных рентгеновской дифракции. Данные были получены на дифрактометре Bruker SMART CCD с площадным детектором при комнатной температуре с использованием излучения CuK α в режиме сканирования ω/φ . Было получено 10846 отражений, из которых 3754 отражения были уникальными ($R_{int}=0,0507$).

Кристалл относится к моноклинной кристаллической системе с пространственной группой $P2_1/c$. Параметры элементарной ячейки были следующими: $a=6,6143(3)$, $b=14,0381(8)$, $c=23,6870(14)\text{\AA}$, $\alpha=\gamma=90,0^\circ$, $\beta=97,702(^\circ 3)$. $V=2179,5(2)\text{\AA}^3$, $Z=4$.

Структура была решена прямыми методами, и все атомы, отличные от H, были уточнены относительно F^2 с помощью полноматричных методов наименьших квадратов с использованием программы SHELXTL. Все атомы H были размещены в геометрически идеализированных позициях и ограничены так, чтобы они были связаны со своими родительскими атомами. Был использован метод коррекции поглощения с несколькими сканированиями, и максимальные и минимальные параметры пропускания составили 0,7531 и 0,6017 соответственно. Конечные значения R , wR_2 , GOF равны 0,0457, 0,1293 и 1,024 соответственно.

В асимметричном звене имеется одна молекула $C_{21}H_{26}FCIN_4O_4S$, и между ними можно обнаружить водородные связи, которые играют важную роль для стабильной упаковки кристаллической структуры.

График ORTEP для соединения AIA-227-2 представлен на рис. 1. Относительная стереохимическая схема соединения AIA-227-2 показана на рис. 2. Изображения стереохимии в химических структурах соответствующих примеров основаны на этом задании.

ВКЛЮЧЕНИЕ В ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ СВЕДЕНИЙ ПУТЕМ ССЫЛКИ

Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем документе, включая те элементы, которые перечислены ниже, включены в данный документ полностью посредством ссылок для всех целей, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и индивидуально включены путем ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, включая любые содержащиеся в ней определения, будет иметь решающее значение.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

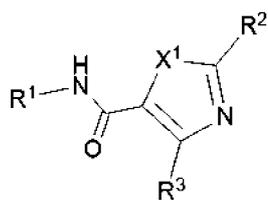
Несмотря на то, что были рассмотрены конкретные варианты реализации изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным и не ограничивающим. Многие варианты изобретения станут очевидны специалистам в данной

области после ознакомления с данным описанием. Полный объем изобретения следует определять, ссылаясь на формулу изобретения вместе с полным объемом эквивалентов и описание вместе с его вариантами.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции и т.д., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как измененные во всех случаях термином "приблизительно". Соответственно, если не указано обратное, числовые параметры, приведенные в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными и могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены в соответствии с настоящим изобретением.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



Формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой C₁₋₄алкилен или галогенC₁₋₄алкилен;

L¹ и L² независимо представляют собой связь, C₁₋₆алкилен, O, NR^c, C(O), C(O)O, C(O)NR^c, S(O)_t или S(O)_tNR^c;

X¹ представляет собой NR^{x1};

X³ представляет собой CR⁴R⁸;

X⁴ и X⁶ независимо представляют собой O или S;

X⁵ представляет собой O, S или NR⁰;

R^a, R^b и R^c в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, галогенC₁₋₆алкила и C₃₋₆моноциклоалкила;

R^d представляет собой водород, OH, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкокси;

R^{x1} представляет собой водород, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкенил, C₁₋₄алкинил, галогенC₁₋₄алкил или C₃₋₆моноциклоалкил; или R^{x1} и R² вместе образуют группу -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂CH₂O-, -CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂-NH-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂CH₂NH- или -CH₂CH₂NHCH₂;

R^{0a} в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, CN, NO₂, R^aR^bN-, C₁₋₄алкила и галогенC₁₋₄алкила;

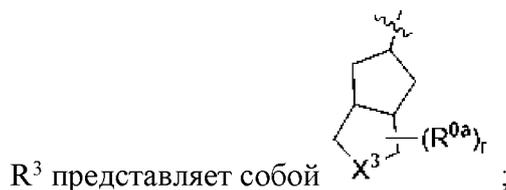
R^{4a} и R^{6a} независимо представляют собой водород или C₁₋₄алкил;

R⁰, R⁶ и R¹¹ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, CN, NO₂, оксо-, R^dN=, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, НОС(O)-, R^aR^bN-, R^aR^bNS(O)_t-, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, галогенC₁₋₆алкила, гидроксисC₁₋₆алкила-, R^aR^bNC₁₋₆алкила-, НОС(O)C₁₋₆алкила-, R^aR^bNC₁₋₆алкил-NR^c-, C₁₋₆алкилNR^aC₁₋₆алкил-NR^c-, C₁₋₆алкокси, галогенC₁₋₆алкокси, гидроксисC₁₋₆алкокси-, R^aR^bNC₁₋₆алкокси-, C₁₋₆алкоксисC₁₋₆алкила-, галогенC₁₋₆алкоксисC₁₋₆алкила-, R^aR^bNC(O)-, C₁₋₆алкилC(O)-, C₁₋₆алкоксисC(O)-, C₁₋₆алкилC(O)O-, C₁₋₆алкилS(O)_q-, C₁₋₆алкилS(O)_tNR^c-, C₁₋₆алкилS(O)_tC₁₋₆алкила-, C₁₋₆алкилS(O)_tNR^aC₁₋₆алкила-, C₃₋₆циклоалкилS(O)_tC₁₋₆алкила-, C₁₋₆алкилC(O)C₁₋₆алкила- и C₁₋₆алкилC(O)OC₁₋₆алкила-;

R¹ представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен

одной, двумя или тремя независимо выбранными группами R^{11} ;

R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, OH, $R^a R^b N$, C_{1-4} алкила, галоген C_{1-4} алкила, C_{3-5} моноциклоалкила, C_{1-4} алкокси и галоген C_{1-4} алкокси;



R^4 представляет собой R^5-L^1 , R^6 или R^9 ;



R^9 представляет собой $R^{14}S(O)_q-L$, $R^{14}S(O)_q NH-L$ или $R^{14}C(O)NH-L$;

R^{14} представляет собой $R^a R^b N$ -, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или R^5-L^1 ;

q , r , t и w в каждом случае независимо выбирают из 0, 1 и 2; и

v в каждом случае независимо выбирают из 0, 1, 2 и 3.

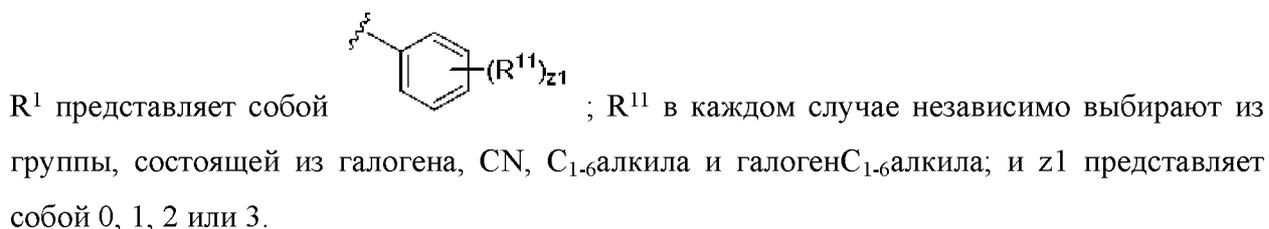
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{x1} представляет собой водород или метил.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{x1} представляет собой метил.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где r представляет собой 0.

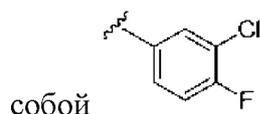
5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

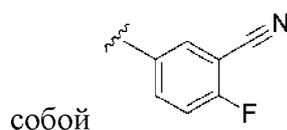


7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где в каждом случае R^{11} независимо выбирают из группы, состоящей из CN, F, Cl, Br и I.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет



9. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет



10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где



11. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой R^6 .

12. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой R^5-L^1 .

13. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой связь.

14. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой R^9 .

15. Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой водород, OH или C_{1-6} алкокси.

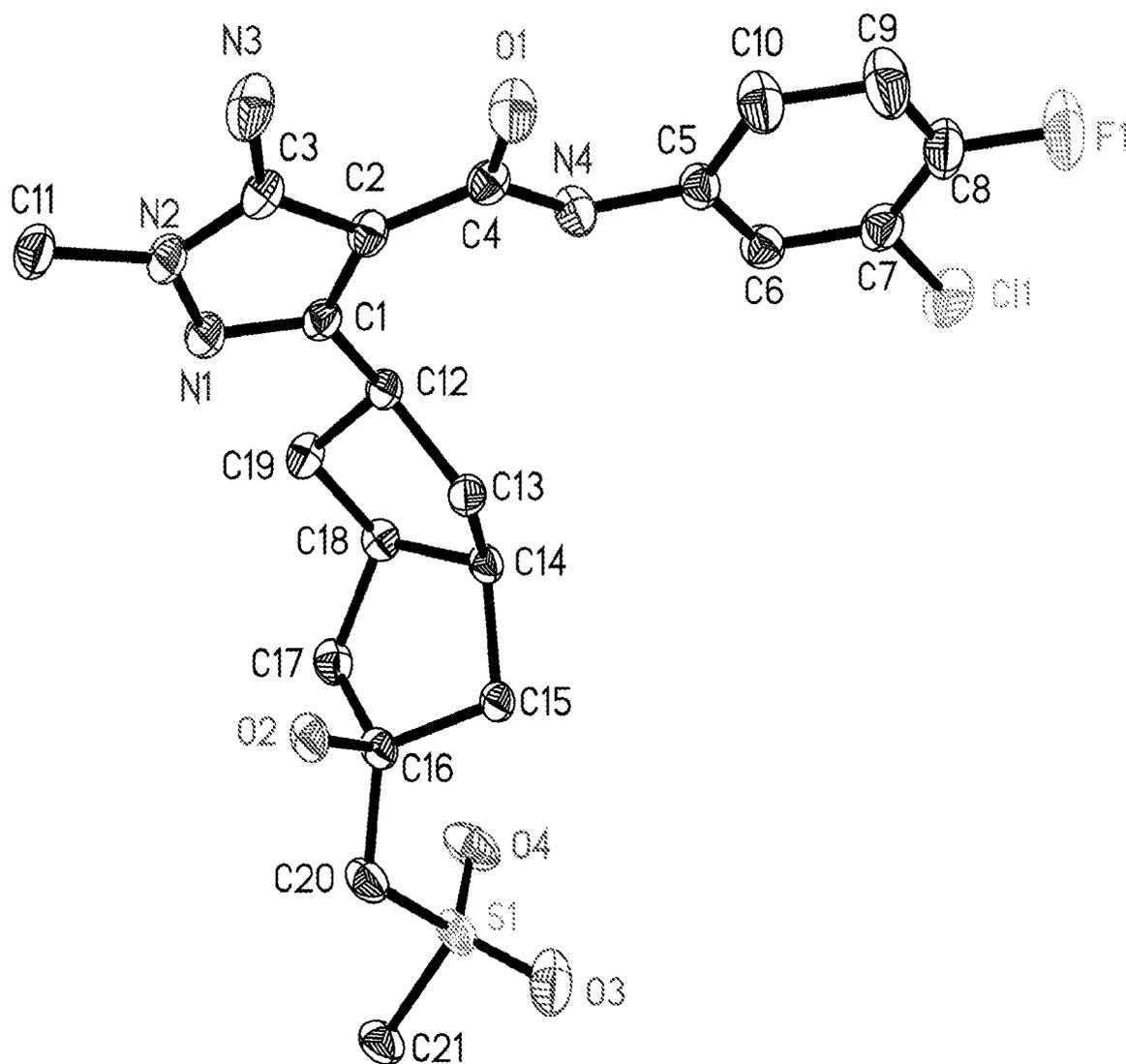
16. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой OH.

17. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

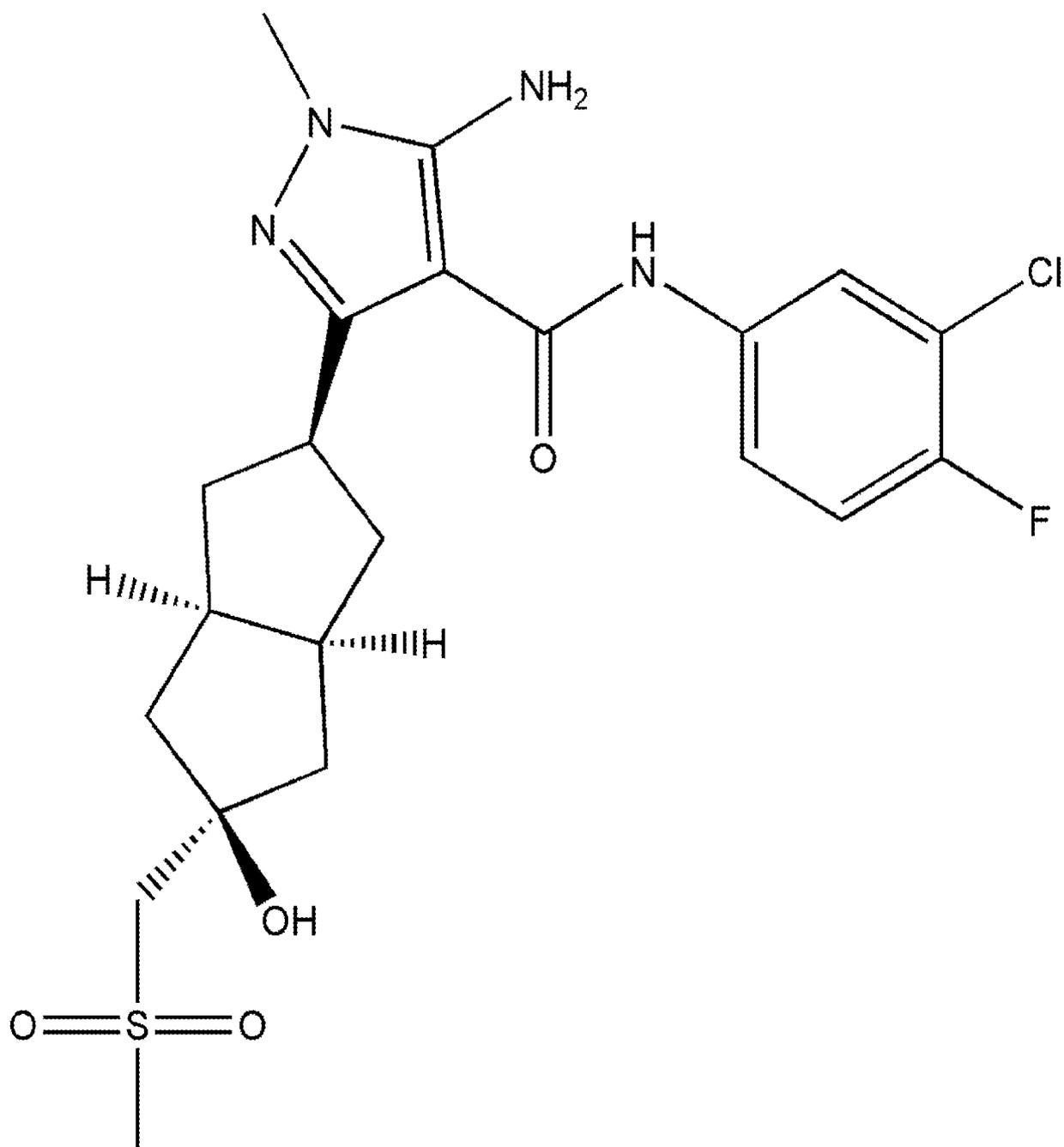
18. Способ лечения инфекции гепатита В (HBV) у пациента, нуждающегося в этом, включающий: введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Способ лечения инфекции гепатита В (HBV) у пациента, нуждающегося в этом, включающий: введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.17.

1/2



ФИГ. 1



ФИГ. 2