

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202092159 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.12.15(22) Дата подачи заявки  
2019.03.29(51) Int. Cl. C07D 207/34 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
A61K 31/4025 (2006.01)  
A61P 31/20 (2006.01)

## (54) СОДЕРЖАЩИЙ N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ ПЯТИЧЛЕННОЕ КОЛЬЦО ИНГИБИТОР СБОРКИ КАПСИДНОГО БЕЛКА, ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201810286111.1; 201810730325.3;  
201910073465.2

(32) 2018.03.30; 2018.07.05; 2019.01.25

(33) CN

(86) PCT/CN2019/080412

(87) WO 2019/185016 2019.10.03

(71) Заявитель:

ЧИА ТАЙ ТЯНЦИН  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,  
ЛТД. (CN)

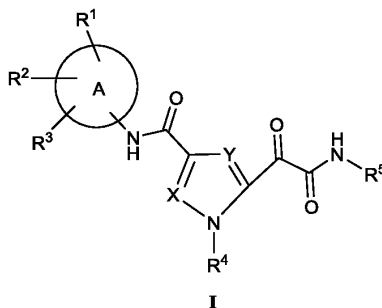
(72) Изобретатель:

Чжан Иньшэн, Ао Ванвэй, Ли Юань,  
Ван Хуэй, Шэнь Ханчжоу, Ни Цзе,  
Чжан Хуань, У Цзе, Чжан Ли, Цао  
Кай, Лу Пэн, Лю Сюйши, Ван Цзе,  
Чжао Тяньсяо, Гэ Синфэн, Лу  
Даньдань, Чэнь Шуо, Ма Сюэцин,  
Ши Вэй, Ван Сяоцин, Сюй Хунцзян  
(CN)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Содержащий N-гетероциклическое пятичленное кольцо ингибитор сборки капсидного белка, его фармацевтическая композиция и применение, конкретно относящиеся к соединению, представленному формулой I, его стереоизомеру, таутомеру, геометрическому изомеру, сольвату, активному метаболиту, гидрату, пролекарству или фармацевтически приемлемой соли, их фармацевтической композиции и их медицинскому применению. Медицинское применение включает в себя применение в лечении заболеваний, при которых полезен ингибитор сборки капсидного белка, и, в частности, заболеваний, вызванных инфицированием вирусом гепатита В.



A1

202092159

202092159

A1

PCT/CN2019/080412

МПК:

*C07D 207/34* (2006.01) *A61K 31/4025* (2006.01)*C07D 405/12* (2006.01) *A61P 31/20* (2006.01)

**СОДЕРЖАЩИЙ N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ ПЯТИЧЛЕННОЕ КОЛЬЦО  
ИНГИБИТОР СБОРКИ КАПСИДНОГО БЕЛКА, ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
КОМПОЗИЦИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

**ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка имеет приоритет и преимущества заявки на патент Китая № 201810286111.1, поданной в Государственное ведомство интеллектуальной собственности Китая 30 марта 2018 года, заявки на патент Китая № 201810730325.3, поданной в Государственное ведомство интеллектуальной собственности Китая 5 июля 2018 года, и заявки на патент Китая № 201910073465.2, поданной в Государственное ведомство интеллектуальной собственности Китая 25 января 2019 года, описания которых во всей их полноте включены в данное описание посредством ссылки.

**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Настоящая заявка относится к соединению формулы I, его стереоизомеру, таутомеру, геометрическому изомеру, сольвату, активному метаболиту, гидрату, пролекарству или фармацевтически приемлемой соли и к способу их получения, к фармацевтической композиции, содержащей таковые, и к применению их в качестве лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В.

**УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

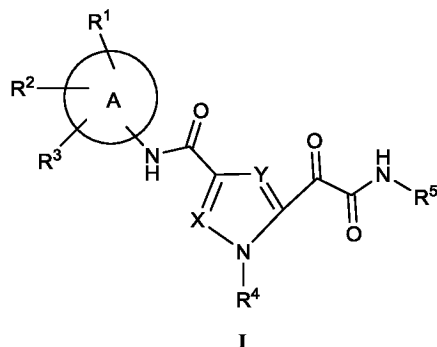
В настоящее время хронический гепатит В не может быть вылечен, его можно только контролировать, и это ограничивается двумя типами лекарственных средств (интерфероны и нуклеозидные аналоги/ингибиторы вирусных полимераз). Более низкий уровень излечения от ВГВ (вирус гепатита В) частично обусловлен присутствием и персистенцией ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) в ядре инфицированных гепатоцитов. Существующие в настоящее время протоколы лечения не в состоянии удалять кзкДНК из репозитария, и ожидается, что некоторые новые мишени для ВГВ, такие как ядерные ингибиторы (такие как ингибиторы образования или сборки вирусного капсидного белка, ингибиторы кзкДНК, активаторы стимулируемых интерфероном генов и т.д.) дают надежду на излечение гепатита В (Mayur Brahma, et al. New therapeutic agents for chronic hepatitis B).

Капсид ВГВ собирается из ядерного белка. Необходимо, чтобы обратная

транскриптаза ВГВ и пгРНК (прегеномная РНК) были должным образом инкапсулированы до обратной транскрипции. Следовательно, блокирование сборки капсидного белка или ускорение разрушения капсидного белка будут блокировать процесс сборки капсидного белка и тем самым воздействовать на вирусную репликацию. В последние годы исследователи начали изучать ингибиторы, направленно воздействующие на сборку капсидного белка. Например, в WO2014184350, WO2015011281, WO2017156255 и т.д. раскрыта серия родственных соединений. Однако большинство из них находятся на ранней стадии клинических исследований, или исследования были прекращены, и существует потребность в данной области в большем количестве альтернативных эффективных ингибиторов сборки капсидного белка для лечения, ослабления или предупреждения ВГВ-инфекции. Согласно настоящему изобретению синтезирована серия новых производных и исследована их активность в отношении сборки белка ВГВ.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая заявка относится к соединению формулы I, его стереоизомеру, таутомеру, геометрическому изомеру, сольвату, активному метаболиту, гидрату, пролекарству или фармацевтически приемлемой соли



где

каждый из X и Y независимо представляет собой CR<sup>7</sup>, и указанный R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>3-4</sub>-циклоалкила, -CN, фтора, хлора, брома и C<sub>1-3</sub>-алкила, где указанный C<sub>1-3</sub>-алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C<sub>1-6</sub>-алкокси, -OH, -NH<sub>2</sub> и -CN;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила и 5-10-членного гетероарила;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1-3</sub>-алкила, -NH<sub>2</sub>, C<sub>3-4</sub>-циклоалкила, -NHR<sup>a</sup> и -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, где каждый из R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> независимо выбран из группы, состоящей из группы -C(O)C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкила, группы -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-алкил, 5-10-членного гетероарила, C<sub>6-10</sub>-арила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

$R^4$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-3}$ алкила и  $C_{3-4}$ циклоалкила;

$R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, 3-7-членного циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила, где указанные  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, 3-7-членный циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, 3-4-членного циклоалкила, 3-4-членного гетероциклоалкила,  $-OR^8$ , оксо,  $-CN$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-SO_2R^8$ ,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора,  $-CN$  и  $-OH$ ; и

каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-3}$ алкила.

В некоторых воплощениях вышеуказанный каждый из X и Y независимо представляет собой  $CR^7$ , и указанный  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома и  $C_{1-3}$ алкила, где указанный  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора и  $C_{1-3}$ алкокси; в некоторых воплощениях указанный  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одним или более метокси; в некоторых воплощениях указанный  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома,  $-CH_2OCH_3$  и метила; в некоторых воплощениях указанный  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, брома и метила.

В некоторых других воплощениях каждый из X и Y независимо представляет собой  $CR^7$ , и указанный  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{3-4}$ циклоалкила,  $-CN$ , фтора, хлора, брома и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одним или более атомами фтора. В некоторых других воплощениях вышеуказанный каждый из X и Y независимо представляет собой  $CR^7$ , и указанный  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одним или более атомами фтора; в некоторых других воплощениях  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома и  $C_{1-3}$ алкила; в некоторых других воплощениях  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома и метила.

В некоторых воплощениях вышеуказанное кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила, 7-членного гетероарила, 8-членного гетероарила, 9-членного гетероарила и 10-членного гетероарила; в некоторых воплощениях кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила и 6-членного гетероарила; в некоторых воплощениях кольцо A выбрано из группы, состоящей

из фенила и пиридила. В некоторых воплощениях "гетероарил" в приведенных выше определениях кольца А содержит 1 или 2 атома N.

В некоторых других воплощениях кольцо А выбрано из фенила.

В некоторых воплощениях  $R^a$  выбран из группы, состоящей из группы  $-C(O)C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкила, группы  $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил, 5-6-членного гетероарила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{3-6}$ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила; в некоторых воплощениях  $R^a$  выбран из группы, состоящей из группы  $-C(O)C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкила и группы  $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил; в некоторых воплощениях  $R^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C(O)CH_3$  и  $-S(O)_2CH_3$ .

В некоторых воплощениях каждый из  $R^b$  и  $R^c$  независимо выбран из группы, состоящей из группы  $-C(O)C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкила, группы  $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил, 5-6-членного гетероарила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{3-6}$ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила; в некоторых воплощениях каждый из  $R^b$  и  $R^c$  независимо выбран из группы, состоящей из группы  $-C(O)C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$  алкила и группы  $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил.

Еще в некоторых других воплощениях каждый из  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$ алкила,  $-NH_2$  и  $C_{3-4}$ циклоалкила.

В некоторых воплощениях вышеуказанный  $R^1$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$  и метила; в некоторых воплощениях вышеуказанный  $R^1$  выбран из группы, состоящей из водорода и фтора.

В некоторых воплощениях вышеуказанный  $R^2$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора и брома; в некоторых воплощениях вышеуказанный  $R^2$  выбран из группы, состоящей из водорода и фтора.

В некоторых воплощениях вышеуказанный  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , метила,  $-NH_2$  и  $-NHR^a$ ; в некоторых воплощениях вышеуказанный  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , метила,  $-NH_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$  и  $-NHS(O)_2CH_3$ ; в некоторых воплощениях вышеуказанный  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , метила и  $-NH_2$ ; в некоторых воплощениях вышеуказанный  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CN$ , метила и  $-NH_2$ .

В некоторых воплощениях  $R^1$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$  и метила, и по меньшей мере один из  $R^1$  и  $R^3$  выбран из группы, состоящей из фтора и водорода.

В некоторых воплощениях один из  $R^1$  и  $R^3$  выбран из группы, состоящей из

водорода и фтора, а другой выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ , метила и  $-\text{NH}_2$ .

В некоторых воплощениях вышеуказанный  $\text{R}^2$  выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и брома, и один из  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^3$  представляет собой водород, а другой выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$  и метила; в некоторых воплощениях вышеуказанный  $\text{R}^2$  представляет собой фтор, и один из  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^3$  представляет собой водород, а другой выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и  $-\text{CN}$ ; в некоторых воплощениях вышеуказанный  $\text{R}^2$  представляет собой фтор,  $\text{R}^1$  представляет собой водород, и  $\text{R}^3$  представляет собой  $-\text{CN}$  или хлор. В некоторых воплощениях вышеуказанный  $\text{R}^2$  представляет собой фтор,  $\text{R}^1$  представляет собой водород, и  $\text{R}^3$  представляет собой  $-\text{CN}$ .

В некоторых других воплощениях один из  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^3$  представляет собой водород, а другой выбран из группы, состоящей из фтора, хлора,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$  и метила.

В некоторых других воплощениях каждый из  $X$  и  $Y$  независимо представляет собой  $\text{CR}^7$ , и указанный  $\text{R}^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $\text{C}_{3-4}$ циклоалкила,  $-\text{CN}$ , фтора, хлора, брома и  $\text{C}_{1-3}$ алкила, где  $\text{C}_{1-3}$ алкил возможно замещен одним или более атомами фтора; каждый из  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-3}$ алкила и  $\text{C}_{3-4}$ циклоалкила.

В некоторых воплощениях вышеуказанный  $\text{R}^4$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $\text{C}_{1-3}$ алкила; в некоторых воплощениях вышеуказанный  $\text{R}^4$  представляет собой метил или водород.

В некоторых других воплощениях вышеуказанный  $\text{R}^4$  представляет собой метил.

В некоторых воплощениях вышеуказанный  $\text{R}^5$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{2-4}$ алкенила,  $\text{C}_{2-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $\text{C}_{1-4}$ алкил,  $\text{C}_{2-4}$ алкенил,  $\text{C}_{2-4}$ алкинил, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, 3-4-членного циклоалкила, 3-4-членного гетероциклоалкила,  $-\text{OR}^8$ , оксо,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$  и  $\text{C}_{1-3}$ алкила, где  $\text{C}_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора,  $-\text{CN}$  и  $-\text{OH}$ ; в некоторых воплощениях вышеуказанный  $\text{R}^5$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{2-4}$ алкенила,  $\text{C}_{2-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $\text{C}_{1-4}$ алкил,  $\text{C}_{2-4}$ алкенил,  $\text{C}_{2-4}$ алкинил, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил

возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, оксо, -ОН, -CN,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора и ОН; в некоторых воплощениях вышеуказанный  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкинил, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, оксо, -ОН,  $-C(O)N(R^8)_2$ ,  $-C(O)OR^8$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из ОН и фтора; в некоторых воплощениях вышеуказанный  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный  $C_{1-4}$ алкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, -ОН и  $-C(O)OR^8$ , где 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из оксо, -ОН, фтора,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из ОН и фтора; в некоторых воплощениях вышеуказанный  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный  $C_{1-4}$ алкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из фтора, -ОН и  $-C(O)OCH_3$ , где указанный 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из оксо, -ОН, фтора,  $-C(O)NHCH_3$  и метила, где метил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из ОН и фтора.

В некоторых других воплощениях вышеуказанный  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, -ОН, -CN,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкил, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора и -ОН; в некоторых других воплощениях вышеуказанный  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкинил, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно

замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, -ОН,  $-C(O)N(R^8)_2$ ,  $-C(O)OR^8$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из ОН и фтора; в некоторых других воплощениях вышеуказанный  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный  $C_{1-4}$ алкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, -ОН и  $-C(O)OR^8$ , где указанный 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из -ОН, фтора,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из ОН и фтора; в некоторых других воплощениях вышеуказанный  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_3$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный  $C_{1-4}$ алкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из фтора, -ОН и  $-C(O)OCH_3$ , где указанный 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из -ОН, фтора,  $-C(O)NHCH_3$  и метила, где метил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из ОН и фтора.

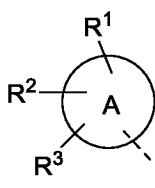
Еще в некоторых других воплощениях вышеуказанный  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила, 4-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, 3-4-членного циклоалкила, 3-4-членного гетероциклоалкила,  $-OR^8$ , оксо,  $-CN$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-SO_2R^8$ ,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора,  $-CN$  и -ОН, каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-3}$ алкила; еще в некоторых других воплощениях вышеуказанный  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила, 4-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный циклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, -ОН,  $-CN$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора и ОН, каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-3}$ алкила; еще в некоторых других воплощениях вышеуказанный  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_2$ -

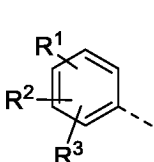
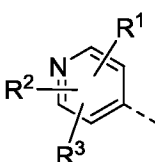


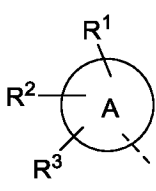
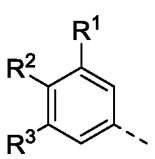
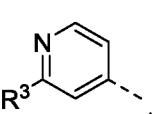
4алкинила, 4-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкинил, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, -ОН, -C(O)OR<sup>8</sup> и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен ОН, каждый R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-3}$ алкила; еще в некоторых других воплощениях вышеуказанный R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила, 4-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где  $C_{1-4}$ алкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, -ОН и -C(O)OR<sup>8</sup>, где указанный 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из -ОН и метила, где метил возможно замещен ОН.

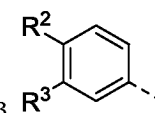
В некоторых воплощениях "гетероциклоалкил" в приведенных выше определениях R<sup>5</sup> содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из N, O и S.

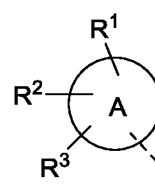
В некоторых воплощениях каждый R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила.

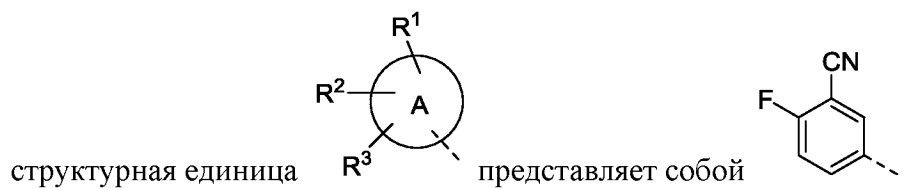
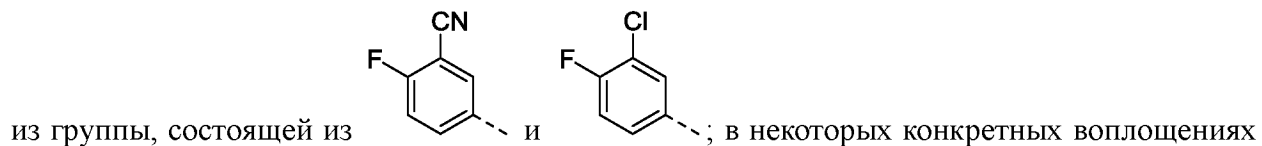
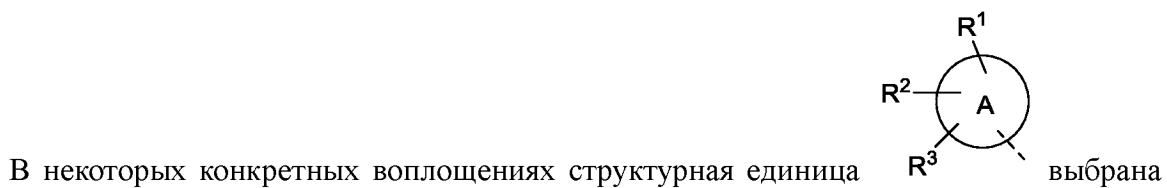
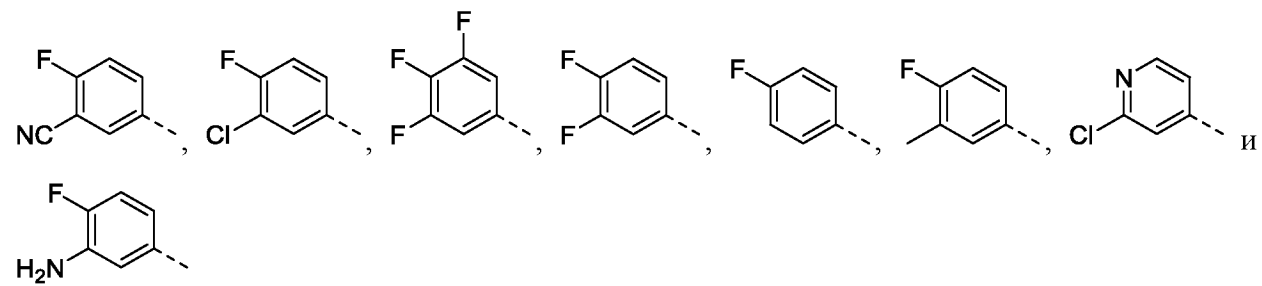
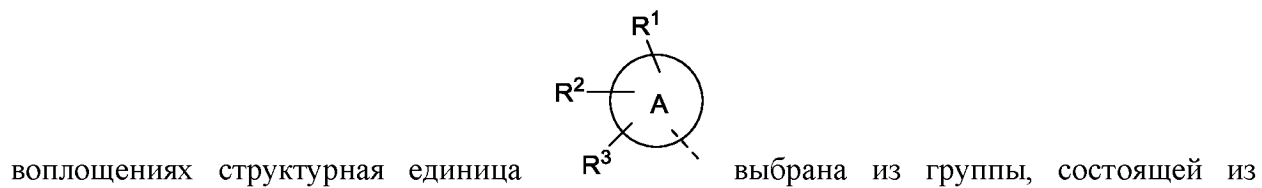
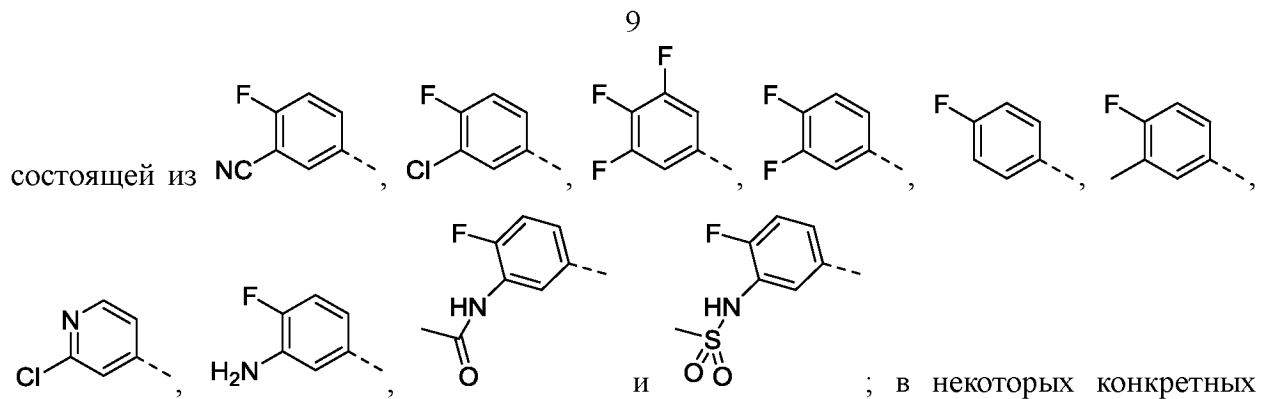
В некоторых воплощениях структурная единица  выбрана из группы,

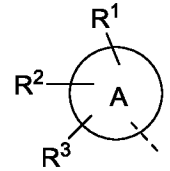
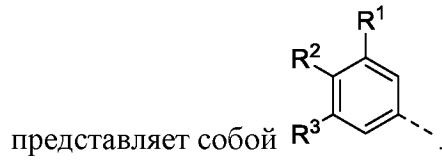
состоящей из  и ; в некоторых воплощениях структурная единица

 выбрана из группы, состоящей из  и .

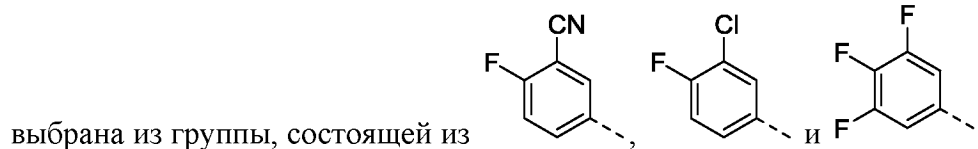
В некоторых воплощениях структурная единица  выбрана из .

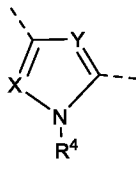
В некоторых воплощениях структурная единица  выбрана из группы,

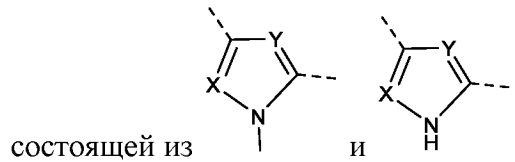


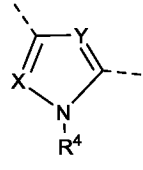


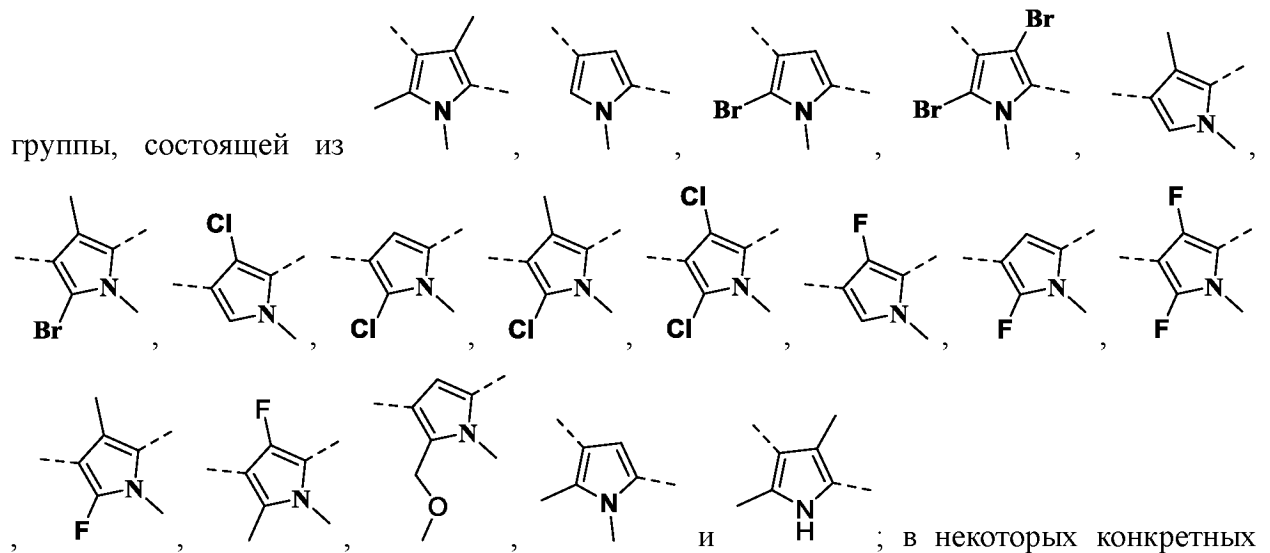
В некоторых других конкретных воплощениях структурная единица

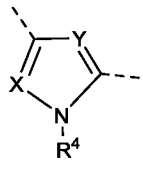


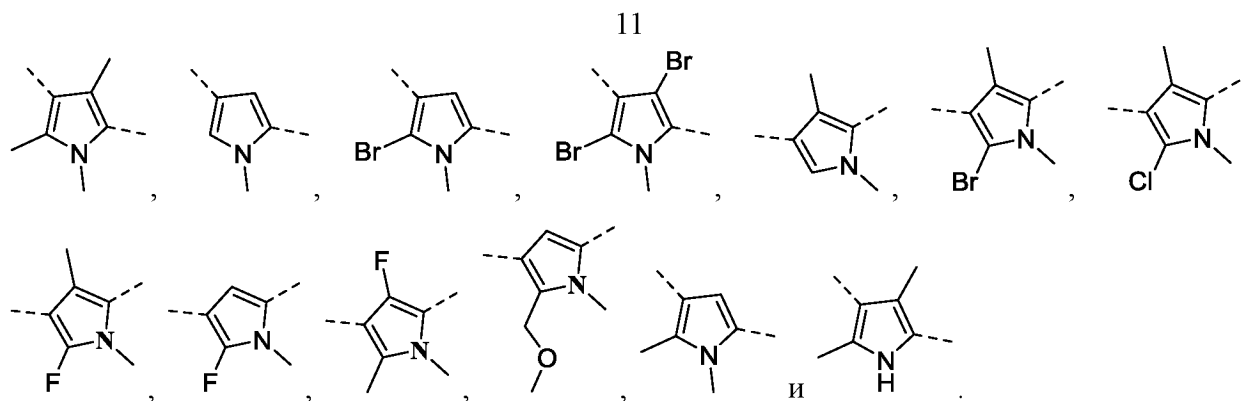
В некоторых воплощениях структурная единица  выбрана из группы,

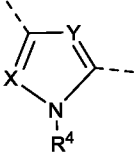
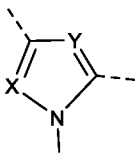


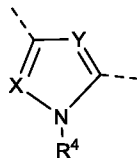
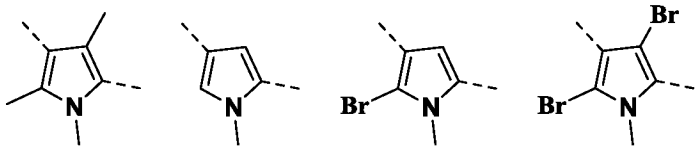
В некоторых конкретных воплощениях структурная единица  выбрана из

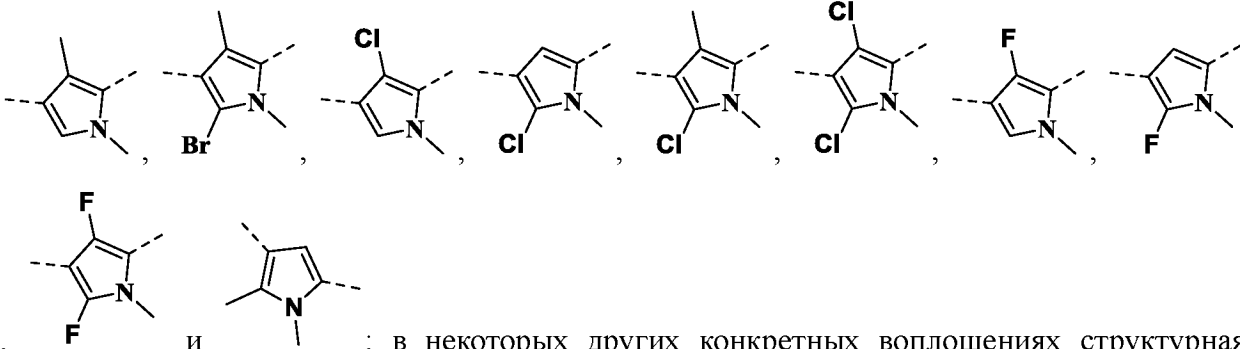
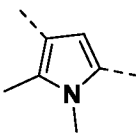


воплощениях структурная единица  выбрана из группы, состоящей из

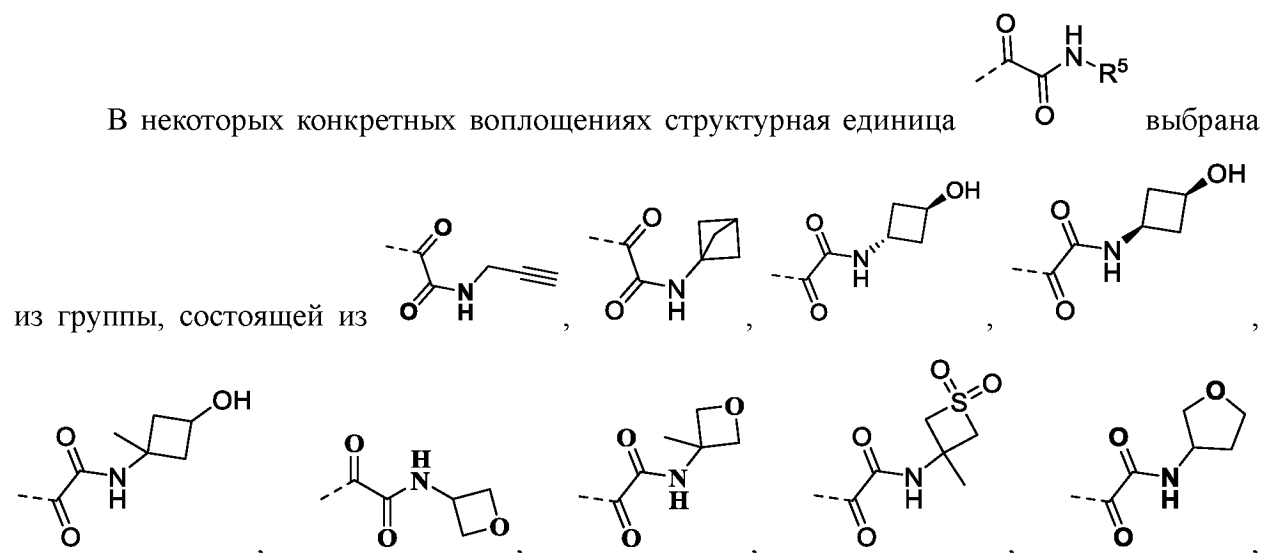
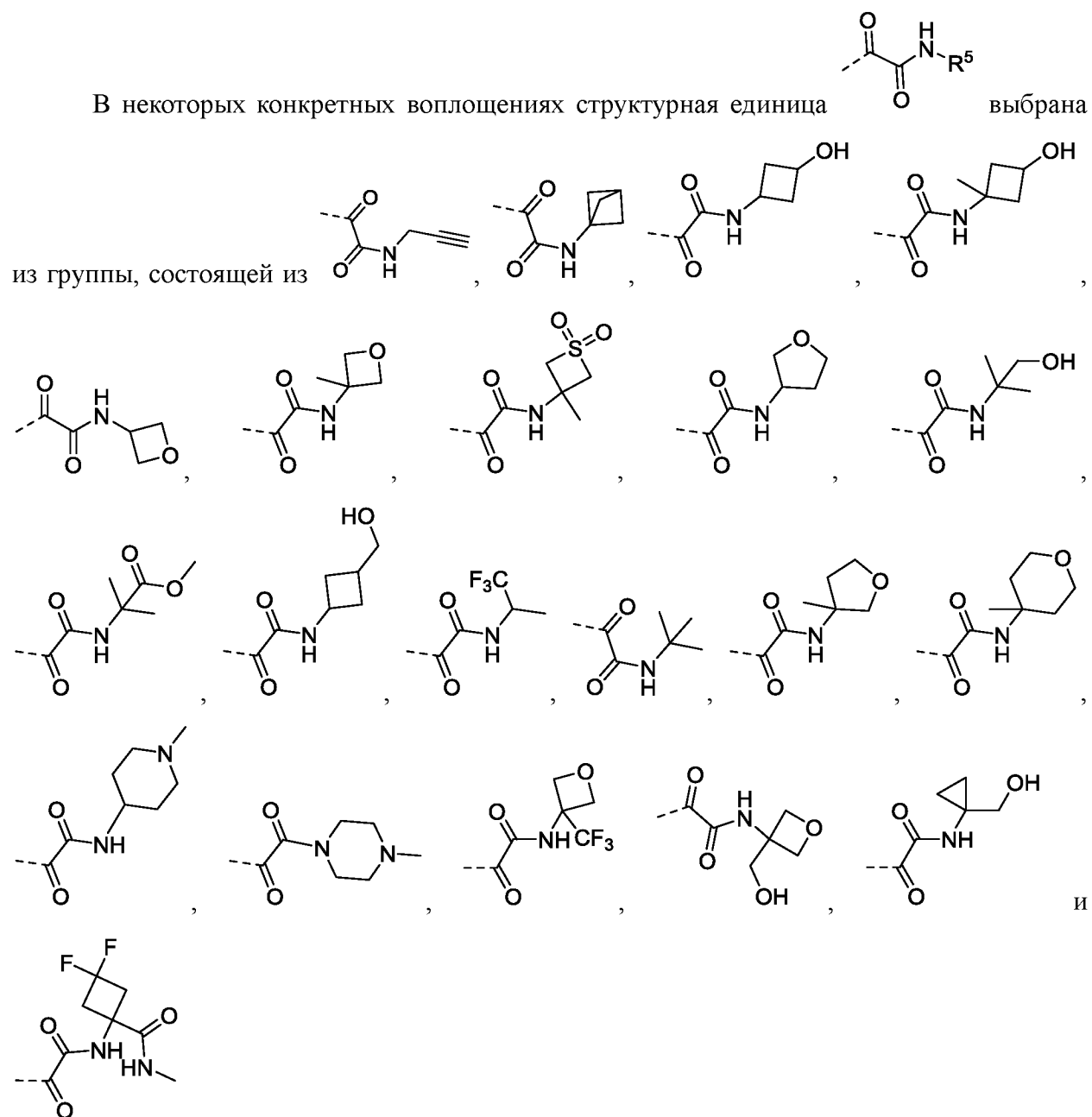


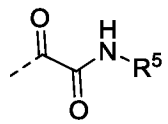
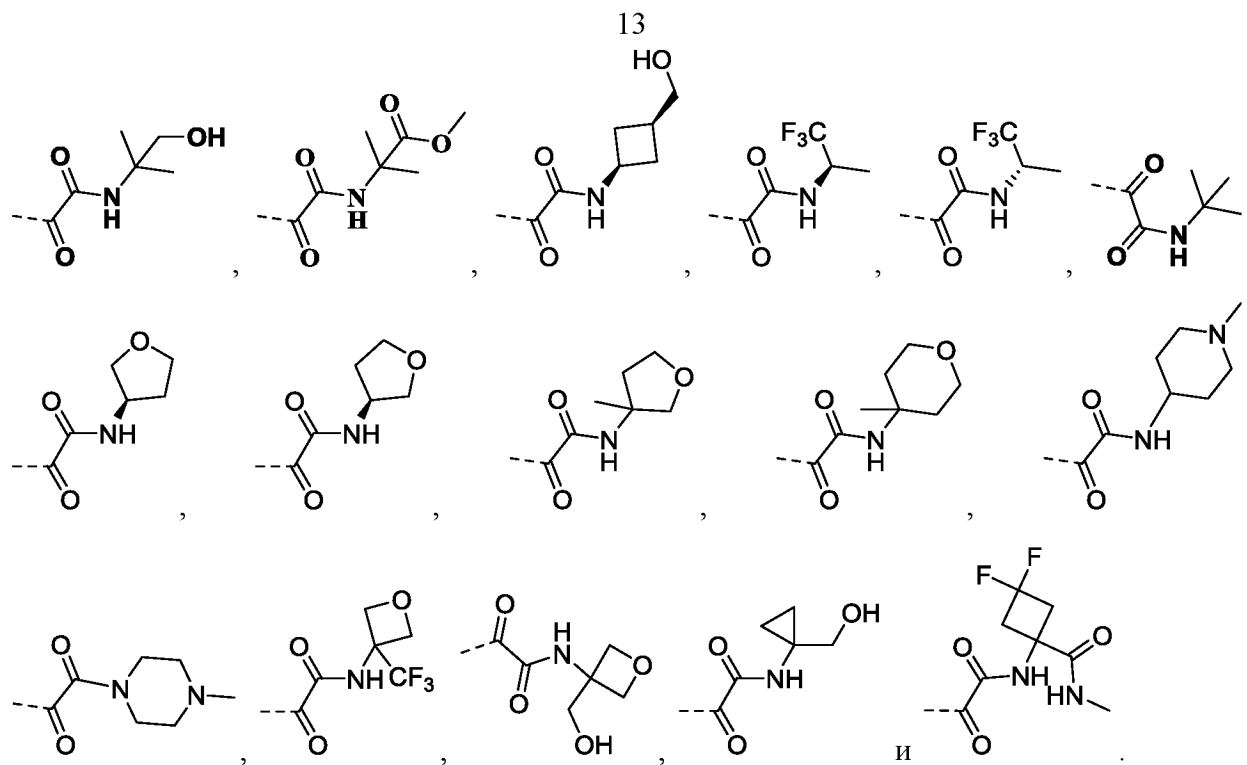
В некоторых других воплощениях структурная единица  представляет собой  собой

В некоторых других конкретных воплощениях структурная единица  выбрана из группы, состоящей из 

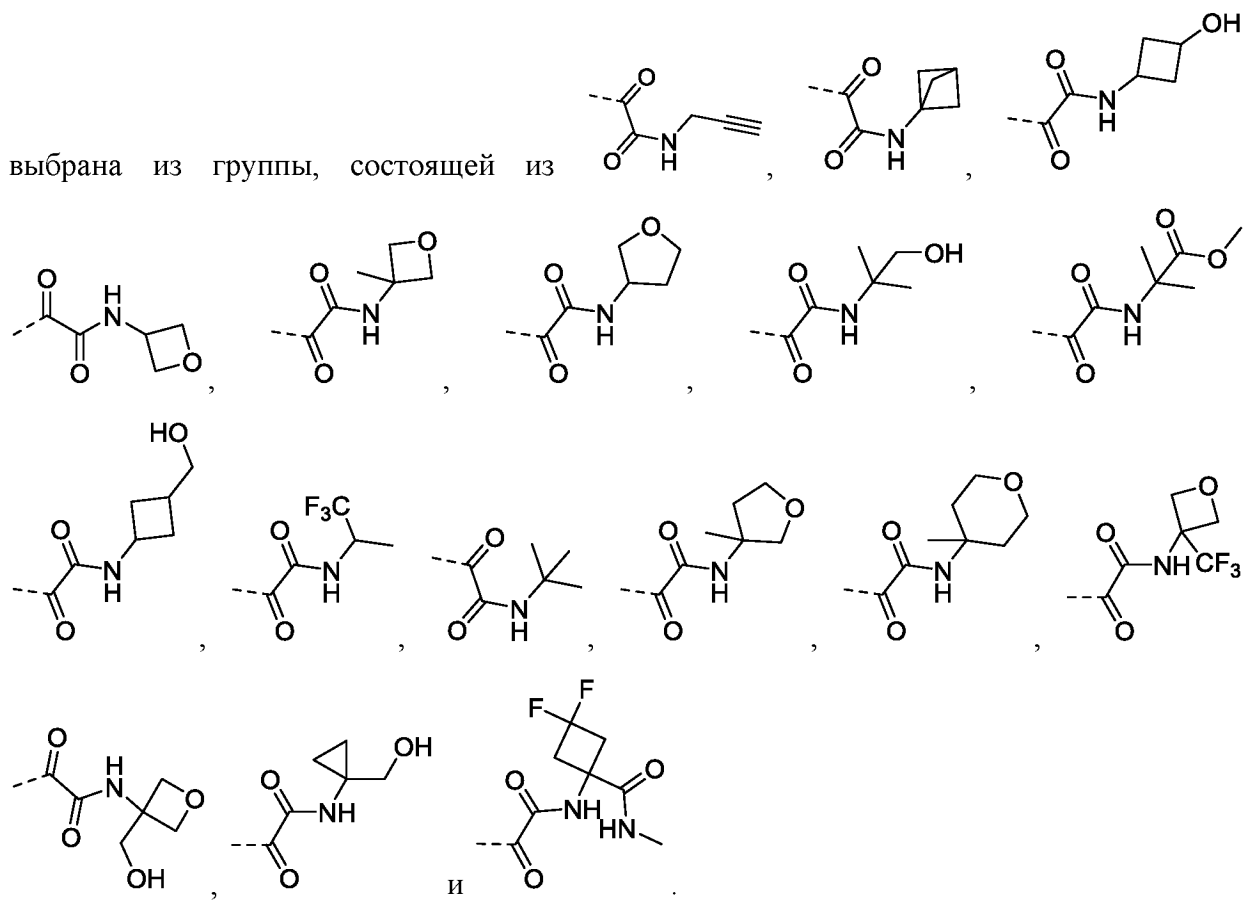
выбрана из группы, состоящей из  и  ; в некоторых других конкретных воплощениях структурная

единица  выбрана из группы, состоящей из 

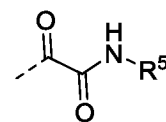




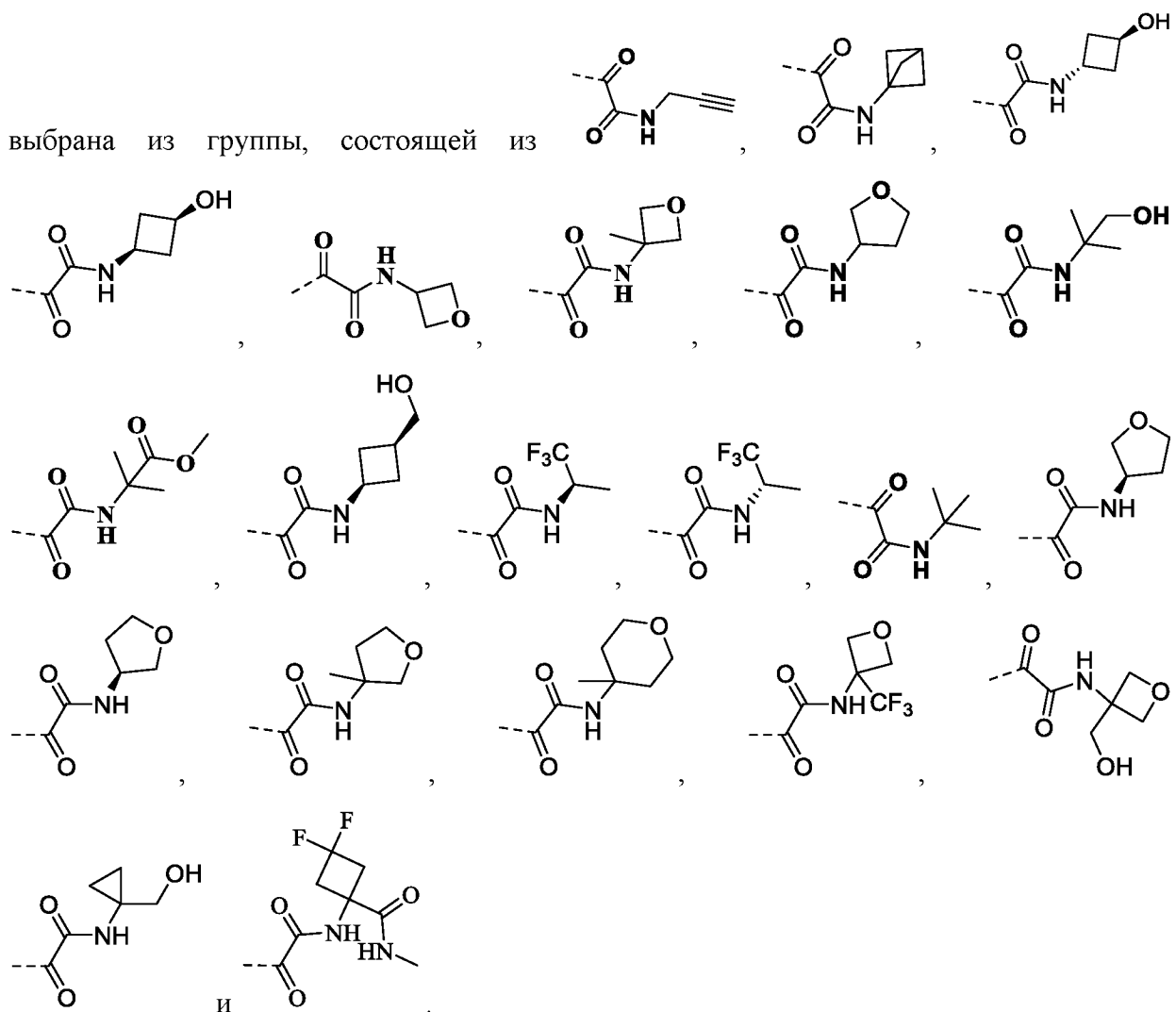
В некоторых других конкретных воплощениях структурная единица



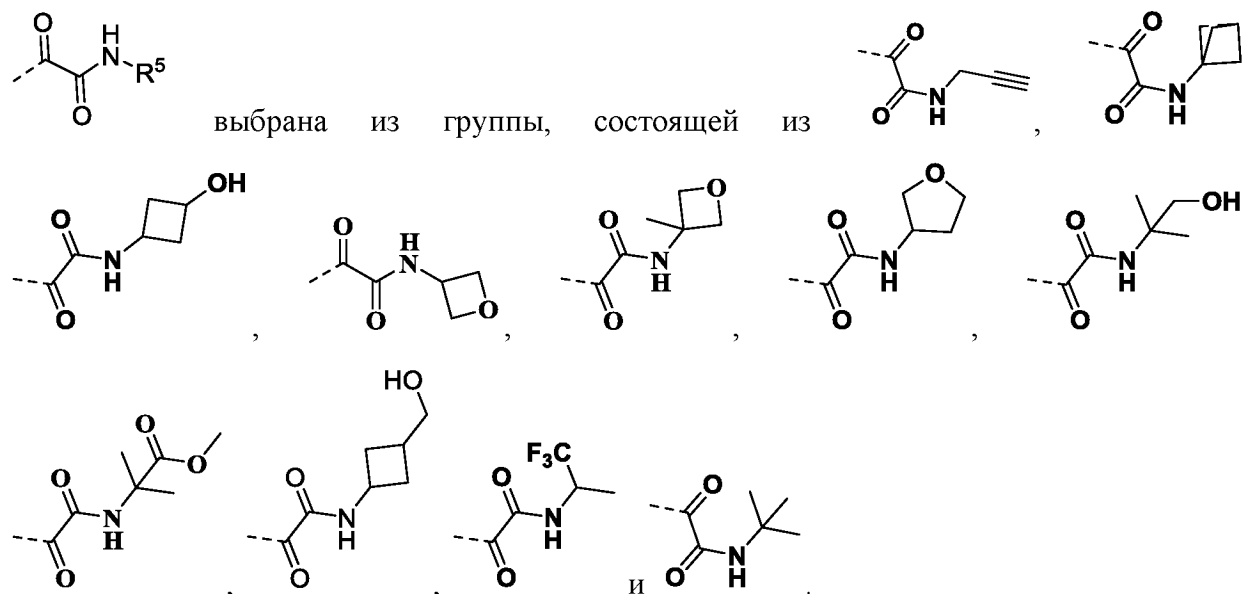
В некоторых других конкретных воплощениях структурная единица



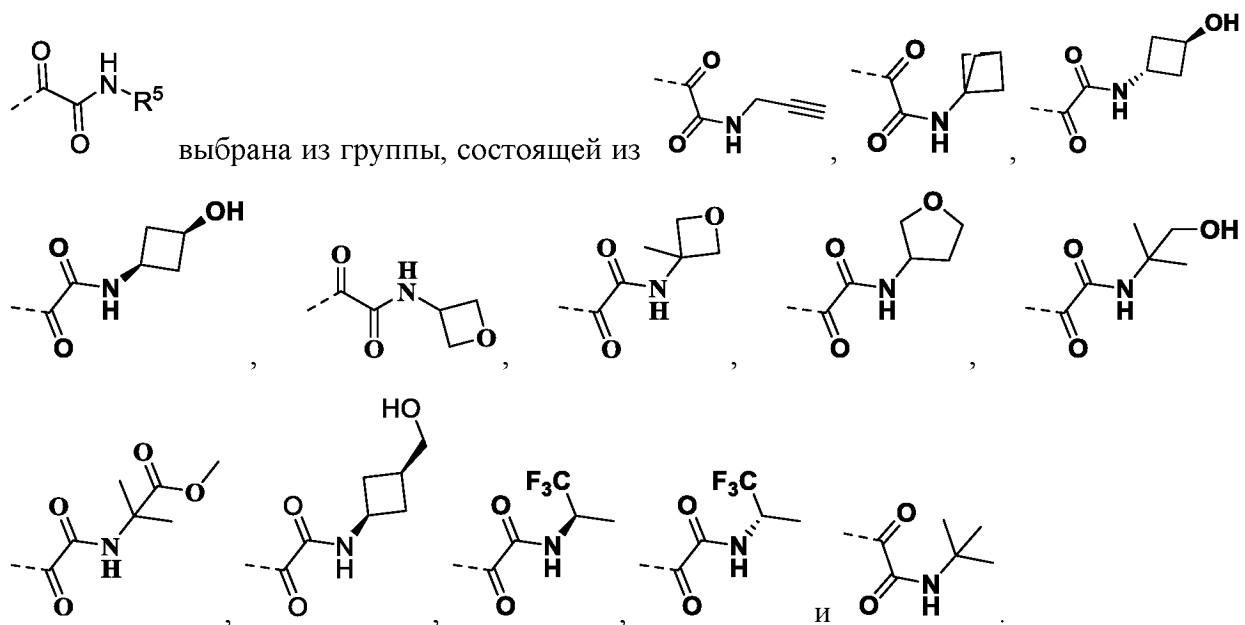
выбрана из группы, состоящей из



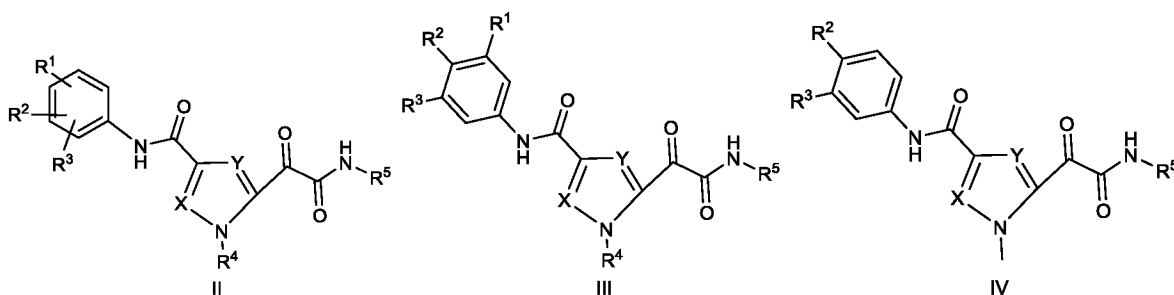
Еще в некоторых других конкретных воплощениях структурная единица



Еще в некоторых других конкретных воплощениях структурная единица



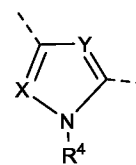
В некоторых воплощениях соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по настоящей заявке выбраны из соединения формулы II, формулы III или формулы IV или его стереоизомера, таутомера, геометрического изомера, сольвата, активного метаболита, гидрата, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли



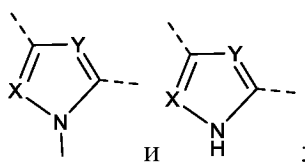
где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X и Y такие, как определено выше;

или

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X и Y такие, как определено выше; структурная единица



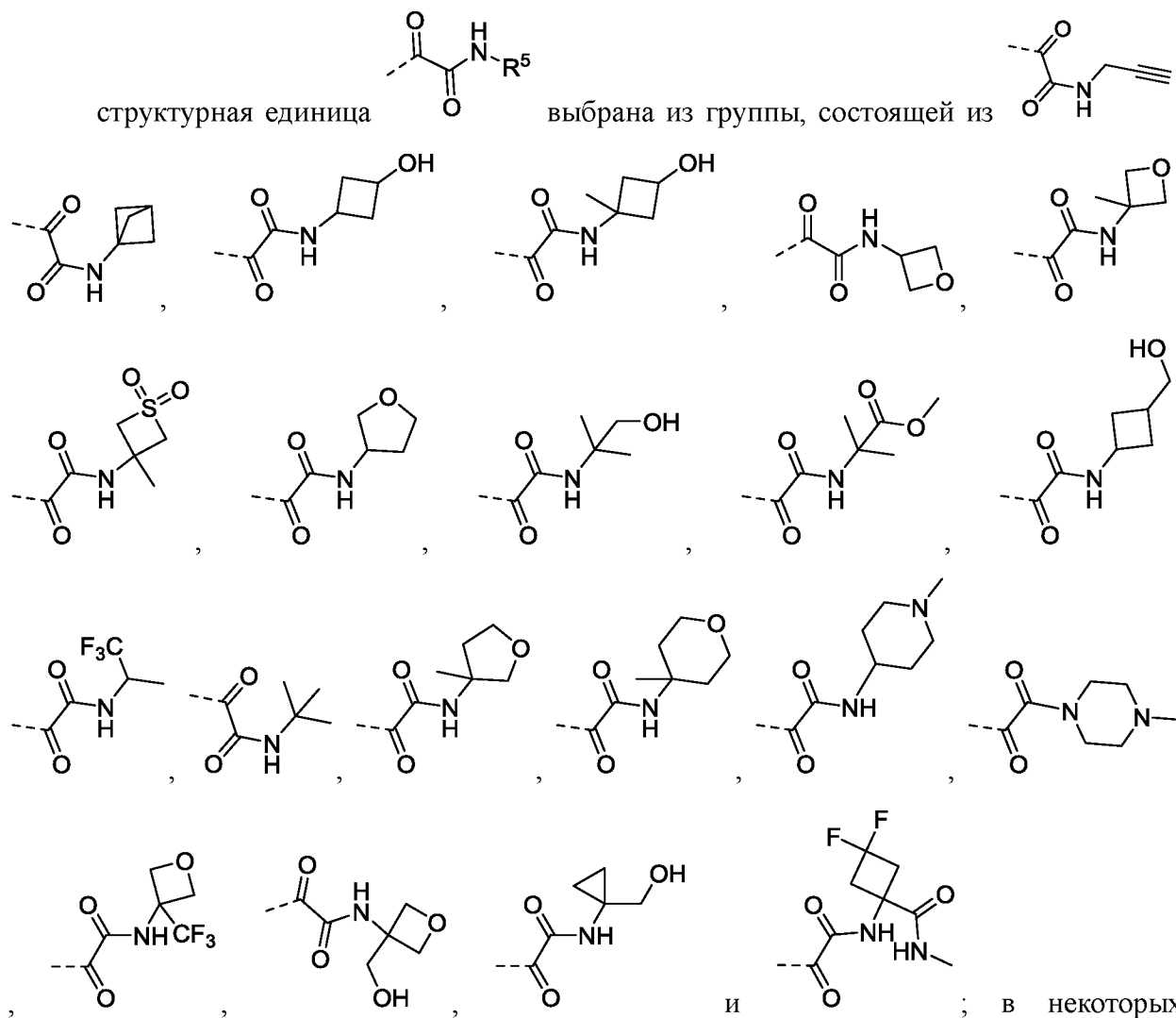
выбрана из группы, состоящей из





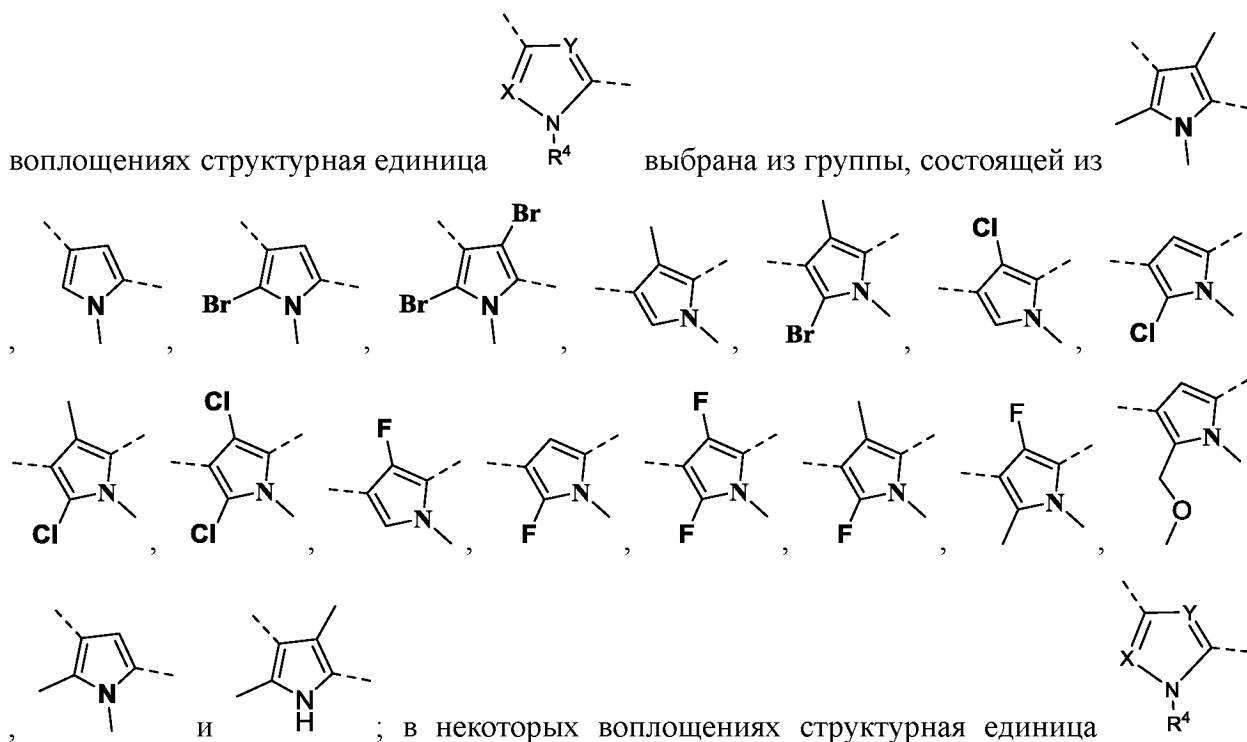
структурная единица

выбрана из группы, состоящей из

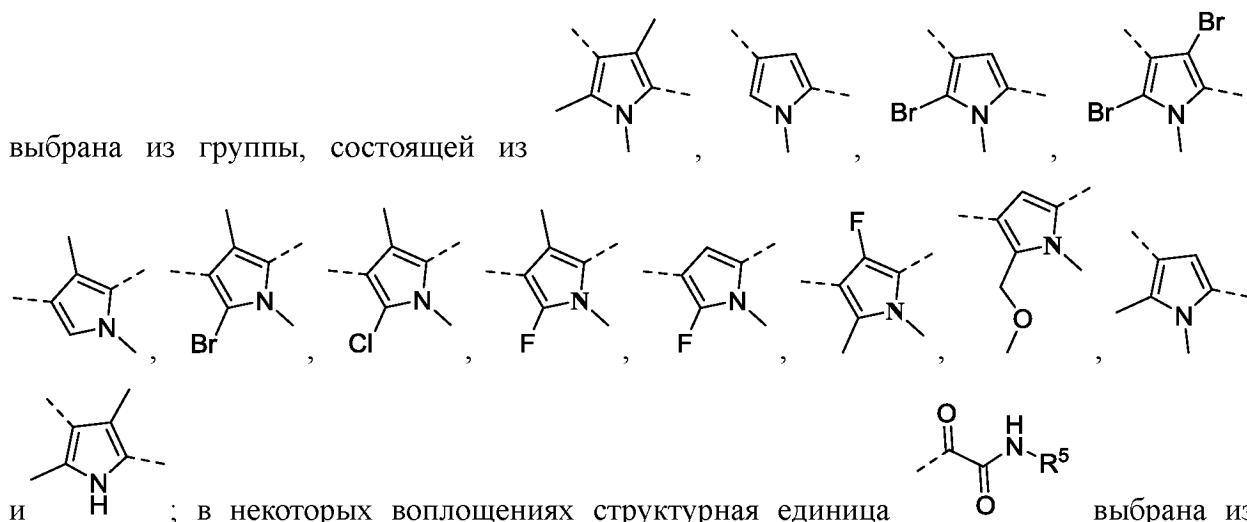


воплощениях структурная единица

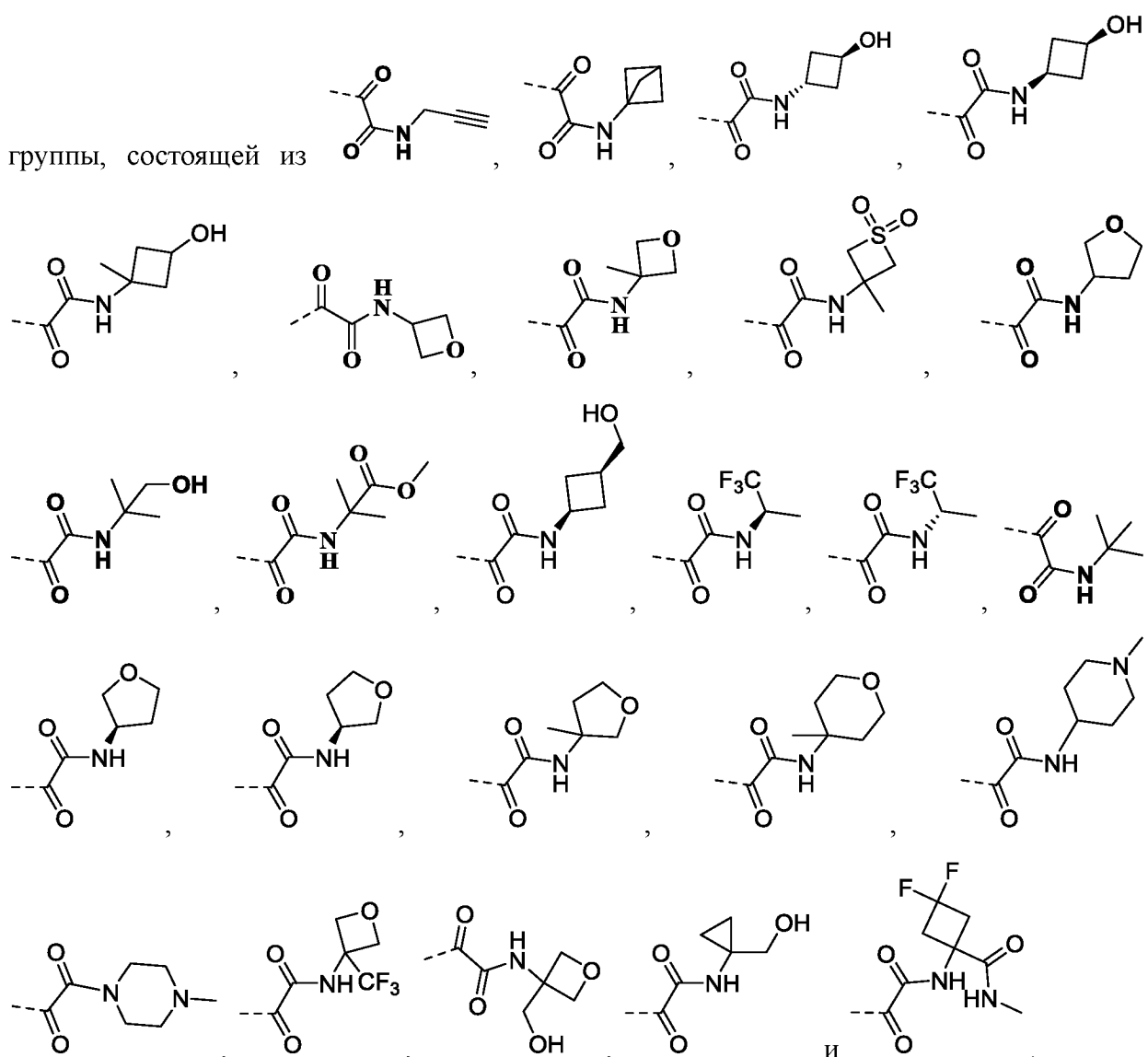
выбрана из группы, состоящей из



выбрана из группы, состоящей из

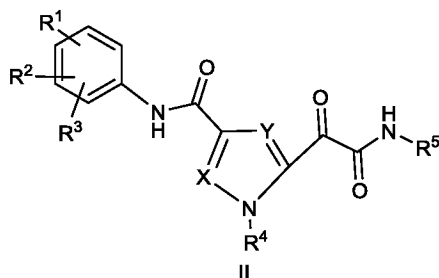


группы, состоящей из



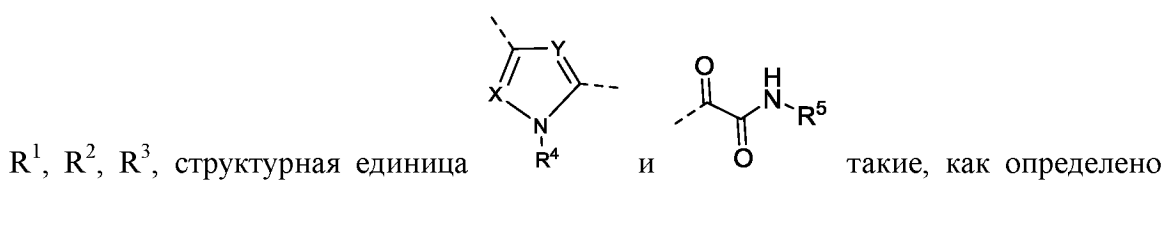
В некоторых воплощениях соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по настоящей заявке выбраны из соединения формулы

II или его стереоизомера, таутомера, геометрического изомера, сольвата, активного метаболита, гидрата, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли

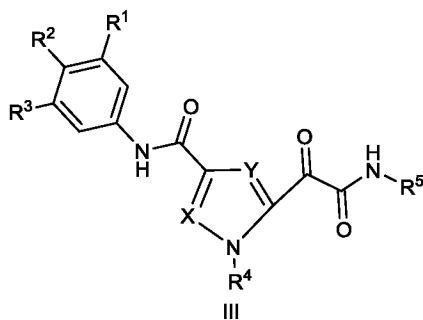


где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X, и Y такие, как определено выше;

или

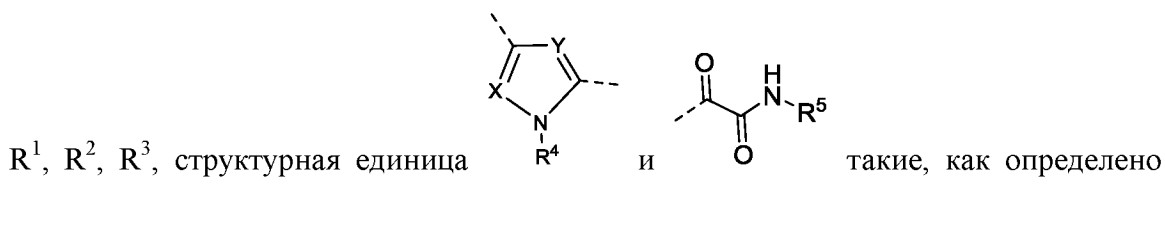


В некоторых воплощениях соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по настоящей заявке выбраны из соединения формулы III или его стереоизомера, таутомера, геометрического изомера, сольвата, активного метаболита, гидрата, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли



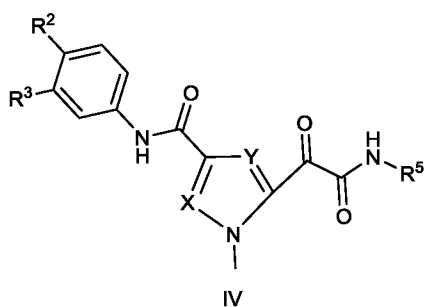
где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X, и Y такие, как определено выше;

или



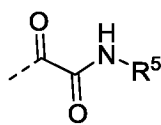
В некоторых воплощениях соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или

фармацевтически приемлемая соль по настоящей заявке выбраны из соединения формулы IV или его стереоизомера, таутомера, геометрического изомера, сольвата, активного метаболита, гидрата, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли



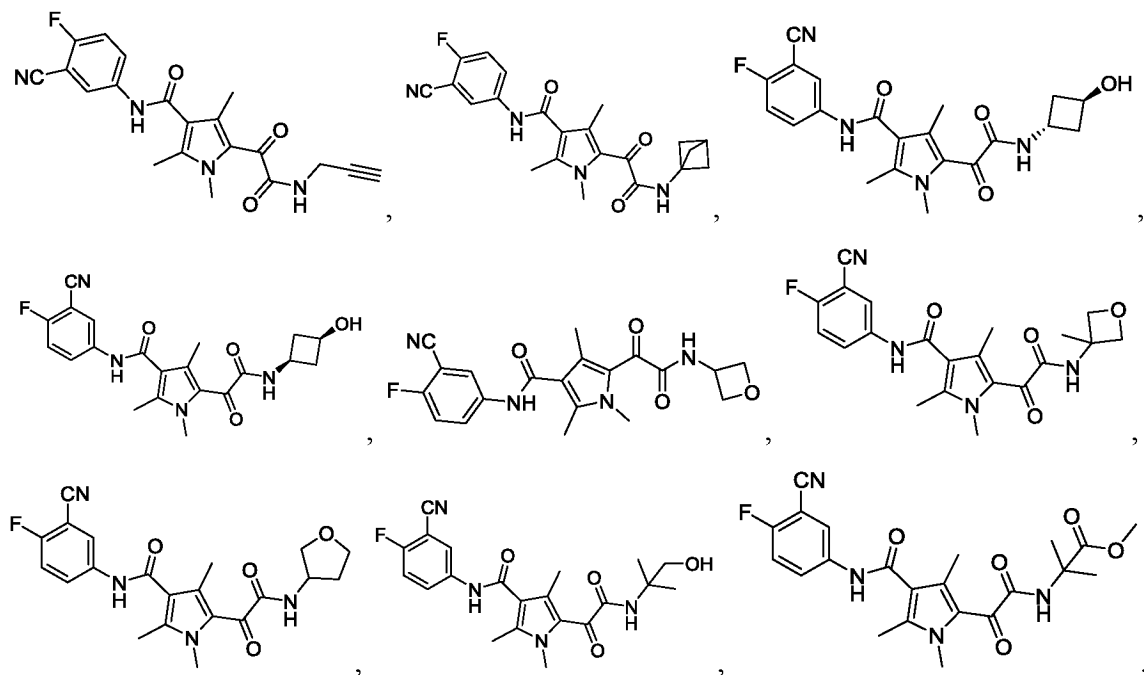
где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , X и Y такие, как определено выше;

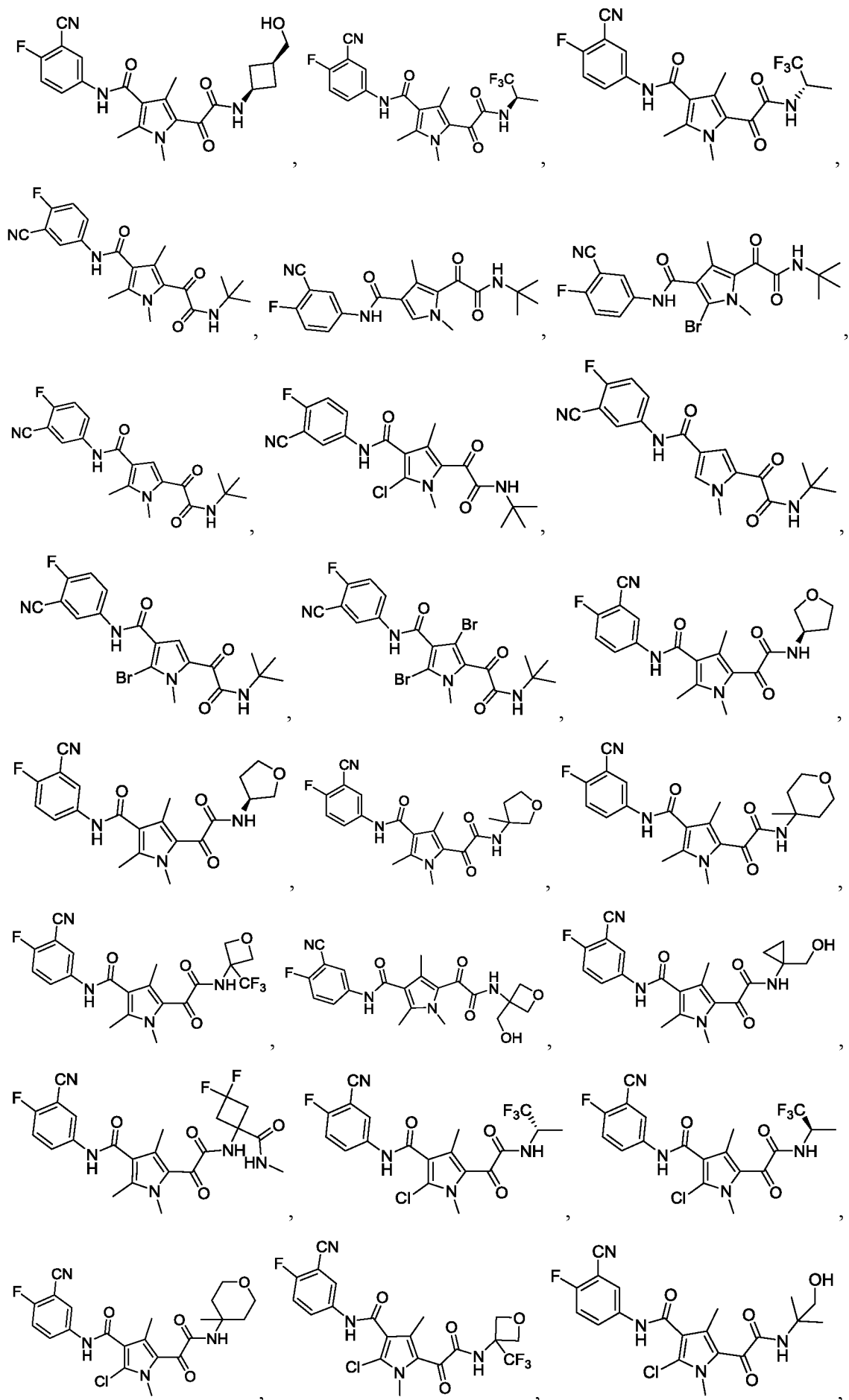
или

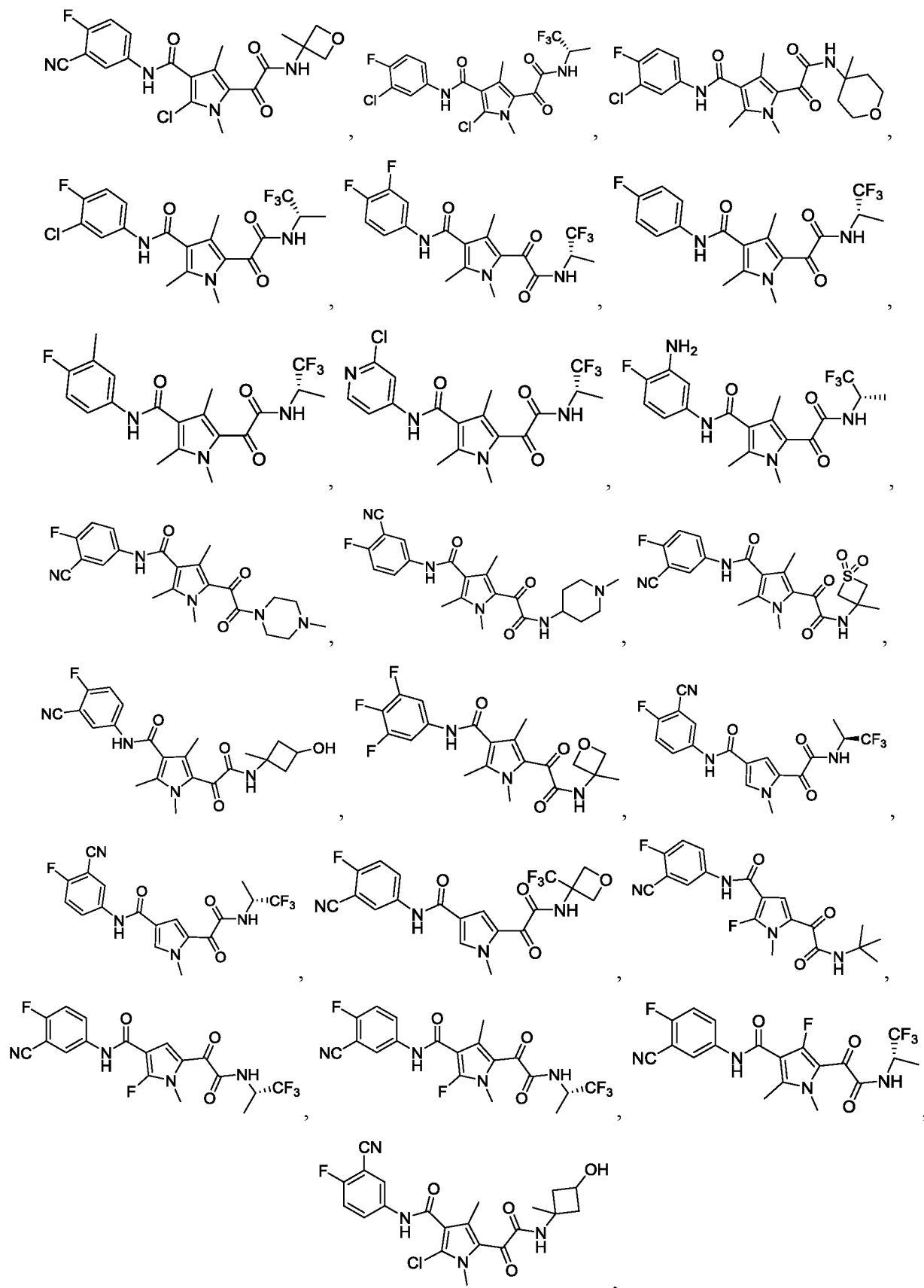


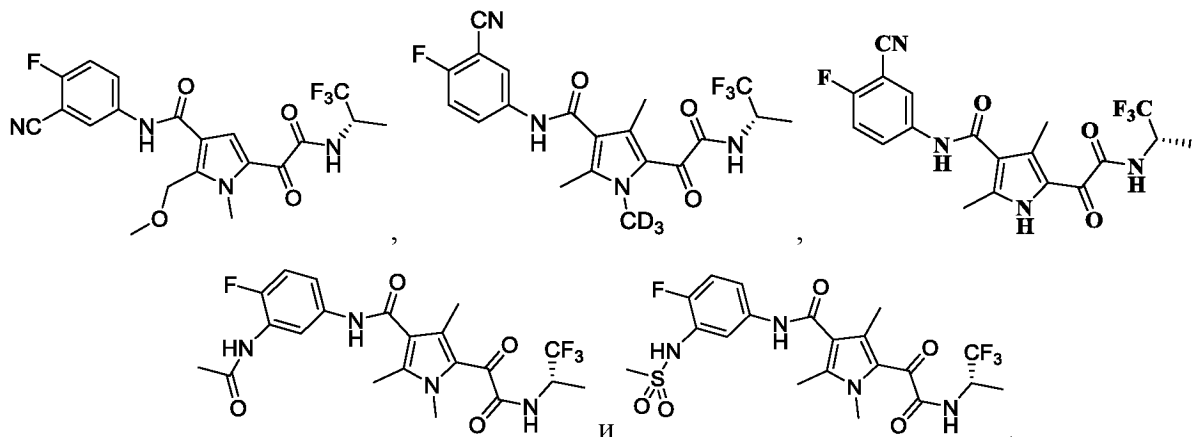
$R^2$ ,  $R^3$ , X, Y и структурная единица такие, как определено выше.

В некоторых воплощениях соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по настоящей заявке выбраны из следующих соединений, их стереоизомеров, таутомеров, геометрических изомеров, сольватов, активных метаболитов, гидратов, пролекарств или фармацевтически приемлемых солей:









В другом аспекте этой заявки предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль по настоящей заявке. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящей заявке дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте настоящей заявки предложен способ лечения заболевания, при котором полезно ингибирование сборки капсидного белка, включающий введение млекопитающему, предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения вышеуказанной формулы I, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В другом аспекте настоящей заявки предложено также применение соединения вышеуказанной формулы I, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболевания, при котором полезно ингибирование сборки капсидного белка.

В другом аспекте настоящей заявки предложено применение соединения вышеуказанной формулы I, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для предупреждения или лечения заболевания, при котором полезно ингибирование сборки капсидного белка.

В другом аспекте настоящей заявки предложено соединение вышеуказанной формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтическая композиция для применения в предупреждении или лечении заболевания, при котором полезно ингибирование сборки капсидного белка.

В другом аспекте заявки предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемую соль по настоящей заявке. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящей

заявке дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент. В другом аспекте настоящей заявки предложен способ ингибирования сборки капсидного белка, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, его стереоизомера, таутомера, геометрического изомера, сольвата, активного метаболита, гидрата, пролекарства, фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции по настоящей заявке. В некоторых воплощениях указанным субъектом является млекопитающее; в некоторых воплощениях указанным субъектом является человек.

В другом аспекте настоящей заявки предложен способ предупреждения или лечения заболевания, при котором полезно ингибирование сборки капсидного белка, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, его стереоизомера, таутомера, геометрического изомера, сольвата, активного метаболита, гидрата, пролекарства, фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции по настоящей заявке. В некоторых воплощениях указанным субъектом является млекопитающее; в некоторых воплощениях указанным субъектом является человек. В другом аспекте настоящей заявки предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера, таутомера, геометрического изомера, сольвата, активного метаболита, гидрата, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции по настоящей заявке для ингибирования сборки капсидного белка.

В другом аспекте настоящей заявки предложено также применение соединения формулы I, его стереоизомера, таутомера, геометрического изомера, сольвата, активного метаболита, гидрата, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции по настоящей заявке в изготовлении лекарственного средства для ингибирования сборки капсидного белка.

В другом аспекте настоящей заявки предложено также применение соединения формулы I, его стереоизомера, таутомера, геометрического изомера, сольвата, активного метаболита, гидрата, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции по настоящей заявке в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболевания, при котором полезно ингибирование сборки капсидного белка.

В другом аспекте настоящей заявки предложено также применение соединения формулы I, его стереоизомера, таутомера, геометрического изомера, сольвата, активного метаболита, гидрата, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли или их



фармацевтической композиции по настоящей заявке для предупреждения или лечения заболевания, при котором полезно ингибирование сборки капсидного белка.

В другом аспекте настоящей заявки предложено соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль или их фармацевтическая композиция по настоящей заявке для применения в ингибировании сборки капсидного белка.

В другом аспекте настоящей заявки предложено соединение вышеуказанной формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтическая композиция для применения в предупреждении или лечении заболевания, при котором полезно ингибирование сборки капсидного белка.

В некоторых воплощениях настоящей заявки заболевание, при котором полезно ингибирование сборки капсидного белка, представляет собой заболевание, вызванное инфицированием вирусом гепатита В (HBV).

В некоторых воплощениях настоящей заявки заболевание, при котором полезно ингибирование сборки капсидного белка, представляет собой заболевание печени, вызванное инфицированием вирусом гепатита В (HBV).

В некоторых воплощениях настоящей заявки лечение заболевания, при котором полезно ингибирование сборки капсидного белка, заключается в контроле, сокращении или устранении HBV для предупреждения, ослабления или излечения заболевания печени у инфицированного пациента.

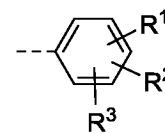
#### Определения

Если не указано иное, термины и фразы, использованные в данном документе, имеют нижеследующие значения. Конкретный термин или конкретная фраза не должны рассматриваться как неопределенные или неясные, когда это конкретно не определено, а их следует понимать в соответствии с их обычным значением. Торговые наименования, использованные в данном документе, относятся к соответствующим продуктам или их ингредиентам.

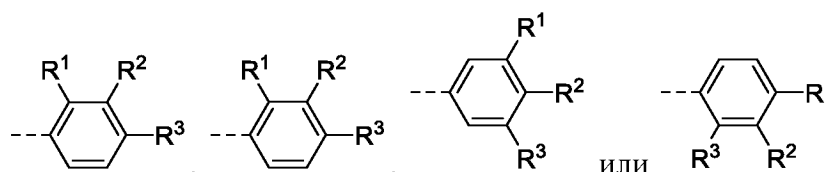
Пунктирная линия (----) в структурной единице или группе в настоящей заявке представляет собой ковалентную связь.

Когда некоторые структурные единицы или ковалентные связи в группах не связаны с конкретным атомом, тогда это означает, что ковалентная связь может быть присоединена к любому атому в структурных единицах или группах при условии, что

правило валентной связи не нарушено. Так, например, структурная единица



включает, без ограничения,



Термин "замещенный" означает, что любые один или более атомов водорода на конкретном атоме замещены заместителем при условии, что валентное состояние конкретного атома является нормальным, и замещенное соединение является стабильным. Когда заместителем является кислород (т.е. =O), тогда это означает, что два атома водорода замещены. Замещение кислородом не происходит на ароматической группе.

Термин "возможный" или "возможно" означает, что описываемое затем событие или ситуация может или не может происходить, и описание включает случаи, когда событие или ситуация имеет место, и случаи, когда событие или ситуация не возникает. Например, этильная группа, "возможно" замещенная галогеном, означает, что этильная группа может быть незамещенной ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), монозамещенной (например,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ), полизамещенной (например,  $\text{CHFCH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$  и т.д.) или полностью замещенной ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ). Специалисту в данной области будет понятно, что для любой группы, содержащей один или более заместителей, не предусматривается модель незамещения или замещения, которая стерически невозможна и не может быть синтезирована.

В данном документе  $\text{C}_{m-n}$  означает, что группировка имеет целое число атомов углерода в данном диапазоне. Например, " $\text{C}_{1-6}$ " означает, что группа может иметь 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода атомы, 4 атома углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода. Например,  $\text{C}_{1-3}$  означает, что группа может иметь 1 атом углерода, 2 атома углерода атомы и 3 атома углерода.

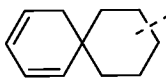
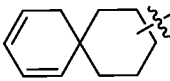
Когда любая переменная (например, R) присутствует больше, чем один раз, в составе или структуре соединения, тогда ее определение в каждом случае является независимым. Так, например, если группа замещена 2 R, то R в каждом случае имеет независимый вариант.

Когда число линкерной группы равно 0, как в  $-(\text{CH}_2)_0-$ , тогда это означает, что линкерная группа представляет собой одинарную связь.

Когда одна из переменных выбрана из ковалентной связи, тогда это означает, что две группы, связанные ковалентной связью, связаны напрямую. Например, когда L' в A-L'-Z представляет собой одинарную связь, тогда структура фактически представляет собой

A-Z.

Когда связь заместителя перекрестно связана с двумя атомами на кольце, тогда заместитель может быть связан с любым атомом на кольце. Например, структурная

единица  или  означает, что она может быть замещена по любому положению на циклогексиле или циклогексадиене.

Термин “галогено” или “галоген” относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин "алкил" относится к углеводородной группе формулы  $C_nH_{2n+1}$ . Алкильная группа может быть прямой или разветвленной. Например, термин "C<sub>1-6</sub>алкил" относится к алкильной группе, содержащей 1-6 атомов углерода (например, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, гексил, 2-метилпентил т.д.). Аналогично, алкильная группировка (т.е. алкил) группы алкокси, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы, алкилсульфонильной группы и группы алкилтио имеет то же самое определение, которое приведено выше. В качестве другого примера, термин "C<sub>1-3</sub>алкил" относится к алкильной группе, содержащей 1-3 атома углерода (например, метил, этил, пропил и изопропил).

Термин "алкокси" относится к группе -О-алкил.

Термин "алкенил" относится к прямой или разветвленной ненасыщенной алифатической углеводородной группе, состоящей из атомов углерода и атомов водорода, которая имеет по меньшей мере одну двойную связь. Не имеющие ограничительного характера примеры алкенильных групп включают, без ограничения, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, изобутенил, 1,3-бутадиенил и т.п.

Термин "алкинил" означает прямую или разветвленную ненасыщенную алифатическую углеводородную группу, состоящую из атомов углерода и атомов водорода, которая имеет по меньшей мере одну тройную связь. Не имеющие ограничительного характера примеры алкинильных групп включают, без ограничения, этинил (-C≡CH), 1-пропинил (-C≡C-CH<sub>3</sub>), 2-пропинил (-CH<sub>2</sub>-C≡CH), 1,3-бутадиинил (-C≡C-C≡CH) и т.п.

Термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенному карбоциклическому кольцу, которое может существовать в виде единичного кольца, мостикового кольца или спирокольца. Если не указано иное, карбоциклическое кольцо типично представляет собой 3-10-членное кольцо. Не имеющие ограничительного характера примеры циклоалкила включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил,

норборнил (бицикло[2.2.1]гептил), бицикло[2.2.2]октил, адамантил, бицикло[1.1.1]пент-1-ил и т.п. Например, C<sub>3-4</sub>циклоалкил включает циклопропил и циклобутил.

Термин "гетероциклоалкил" относится к полностью насыщенному циклической группе, которая может существовать в виде единичного кольца, мостикового кольца или спирокольца. Если не указано иное, гетероциклическое кольцо типично представляет собой 3-7-членное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранные из атома серы, кислорода и/или азота. Примеры 3-членного гетероциклоалкила включают, без ограничения, оксиранил, тиранил и азиридирил. Не имеющие ограничительного характера примеры 4-членного гетероциклоалкила включают, без ограничения, азетидинил, оксетанил и тиетанил. Примеры 5-членного гетероциклоалкила включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, изоксазолидинил, оксазолидинил, изотиазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и тетрагидропиразол. Примеры 6-членного гетероциклоалкила включают, без ограничения, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, пиперазинил, 1,4-тиаксил, 1,4-диоксанил, тиоморфолинил, 1,3-дитиаалкил и 1,4-дитиаалкил. Примеры 7-членного гетероциклоалкила включают, без ограничения, азепанил, оксепанил, тиепанил. Предпочтительный гетероциклоалкил представляет собой моноциклическую гетероциклоалкильную группу, имеющую 5 или 6 кольцевых атомов.

Термин "арил" относится к полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической ароматической кольцевой группе, имеющей сопряженную  $\pi$ -электронную систему. Например, арильная группа может иметь 6-20 атомов углерода, 6-14 атомов углерода или 6-12 атомов углерода. Не имеющие ограничительного характера примеры арила включают, без ограничения, фенил, нафтил, антраценил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин и т.п.

Термин "гетероарил" относится к моноциклической или конденсированной полициклической системе, которая содержит по меньшей мере один кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, а другой(ие) кольцевой(ые) атом(ы) представляет(ют) собой C, и имеет по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Предпочтительные гетероарильные группы имеют единственное 4-8-членное кольцо, в частности 5-8-членное кольцо, или множество конденсированных колец, содержащих 6-14, в частности 6-10 кольцевых атомов. Не имеющие ограничительного характера примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, хинолинил, изохинолинил,

тетразолил, триазолил, триазинил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, изоиндолил и т.п.

Термин "проведение лечения" или "лечение" относится к введению соединения или композиции, описанных в настоящей заявке, для предупреждения, ослабления или устранения заболевания или одного или более симптомов, ассоциированных с заболеванием, и включает в себя:

(1) предупреждение возникновения заболевания или болезненного состояния у млекопитающего, в частности когда такое млекопитающее восприимчиво к болезненному состоянию, но не диагностировано как страдающее болезненным состоянием;

(2) ингибирование заболевания или болезненного состояния, т.е. сдерживание его развития;

(3) облегчение заболевания или болезненного состояния, т.е. регрессирование заболевания или болезненного состояния.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящей заявке для (1) лечения или предупреждения конкретного заболевания, состояния или расстройства, (2) облегчения, ослабления или устранения одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства или (3) предупреждения или задержки начала одного или более симптомов заболевания, состояния или расстройства, описанных в данном документе. "Терапевтически эффективное количество" соединения согласно этой заявке варьирует в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, режима введения и возраста млекопитающего, которого лечат, но может быть рутинно определено специалистами в данной области в соответствии с их собственными знаниями и настоящим описанием изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животного без излишних токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

В качестве фармацевтически приемлемой соли могут быть упомянуты, например, соль металла, аммониевая соль, соль, образованная с органическим основанием, соль, образованная с неорганической кислотой, соль, образованная с органической кислотой, соль, образованная с основной или кислотной аминокислотой или т.п.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более чем одного соединения по настоящей заявке или его соли и фармацевтически приемлемого эксципиента. Назначение фармацевтической композиции заключается в облегчении

введения соединений по настоящей заявке субъекту.

Термин "сольват" относится к веществу, образованному объединением соединения по настоящему изобретению с фармацевтически приемлемым растворителем. Фармацевтически приемлемые растворители включают воду, этанол, уксусную кислоту и т.п. Сольваты включают стехиометрические сольваты и нестехиометрические сольваты.

Термин "гидрат" относится к сольвату, содержащему раскрытое или заявленное соединение и стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены также в виде пролекарств, таких как фармацевтически приемлемые пролекарства. Поскольку известно, что пролекарства улучшают желаемые свойства лекарственного средства (например, растворимость, биодоступность, приготовление лекарственной формы и т.д.), соединения по настоящему изобретению можно доставлять в форме пролекарства. Соответственно, предусмотрено, что настоящее изобретение охватывает пролекарства заявленных теперь соединений, способы их доставки и композиции, содержащие пролекарства.

Термин "пролекарство" включает в себя любой ковалентно связанный носитель, который при введении субъекту-млекопитающему высвобождает активное родительское лекарственное средство по настоящему изобретению *in vivo*. Пролекарства по настоящему изобретению получают путем модифицирования функциональной группы, присутствующей в соединении, таким образом, что модификация расщепляется с образованием родительского соединения в обычной операции или *in vivo*.

В настоящем изобретении термин "субъект" включает в себя людей и животных, например млекопитающих (например, приматов, коров, лошадей, свиней, собак, кошек, мышей, крыс, кроликов, коз, овец, птиц и т.д.). Термин "активный метаболит" относится к биологически активному производному соединения, которое образуется, когда соединение метаболизируется.

Термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к тем эксципиентам, которые не оказывают значительного раздражающего воздействия на организм и не ухудшают биологическую активность и свойства активного соединения. Специалистам в данной области известны подходящие эксципиенты, такие как углеводы, воски, водорастворимые и/или смешиваемые с водой полимеры, гидрофильные или гидрофобные вещества, желатин, масла, растворители, вода и т.п.

Слово "содержать" и его варианты, такие как "содержит" или "содержащий" следует понимать в открытом, неисключающем смысле, т.е. "включающий, без ограничения".

Соединения и промежуточные соединения по настоящей заявке могут также существовать в разных таутомерных формах, и все такие формы охвачены в объеме настоящей заявки. Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам с разными энергиями, которые способны к взаимопревращению через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как таутомеры протонного переноса) включают взаимопревращения посредством переноса протона, такие как кето-енольная и имин-енаминная изомеризация. Конкретным примером протонного таутомера является имидазольная группировка, в которой протон может мигрировать между двумя кольцевыми атомами азота. Валентные таутомеры включают таутомеры перегруппировки за счет некоторых связеобразующих электронов.

Некоторые соединения по настоящей заявке могут иметь асимметрические атомы углерода (стереоцентры) или двойные связи. Таким образом, рацематы, диастереомеры, энантиомеры, геометрические изомеры и индивидуальные изомеры входят в объем настоящей заявки.

Если конкретно не указано иное, когда соединения по настоящей заявке содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, они включают E и Z геометрический изомеры.

Соединения по настоящей заявке могут существовать в конкретной геометрической форме или стереоизомерной форме. Настоящая заявка предусматривает все такие соединения, включая таутомеры, *цис* и *транс* изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереоизомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры и их рацемические смеси, и другие смеси, такие как смеси, обогащенные энантиомерами или диастереомерами, которые все входят в объем настоящей заявки. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут присутствовать в таких заместителях, как алкил и т.д. Все эти изомеры и их смеси входят в объем настоящей заявки.

Оптически активные (R)- и (S)-изомеры, а также D и L изомеры могут быть получены в результате хирального синтеза или с использованием хиральных реагентов, или другими обычными способами. Энантиомер определенного соединения по настоящей заявке может быть получен в результате асимметрического синтеза или дериватизации с использованием хирального вспомогательного вещества, где полученную диастереомерную смесь разделяют, и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых целевых энантиомеров. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу (такую как амина) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксил), образуют соль диастереомера с подходящей(им) оптически

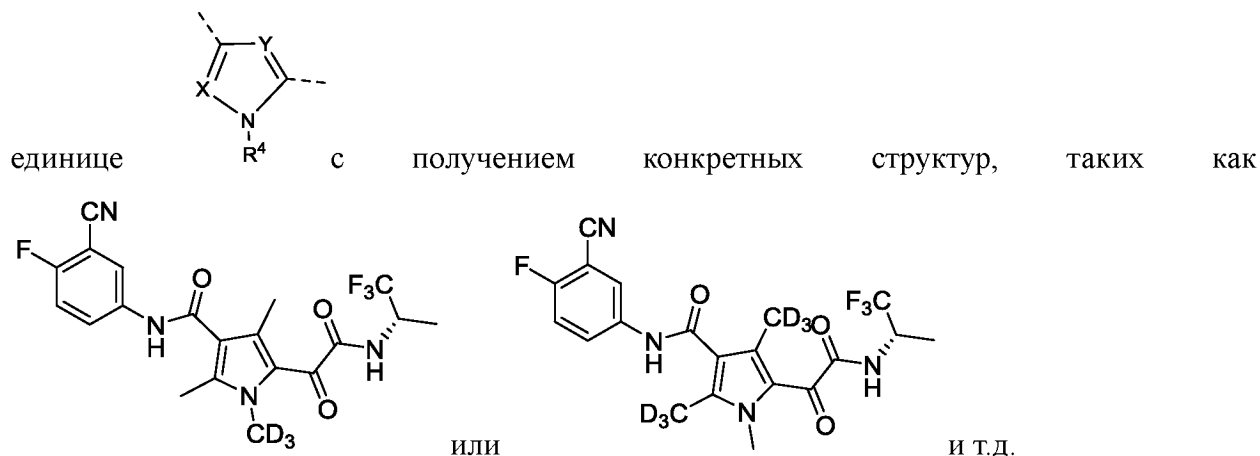
активной(ым) кислотой или основанием и затем осуществляют разделение диастереомеров обычным способом, известным в данной области, затем выделяют чистый энантиомер. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереомеров обычно осуществляют с использованием хроматографии с хиральной стационарной фазой и возможно в сочетании с методом химической дериватизации (например, образованием карбаматов из аминов).

Настоящая заявка включает в себя также меченные изотопами соединения по настоящей заявке, которые идентичны соединениям, описанным в данном документе, но у которых один или более атомов заменены атомами, имеющими атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по настоящей заявке, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и т.п. соответственно.

Некоторые меченные изотопами соединения по настоящей заявке (такие как соединения, меченные  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ ) могут быть использованы в анализах распределения соединения и/или субстрата в тканях. Изотопы дейтерий (т.е.  $^3\text{H}$ ) и углерод-14 (т.е.  $^{14}\text{C}$ ) особенно предпочтительны благодаря легкости их получения и детектирования. Позитрон-испускающие изотопы, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$  могут быть использованы в исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для определения занятости субстратом. Меченные изотопами соединения по настоящей заявке обычно могут быть получены путем замены немеченого реагента реагентом, меченным изотопом, по методикам, аналогичным методикам, раскрытым на схемах и/или в примерах, приведенных ниже.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е.  $^2\text{H}$ ), может давать некоторые терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке), и поэтому может быть предпочтительным в некоторых случаях, причем замещение дейтерием может быть частичным или полным, и частичное замещение дейтерием означает, что по меньшей мере атом водорода замещен по меньшей мере одним атомом дейтерия, и все такие формы соединений охвачены в объеме настоящей заявки. Например, замещение дейтерием может иметь место в структурной





Фармацевтическая композиция по настоящей заявке может быть получена путем объединения соединения по настоящей заявке с подходящим фармацевтически приемлемым эксципиентом и может быть изготовлена, например, в твердых, полутвердых, жидких или газообразных формах, таких как таблетки, пилюли, капсулы, порошки, гранулы, пасты, эмульсии, суспензии, суппозитории, инъекции, средства для ингаляций, гели, микросферы, аэрозоли и т.п.

Типичные пути введения соединения по настоящей заявке или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей их, включают, без ограничения, пероральное, ректальное, местное, ингаляционное, парентеральное, сублингвальное, интравагинальное, интраназальное, внутриглазное, интраперитонеальное, внутримышечное, подкожное или внутривенное введение.

Фармацевтическая композиция по настоящей заявке может быть изготовлена общеизвестными в данной области способам, такими как обычный способ смешивания, способ растворения, способ гранулирования, способ изготовления пилюль с сахарным покрытием, способ измельчения, способ эмульгирования и способ сублимационной сушки и т.д.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция находится в форме для перорального введения. Для перорального введения активное соединение может быть смешано с фармацевтически приемлемыми носителями, общеизвестными в данной области, с получением фармацевтической композиции. С этими эксципиентами соединения по настоящей заявке могут быть приготовлены в виде таблеток, пилюль, облаток, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропа или суспензий и т.п. для перорального введения пациентам.

Твердая пероральная композиция может быть получена обычным способом смешивания, заполнения или таблетирования. Например, она может быть получена следующим способом: смешивание активного соединения с твердым эксципиентом;

возможно измельчение полученной смеси; добавление других подходящих эксципиентов при необходимости; и затем переработка смеси в гранулы с получением ядер таблеток или драже. Подходящие эксципиенты включают, без ограничения, адгезивы, разбавители, разрыхлители, смазывающие вещества, глиданты, подсластители и/или корригенты и т.д.

Фармацевтическая композиция также подходит для парентерального введения, такого как в виде стерильных растворов, суспензий или подвергнутых сублимационной сушке продуктов в соответствующей стандартной лекарственной форме.

Терапевтическая дозировка соединений по настоящей заявке может быть определена в соответствии с, например, конкретно применяемым лечением, путем введения соединения, здоровьем и состоянием пациента и суждением лечащего врача. Доля или концентрация соединений по настоящей заявке в фармацевтической композиции может варьировать в зависимости от целого ряда факторов, включающих дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединение по настоящей заявке может быть представлено в физиологически забуференном водном растворе, содержащем примерно от 0,1 до 10% масс./об. соединения, для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в диапазоне от примерно 1 мкг/кг до примерно 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых воплощениях диапазон доз составляет от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка по всей вероятности будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или состояния, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительной биологической эффективности выбранного соединения, состава эксципиента и пути введения. Эффективная доза может быть получена путем экстраполяции из кривой доза-ответ, полученной в результате тестирования *in vitro* или в системе тестирования на животных.

Соединения по настоящей заявке могут быть получены различными способами синтеза, общеизвестными специалистам в данной области, включая конкретные воплощения, перечисленные ниже, воплощения, сформированные путем комбинирования конкретных воплощений с другими способами химического синтеза и эквивалентными альтернативами, известными специалистам в данной области. Предпочтительные воплощения включают, без ограничения, рабочие примеры по настоящей заявке.

Химическое взаимодействие конкретного воплощения по настоящей заявке осуществляют в подходящем растворителе, который должен быть подходящим для химических превращений по настоящей заявке и реагентов и веществ, необходимых в настоящей заявке. Для того чтобы получить соединения по настоящей заявке, специалисту

в данной области иногда нужно модифицировать или выбрать стадию синтеза или реакционный процесс, основываясь на существующих воплощениях.

Важным соображением при разработке путей синтеза в данной области является выбор подходящей защитной группы для реакционноспособной функциональной группы (такой как аминогруппа в данной заявке); например, можно сделать ссылку на Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. Все источники информации, процитированные в настоящей заявке, включены в нее во всей их полноте.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) по настоящей заявке могут быть получены специалистом в области органического синтеза с использованием общих или общепринятых в данной области способов по следующим схемам:

Схема 1:

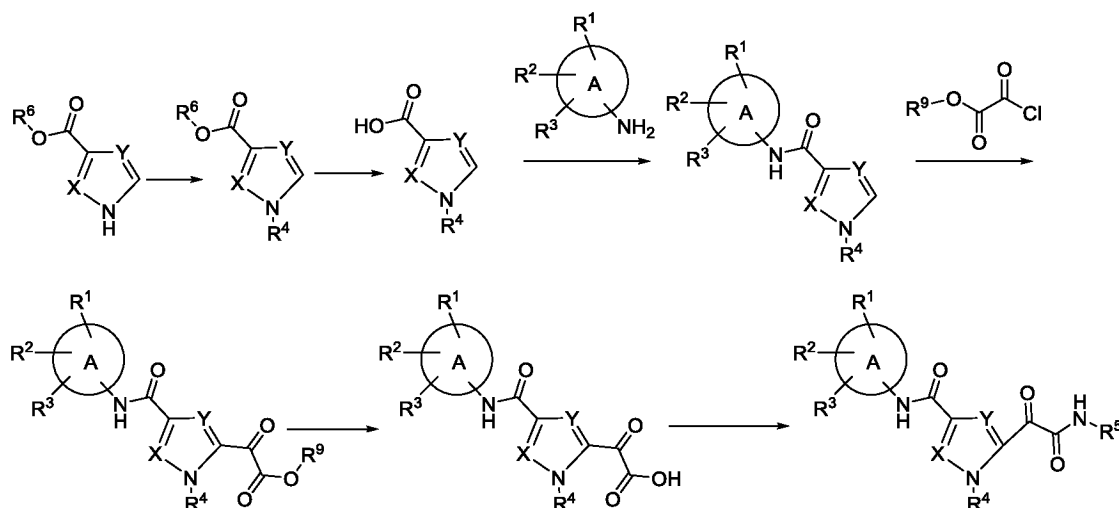


Схема 2:

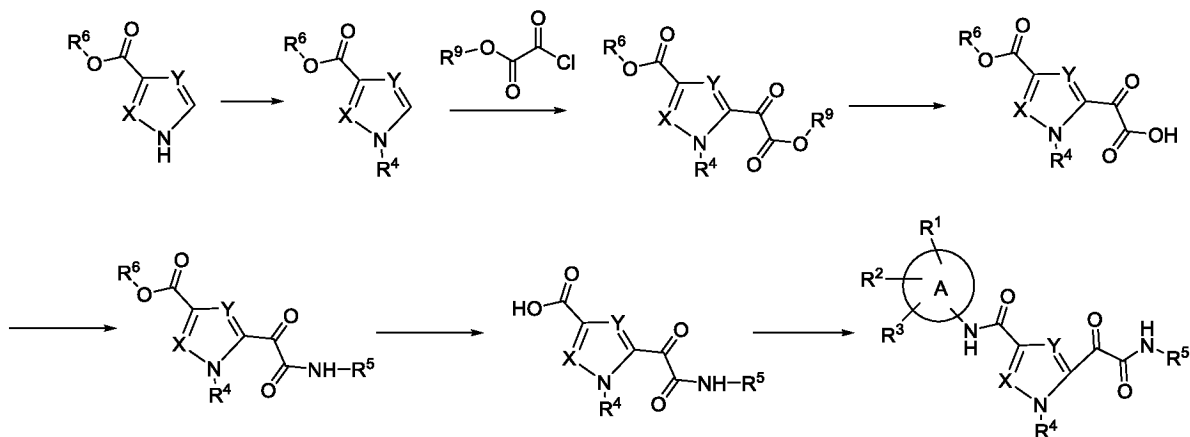


Схема 3:

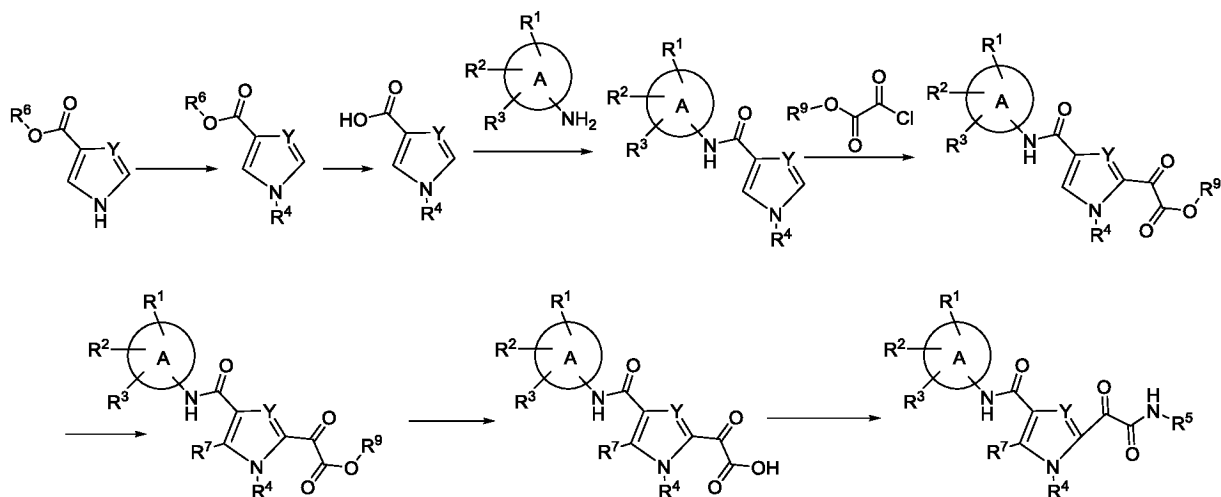


Схема 4:

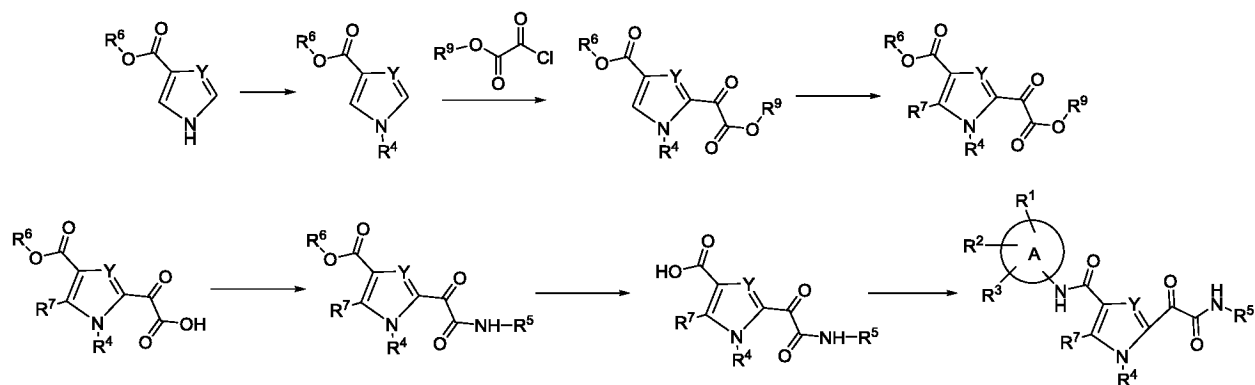


Схема 5:

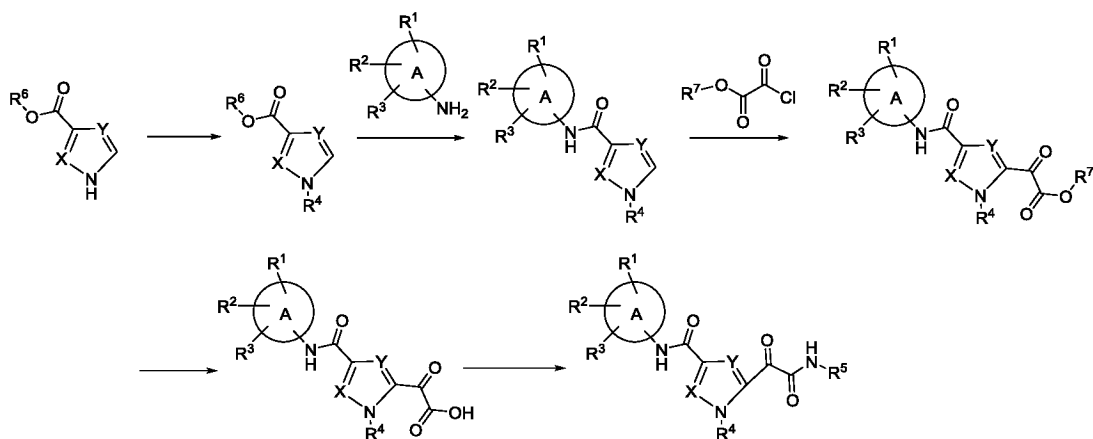
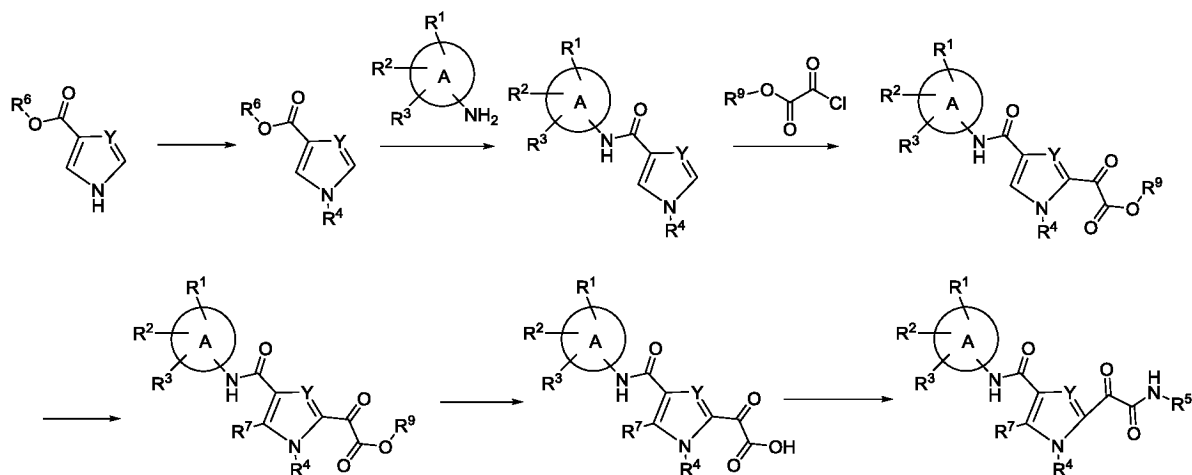


Схема 6:



где  $R^6$  и  $R^9$  выбраны из группы, состоящей из метила и этила.

В настоящей заявке использованы следующие сокращения:

NBS означает N-бромсукцинимид; EA означает этилацетат; PE означает петролейный эфир; NCS означает N-хлорсукцинимид; DMF означает N,N-диметилформамид; NATU означает O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат; ч означает час; DCM означает дихлорметан; DIPEA означает N,N-диизопропилэтиламин; DMA означает диметилацетамид; THF означает тетрагидрофуран; LiHDMS означает бис(триметилсилил)амид лития; п.о. означает пероральное введение; в.в. означает внутривенная инъекция; MRT означает среднее время удержания; Ts означает *para*-толуолсульфонил; selectfluor означает соль 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониадидцикло[2.2.2]октана бис(тетрафторборат); DMSO означает диметилсульфоксид; HOBT означает 1-гидроксибензотриазол; DCC означает дициклогексилкарбодиимид; MeOH означает метанол.

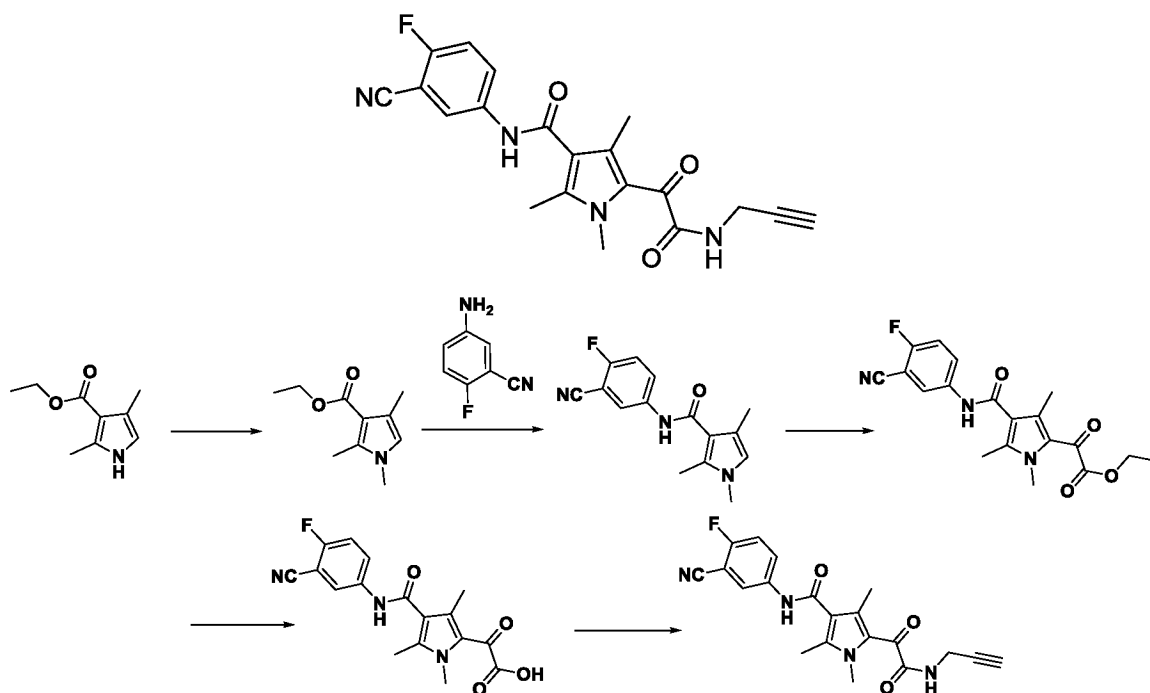
Для ясности настоящее изобретение дополнительно иллюстрируется нижеследующими примерами, но эти примеры не ограничивают объем настоящей заявки. Все реагенты, использованные в данной заявке, имеются в продаже и могут быть использованы без дополнительной очистки.

### Примеры

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) по настоящему изобретению регистрировали на спектрометре ядерного магнитного резонанса BRUKER-300 и BRUKER-500, и тетраметилсилан (TMS =  $\delta$  0.00) использовали в качестве внутреннего стандарта химического сдвига, и данные ядерного магнитного резонанса записывали в виде: число протонов, тип пика (s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет), константа взаимодействия (в Гц). AB SCIEX Triple TOF 4600 или AB SCIEX 3200QTRAP

использовали в качестве масс-спектрометрического прибора.

**Пример 1.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Стадия А: DMF (100 мл), этил-2,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (8,0 г) и метилиодид (8,15 г) добавляли в одногорлую колбу на 500 мл под защитой газа азота. Гидрид натрия (2,87 г) добавляли порциями в ледяной бане и затем после добавления доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 2,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор медленно вливали в 400 мл ледяной воды для быстрого охлаждения и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 300 мл), и органические слои объединяли. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 20:1) с получением этил-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (4,87 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.44(s, 1H), 4.15(q, *J* = 7.5Гц, 2H), 3.44(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.09(s, 3H), 1.25(t, *J* = 7.0Гц, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 165.63, 136.13, 120.78, 118.91, 110.56, 58.76, 33.58, 14.85, 12.93, 11.60. МС (масс-спектрометрия) (ЭРИ+ (электрораспылительная ионизация с регистрацией положительных ионов), [M+H]<sup>+</sup>) *m/z*: 182,3.

Стадия В: THF (150 мл), этил-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоновую кислоту (15,0 г) и 5-амино-2-фторбензонитрил (14,08 г) добавляли в трехгорлую колбу на 500 мл

под защитой газа азота. Бис(триметилсилил)амид лития (27,7 г, 166 мл, раствор в THF) медленно добавляли по каплям в ледяной бане и затем после добавления доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 16,0 ч. После завершения реакции реакционный раствор медленно вливали в 500 мл ледяной воды для быстрого охлаждения и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 400 мл), и органические слои объединяли. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (6,73 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.64 (s, 1H), 8.18 (t, J = 3.5 Гц, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.48 (t, J = 9.0 Гц, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 165.51, 159.30, 157.15, 137.56, 131.76, 126.97, 123.33, 120.33, 117.39, 116.77, 114.59, 100.19, 33.53, 11.63. МС (ЭРИ- (электрораспылительная ионизация с регистрацией отрицательных ионов), [M-H]<sup>-</sup>) m/z: 270,2.

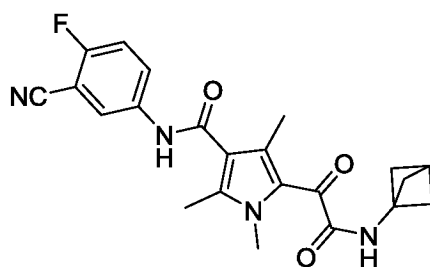
Стадия С: DCM (240 мл), N-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (5,0 г) и моноэтилхлорацетонат (7,55 г) добавляли в одnogорлую колбу на 500 мл под защитой газа азота. Хлорид алюминия (12,29 г) добавляли порциями в ледяной бане, и затем после добавления доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 15,0 ч. После завершения реакции реакционный раствор медленно вливали в 300 мл ледяной воды для быстрого охлаждения и затем экстрагировали DCM (2 x 300 мл), и органические слои объединяли. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали под разрежением. Фильтрат выпаривали в ротормном испарителе при пониженном давлении для удаления растворителя. К неочищенному продукту добавляли EtOAc (45 мл) и суспендировали при комнатной температуре в течение 1,0 ч. Полученную смесь фильтровали под разрежением, и осадок на фильтре сушили под вакуумом с получением этил-2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,3,5-триметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоацетата (4,25 г). МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>) m/z: 370,2.

Стадия D: Метанол (30 мл), этил-2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,3,5-триметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоацетат (4,00 г) и гидроксид натрия (0,862 г) в воде (30 мл) добавляли в одnogорлую колбу на 100 мл в ледяной бане, и затем после добавления доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 2,0 ч. Воду (200 мл) и DCM (150 мл) добавляли в реакционную смесь, и полученная смесь расслаивалась.

Органический слой отбрасывали, и водный слой доводили до pH 2 концентрированной соляной кислотой и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Органический слой объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали под разрежением. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением 2-(4-(3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,3,5-триметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты (3,25 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.32 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.52 (t, J = 9.0 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 178.85, 167.79, 163.98, 159.67, 157.66, 141.31, 136.80, 130.95, 127.26, 123.84, 117.60, 114.43, 100.41, 60.21, 33.73, 21.22, 14.55.

Стадия E: DMF (5,0 мл), 2-(4-(3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,3,5-триметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусную кислоту (300 мг), HATU (399 мг) и DIPEA (169 мг) последовательно добавляли в одnogорлую колбу на 50 мл, затем добавляли пропаргиламин (52,9 мг) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16,0 ч. В эту реакционную смесь добавляли воду (200 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл), и органические слои объединяли. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (142 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.31 (s, 1H), 9.19 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.51 (t, J = 9.0 Гц, 1H), 4.01-4.02 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.17 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 181.35, 166.95, 164.16, 159.64, 157.63, 140.62, 136.85, 130.84, 127.27, 125.24, 123.76, 120.62, 117.58, 114.45, 100.39, 80.43, 73.99, 33.62, 28.18, 11.56. MS (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>) m/z: 379,2.

**Пример 2.** 5-(2-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид

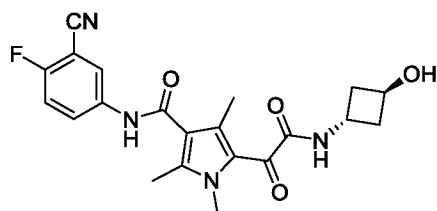


Согласно Примеру 1, на стадии E пропаргиламин заменяли 1-



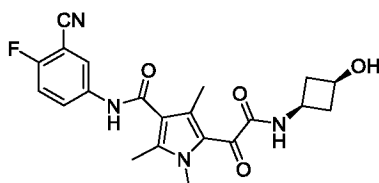
бицикло[1,1,1]пентиламина гидрохлоридом с получением 5-(2-(бицикло[1.1.1]пент-1-иламино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.31 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.52 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.48-2.50 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.57, 167.47, 164.15, 159.62, 157.62, 140.52, 136.83, 130.51, 127.25, 125.04, 123.73, 120.52, 117.60, 114.48, 100.37, 52.63, 48.55, 33.60, 25.29, 11.54. МС (ЭРИ-,  $[\text{M-H}]^-$ )  $m/z$ : 407,3.

**Пример 3.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-5-(2-((*транс*-3-гидроксициклобутил)-амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли *транс*-3-аминоциклобутанола гидрохлоридом с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((*транс*-3-гидроксициклобутил)амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.98 (d,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.51 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 5.06 (d,  $J = 5.5$  Гц, 1H), 4.27-4.31 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.14-2.24 (m, 7H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  182.10, 166.88, 164.19, 159.63, 157.63, 140.37, 136.84, 130.40, 127.29, 125.36, 123.77, 120.49, 117.58, 114.45, 100.38, 63.57, 33.59, 11.55. МС (ЭРИ-,  $[\text{M-H}]^-$ )  $m/z$ : 411,3.

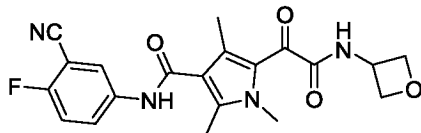
**Пример 4.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-5-(2-((*цис*-3-гидроксициклобутил)амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли *цис*-3-аминоциклобутанола гидрохлоридом с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((*цис*-3-гидроксициклобутил)амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.29 (s, 1H), 8.92 (d,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 8.20 (d,  $J = 3.5$  Гц, 1H), 7.95 (d,  $J = 3.0$  Гц, 1H), 7.52 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 5.11 (d,  $J = 5.5$  Гц, 1H), 3.76-3.87 (m, 5H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.81-1.86 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  182.07, 166.64, 164.20, 159.63, 157.63, 140.32, 136.84, 130.40, 127.25, 125.32, 123.77,

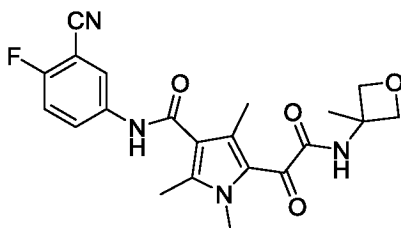
120.50, 117.50, 114.45, 100.32, 59.78, 35.81, 33.58, 25.27, 11.43. МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>+</sup>) m/z: 411,3.

**Пример 5.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-(оксетан-3-иламино)-2-оксоацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



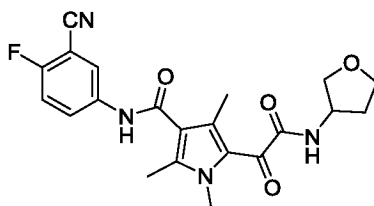
Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли 3-оксетанамином с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-(оксетан-3-иламино)-2-оксоацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 9.51-9.52 (m, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 4.77-4.80 (t, *J* = 13,5 Гц, 2H), 4.52-4.55 (t, *J* = 12 Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 164.12, 159.64, 157.64, 140.69, 136.84, 136.82, 130.64, 127.27, 127.21, 120.63, 117.58, 117.41, 114.44, 76.88, 44.31, 33.63, 11.56, 11.47. МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>+</sup>) m/z: 397,3.

**Пример 6.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-(3-метилоксетан-3-иламино)-2-оксоацетил)-1*H*- пиррол-3-карбоксамид



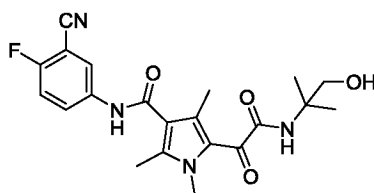
Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли 3-метил-3-аминооксетаном с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-((3-метилоксетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.29 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4.69 (d, *J* = 6,5 Гц, 2H), 4.39 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). <sup>13</sup>С-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 181.41, 166.23, 164.14, 159.64, 157.64, 140.70, 136.85, 130.46, 127.26, 125.41, 123.78, 120.51, 117.50, 114.45, 100.32, 80.79, 53.55, 33.62, 23.38, 11.64. МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>+</sup>) m/z: 411,3.

**Пример 7.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



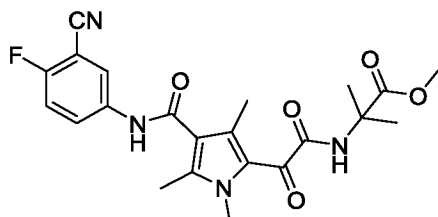
Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли 3-аминотетрагидрофураном с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.29 (s, 1H), 8.98(d,  $J = 6.0$  Гц, 1H), 8.20 (d,  $J = 2.5$  Гц, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.51 (t,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.69-3.83 (m, 6H), 3.56-3.58 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.83-1.85 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.80, 167.32, 164.18, 159.64, 157.63, 140.44, 136.86, 130.42, 127.28, 125.29, 123.77, 120.52, 117.58, 114.45, 100.39, 72.28, 66.83, 50.00, 33.61, 32.04, 11.55. МС (ЭРИ-,  $[\text{M-H}]^-$ )  $m/z$ : 411,3.

**Пример 8.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-5-(2-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли 2-амино-2-метил-1-пропанолом с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.26 (s, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 7.51 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 4.85 (t,  $J = 5.5$  Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (d,  $J = 5.5$  Гц, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.29 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.94, 167.14, 164.28, 159.61, 157.60, 140.04, 136.91, 130.12, 127.25, 125.44, 123.74, 120.28, 117.56, 114.46, 100.37, 67.75, 55.38, 33.56, 23.52, 11.61. МС (ЭРИ-,  $[\text{M-H}]^-$ )  $m/z$ : 413,4.

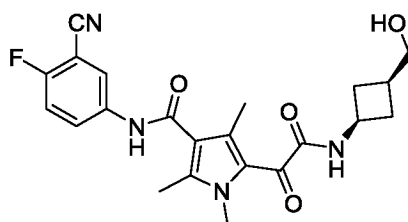
**Пример 9.** Метил-(2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,3,5-триметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метилпропионат



Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли метил-2-аминоизобутирата гидрохлоридом с получением метил-(2-(4-((3-циано-4-

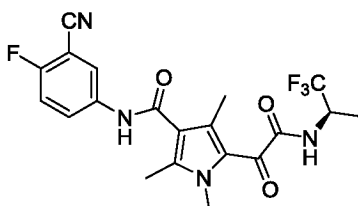
фторфенил)карбамоил)-1,3,5-триметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоацетиламино)-2-метилпропионата.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.28 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 3,5$  Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.44 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  174.12, 166.24, 164.24, 162.77, 157.62, 140.51, 136.89, 130.67, 127.25, 125.57, 123.76, 120.40, 117.49, 114.46, 100.31, 55.67, 52.41, 36.24, 33.60, 25.06, 11.58. МС (ЭРИ-, [M-H] $^-$ )  $m/z$ : 441,4.

**Пример 10.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-5-(2-((цис-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли цис-3-аминоциклобутанметанолом с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((цис-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.90 (d,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (t,  $J = 4,0$  Гц, 1H), 7.52 (t,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 4.48 (t,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (t,  $J = 5,5$  Гц, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.75 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  182.14, 166.41, 164.21, 159.63, 157.62, 140.27, 136.85, 130.35, 127.24, 125.35, 123.76, 120.48, 117.50, 114.45, 100.31, 65.26, 60.21, 33.58, 32.66, 31.00, 11.44. МС (ЭРИ-, [M-H] $^-$ )  $m/z$ : 425,3.

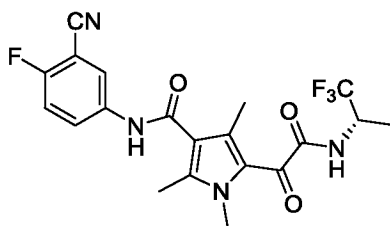
**Пример 11.** (*R*)-*N*-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1)-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли (*R*)-1,1,1-трифторизопропиламина гидрохлоридом с получением (*R*)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпропан)-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.31 (s, 1H), 9.38 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 8.19 (d,  $J = 4,0$  Гц, 1H), 7.95 (t,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 7.52 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4.67-4.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.31 (d,  $J = 6,5$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  180.80, 167.24, 164.08, 140.92, 136.82, 130.81, 127.32, 125.02, 123.82, 120.71, 117.59, 114.44,

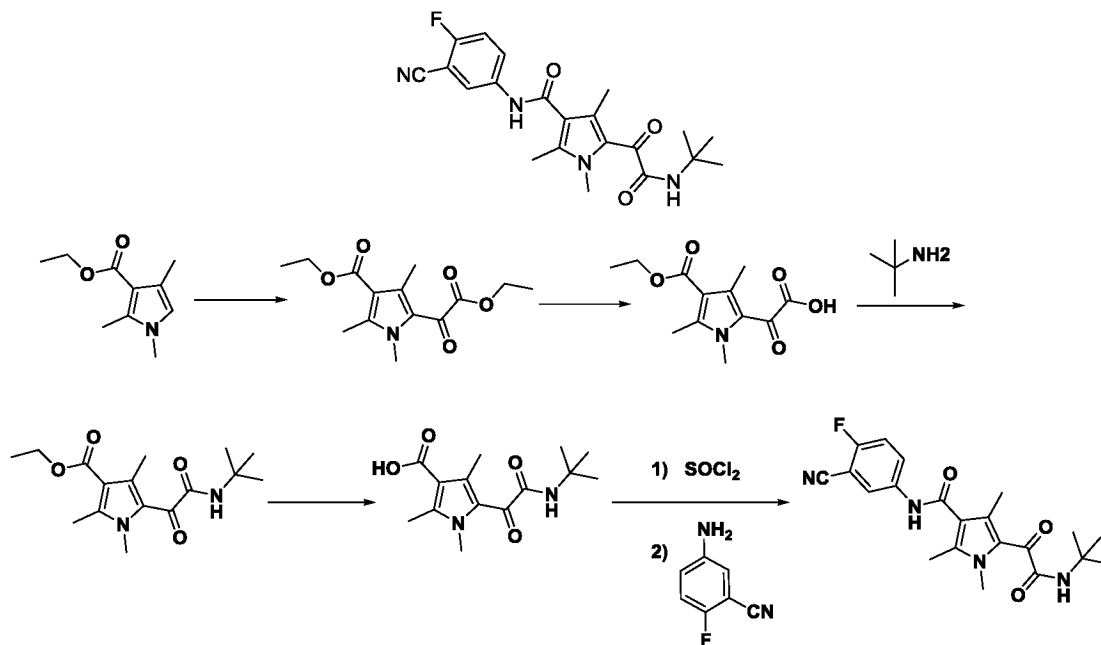
100.27, 33.66, 13.76, 11.58. МС (ЭРИ-, [М-Н])  $m/z$ : 437,3.

**Пример 12.** (*S*)-*N*-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1)-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Стадия А: Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли (*S*)-1,1,1-трифторизопропиламина гидрохлоридом с получением (*S*)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпропан)-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.31 (s, 1H), 9.38 (d,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.51 (t,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 4.68-4.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.31 (d,  $J = 7.0$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  180.80, 167.24, 164.08, 159.66, 157.65, 140.92, 136.82, 130.81, 127.31, 125.02, 123.81, 120.71, 117.58, 114.44, 100.40, 46.04, 33.66, 13.75, 11.57. МС (ЭРИ-, [М-Н])  $m/z$ : 437,3.

**Пример 13.** 5-(2-(*трет*-Бутиламино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Стадия А: DCM (250 мл), этил-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (2,0 г) и моноэтилхлорксалат (4,52 г) добавляли в одногорлую колбу на 500 мл под защитой газа азота. Безводный хлорид алюминия (7,36 г) медленно добавляли в ледяной бане, и затем после добавления реакционный раствор доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 5,5 ч. После завершения реакции полученную смесь медленно

вливали в 200 мл ледяной воды для быстрого охлаждения и затем экстрагировали DCM (2 x 200 мл), и органические слои объединяли. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Неочищенный продукт элюировали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением этил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-карбоксилата (2,14 г).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  4.35 (q,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 4.24 (q,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.27-1.32 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  177.03, 165.34, 164.38, 146.14, 134.75, 124.72, 113.85, 62.66, 60.09, 33.76, 14.59, 14.12, 12.06, 11.59.

Стадия В: Метанол (10 мл) и этил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1,20 г) добавляли в одnogорлую колбу на 100 мл, затем медленно добавляли раствор гидроксида натрия (0,34 г) в воде (10 мл) в ледяной бане, и затем проводили реакцию в течение 15 минут в ледяной бане. После завершения реакции в реакционную систему добавляли воду (30 мл), и полученную смесь доводили до pH 2 концентрированной соляной кислотой и затем экстрагировали этилацетатом (2 = 50 мл), и органические слои объединяли. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением неочищенной 2-(4-(этоксикарбонил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты (897 мг), которую напрямую использовали в следующей реакции. MS (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>)  $m/z$ : 252,1.

Стадия С: При комнатной температуре DMF (15 мл), 2-(4-(этоксикарбонил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусную кислоту (700 мг), HATU (1366 мг) и DIPEA (464 мг) последовательно добавляли в одnogорлую колбу на 25 мл, перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и затем добавляли *трет*-бутиламин (202 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре для взаимодействия в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную систему добавляли воду (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл), и органические слои объединяли. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Неочищенный продукт элюировали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением этил-5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-карбоксилата (719 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,

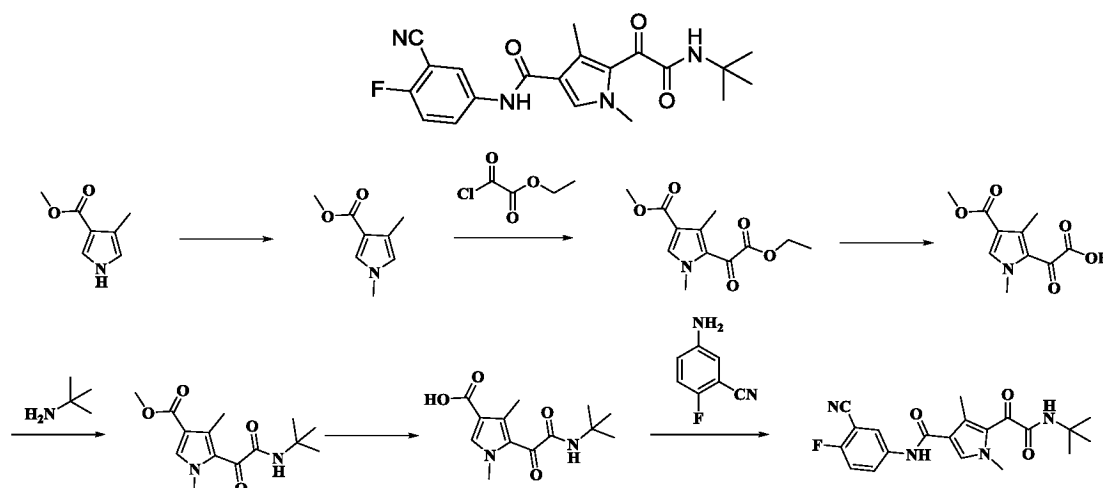
DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.28 (s, 1H), 4.23 (q,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.29 (t,  $J = 7.0$  Гц, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  182.55, 166.89, 164.78, 144.19, 132.84, 126.23, 113.01, 59.86, 51.26, 33.55, 28.59, 14.67, 12.05. МС (ЭРИ+, [M+H]<sup>+</sup>)  $m/z$ : 309,4.

Стадия D: Метанол (9 мл) и этил-5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-карбоксилат (500 мг) последовательно добавляли в одnogорлую колбу на 50 мл, затем добавляли раствор гидроксида натрия (259 мг) в воде (9 мл) при комнатной температуре, и затем реакционную смесь нагревали до 90°C и проводили реакцию в течение 3,0 ч. После завершения реакции полученную смесь доводили до pH 2 концентрированной соляной кислотой и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), и органические слои объединяли. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением неочищенной 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (260 мг), которую напрямую использовали в следующей реакции. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  182.50, 167.00, 166.39, 144.35, 133.30, 126.12, 113.61, 51.23, 33.50, 28.61, 12.04. МС (ЭРИ+, [M+H]<sup>+</sup>)  $m/z$ : 281,3.

Стадия E: Толуол (15 мл), 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту (360 мг) и тионилхлорид (3,05 г) последовательно добавляли в одnogорлую колбу на 50 мл, затем систему нагревали до 115°C и проводили реакцию в течение 1,0 ч под защитой газа азота. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем выпаривали для удаления растворителя. Промежуточный ацилхлорид (339 мг) собирали. Затем промежуточный ацилхлорид (339 мг) растворяли в N,N-диметилацетамиде (12 мл) при комнатной температуре, затем добавляли 5-амино-2-фторбензонитрил (309 мг), и затем нагревали до 100°C и проводили реакцию в течение 0,5 ч. После завершения реакции полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), и органические слои объединяли. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем выпаривали в роторном испарителе при пониженном давлении для удаления растворителя. Неочищенный продукт элюировали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 2:1) с получением 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-карбоксамид (280 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (500

МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.26 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.51 (t,  $J$  = 9.0 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  182.06, 167.12, 164.27, 159.61, 157.61, 140.07, 136.90, 130.03, 127.27, 125.36, 123.75, 120.27, 117.56, 114.46, 100.37, 51.23, 33.57, 28.66, 11.57. МС (ЭРИ-, [M-H])  $m/z$ : 397,3.

**Пример 14.** 5-(2-(*tert*-Бутиламино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Стадия А: Согласно Примеру 1, на стадии А этил-2,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат заменяли метил-4-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилатом с получением метил-1,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.30-7.31 (d,  $J$  = 2 Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  165.14, 128.24, 122.40, 120.50, 113.04, 50.72, 36.34, 11.96.

Стадия В: Согласно Примеру 13, на стадии А этил-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат заменяли метил-1,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилатом с получением метил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата. МС (ЭРИ+, [M+Na] $^+$ )  $m/z$ : 276,3.

Стадия С: Согласно Примеру 13, на стадии В этил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат заменяли метил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилатом с получением 2-(4-(метоксикарбонил)-1,3-диметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.91 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.43 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  179.71, 167.42, 164.00, 137.43, 134.14, 125.72, 113.93, 51.43, 38.52, 10.81.

Стадия D: Согласно Примеру 13, на стадии С 2-(4-(этоксикарбонил)-1,3,5-триметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусную кислоту заменяли 2-(4-(метоксикарбонил)-1,3-диметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислотой с получением метил-5-(2-(*tert*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата. МС (ЭРИ+, [M+Na] $^+$ )  $m/z$ : 397,3.

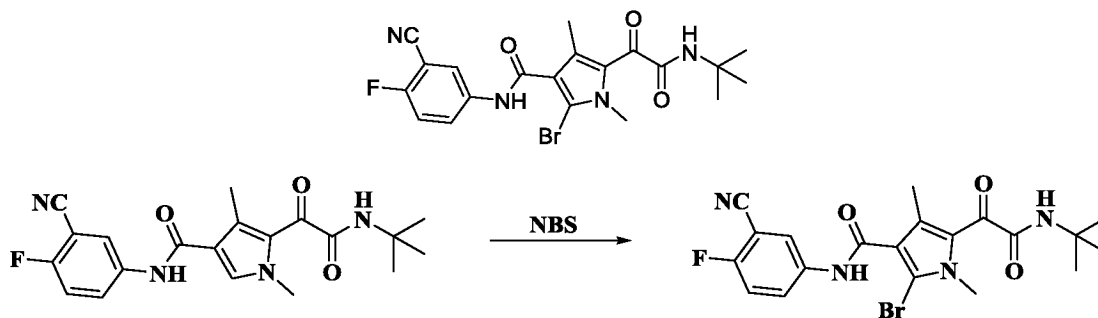


m/z: 303,3.

Стадия Е: Согласно Примеру 13, на стадии D этил-5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-карбоксилат заменяли метил-5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилатом с получением 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.32 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.34 (s, 9H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 182.74, 166.86, 165.41, 136.65, 133.37, 127.10, 114.68, 51.28, 38.24, 28.63, 11.25.

Стадия F: Согласно Примеру 13, на стадии E 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту заменяли 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоновой кислотой с получением 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамида. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.11 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96-7.97 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 166.83, 163.09, 159.48, 157.47, 137.01, 133.74, 132.59, 127.41, 127.35, 127.00, 123.87, 117.82, 117.50, 117.34, 114.49, 51.31, 38.34, 28.64, 11.32. МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>) m/z: 383,3.

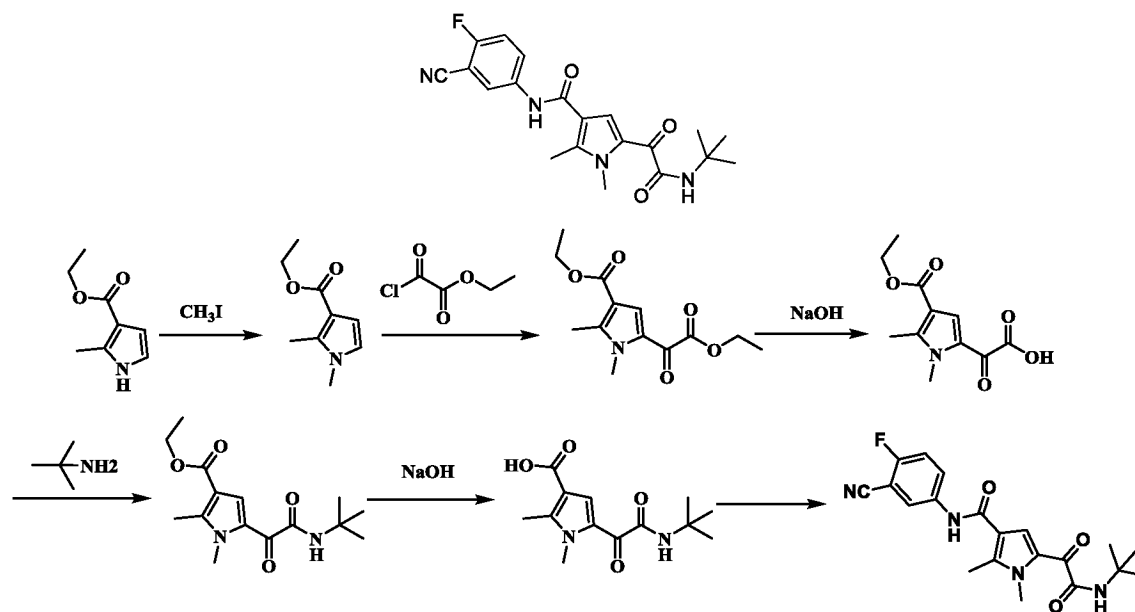
**Пример 15.** 2-Бром-5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамида



5-(2-(*трет*-Бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамида (0,3 г), DMF (8 мл) и ацетонитрил (4 мл) добавляли в однокорную колбу на 100 мл, затем добавляли NBS (0,153 г) в ледяной бане, и затем нагревали до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 3 часов. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли этилацетат (100 мл), промывали водой (3 x 100 мл) три раза, сушили, концентрировали и затем суспендировали в смешанном растворителем (2 мл) PE:EA = 3:1. Полученную смесь фильтровали и сушили с получением 2-бром-5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамида (79 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.56 (s, 1H),

8.41 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96-7.97 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  162.45, 159.83, 157.82, 136.55, 130.30, 129.13, 127.16, 123.67, 122.42, 117.59, 116.05, 114.36, 51.40, 35.97, 28.60, 11.50. МС (ЭРИ-, [M-H])  $m/z$ : 461,3.

**Пример 16.** 5-(2-(*tert*-Бутиламино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Стадия А: Согласно Примеру 1, на стадии А этил-2,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат заменяли этил-2-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилатом с получением этил-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата.

Стадия В: Согласно Примеру 13, на стадии А этил-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат заменяли этил-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилатом с получением этил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.44 (s, 1H), 4.36 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 4.22 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.30 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  175.07, 163.61, 163.53, 147.08, 126.13, 125.73, 113.98, 62.52, 60.12, 33.53, 14.67, 14.29, 11.45.

Стадия С: Согласно Примеру 13, на стадии В этил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат заменяли этил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилатом с получением 2-(4-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты. МС (ЭРИ-, [M-H])  $m/z$ : 238,2.

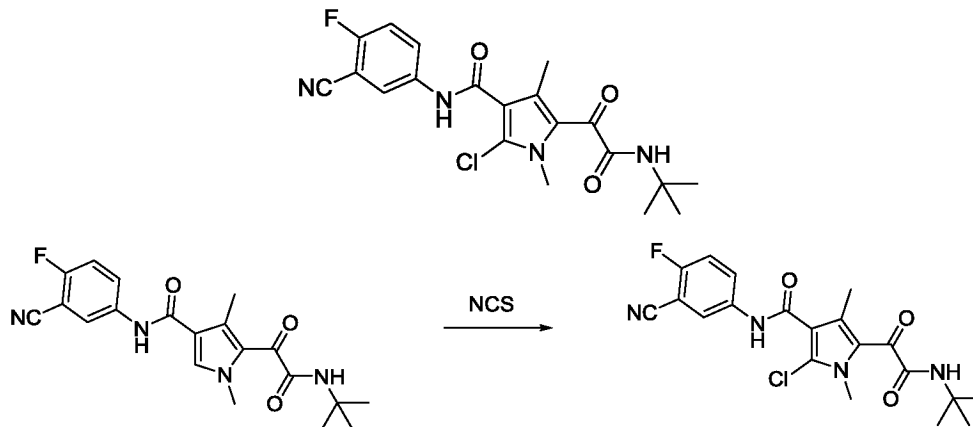
Стадия D: Согласно Примеру 13, на стадии С 2-(4-(этоксикарбонил)-1,3,5-триметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусную кислоту заменяли 2-(4-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислотой с получением этил-5-(2-(*tert*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата. МС (ЭРИ+, [M+Na] $^+$ )

$m/z$ : 317,3.

Стадия Е: Согласно Примеру 13, на стадии D этил-5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-карбоксилат заменяли этил-5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилатом с получением 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты. МС (ЭРИ-, [M-H])  $m/z$ : 265,3.

Стадия F: Согласно Примеру 13, на стадии E 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту заменяли 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоновой кислотой с получением 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (t,  $J=9,0$  Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.38 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  179.71, 164.45, 163.28, 159.51, 157.51, 145.38, 136.99, 127.97, 126.33, 124.49, 123.28, 117.29, 116.54, 114.51, 100.51, 51.32, 33.32, 28.77. МС (ЭРИ-, [M-H])  $m/z$ : 383,3.

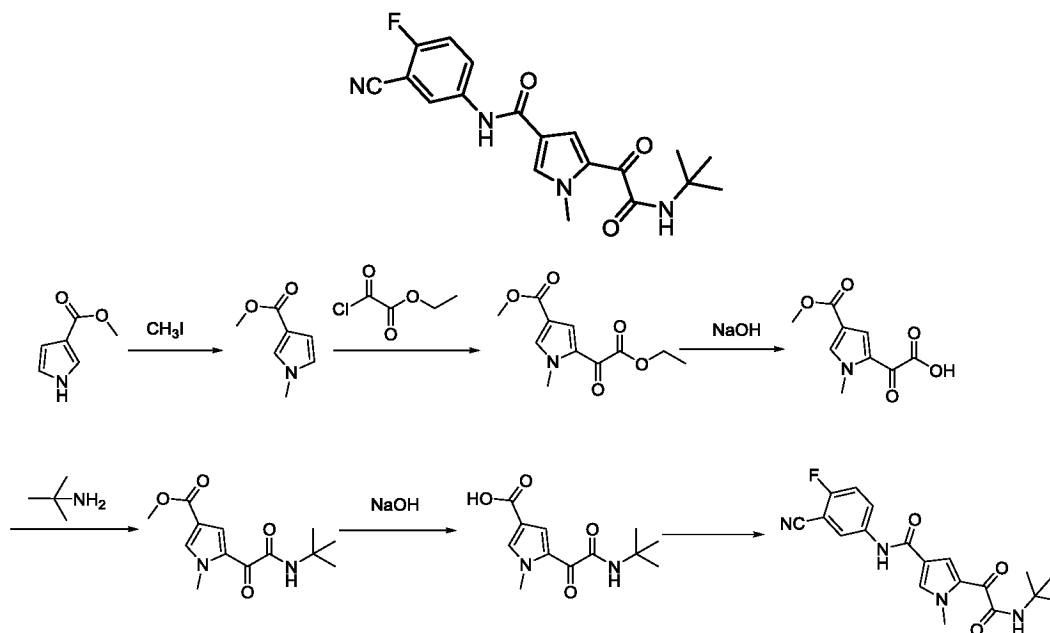
**Пример 17.** 5-(2-(*трет*-Бутиламино)-2-оксоацетил)-2-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид



5-(2-(*трет*-Бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид (0,1 г), NCS (52 мг), ледяную уксусную кислоту (5 мл) и трифторуксусный ангидрид (42 мкл) добавляли в одногорлую колбу на 50 мл и затем проводили реакцию при комнатной температуре в течение 10 часов. После завершения реакции реакционный раствор вливали в 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и затем экстрагировали 50 мл x 3 этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили, концентрировали, суспендировали в смешанном растворителе (2 мл) петролейный эфир:этилацетат = 1:1 и затем фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-2-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-

диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (16,9 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.55 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52-7.56 (t,  $J = 18$  Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.83, 166.43, 161.78, 136.45, 130.14, 127.32, 126.14, 125.90, 123.80, 118.99, 117.73, 117.56, 114.36, 100.30, 51.41, 34.17, 28.60, 11.45. МС (ЭРИ-,  $[\text{M-H}]^-$ )  $m/z$ : 417,4.

**Пример 18.** 5-(2-(*трет*-Бутиламино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Стадия А: Метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (3,0 г) и 20 мл DMF последовательно добавляли в реакционную колбу. После растворения в полученный раствор добавляли 1,16 г гидроксида натрия порциями при 0°C, затем добавляли 1,67 мл метилиодида и после добавления проводили реакцию при комнатной температуре в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 50 мл воды и 50 мл DCM. Органический слой выделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением метил-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (3,12 г), который использовали в следующей реакции без очистки.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.40 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  162.69, 127.59, 123.74, 115.01, 109.71, 50.88, 31.09.

Стадия В: DCM (2 мл) и 200 мг метил-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата последовательно добавляли в реакционную колбу и затем охлаждали до 0°C. В полученную смесь добавляли 0,52 мл моноэтилхлоросалата и затем 958 мг трихлорида алюминия порциями. После добавления проводили реакцию реакционного раствора при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 50 мл этилацетата и 50 мл очищенной воды. Органический слой

выделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт выделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1 ) с получением метил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (104 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.02(s,1H), 7.50(s, 1H), 4.36(m, 2H), 3.94(s, 3H), 3.76(s, 3H), 1.32(t, J =7,0 Гц, 3H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 175.50, 163.36, 163.09, 137.81, 127.88, 124.63, 115.80, 62.67, 51.78, 28.12, 14.29.

Стадия С: Метил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (3,35 г) и THF (4 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем медленно добавляли раствор гидроксида натрия (1,68 г) в воде (4,00 мл) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции pH раствора доводили до 3-4 и затем добавляли 50 мл этилацетата и 50 мл очищенной воды. Органический слой выделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением 2,46 г 2-(4-(метокси)карбонил)-1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.97 (s,1H), 7.45 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 177.66, 165.22, 163.43, 137.45, 127.84, 124.11, 115.57, 51.74, 38.06. МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>) m/z: 210,2.

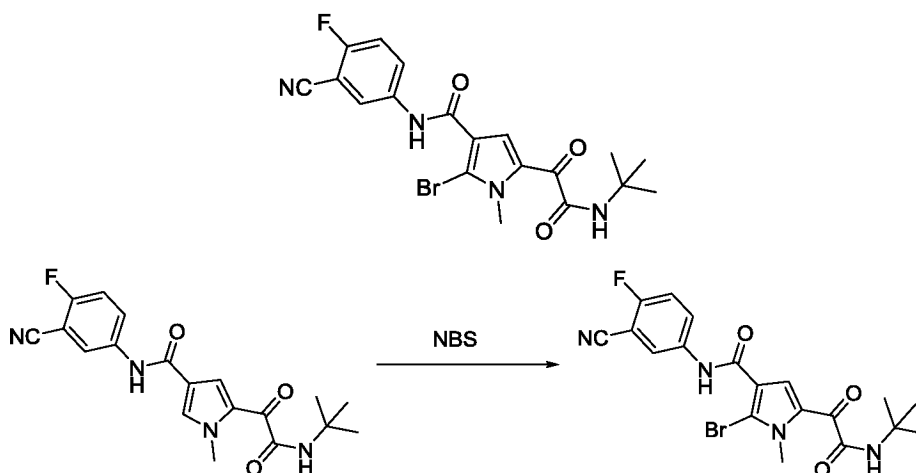
Стадия D: 2-(4-(Метокси)карбонил)-1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусную кислоту (2,46 г), этилацетат (2 мл), *трет*-бутиламин (2,55 г) и 1-пропилфосфорный ангидрид (50% масс./об. раствор в этилацетате, 7,5 мл) добавляли в реакционную колбу и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 100 мл этилацетата и 100 мл воды. Органический слой выделяли, промывали насыщенным рассолом (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт выделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 3:1) с получением метил-5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (2,60 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.17(s,1H), 7.94(s, 1H), 7.49(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.76(s, 3H), 1.36(s, 9H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 180.44, 164.20, 157.50, 136.63, 128.32, 123.93, 115.26, 51.40, 38.02, 29.83, 28.6. МС (ЭРИ<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>) m/z: 289,3.

Стадия E: Метил-5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (1,17 г) и метанол (5 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. После перемешивания в течение 10 минут добавляли раствор гидроксида натрия (0,53 г) в воде (5,00 мл) и затем проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа.

После завершения реакции полученную смесь доводили до pH 3-4 2 н. HCl и затем в нее добавляли 100 мл этилацетата и 100 мл воды. Органическую фазу выделяли, промывали насыщенным рассолом (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты (1,11 г). МС (ЭРИ, [М-Н]<sup>+</sup>) *m/z*: 251,2.

Стадия F: 5-(2-(*трет*-Бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоновую кислоту (100 мг), толуол (2 мл) и тионилхлорид (189 мг) добавляли в реакционную колбу, нагревали до 110°C и проводили реакцию в течение 1 ч под защитой N<sub>2</sub>. Растворитель удаляли концентрированием, и к полученному неочищенному продукту добавляли N,N-диметилацетамид (2 мл) и 5-амино-2-фторфенилацетонитрил (108 мг), и эту смесь нагревали до 100°C, и проводили реакцию в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли 60 мл этилацетата и 60 мл воды. Органическую фазу выделяли, промывали насыщенным рассолом (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (PE:EA = 1:1) с получением 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (118 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.29 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 4,0 Гц 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (t, *J* = 4,0 Гц 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 9,0 Гц 1H), 3.96 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 180.31, 164.12, 161.83, 159.58, 157.58, 136.87, 128.07, 124.30, 122.66, 119.46, 117.44, 114.48, 100.27, 51.38, 38.14, 28.72. МС (ЭРИ, [М-Н]<sup>+</sup>) *m/z*: 369,3.

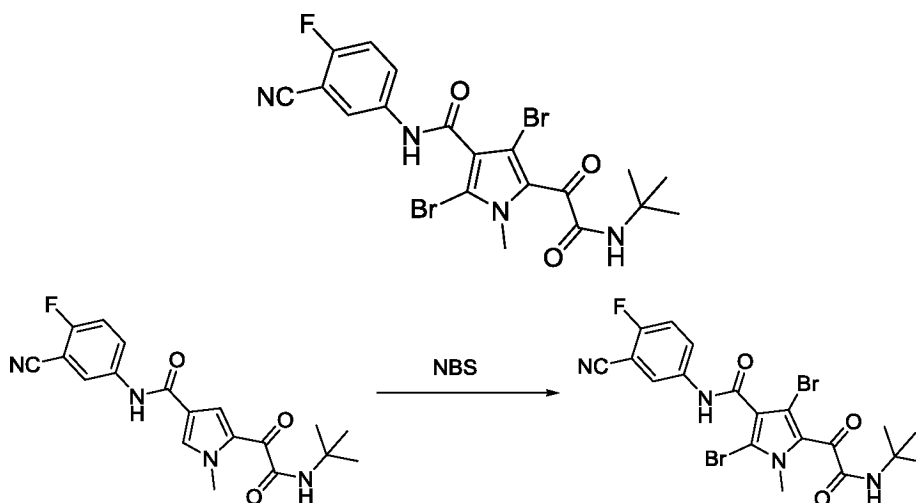
**Пример 19.** 2-Бром-5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Стадия А: 100 мг 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид, 1 мл DMF, 4 мл ацетонитрила и 48,1 мг NBS

последовательно добавляли в реакционную колбу и проводили реакцию при 80°C в течение 24 часов. После завершения реакции добавляли 100 мл этилацетата и 100 мл воды. Органическую фазу выделяли, промывали насыщенным раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением 2-бром-5-(2-(*tert*-бутиламино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (81 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.44 (s, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (t, J = 9,0 Гц 1H), 3.97 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 179.52, 163.76, 161.11, 159.72, 157.71, 136.65, 128.62, 124.58, 123.08, 120.55, 118.44, 117.43, 117.27, 114.42, 100.29, 51.51, 35.74, 28.73; МС (ЭРИ, [M-H]<sup>+</sup>) *m/z*: 447,3.

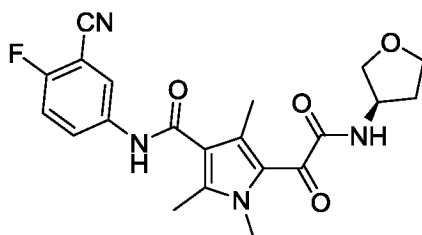
**Пример 20.** 2,4-Дибром-5-(2-(*tert*-бутиламино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Стадия А: 100 мг 5-(2-(*tert*-бутиламино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид, 1 мл DMF и 4 мл ацетонитрила добавляли в реакционную колбу, затем добавляли 144,3 мг NBS при перемешивании и проводили реакцию при 110°C в течение 24 часов. После прекращения перемешивания в полученный раствор добавляли 100 мл этилацетата и 100 мл воды. Органическую фазу выделяли, промывали насыщенным раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и затем очищали колоночной хроматографией (PE/EA = 1/1) с получением 19,4 мг 2,4-дибром-5-(2-(*tert*-бутиламино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.80 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 181.55, 179.82, 164.62, 160.93, 139.18, 136.31, 127.96, 127.09, 123.56, 117.92, 115.79, 114.29, 105.28, 100.87, 51.45,

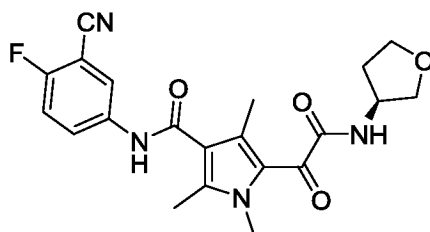
36.46, 28.67; МС (ЭРИ, [М-Н]<sup>+</sup>)  $m/z$ : 525,2.

**Пример 21.** (*R*)-*N*-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли (*R*)-3-аминотетрагидрофураном с получением (*R*)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 4.35-4.36 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71-3.74 (m, 1H), 3.56-3.59 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.19 (m, 1H), 1.84-2.15 (m, 1H); <sup>13</sup>С-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 164.18, 159.64, 157.63, 140.44, 136.85, 136.83, 130.43, 127.28, 125.29, 123.77, 120.51, 117.58, 117.41, 114.45, 72.28, 66.82, 50.00, 33.61, 32.04, 11.55, 11.40. МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>-</sup>)  $m/z$ : 411,4.

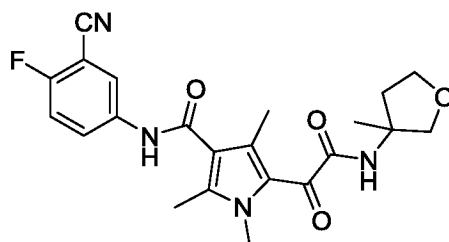
**Пример 22.** (*S*)-*N*-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли (*S*)-3-аминотетрагидрофураном с получением (*S*)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 8.98 (d,  $J = 6,5$  Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 7.52 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4.35 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 3.83 (t,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.85 (m, 1H); <sup>13</sup>С-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 181.80, 167.33, 164.18, 159.64, 157.63, 140.44, 136.86, 130.43, 127.25, 125.30, 123.77, 120.52, 117.50, 100.32, 72.28, 66.83, 50.00, 33.61, 32.04, 11.55. МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>-</sup>)  $m/z$ : 411,4.

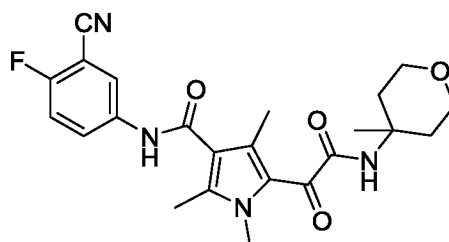
**Пример 23.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-(оксоацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид





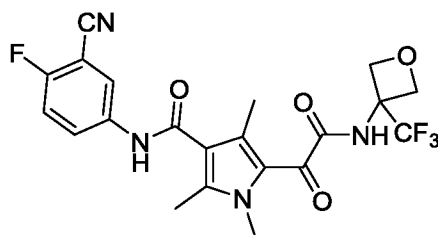
Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли 3-амино-3-метилтетрагидрофураном с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-(оксоацетил))-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.52 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 3.99 (d,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 3.78-3.82 (m, 5H), 3.54 (d,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31-2.33 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.86-1.91 (m, 1H), 1.46 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  181.80, 167.41, 164.20, 159.62, 157.63, 140.42, 136.85, 130.30, 127.26, 125.29, 123.78, 120.41, 117.50, 114.45, 100.32, 76.77, 66.85, 59.96, 38.70, 33.60, 22.80, 11.53. МС (ЭРИ-, [M-H] $^-$ )  $m/z$ : 425,4.

**Пример 24.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-((4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)-2-оксоацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



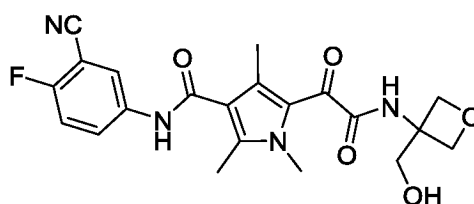
Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли тетрагидро-4-метил-2*H*-пиран-4-амином с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-((4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)-2-оксоацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.26 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 4.5$  Гц, 1H), 7.51 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58-3.60 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.07-2.10 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.40 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  181.94, 167.53, 164.40, 140.26, 136.84, 130.12, 127.30, 125.28, 123.79, 120.30, 117.40, 114.43, 100.51, 93.69, 63.46, 60.42, 51.33, 36.40, 33.60, 25.76, 11.72. МС (ЭРИ-, [M-H] $^-$ )  $m/z$ : 439,5.

**Пример 25.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((3-(трифторметил)оксетан-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



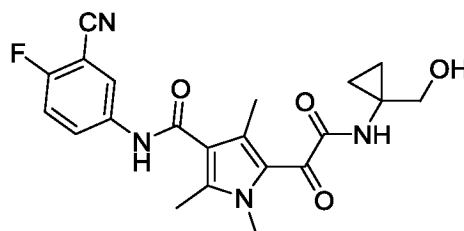
Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли 3-(трифторметил)оксетан-3-амина гидрохлоридом с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((3-(трифторметил)оксетан-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамида.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 4.82 (q,  $J = 8,0$  Гц, 4H), 3.79 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  180.07, 166.20, 164.00, 159.68, 157.67, 141.38, 136.80, 131.00, 127.31, 125.10, 123.85, 120.80, 117.51, 114.44, 100.33, 73.37, 57.28, 57.03, 33.70, 11.62, 11.55. МС (ЭРИ-,  $[\text{M-H}]^-$ )  $m/z$ : 465,4.

**Пример 26.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-5-(2-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамида



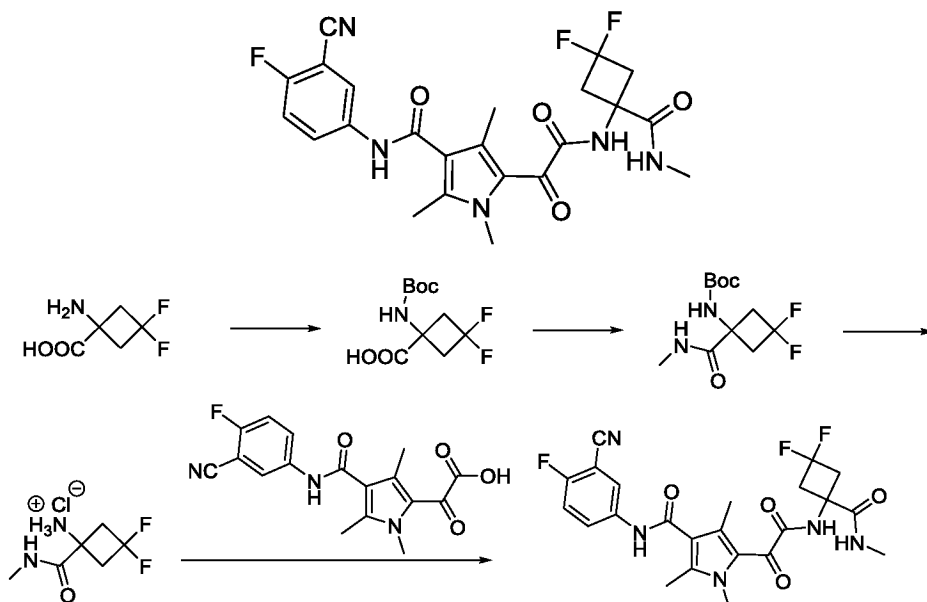
Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли 3-(3-аминооксетан-3-ил)метанолом с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамида.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 3,5$  Гц, 1H), 7.96 (t,  $J = 3,5$  Гц, 1H), 7.52 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 5.23 (t,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4.61 (d,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4.56 (d,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.31, 170.78, 166.50, 164.17, 159.64, 157.63, 140.57, 136.84, 130.52, 127.27, 125.44, 123.77, 120.50, 117.57, 114.45, 100.39, 76.45, 57.63, 33.61, 21.22, 11.61. МС (ЭРИ-,  $[\text{M-H}]^-$ )  $m/z$ : 427,4.

**Пример 27.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-5-(2-((1-(гидроксиметил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамида



Согласно Примеру 1, на стадии Е пропаргиламин заменяли (1-аминоциклопропил)метанолом с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((1-(гидроксиметил)-циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 4.71-4.73 (t,  $J = 11$  Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.77-0.70 (t,  $J = 11$  Гц, 1H), 0.65-0.67 (t,  $J = 11$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  168.07, 164.23, 159.62, 157.62, 140.25, 136.88, 130.31, 127.26, 127.19, 125.44, 123.74, 120.38, 117.57, 117.41, 114.45, 63.83, 34.49, 33.55, 11.55, 11.42, 10.45. МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>)  $m/z$ : 411,4.

**Пример 28.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)-циклобутил)амино)-2-(оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Стадия А: Воду (10,00 мл) и гидроксид натрия (1.416 г) последовательно добавляли в реакционную колбу при 0°C, затем медленно по каплям добавляли раствор 1-амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (5 г) в метаноле (50 мл). После капельного добавления добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (9,10 г), и после добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции полученную смесь доводили до pH 2-3 2 н. HCl и затем фильтровали, и осадок на фильтре сушили с получением 1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (7,80 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  12.81 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.08-3.16 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 2H), 1.39 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  174.03, 155.49, 79.05, 47.73, 44.84, 44.66, 44.48, 28.61, 28.33.

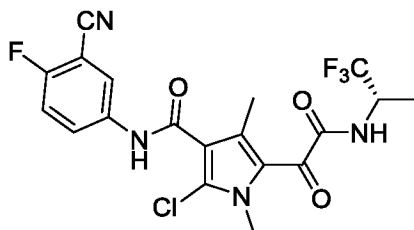
Стадия В: 1-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновую

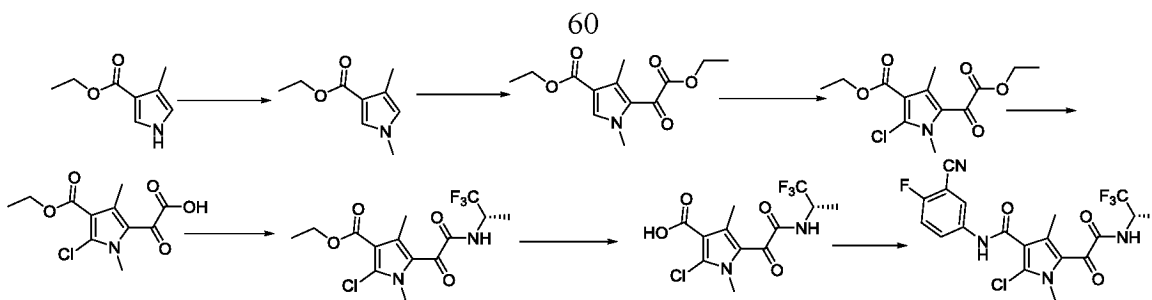
кислоту (7,6 г), НАТУ (17,25 г), DMF (50 мл), метиламин (4,79 г) и DIPEA (42,3 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и проводили реакцию в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 300 мл воды и затем экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)карбамата.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.65-7.73 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.60-2.61 (m, 2H), 1.40 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  172.41, 154.97, 79.32, 48.55, 43.98, 28.57, 26.81.

Стадия С: *трет*-Бутил-(3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)карбамат (7,38 г) и диоксан (50 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу, затем медленно по каплям добавляли 4М раствор HCl в диоксане (69,8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор доводили до pH 10-11 2 М раствором гидроксида натрия и затем фильтровали, и осадок на фильтре сушили под вакуумом при 40°C с получением 1-амино-3,3-дифтор-*N*-метилциклобутан-1-карбоксамид гидрохлорида (5,19 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.32 (s, 3H), 8.72 (s, 1H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 2H), 2.69-2.70 (d,  $J = 4,5$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  168.26, 117.74, 48.12, 48.05, 43.73, 26.78.

Стадия D: Согласно Примеру 1, на стадии E пропаргиламин заменяли 1-амино-3,3-дифтор-*N*-метилциклобутан-1-карбоксамид гидрохлоридом с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-(оксоацетил)-1,2,4-триметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  180.49, 170.89, 166.39, 164.16, 159.64, 157.64, 140.67, 136.83, 130.92, 127.23, 125.76, 123.80, 120.60, 119.47, 117.41, 114.45, 100.39, 48.92, 43.91, 33.68, 26.72, 11.65. МС (ЭРИ+,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ )  $m/z$ : 512,4.

**Пример 29.** (S)-2-Хлор-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид





Стадия А: DMF (100 мл) и этил-4-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат (20 г) последовательно добавляли в реакционную колбу и медленно добавляли NaH (7,83 г) в ледяной бане под защитой N<sub>2</sub>. После добавления полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем в перемешиваемый раствор медленно добавляли метилиодид (23,17 г). После добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,0 ч и затем вливали в насыщенный раствор хлорида аммония (1000 мл), содержащий раскрошенный лед, и экстрагировали этилацетатом (3 x 1000 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением этил-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилата (21,34 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.28 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.12-4.16 (q, *J* = 21 Гц, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.23-1.26 (t, *J* = 14,5 Гц, 3H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 164.73, 128.16, 122.34, 120.49, 113.43, 58.91, 36.29, 14.88, 11.95.

Стадия В: Этил-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилат (10 г) и DCM (200 мл) добавляли в реакционную колбу, затем добавляли AlCl<sub>3</sub> (32 г) в ледяной бане. После добавления добавляли по каплям раствор моноэтилоксалилхлорида (24,5 г) в DCM (100 мл), и после добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 5,0 ч. Затем реакционный раствор вливали в 500 мл ледяной воды и экстрагировали DCM (200 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и фильтрат очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 12:1) с получением этил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилата (11,5 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.92 (s, 1H), 4.37 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4.21 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 1.32 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H), 1.27 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 177.54, 165.14, 163.47, 138.01, 134.82, 125.79, 114.52, 62.83, 59.98, 38.48, 14.71, 14.14, 10.86. МС (ЭРИ+, [M+Na]<sup>+</sup>) *m/z*: 290,4.

Стадия С: Этил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилат (6 г), DMF (100 мл) и NCS (4,5 г) добавляли в реакционную колбу, и после добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 8,0 ч. Затем

реакционный раствор вливали в 500 мл воды и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 50:1) с получением этил-2-хлор-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (3,5 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4.38 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 4.26 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1.30 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 176.88, 164.71, 162.33, 134.29, 132.17, 125.12, 112.75, 63.06, 60.64, 34.52, 14.50, 14.10, 11.60.

Стадия D: Этил-2-хлор-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (3,2 г) и метанол (30 мл) добавляли в реакционную колбу, затем добавляли по каплям NaOH (0,85 г) водный раствор (10 мл) в ледяной бане. После добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 5 минут. Полученную смесь доводили до pH 2-3 2 н. HCl и затем экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением 2-(5-хлор-4-(этоксикарбонил)-1,3-диметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты (2,6 г). МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z*: 272,1.

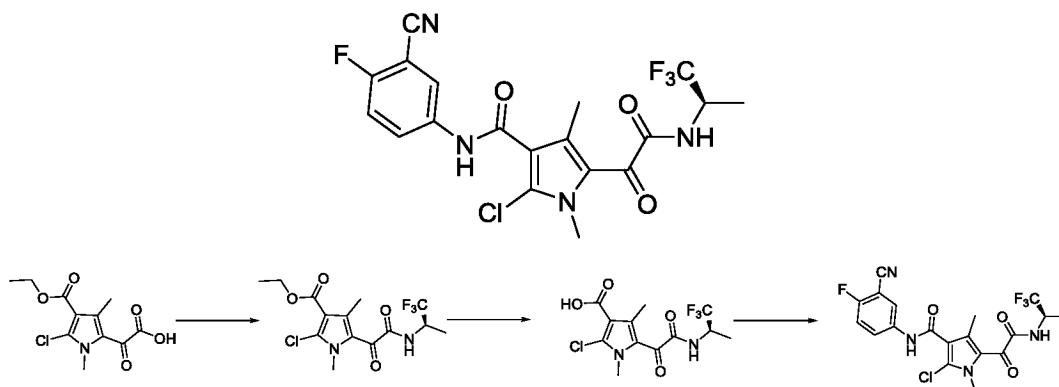
Стадия E: 2-(5-Хлор-4-(этоксикарбонил)-1,3-диметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусную кислоту (400 мг), DMF (10 мл), NATU (834 мг) и DIPEA (416 мг) добавляли в реакционную колбу, и после добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли (*S*)-1,1,1-трифторизопропиламина гидрохлорид (200 мг) и после добавления перемешивали при комнатной температуре в течение 2,0 ч. Затем реакционный раствор вливали в 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 9:1) с получением этил-(*S*)-2-хлор-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (380 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.49 (s, 1H), 4.72 (q, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4.26 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1.30 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 181.10, 166.38, 162.55, 133.17, 130.95, 126.29, 112.45, 60.56, 46.21, 45.97, 34.38, 14.56, 13.69, 11.72. МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z*: 367,3.

Стадия F: Этил-(*S*)-2-хлор-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (360 мг) и метанол (20 мл) добавляли в

реакционную колбу. После добавления в реакционный раствор добавляли NaOH (0,85 г) водный раствор (5 мл), и реакцию проводили при 80°C в течение 8,0 ч. Полученную смесь доводили до pH 2-3 2 н.Н HCl и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением (*S*)-2-хлор-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)-ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты (320 мг). МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>) m/z: 339,3.

Стадия G: (*S*)-2-Хлор-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоновую кислоту (320 мг), толуол (10 мл) и дихлорсульфоксид (2,3 г) добавляли в реакционную колбу, После добавления реакцию проводили при 115°C в течение 2,0 ч под защитной N<sub>2</sub>. Затем реакционный раствор концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, к которому добавляли DMA (10 мл) и 5-амино-2-фторбензонитрил (256 мг), и проводили реакцию при 100°C в течение 2,0 ч. Реакционный раствор вливали в 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 4:1) с получением (*S*)-2-хлор-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (125 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.57 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 180.70, 166.56, 161.60, 159.87, 157.87, 136.42, 134.88, 127.28, 125.53, 124.90, 123.84, 119.35, 117.67, 114.34, 100.51, 46.17, 34.28, 13.75, 11.19. МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>) m/z: 457,3.

**Пример 30.** (*R*)-2-Хлор-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



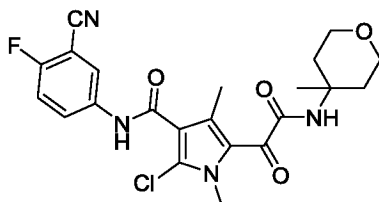
Стадия А: Согласно Примеру 29, на стадии Е (*S*)-1,1,1-трифторизопропиламина гидрохлорид заменяли (*R*)-1,1,1-трифторизопропиламина гидрохлоридом с получением

этил-(*R*)-2-хлор-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилата.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9.47-9.49 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 4.70-7.75 (m, 1H), 4.24-4.28 (q,  $J = 21$  Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.28-1.36 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.11, 166.38, 162.55, 133.17, 130.95, 127.13, 126.29, 124.89, 112.45, 60.56, 34.38, 14.56, 13.69, 11.72. МС (ЭРИ-, [М-Н])  $m/z$ : 367,3.

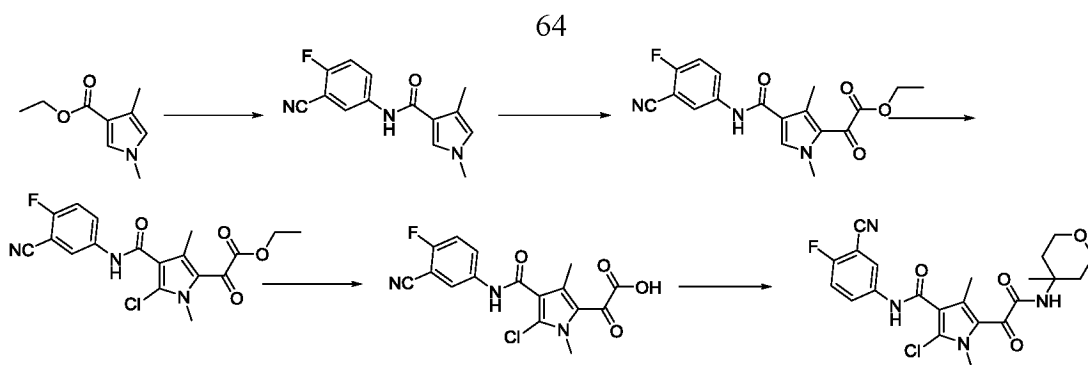
Стадия В: Согласно Примеру 29, на стадии F этил-(*S*)-2-хлор-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилат заменяли этил-(*R*)-2-хлор-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилатом с получением (*R*)-2-хлор-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  12.79 (s, 1H), 9.45-9.47 (m, 1H), 4.68-4.76 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.09, 166.50, 164.11, 133.54, 131.09, 127.13, 126.19, 124.90, 113.17, 34.31, 13.69, 11.70. МС (ЭРИ-, [М-Н])  $m/z$ : 339,3.

Стадия С: Согласно Примеру 29, на стадии G (*S*)-2-хлор-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоновую кислоту заменяли (*R*)-2-хлор-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислотой с получением (*R*)-2-хлор-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.58 (s, 1H), 9.51-9.52 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 8.19-8.20 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.52-7.56 3.82 (m, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  166.57, 161.61, 159.88, 157.87, 136.43, 136.41, 130.89, 127.07, 125.54, 124.90, 123.84, 119.35, 117.74, 117.58, 114.34, 34.27, 13.73, 11.18. МС (ЭРИ-, [М-Н])  $m/z$ : 457,4.

**Пример 31.** 2-Хлор-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-5-(2-((4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4)-ил)амино)-2-оксоацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид







Стадия А: Этил-1,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (40 г), 5-фтор-2-аминофенилцианид (40,7 г) и THF (200 мл) добавляли в реакционную колбу, затем добавляли раствор (1 М, 600 мл) LiHDMS в THF в ледяной бане. После добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем вливали в ледяную воду (1500 мл). Большое количество твердого вещества, выпавшего в осадок, фильтровали, и осадок на фильтре суспендировали в 200 мл смешанного растворителя PE:EA = 1:1 с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (52,01 г). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.73 (s, 1H), 8.22-8.23 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 164.07, 127.07, 127.00, 125.22, 123.46, 122.48, 120.45, 117.31, 117.15, 116.95, 114.61, 36.43, 11.98. МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z*: 256,3.

Стадия В: Оксид цинка (4,11 г) добавляли в реакционную колбу, затем добавляли оксалилхлорида моноэтиловый сложный эфир (310 г) в ледяной бане и затем добавляли *N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (26 г). Реакционный раствор перемешивали в ледяной бане в течение 20 мин и затем при комнатной температуре в течение 3,0 ч. В реакционный раствор добавляли DCM (300 мл) в ледяной бане и перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционный раствор вливали в ледяную воду и экстрагировали DCM (300 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха с получением этил-2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,3-диметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоацетата (16,31 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.20 (s, 1H), 8.20 (q, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4.38 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 177.50, 165.22, 162.71, 159.57, 157.57, 136.84, 135.49, 134.22, 127.45, 125.56, 123.95, 117.47, 114.46, 100.28, 62.82, 38.61, 14.18, 10.88. МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z*: 356,4.

Стадия С: Этил-2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,3-диметил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоацетат (10 г) и DMF(400 мл) добавляли в реакционную колбу. После добавления

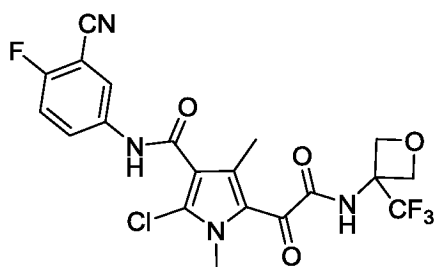
в реакционный раствор добавляли по каплям NCS (4,86 г), растворенный в DMF (20 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем реакционный раствор вливали в 1000 мл воды и экстрагировали этилацетатом (300 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и фильтрат очищали колоночной хроматографией с получением этил-2-(5-хлор-4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,3-диметил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоацетата (4,6 г).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.62 (s, 1H), 8.19 (q,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.55 (t,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4.39 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.33 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  176.51, 164.91, 161.34, 159.91, 157.90, 136.34, 131.82, 128.43, 127.28, 124.36, 123.82, 119.77, 114.34, 100.53, 63.07, 34.48, 14.16, 11.14. МС (ЭРИ-, [M-H]-) m/z: 390,3.

Стадия D: Этил-2-(5-хлор-4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,3-диметил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоацетат (4 г) и THF (100 мл) добавляли в реакционную колбу. Медленно добавляли водный раствор LiOH (0,857 г, 15 мл) в ледяной бане и перемешивали в течение 10 мин в ледяной бане. Реакционный раствор доводили до pH 3-4 разбавленной 2 н. соляной кислотой и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением 2-(5-хлор-4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,3-диметил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты (3,0 г).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.59 (s, 1H), 8.19 (q,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.54 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.29 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  178.90, 167.25, 161.52, 159.88, 157.87, 136.40, 131.05, 127.29, 124.39, 123.78, 119.48, 117.68, 114.35, 100.61, 34.36, 11.08.

Стадия E: 2-(5-Хлор-4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,3-диметил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусную кислоту, DMF(6 мл), HATU (235 мг) и DIPEA(160 мг) добавляли в реакционную колбу, перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и затем добавляли 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-амин (50 мг). Реакцию проводили в течение 2,0 ч при комнатной температуре, и затем в реакционную смесь добавляли 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (60 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и фильтрат очищали колоночной хроматографией с получением 2-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-5-(2-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид (43 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (q,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.54 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (m, 4H),

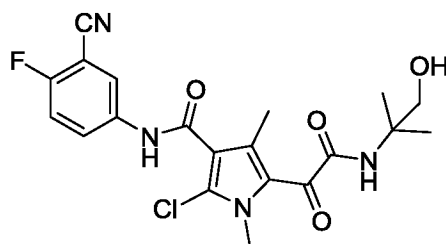
2.31 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.41 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.53, 166.82, 161.75, 159.84, 157.83, 136.52, 130.24, 127.32, 126.31, 125.81, 123.83, 119.03, 117.72, 117.56, 114.37, 100.46, 63.44, 51.50, 36.35, 34.20, 25.66, 11.61. МС (ЭРИ-,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ )  $m/z$ : 459,5.

**Пример 32.** 2-Хлор-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((3-(трифторметил)оксетан-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



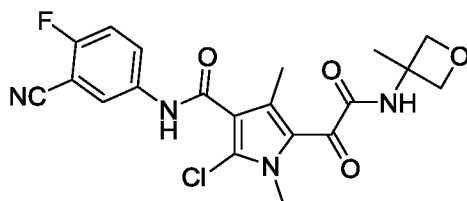
Стадия А: Согласно Примеру 31, на стадии Е 4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-амин заменяли 3-(трифторметил)оксетан-3-амин гидрохлоридом с получением 2-хлор-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((3-(трифторметил)оксетан-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.58 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.93 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.29 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  179.98, 165.34, 161.56, 160.05, 142.91, 136.41, 131.06, 127.32, 123.87, 119.41, 117.76, 117.59, 114.36, 100.58, 96.90, 73.33, 57.37, 34.33, 11.53. МС (ЭРИ+,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ )  $m/z$ : 485,4.

**Пример 33.** 2-Хлор-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



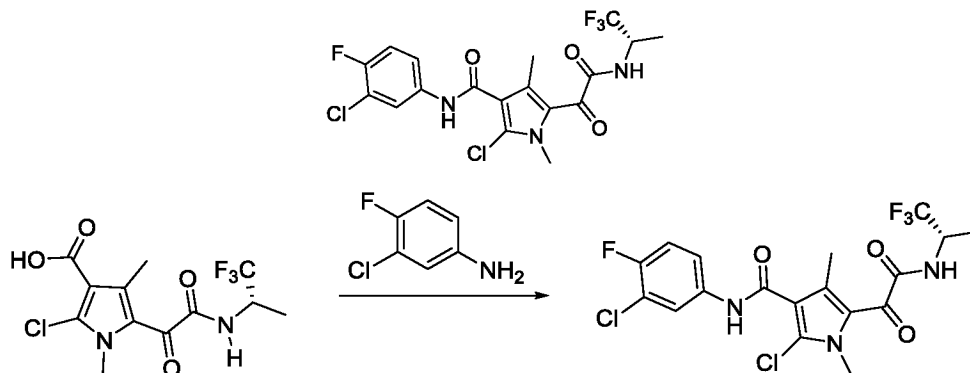
Стадия А: Согласно Примеру 31, на стадии Е 4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-амин заменяли 2-амино-2-метилпропан-1-олом с получением 2-хлор-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.55 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.54 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 4.89 (t,  $J = 5.5$  Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (d,  $J = 5.5$  Гц, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.29 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.74, 166.45, 161.79, 159.83, 157.82, 136.50, 130.20, 127.25, 126.02, 123.76, 118.97, 117.66, 114.37, 100.49, 67.54, 55.49, 34.17, 23.48, 11.48. МС (ЭРИ-,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ )  $m/z$ : 433,4.

**Пример 34.** 2-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-5-(2-((3-метилоксетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



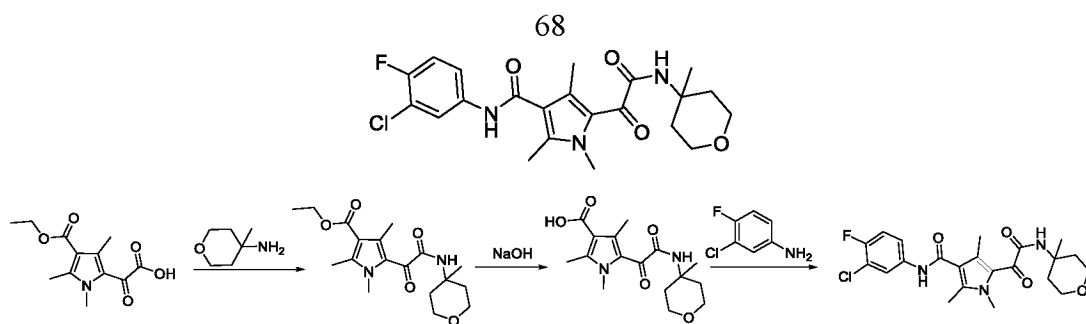
Стадия А: Согласно Примеру 31, на стадии Е 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-амин заменяли 3-метил-3-аминооксетаном с получением 2-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-5-(2-((3-метилоксетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.57 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.19-8.20 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 4.68-4.70 (t,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 4.39-4.41 (t,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  181.26, 165.40, 161.66, 159.85, 157.84, 136.46, 130.55, 127.30, 126.70, 125.94, 123.79, 119.17, 117.74, 114.36, 100.56, 80.72, 53.62, 34.25, 23.30, 11.65. МС (ЭРИ-,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ )  $m/z$ : 431,4.

**Пример 35.** (S)-2-Хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



Стадия А: Согласно Примеру 29, на стадии G 5-амино-2-фторбензонитрил заменяли 3-хлор-4-фторанилином с получением (S)-2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.42 (s, 1H), 9.50 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.41 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.33 (d,  $J = 7,0$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  180.68, 166.60, 161.42, 154.81, 152.88, 136.57, 136.55, 130.85, 126.98, 125.47, 121.38, 120.34, 119.66, 117.57, 46.16, 34.25, 13.73, 11.17; МС (ЭРИ-,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ )  $m/z$ : 466,3.

**Пример 36.** N-(3-Хлор-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



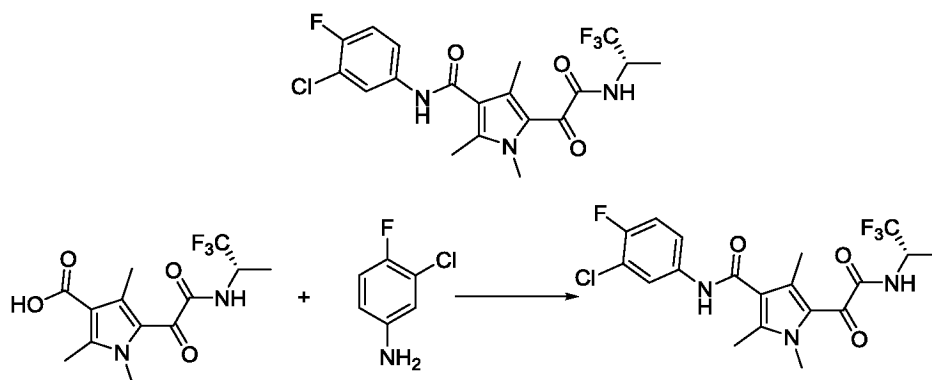
Стадия А: 2-(4-(Этоксикарбонил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусную кислоту (800 мг, 3,16 ммоль) и DMF (5 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1225 мг, 1,66 мл, 9,48 ммоль) и HATU (1441 мг, 3,79 ммоль), и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 3 часов. В раствор добавляли 100 мл этилацетата и 100 мл воды. Органическую фазу выделяли, промывали насыщенным раствором (2 x 50 мл) и затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали и осуществляли колоночную хроматографию (PE/EA = 1/1) с получением соединения этил-1,2,4-триметил-5-(2-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (817,5 мг). МС (ЭРИ<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>) m/z: 373,4.

Стадия В: Этил-1,2,4-триметил-5-(2-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (954 мг, 2,72 ммоль) и метанол (8 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, и затем добавляли раствор гидроксида натрия (0,327 г, 8,17 ммоль), растворенного в воде (8,00 мл). Проводили реакцию полученной смеси при комнатной температуре в течение 1 часа под защитой N<sub>2</sub>. Затем pH раствора довели до 3-4, и в реакционную смесь добавляли 200 мл этилацетата и 200 мл очищенной воды. Органический слой выделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением 1,2,4-триметил-5-(2-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (0,508 мг). МС (ЭРИ<sup>-</sup>, [M-H]<sup>-</sup>) m/z: 321,6.

Стадия С: 1,2,4-Триметил-5-(2-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту (280 мг), толуол (5 мл) и тионилхлорид (0,25 мл, 3,47 ммоль) последовательно добавляли в реакционную колбу, проводили реакцию при 115°C в течение 1 часа под защитой N<sub>2</sub> и затем концентрировали. К остатку добавляли 5,0 мл толуола и затем концентрировали с получением 268 мг твердого вещества. В реакционную колбу последовательно добавляли вышеуказанное твердое вещество, *N,N*-диметилацетамид (10 мл) и 3-хлор-4-фторанилин (160 мг, 1,101 ммоль) и проводили реакцию в течение 2 часов при 100°C под защитой N<sub>2</sub>. В раствор добавляли 300

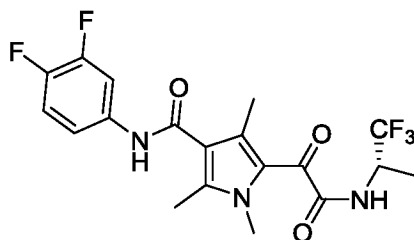
мл этилацетата и 300 мл воды. Органическую фазу выделяли, промывали насыщенным рассолом (2 x 50 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (PE/EA = 1/1) с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид (69 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.13 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.39 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.71, 167.58, 164.06, 154.55, 152.62, 140.13, 137.01, 130.12, 125.18, 121.31, 120.62, 120.24, 119.58, 117.41, 63.46, 51.31, 36.38, 33.59, 25.76, 11.71, 11.56. МС (ЭРИ+,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ )  $m/z$ : 472,4.

**Пример 37.** (S)-N-(3-Хлор-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



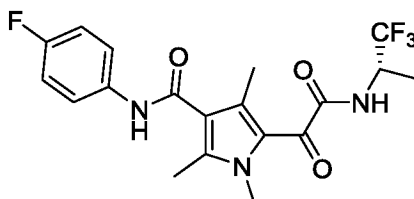
В реакционную колбу добавляли (S)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту (0,3 г), толуол (10 мл) и тионилхлорид (0,68 мл), и реакцию проводили при 115°C в течение 2 ч. После завершения реакции полученную смесь концентрировали, и затем в нее добавляли 3-хлор-4-фторанилин (0,27 г) и *N,N*-диметилацетамид (10 мл), и реакцию проводили при 100°C в течение 3 ч. После завершения реакции добавляли этилацетат (30 мл), и полученную смесь промывали водой (3 x 20 мл) три раза, сушили и затем концентрировали. Остаток суспендировали в смешанном растворителе (5 мл) петролейный эфир:этилацетат = 3:1, фильтровали и сушили с получением (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид (0,19 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.18 (s, 1H), 9.39-9.41 (m, 1H), 8.00-8.02 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 4.69-4.76 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.32-1.33 (d,  $J = 7$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  180.76, 167.27, 163.90, 154.58, 152.65, 140.80, 136.95, 127.20, 124.93, 121.33, 120.25, 119.60, 117.42, 46.01, 33.65, 13.75, 11.57. МС (ЭРИ-,  $[\text{M-H}]^-$ )  $m/z$ : 446,4.

**Пример 38.** (S)-N-(3,4-Дифторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



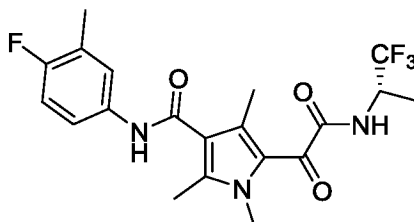
Согласно Примеру 37, 3-хлор-4-фторанилин заменяли 3,4-дифторанилином с получением (S)-N-(3,4-дифторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  10.20 (s, 1H), 9.39 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.86 (q,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7.40 (q,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 4.75-4.68 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.31(d,  $J = 7.0$  Гц, 3H). МС (ЭРИ $^+$ , [M-H] $^-$ )  $m/z$ : 430,4.

**Пример 39.** (S)-N-(4-Фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



Согласно Примеру 37, 3-хлор-4-фторанилин заменяли 4-фторанилином с получением (S)-N-(4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  10.03 (s, 1H), 9.38 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.16 (t,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 4.71 (d,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.31 (d,  $J = 6.0$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 МГц):  $\delta$  180.70, 167.33, 163.65, 159.50, 157.60, 140.62, 136.10, 130.76, 124.97, 124.84, 121.77, 121.71, 121.47, 115.77, 115.59, 33.63, 13.75, 11.57, 11.24. МС (ЭРИ $^+$ , [M+Na] $^+$ )  $m/z$ : 436,2.

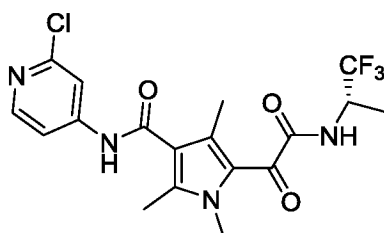
**Пример 40.** (S)-N-(4-Фтор-3-метилфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



Согласно Примеру 37, 3-хлор-4-фторанилин заменяли 2-фтор-5-аминотолуолом с получением (S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-

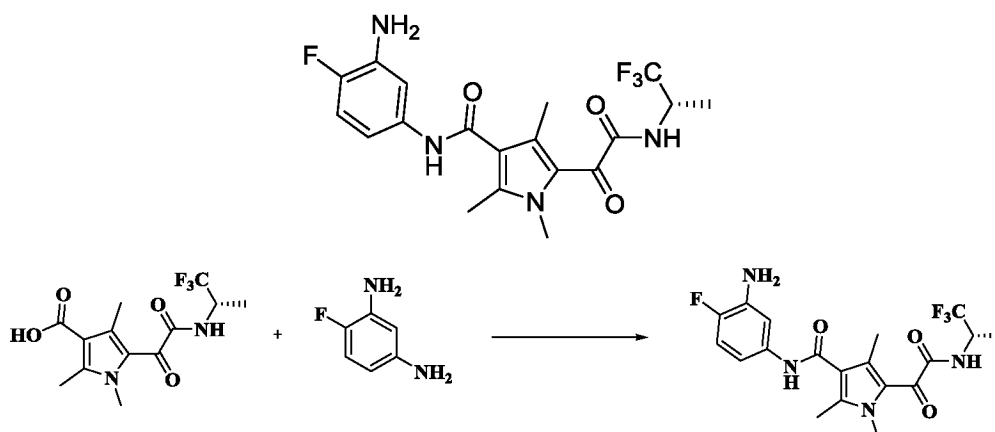
2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  9.95 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 3.95$  Гц, 1H), 7.51 (d,  $J = 4.0$  Гц, 1H), 4.75-4.66 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 МГц):  $\delta$  181.26, 167.16, 166.26, 153.10, 145.19, 140.09, 134.25, 134.12, 130.31, 129.28, 125.77, 121.14, 114.00, 106.94, 33.58, 13.17, 12.75, 12.18, 12.05, 11.76. МС (ЭРИ<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>)  $m/z$ : 450,1.

**Пример 41.** (S)-N-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Согласно Примеру 37, 3-хлор-4-фторанилин заменяли 2-хлор-4-аминопиридином с получением (S)-N-(2-хлорпиридин-4-ил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9.55 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.74 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.34 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.75, 166.41, 160.75, 153.08, 147.73, 140.60, 134.91, 134.24, 130.30, 122.17, 106.93, 34.23, 33.58, 13.70, 12.75, 12.18, 12.05.

**Пример 42.** (S)-N-(3-Амино-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид

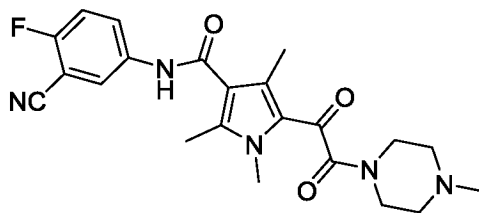


Стадия А: Согласно Примеру 37, на стадии А 3-хлор-4-фторанилин заменяли 4-фторбензол-1,3-диамином с получением (S)-N-(3-амино-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9.76 (s, 1H), 9.37 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7.25 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.75 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.71 (q,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.34



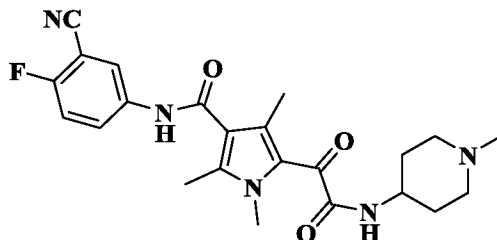
(s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (d,  $J = 7,0$  Гц, 3H). МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>)  $m/z$ : 427,4.

**Пример 43.** N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



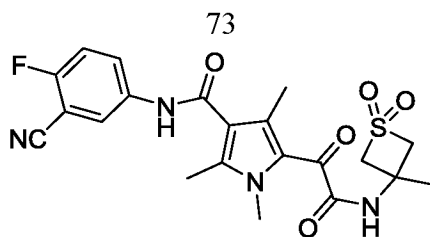
Согласно Примеру 1, на стадии Е пропинамин заменяли 1-метилпиперазином с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц): δ 10.35(s, 1H), 8.20 (q,  $J = 2.5$  Гц, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.53 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.36 (d,  $J = 9.0$  Гц, 5H), 2.32 (d,  $J = 4.0$  Гц, 2H), 2.22 (d,  $J = 5.5$  Гц, 6H). <sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 МГц): δ 181.14, 166.00, 164.05, 141.17, 136.77, 131.02, 127.27, 127.20, 124.84, 123.75, 120.96, 117.63, 117.46, 114.44, 54.59, 54.12, 46.06, 45.67, 40.78, 33.92, 11.56, 11.33. МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>)  $m/z$ : 424,4.

**Пример 44.** N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



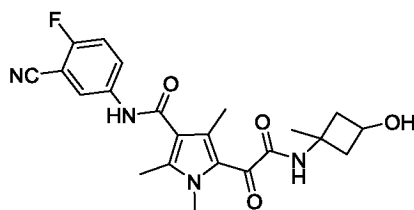
Согласно Примеру 1, на стадии Е пропинамин заменяли 1-метилпиперидин-4-амином с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 8.69 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.51 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.60-3.66 (br, 1H), 2.74-2.77 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 10,5$  Гц, 2H), 1.762-1.782 (m, 2H), 1.50-1.55 (m, 2H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 182.06, 166.78, 164.20, 159.62, 157.62, 140.31, 136.87, 130.33, 127.26, 125.32, 123.73, 120.45, 117.58, 114.46, 100.37, 54.42, 46.22, 33.60, 31.41, 11.56. МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>)  $m/z$ : 438,5.

**Пример 45.** N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



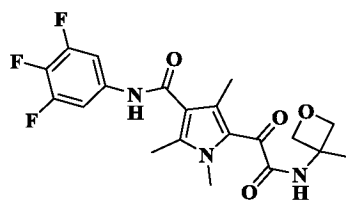
Согласно Примеру 1, на стадии Е пропинамин заменяли 3-амино-3-метилтиетана 1,1-диоксидом с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 7.52 (d,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 4.45 (d,  $J = 14.5$  Гц, 2H), 4.35 (d,  $J = 14.5$  Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 МГц):  $\delta$  180.75, 166.98, 164.06, 159.65, 157.64, 141.04, 136.82, 130.81, 127.28, 125.16, 123.78, 120.65, 117.59, 117.43, 114.45, 100.39, 74.66, 41.80, 33.68, 26.10, 11.71. МС (ЭРИ,  $[\text{M-H}]^-$ )  $m/z$ : 459,4.

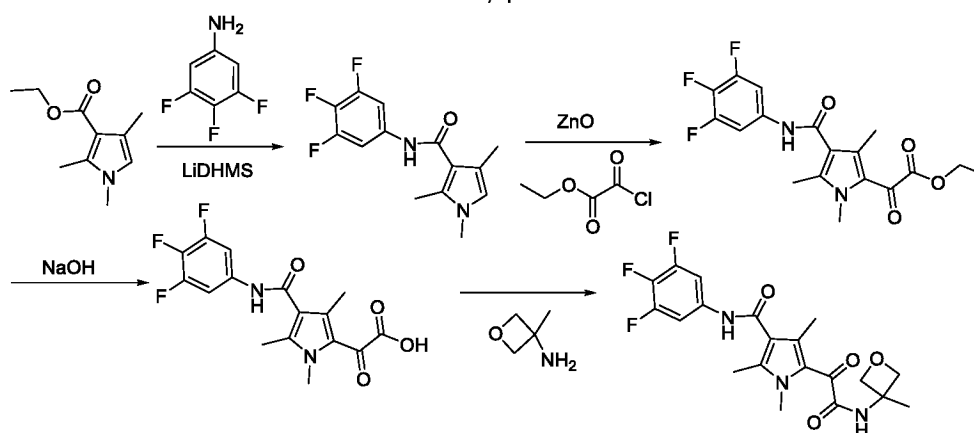
**Пример 46.** *N*-(3-Циано-4-фторфенил)-5-(2-((3-гидрокси-1-метилциклобутил)-амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-карбоксамид



Согласно Примеру 1, на стадии Е пропинамин заменяли 3-амино-3-метилциклобутан-1-олом с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((3-гидрокси-1-метилциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.21-8.20 (m, 1H), 7.96 (t,  $J = 4.0$  Гц, 1H), 7.52 (t,  $J = 4.0$  Гц, 1H), 5.06 (d,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 4.01 (t,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (t,  $J = 9.5$  Гц, 2H), 1.37 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  182.14, 166.00, 164.24, 159.62, 157.61, 140.25, 136.88, 130.18, 127.26, 125.47, 123.74, 120.31, 117.58, 114.47, 100.37, 100.24, 60.88, 45.70, 33.58, 25.98, 11.68. МС (ЭРИ-,  $[\text{M-H}]^-$ )  $m/z$ : 425,4.

**Пример 47.** 1,2,4-Триметил-5-(2-((3-метилоксетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-1H-пиррол-3-карбоксамид





Стадия А: Согласно Примеру 1, на стадии В 5-амино-3-фторбензонитрил заменяли 3,4,5-трифторанилином с получением 1,2,4-триметил-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.

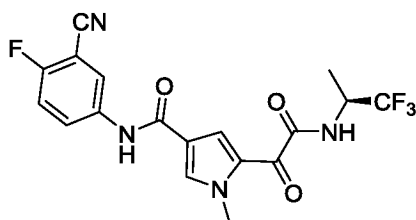
Стадия В: Моноэтилхлороксалат (447 г) и оксид цинка (5,28 г) добавляли в реакционную колбу, затем порциями добавляли 1,2,4-триметил-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (36,6 г) в ледяной бане. После добавления реакционный раствор доводили до комнатной температуры и перемешивали для осуществления реакции в течение 2,0 ч. После завершения реакции полученную смесь медленно вливали в 500 мл ледяной воды для быстрого охлаждения и затем экстрагировали DCM (2 x 500 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. К полученному неочищенному продукту добавляли этилацетат (100 мл), и полученную смесь суспендировали при комнатной температуре в течение 1,0 ч и затем фильтровали под разрежением. Осадок на фильтре сушили под вакуумом с получением этил-2-оксо-2-(1,3,5-триметил-4-((3,4,5-трифторфенил)карбамоил)-1*H*-пиррол-2-ил)ацетата (28,8 г). МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>+</sup>) *m/z*: 381,3.

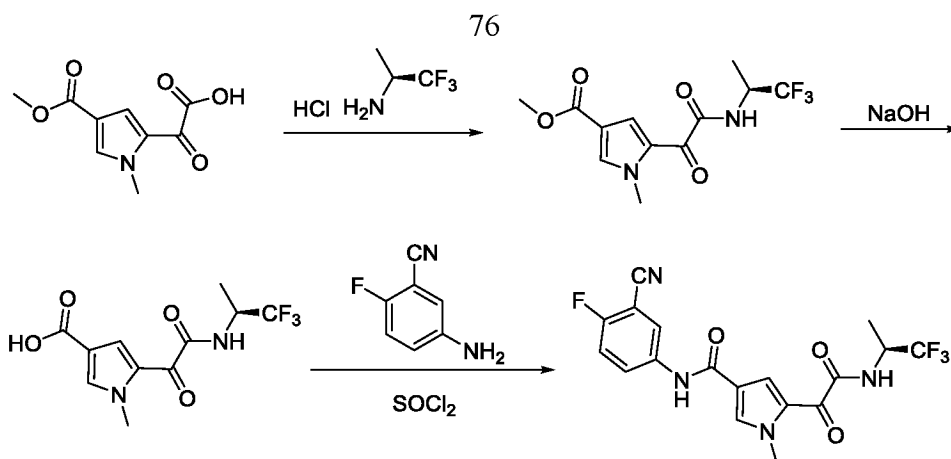
Стадия С: MeOH (120 мл), этил-2-оксо-2-(1,3,5-триметил-4-((3,4,5-трифторфенил)карбамоил)-1*H*-пиррол-2-ил)ацетат (28,8 г) и раствор гидроксида натрия (6,93 г) в воде (60 мл) добавляли в реакционную колбу в ледяной бане. После добавления реакционный раствор доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 2,0 ч, и затем в него добавляли воду (200 мл) и DCM (150 мл). Полученную смесь расслаивали, и органический слой отбрасывали. Водный слой доводили до pH примерно 3 концентрированной соляной кислотой и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида

натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали под разрежением, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением 2-оксо-2-(1,3,5-триметил-4-((3,4,5-трифторфенил)карбамоил)-1H-пиррол-2-ил)уксусной кислоты (22,77 г).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  14.35 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.62 (dd,  $J$  = 10 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  178.69, 167.72, 164.04, 151.51, 149.61, 149.49, 141.38, 136.27, 134.32, 130.95, 123.79, 120.90, 104.19, 60.21, 33.74, 11.47. МС (ЭРИ-,  $[\text{M-H}]^-$ )  $m/z$ : 353,5.

Стадия D: DMF (5,0 мл), 2-оксо-2-(1,3,5-триметил-4-((3,4,5-трифторфенил)карбамоил)-1H-пиррол-2-ил)уксусную кислоту (600 мг), NATU (773 мг) и DIPEA (657 мг) последовательно добавляли в реакционную колбу, затем добавляли 3-метил-3-эпоксибутиламин (162 мг), и затем реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16,0 ч. В реакционный раствор добавляли воду (200 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением 1,2,4-триметил-5-(2-((3-метилоксетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-1H-пиррол-3-карбоксамид (700 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.63~7.60 (m, 2H), 4.68 (d,  $J$  = 6 Гц, 2H), 4.39 (d,  $J$  = 6 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.42, 166.19, 164.22, 151.47, 151.43, 149.61, 149.53, 140.70, 136.10, 136.03, 134.15, 130.40, 125.41, 120.50, 104.19, 80.79, 53.53, 33.63, 23.37, 11.68. МС (ЭРИ-,  $[\text{M-H}]^-$ )  $m/z$ : 422,3.

**Пример 48.** (S)-*N*-(3-Циано-4-фторфенил)-1-метил-5-(2-оксо-2-(1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



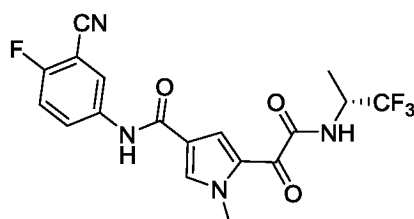


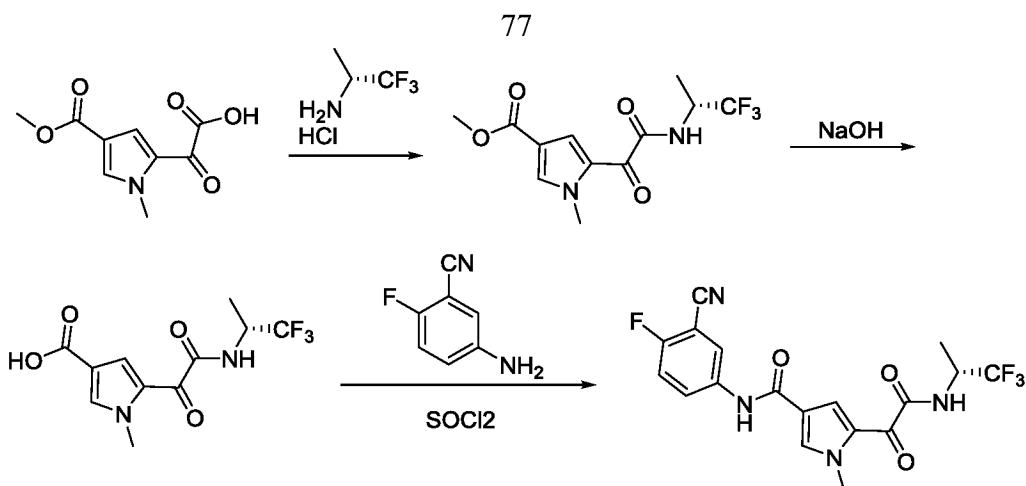
Стадия А: Согласно Примеру 18, на стадии D *трет*-бутиламин заменяли (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амина гидрохлоридом с получением метил-(S)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксилата. МС (ЭРИ+, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z*: 307,2.

Стадия В: Согласно Примеру 18, на стадии Е метил-5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат заменяли метил-(S)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксилатом с получением (S)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты. МС (ЭРИ+, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z*: 293,3.

Стадия С: Согласно Примеру 18, на стадии F 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту заменяли метил-(S)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислотой с получением (S)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамида. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8.25 (q, *J* = 3,0 Гц, 1H), 8.03-8.05 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7.53 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4.69-4.77 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 178.70, 164.31, 161.68, 159.60, 157.60, 136.80, 127.70, 127.17, 124.93, 124.26, 123.21, 119.71, 117.40, 114.49, 100.23, 46.24, 38.23, 13.56. МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z*: 409,3.

**Пример 49.** (R)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



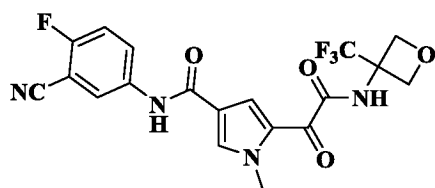


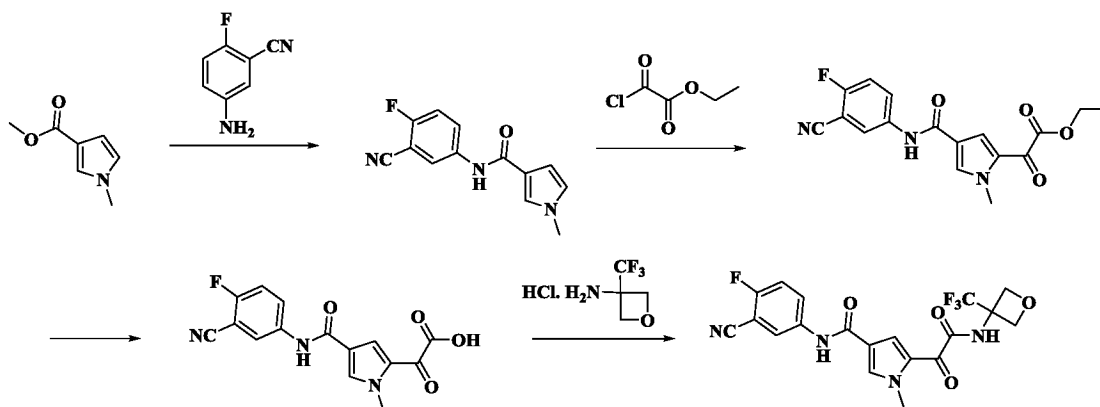
Стадия А: Согласно Примеру 18, на стадии D *трет*-бутиламин заменяли (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин гидрохлоридом с получением метил-(R)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксилата. МС (ЭРИ-, [M-H])  $m/z$ : 305,3.

Стадия В: Согласно Примеру 18, на стадии Е метил-5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат заменяли метил-(R)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксилатом с получением (R)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты. МС (ЭРИ-, [M-H])  $m/z$ : 291,3.

Стадия С: Согласно Примеру 18, на стадии F 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту заменяли (R)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислотой с получением (R)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-5-(2-оксо-2-(1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.41 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 8.25 (q,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 8.02-8.05 (m, 2H), 7.94 (d,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7.52 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4.69-4.77 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.36 (d,  $J = 7,0$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  178.69, 164.31, 161.68, 159.60, 157.59, 136.80, 127.70, 127.17, 124.92, 124.26, 123.22, 119.72, 117.39, 114.48, 100.23, 45.99, 38.23, 13.56. МС (ЭРИ-, [M-H])  $m/z$ : 409,3.

**Пример 50.** N-(3-Циано-4-фторфенил)-1-метил-5-(2-оксо-2-((3-(трифторметил)оксетан-3-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид





Стадия А: Метил-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат (33 г), 2-фтор-5-аминобензонитрил (40,4 г) и тетрагидрофуран (200 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу, затем добавляли бис(триметилсилил)амид лития (90 г, 538 мл, раствор в тетрагидрофуране) в ледяной бане в течение 30 минут, и затем реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще одного часа. После завершения реакции реакционный раствор вливали в 2000 мл смеси лед-вода, перемешивали интенсивно в течение 10 минут и затем фильтровали, и осадок на фильтре сушили в течение ночи с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксамида (51.48 г).

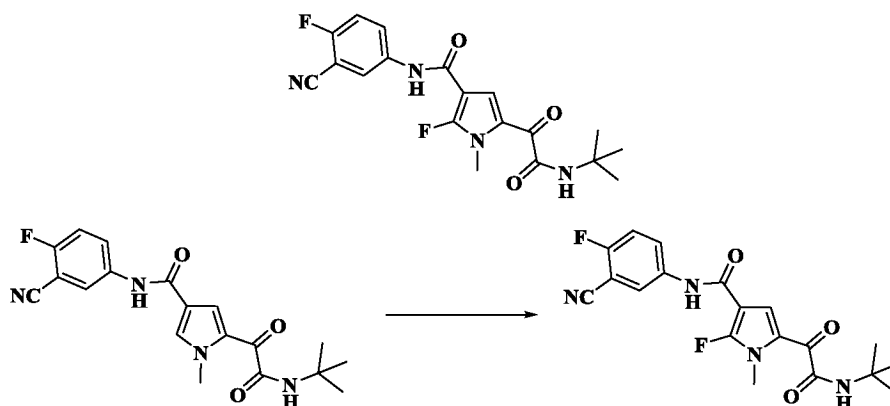
Стадия В: N-(3-Циано-4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-3-карбоксамида (20,0 г) и дихлорметан (250 мл) добавляли в реакционную колбу, затем добавляли этил-2-хлор-2-оксоацетат (33,7 г) при перемешивании и порциями добавляли безводный трихлорид алюминия (10,96 г). После добавления реакционный раствор доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор медленно вливали в 2000 мл смеси лед-вода для быстрого охлаждения и экстрагировали дихлорметаном (1000 мл x 2). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 3:1) с получением этил-2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-2-оксоацетата (7,16 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.26 (s, 1H), 8.22-8.23 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 4.39 (q,  $J = 21,0$  Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.34 (t,  $J = 14,0$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  175.60, 163.46, 161.48, 159.66, 157.66, 137.25, 136.68, 127.77, 124.33, 123.20, 120.00, 117.53, 114.46, 100.34, 62.64, 38.15, 14.36.

Стадия С: Этил-2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-2-оксоацетат (2,16 г) и тетрагидрофуран (10 мл) добавляли в реакционную колбу.

Реакционный раствор помещали в ледяную баню, и затем в него добавляли по каплям раствор моногидрат гидроксида лития (0,53 г), растворенного в воде (5 мл). Смесь перемешивали, и реакцию проводили в ледяной бане в течение 30 минут. После завершения реакции полученную смесь разбавляли добавлением 50 мл воды, доводили до pH 5-6 разбавленной 2 моль/л соляной кислотой, промывали этилацетатом (50 мл x 3), сушили и затем концентрировали с получением 2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты (1,03 г), которую напрямую использовали в следующей реакции.

Стадия D: 2-(4-((3-Циано-4-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусную кислоту (0,2 г), 3-(трифторметил)оксетан-3-амин гидрохлорид (0,169 г), HATU (0,362 г) и N,N-диметилформамид (5 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу, затем добавляли DIPEA (0,246 г) под защитой N<sub>2</sub>, и затем смесь перемешивали при комнатной температуре, и реакцию проводили в течение 2 часов. После завершения реакции 100 мл этилацетата добавляли в реакционный раствор, и смесь промывали дважды 100 мл x 2 воды. Затем полученную смесь сушили, концентрировали, суспендировали в 5 мл смешанного растворителя петролейный эфир:этилацетат = 3:1 в течение 3 часов и затем фильтровали. Осадок на фильтре сушили под вакуумом в течение 4 ч с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-5-(2-оксо-2-((3-(трифторметил)оксетан-3-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид (115 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.04-8.06 (m, 2H), 7.52 (t, J = 18,0 Гц, 1H), 4.92 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4.77 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3.99 (s, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 176.97, 162.91, 161.70, 159.60, 157.60, 137.07, 127.75, 124.67, 123.90, 119.76, 117.28, 114.49, 100.28, 73.51, 57.09, 38.41. MS (ЭРИ-, [M-H]-) m/z: 437,4.

**Пример 51.** 5-(2-(*трет*-Бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-2-фтор-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксамид

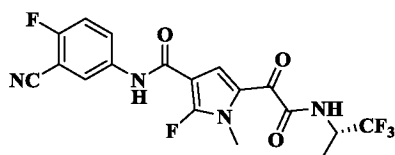


5-(2-(*трет*-Бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1H-



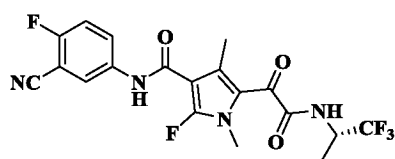
пиррол-3-карбоксамид (100 мг), selectfluor (115 мг), ацетонитрил (2 мл) и DMF (0,5 мл) добавляли в реакционную колбу и затем проводили реакцию при 65°C в масляной бане в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор вливали в 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органический слой выделяли, сушили, концентрировали и затем разделяли колоночной хроматографией (PE:EA = 3:1) с получением 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-2-фтор-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (38,1 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.35 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 3,0 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 7.52 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.83 (s, 9H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 179.54, 163.36, 159.97, 157.72, 153.45, 151.19, 136.50, 128.01, 124.60, 121.35, 119.46, 117.45, 117.29, 114.42, 100.68, 100.29, 51.42, 31.97, 28.70. МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>+</sup>) *m/z*: 87,3.

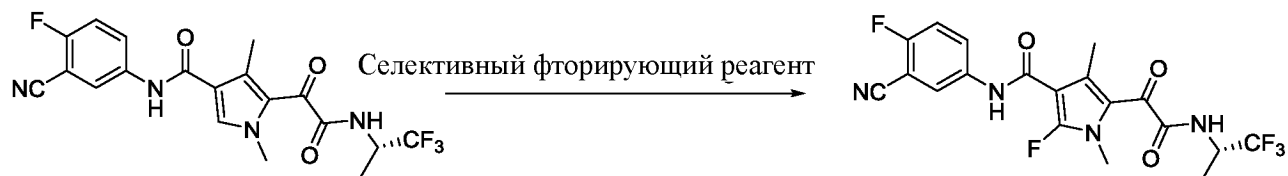
**Пример 52.** (*S*)-*N*-(3-Циано-4-фторфенил)-2-фтор-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Согласно Примеру 51, 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид заменяли (*S*)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамидом с получением (*S*)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-2-фтор-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.34 (s, 1H), 9.43 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8.21 (q, *J* = 3,0 Гц, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 177.83, 163.62, 159.88, 157.74, 153.80, 151.54, 136.47, 127.89, 124.56, 121.96, 119.33, 117.49, 114.42, 101.06, 100.19, 46.04, 32.08, 13.53. МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>+</sup>) *m/z*: 427,3.

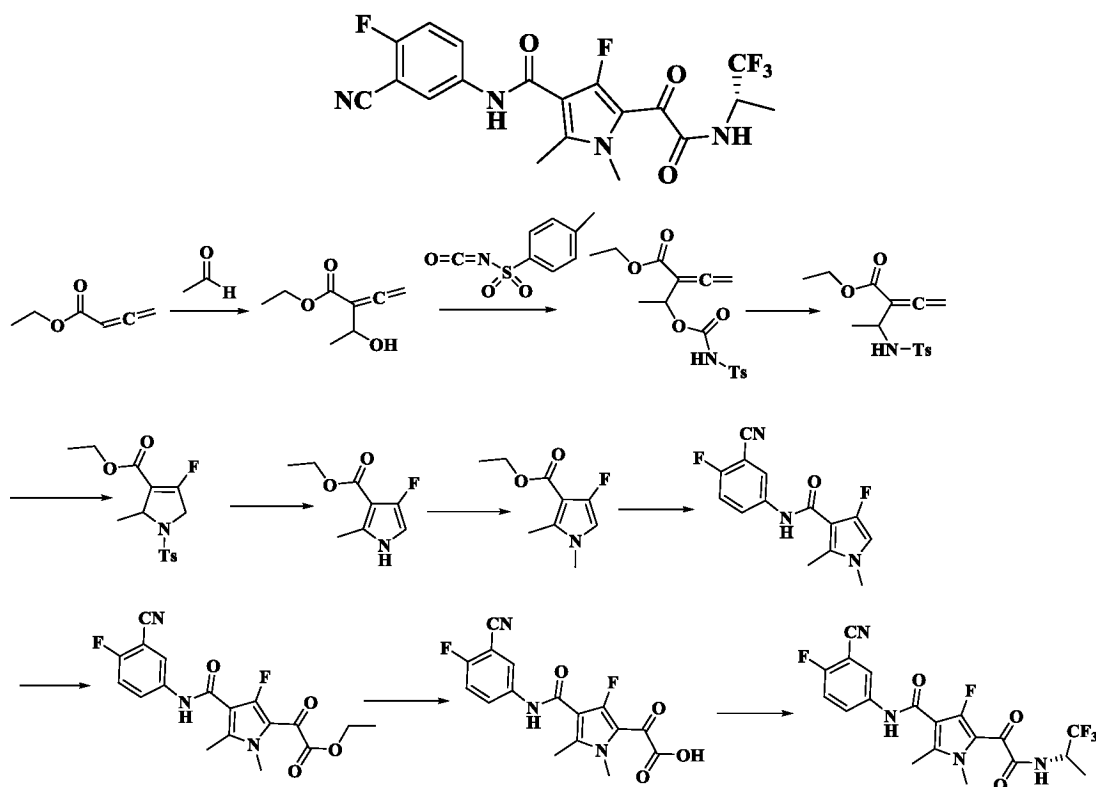
**Пример 53.** (*S*)-*N*-(3-Циано-4-фторфенил)-2-фтор-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид





Согласно Примеру 51, 5-(2-(*трет*-бутиламино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид заменяли (*S*)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамидом с получением (*S*)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-2-фтор-1,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.34 (s, 1H), 9.49 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 8.16 (q,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.53 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.33 (d,  $J = 7,0$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.09, 166.79, 160.33, 157.80, 151.02, 148.81, 136.43, 131.67, 127.57, 124.10, 118.58, 117.66, 114.37, 101.62, 100.49, 45.86, 32.01, 13.72, 11.16. МС (ЭРИ-, [M-H] $^-$ )  $m/z$ : 440,9.

**Пример 54.** (*S*)-*N*-(3-Циано-4-фторфенил)-4-фтор-1,2-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Стадия А: (1*S*,4*S*)-Хинуклидин-3-ол (113 мг), тетрагидрофуран (1,5 мл) и этил-бутил-2,3-диеноат (500 мг) добавляли в реакционную колбу под защитой  $\text{N}_2$ , затем добавляли ацетальдегид (392 мг, 1,7 мл раствора в тетрагидрофуране) в бане лед-соль, эту

систему подвергали реакции при  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 5,0 ч и доводили до комнатной температуры, и после добавления реакцию проводили в течение 2,5 ч. После завершения реакции полученную смесь медленно вливали в 20 мл смеси лед-вода для быстрого охлаждения и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением этил-2-(1-гидроксиэтил)бут-2,3-диеноата (210 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.42 (d,  $J$  = 1.5 Гц, 2H), 4.94 (d,  $J$  = 5.0 Гц, 1H), 4.48 (q,  $J$  = 5.5 Гц, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 1.20 (dd,  $J_1$  = 5.5 Гц,  $J_2$  = 7.0 Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  212.31, 166.11, 105.77, 81.94, 63.23, 60.78, 22.99, 14.59.

Стадия В: Дихлорметан (10,0 мл) и этил 2-(1-гидроксиэтил)бутан-2,3-диеноат (210 мг) добавляли в реакционную колбу под защитой  $\text{N}_2$ , затем добавляли 4-метилбензолсульфонилоцианат (292 мг) в ледяной бане. После добавления реакционную смесь доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 1,0 ч. После завершения реакции полученную смесь медленно вливали в 50 мл смеси лед-вода для быстрого охлаждения и затем экстрагировали DCM (2 x 50 мл). Органический слой объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, и затем растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 4:1) с получением этил-2-(1-((толуолсульфониламино)окси)этил)бута-2,3-диеноата (270 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92 (d,  $J$  = 8.5 Гц, 2H), 7.70 (br, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 8.0 Гц, 2H), 5.55-5.58 (m, 1H), 5.22-5.30 (m, 2H), 4.12 (q,  $J$  = 7.5 Гц, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.37 (d,  $J$  = 6.5 Гц, 3H), 1.20 (t,  $J$  = 7.0 Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  212.95, 164.70, 149.52, 144.97, 135.60, 129.54, 128.44, 102.01, 82.23, 69.79, 61.32, 21.66, 19.10, 14.06. МС (ЭРИ+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$ : 354,3.

Стадия С: Бензол (8,0 мл) и этил-2-(1-((толуолсульфониламино)окси)этил)бута-2,3-диеноат (270 мг) добавляли в реакционную колбу под защитой  $\text{N}_2$ , затем добавляли медленно по каплям раствор 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (83 мг) в бензоле (8,0 мл) при комнатной температуре в течение 5,0 ч. После капельного добавления проводили реакцию реакционного раствора в течение 16,0 ч. После завершения реакции полученную смесь медленно вливали в 50 мл смеси лед-вода для быстрого охлаждения и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом

натрия и затем выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 5:1) с получением этил-2-(1-((4-метилфенил)сульфонамидо)этил)бута-2,3-диеноата (110 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.70 (d,  $J$  = 8.0 Гц, 2H), 7.26 (t,  $J$  = 4.0 Гц, 2H), 5.28 (d,  $J$  = 10.0 Гц, 1H), 5.05 (dd,  $J_1$  = 14.5 Гц, 17.0 Гц, 2H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.08 (dd,  $J_1$  = 7.0 Гц, 14.0 Гц, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.35 (d,  $J$  = 7.0 Гц, 3H), 1.20 (t,  $J$  = 7.0 Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  212.14, 165.46, 143.17, 138.08, 129.42, 127.23, 101.44, 80.60, 61.15, 49.86, 22.09, 21.51, 14.09. МС (ЭРИ+,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) m/z: 332,3.

Стадия D: Диэтиловый эфир (80 мл), этил-2-(1-((4-метилфенил)сульфонамидо)этил)бута-2,3-диеноат (6,26 г), *N*-фтор-*N*-(бензолсульфонил)бензолсульфонамид (9,57 г), нитрат серебра (0,687 г) и карбонат калия (5,59 г) добавляли в одnogорлую реакционную колбу на 250 мл под защитой  $\text{N}_2$ . Систему защищали от света, перемешивали при комнатной температуре, и реакцию проводили в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 10:1) с получением этил-4-фтор-2-метил-1-толуолсульфонил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилата (4,1 г).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.72 (d,  $J$  = 8.0 Гц, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 7.5 Гц, 2H), 4.68 (d,  $J$  = 4.5 Гц, 1H), 4.28-4.15 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.56 (d,  $J$  = 6.0 Гц, 3H), 1.27 (t,  $J$  = 6.5 Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  161.09, 160.62, 158.70, 144.24, 134.01, 130.08, 129.86, 127.50, 110.60, 60.97, 50.48, 50.26, 22.37, 21.57, 14.09. МС (ЭРИ+,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) m/z: 350,08.

Стадия E: Диметилсульфоксид (70 мл), этил-4-фтор-2-метил-1-толуолсульфонил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат (3,52 г) и *трет*-бутоксид калия (3,62 г) добавляли в реакционную колбу, и затем реакционную систему нагревали до 50°C и проводили реакцию в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор добавляли в воду (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 2). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 4:1) с получением этил-4-фтор-2-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (0,2 г).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.40 (s, 1H), 7.28(s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125

МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  168.09, 137.93, 124.48, 109.14, 103.49, 60.01, 15.26, 14.60. МС (ЭРИ+, [M+Na]<sup>+</sup>) m/z: 194,04.

Стадия F: DMF (20 мл), этил-4-фтор-2-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат (0,2 г) и метилиодид (199 мг) добавляли в реакционную колбу, затем добавляли медленно гидрид натрия (56 мг) в ледяной бане. После добавления реакционную смесь доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 1,0 ч. После завершения реакции реакционный раствор добавляли в смесь лед-вода (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 20:1) с получением этил-4-фтор-1,2-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (169 мг). <sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.27 (s, 1H), 4.30 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.5 Гц, 3H). <sup>13</sup>С-ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  164.04, 151.11, 149.14, 132.92, 104.86, 59.46, 33.67, 14.46, 10.94. МС (ЭРИ+, [M+Na]<sup>+</sup>) m/z: 208,7.

Стадия G: Тетрагидрофуран (12 мл), этил-4-фтор-1,2-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилат (200 мг) и 5-амино-2-фторбензонитрил (170 мг) добавляли в реакционную колбу, затем добавляли медленно бис(триметилсилил)амид лития (415 мг, 2,7 мл, раствор в тетрагидрофуране) в ледяной бане. После добавления смесь доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 2,0 часов. После завершения реакции реакционный раствор добавляли в ледяную воду (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным рассолом, и органическую фазу сушили над сульфатом натрия и затем выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 1:1) с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-4-фтор-1,2-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксамид (200 мг). <sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.53 (s, 1H), 8.19 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 7.97 (d, J = 4.0 Гц, 1H), 7.49 (t, J = 9.0 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). <sup>13</sup>С-ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  148.76, 146.25, 136.94, 131.34, 127.72, 124.14, 117.36, 114.53, 105.51, 104.07, 33.84, 10.89. МС (ЭРИ+, [M+H]<sup>+</sup>) m/z: 276,03.

Стадия H: Оксид цинка (20 мг) и моноэтилхлороксалат (1,38 г) добавляли в реакционную колбу под защитой N<sub>2</sub>, затем порциями добавляли N-(3-циано-4-фторфенил)-4-фтор-1,2-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксамид (140 мг) в ледяной бане. После добавления проводили реакцию реакционного раствора в течение 2,0 ч. После завершения

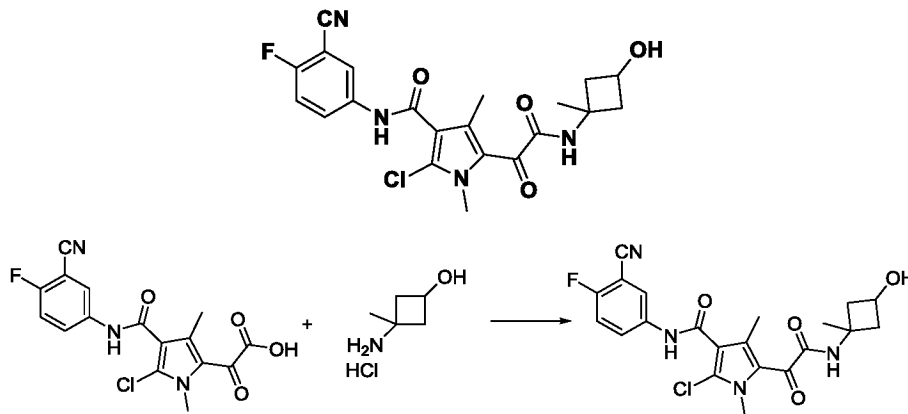
реакции полученную смесь медленно вливали в 50 мл смеси лед-вода для быстрого охлаждения и затем экстрагировали DCM (2 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали под разрежением, и фильтрат выпаривали в роторном испарителе при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH = 10:1) с получением этил-2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-3-фтор-1,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоацетата (120 мг). МС (ЭРИ+, [M+Na]<sup>+</sup>) m/z: 398,10.

Стадия I: Тетрагидрофуран (3,0 мл) и этил-2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-3-фтор-1,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоацетат (120 мг) добавляли в реакционную колбу в ледяной бане, затем добавляли по каплям раствор моногидрата гидроксида лития (19,2 мг) в воде (5,0 мл). После добавления реакционный раствор доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 10 минут, и затем в него добавляли воду (40 мл) и этилацетат (30 мл). Полученную смесь расслаивали, и органический слой отбрасывали. Водный слой доводили до pH примерно 2 концентрированной соляной кислотой и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали под разрежением. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением 2-(4-(3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-3-фтор-1,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты (38,0 мг). МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>) m/z: 346,3.

Стадия J: N,N-Диметилформамид (5,0 мл), 2-(4-(3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-3-фтор-1,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусную кислоту (38,0 мг), HATU (54 мг) и DIPEA (32,5 мг) последовательно добавляли в реакционную колбу, затем добавляли (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин гидрохлорид (20 мг). Реакционный раствор затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2,0 ч. Добавляли воду (50 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением (S)-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-фтор-1,2-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид (21 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.25 (s, 1H), 9.36 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 7.52 (t, J = 9.0 Гц, 1H), 4.67 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 3.83 (s,

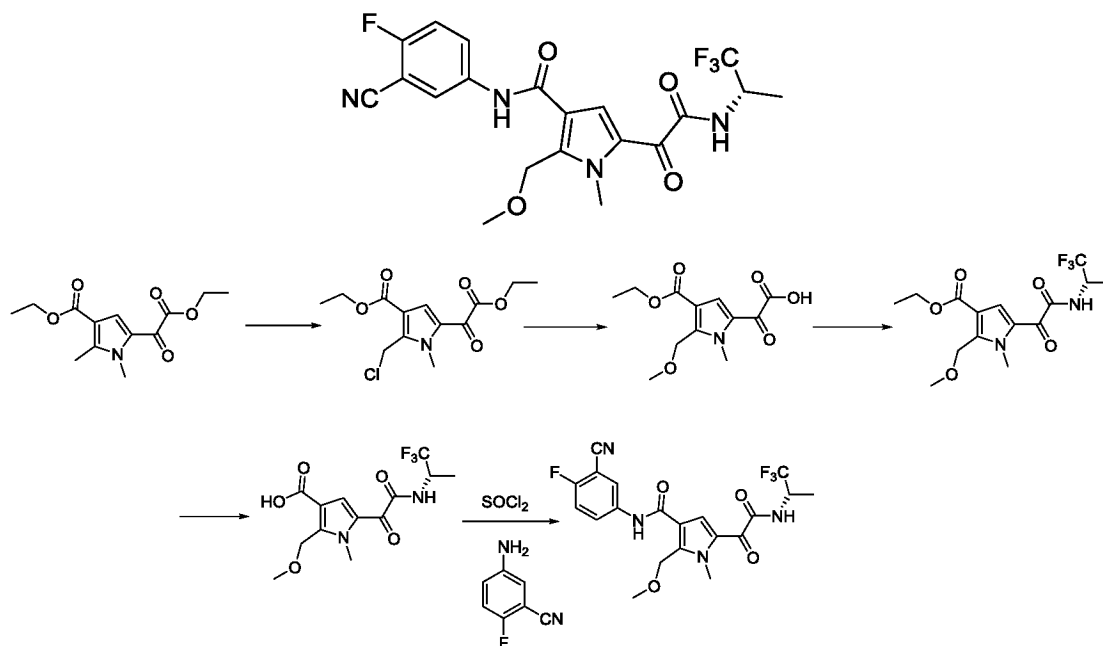
3H), 2.47 (s, 3H), 1.30 (d,  $J = 6.5$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  165.87, 160.43, 159.84, 142.17, 136.38, 128.03, 124.58, 117.55, 114.40, 112.50, 105.68, 100.33, 93.06, 88.16, 45.75, 33.16, 13.78, 11.38. МС (ЭРИ-,  $[\text{M-H}]^-$ )  $m/z$ : 441,4.

**Пример 55.** 2-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((3-гидрокси-1-метилциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксамид



2-(5-Хлор-4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,3-диметил-1Н-пиррол-2-)-2-оксоуксусную кислоту (500 мг), DCM (25 мл) и НОВt (211 мг) последовательно добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре. После добавления реакционный раствор непрерывно перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем в реакционный раствор добавляли DMAP (16,79 мг), 3-амино-3-метилциклобут-1-ола гидрохлорид (189 мг) и DIPEA (0,24 мл), и полученную смесь охлаждали в ледяной бане и перемешивали в течение 20 минут. В вышеуказанный реакционный раствор добавляли раствор DCC (312 мг) в DCM (20 мл), и после удаления ледяной бани смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции полученную смесь концентрировали для удаления растворителя. К остатку добавляли EA (150 мл) и воду (30 мл). Органический слой отделяли, промывали 1 н. соляной кислотой (30 мл x 2) и затем водой (30 мл x 3), соответственно, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали под разрежением. Фильтрат концентрировали и затем очищали колоночной хроматографией с получением 2-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((3-гидрокси-1-метилциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксамида (201 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.56 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.20-8.19 (m, 1H), 7.95-7.94 (m, 1H), 7.54 (t,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 5.58-5.57 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 5.10-5.08 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.73-1.71 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 2H), 1.37 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  181.94, 165.27, 161.76, 159.85, 157.84, 157.11, 136.47, 130.28, 127.26, 126.33, 123.79, 119.01, 117.75, 114.37, 100.55, 61.49, 45.82, 34.18, 25.90, 24.92, 11.58. МС (ЭРИ+,  $[\text{M+H}]^+$ )  $m/z$ : 447,1.

**Пример 56.** ((S)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-2-(метоксиметил)-1-метил-5-(2-оксо-2-(1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1H-пиррол-3-карбоксамид



Стадия А: N,N-Диметилформамид (15 мл), этил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1,0 г) и 1-хлорпирролидин-2,5-дион (0,6 г) добавляли в реакционную колбу и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 24,0 ч. После завершения реакции реакционный раствор добавляли в смесь лед-вода (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органические слои объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 20:1) с получением этил-2-(хлорметил)-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (350 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.52 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.0 Гц, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.0 Гц, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.29-1.33 (m, 6H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 175.76, 162.87, 142.45, 127.70, 124.76, 114.78, 62.79, 60.70, 34.23, 14.59.

Стадия В: MeOH (9,0 мл), этил-2-(хлорметил)-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат (1,00 г) и раствор моногидрата гидроксида лития (0,143 г) в воде (9,0 мл) добавляли в реакционную колбу в ледяной бане. После добавления реакционный раствор доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 10 минут, и затем в него добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл). Полученную смесь расслаивали, и органический слой отбрасывали. Водный слой доводили до pH примерно 2 концентрированной соляной кислотой и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным



водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали под разрежением, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением 2-(4-(этоксикарбонил)-5-(метоксиметил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты (684 мг). МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>+</sup>) m/z: 268,3.

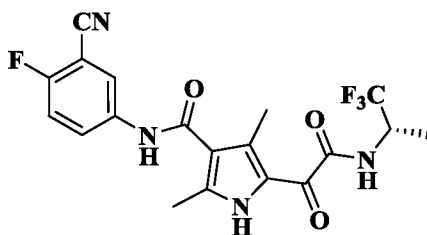
Стадия С: N,N-Диметилформаид (3,0 мл), 2-(4-(этоксикарбонил)-5-(метоксиметил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусную кислоту (100 мг), НАТУ (184 мг) и DIPEA (106 мг) последовательно добавляли в реакционную колбу, затем добавляли (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин гидрохлорид (66 мг), и затем реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2.0 ч, и затем в него добавляли воду (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 5:1) с получением этил-(S)-2-(метоксиметил)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата. <sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.38 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.69-4.76 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.33 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.28 (d, J = 7.0 Гц, 3H). <sup>13</sup>С-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 179.38, 164.51, 163.30, 143.21, 129.44, 127.52, 124.96, 122.71, 115.32, 62.15, 60.39, 58.07, 64.44, 34.21, 14.60. МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>+</sup>) m/z: 363,4.

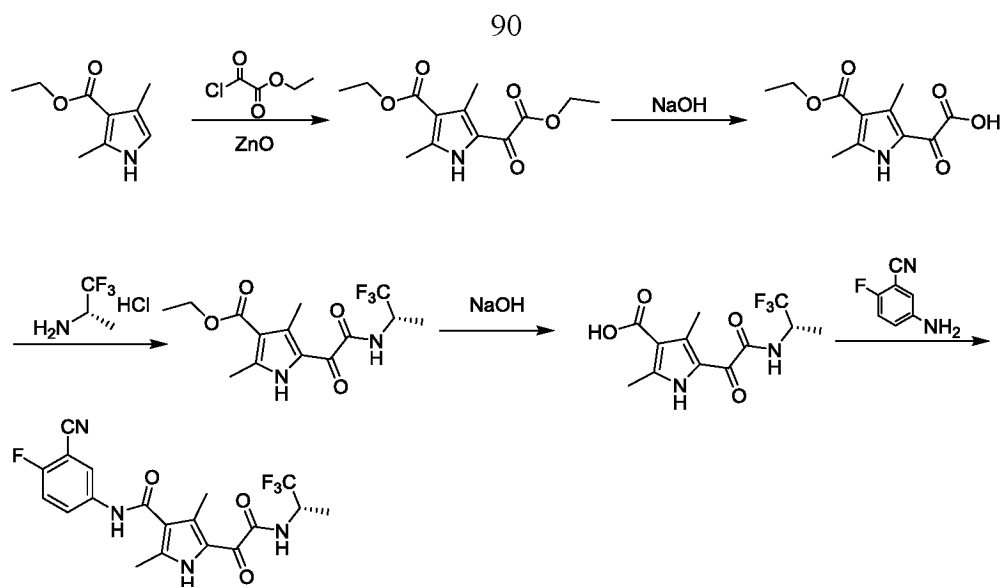
Стадия D: MeOH (5,0 мл) и этил-(S)-2-(метоксиметил)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат (150 мг) последовательно добавляли в реакционную колбу, затем добавляли раствор гидроксида натрия (33 мг) в воде (5 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 80°C и проводили реакцию в течение 4,0 ч. После завершения реакции полученную смесь доводили до pH 2 концентрированной соляной кислотой и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением (S)-2-(метоксиметил)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (256 мг). <sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.57 (s, 1H), 9.37 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.70-4.74 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.33 (d, J = 7.0 Гц, 3H). <sup>13</sup>С-ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 179.59, 164.89, 143.21, 127.34, 125.17, 116.24, 62.13, 58.03, 46.15, 34.17, 13.50. МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>+</sup>) m/z: 335,3.

Стадия E: Толуол (10 мл), (S)-2-(метоксиметил)-1-метил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-

трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1Н-пиррол-3-карбоновую кислоту (250 мг) и тионилхлорид (1,84 г) последовательно добавляли в реакционную колбу, систему нагревали до 115°C и проводили реакцию в течение 1,0 ч под защитой азота. После завершения реакции полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выпаривали в роторном испарителе при пониженном давлении для удаления растворителя, и промежуточный ацилхлорид (297 мг) собирали. Промежуточный ацилхлорид (297 мг) растворяли в N,N-диметилацетамиде (5 мл) при комнатной температуре, затем в систему добавляли 5-амино-2-фторбензонитрил (100 мг). Затем полученную смесь нагревали до 100°C и проводили реакцию в течение 0,5 ч. После завершения реакции полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный неочищенный продукт элюировали колоночной хроматографией (PE:EA = 3:1) с получением (S)-N-(3-циано-4-фторфенил)-2-(метоксиметил)-1-метил-5-(2-оксо-2-(1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1Н-пиррол-3-карбоксамид (280 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.37 (s, 1H), 9.40 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 8.23-8.24 (m, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (t, J = 9.5 Гц, 1H), 4.90-4.95 (m, 2H), 4.70-4.76 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.36 (d, J = 7.0 Гц, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 179.16, 164.49, 162.69, 159.69, 157.69, 143.05, 136.68, 128.12, 127.18, 124.70, 122.77, 118.66, 117.40, 114.45, 100.26, 62.28, 58.10, 46.27, 34.21, 13.63. МС (ЭРИ-, [М-Н]) m/z: 453,4.

**Пример 57.** (S)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-2,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1Н-пиррол-3-карбоксамид





Стадия А: Этил-2-хлор-2-оксоацетат (40,8 г) и оксид цинка (1,22 г) последовательно добавляли в реакционную колбу в ледяной бане под защитой  $N_2$ , затем добавляли этил-2,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилат (5 г). После добавления смесь перемешивали в течение 10 минут в ледяной бане и затем после удаления ледяной бани перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции реакционный раствор медленно добавляли по каплям в 200 мл смеси лед-вода, затем добавляли ЕА (200 мл). Полученную смесь расслаивали. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и осуществляли колоночную хроматографию с получением этил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-2,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (4,5 г). МС (ЭРИ+,  $[M+Na]^+$ )  $m/z$ : 290,07.

Стадия В: Этил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-2,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилат (3,5 г) и MeOH (40 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу. Затем добавляли по каплям раствор гидроксида натрия (1,05 г) в воде (20 мл) в ледяной бане, и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции водную фазу доводили до рН 3-4 2 н. раствором соляной кислоты и затем экстрагировали ЕА (100 мл x 2). Органическую фазу промывали водой (30 мл) и концентрировали с получением 2-(4-(этоксикарбонил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты (2,7 г). МС (ЭРИ-,  $[M-H]^-$ )  $m/z$ : 238,1.

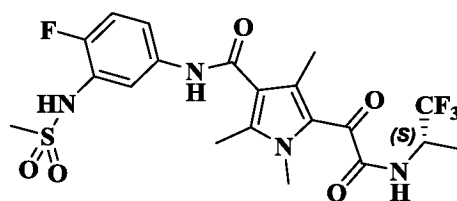
Стадия С: 2-(4-(Этоксикарбонил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусную кислоту (1 г), DMF (20 мл), NATU (2,07 г) и DIPEA (1,08 г) последовательно добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре. После добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли (S)-1,1,1-трифторпропан-2-гидрохлорид (0,63 г). После завершения реакции реакционный раствор вливали в 50 мл воды и затем экстрагировали ЕА (50 мл x 3). Органическую фазу

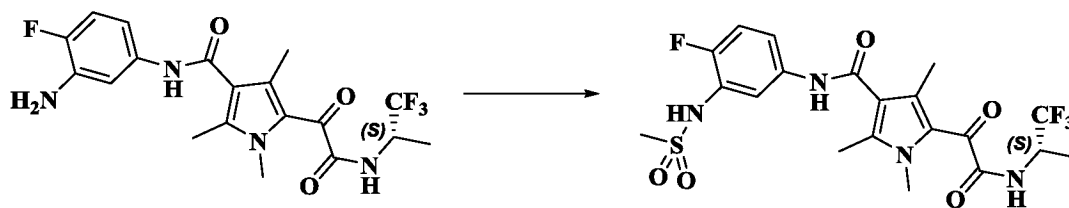
промывали насыщенным водным раствором сульфата натрия (50 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат собирали, концентрировали и затем очищали колоночной хроматографией с получением этил-(S)-2,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата (0,5 г). МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>+</sup>) *m/z*: 333,4.

Стадия D: Этил-(S)-2,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат (300 мг) и MeOH (2 мл) добавляли в реакционную колбу, затем добавляли раствор NaOH (72 мг) в воде (1 мл). После добавления реакционный раствор нагревали до 80°C, и реакцию проводили в течение ночи. После завершения реакции полученную смесь концентрировали и затем в нее добавляли воду (20 мл) и EA (60 мл). Водный слой отделяли. Органическую фазу промывали водой (30 мл) и расслаивали. Водные фазы объединяли, доводили до pH примерно 3 2 н. соляной кислотой, экстрагировали добавлением EA (100 мл x 2) и затем расслаивали. Органическую фазу концентрировали с получением (S)-2,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (230 мг). МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>+</sup>) *m/z*: 305,4.

Стадия E: (S)-2,4-Диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1Н-пиррол-3-карбоновую кислоту (230 мг), DMF (5 мл), NATU (428 мг) и DIPEA (194 мг) последовательно добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре. После добавления реакционный раствор перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли 5-амино-2-фторбензонитрил (123 мг). Полученную смесь нагревали до 40°C и перемешивали для осуществления реакции в течение 20 часов. После завершения реакции добавляли воду (20 мл) и EA (60 мл), и смесь расслаивали. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат собирали, выпаривали в роторном испарителе досуха, отбирали образец и очищали колоночной хроматографией с получением (S)-N-(3-циано-4-фторфенил)-2,4-диметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1Н-пиррол-3-карбоксамида (180 мг). МС (ЭРИ-, [М-Н]<sup>+</sup>) *m/z*: 423,0.

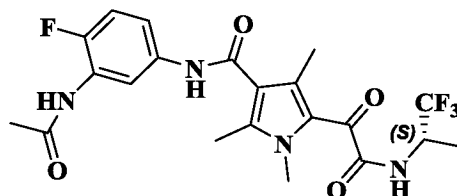
**Пример 58.** (S)-N-(4-Фтор-3-(метилсульфониламино)фенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1Н-пиррол-3-карбоксамида





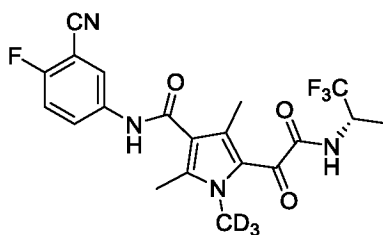
(*S*)-*N*-(3-Амино-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1)-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (соединение Примера 42, 150 мг), DMF (5 мл) и метилсульфонилхлорид (50 мг) добавляли в реакционную колбу и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции полученную смесь медленно вливали в 20 мл воды и затем экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный Неочищенный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH = 20:1) с получением (*S*)-*N*-(4-фтор-3-(метилсульфониламино)фенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1)-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (45 мг). МС (ЭРИ-, [М-Н])  $m/z$ : 505,3.

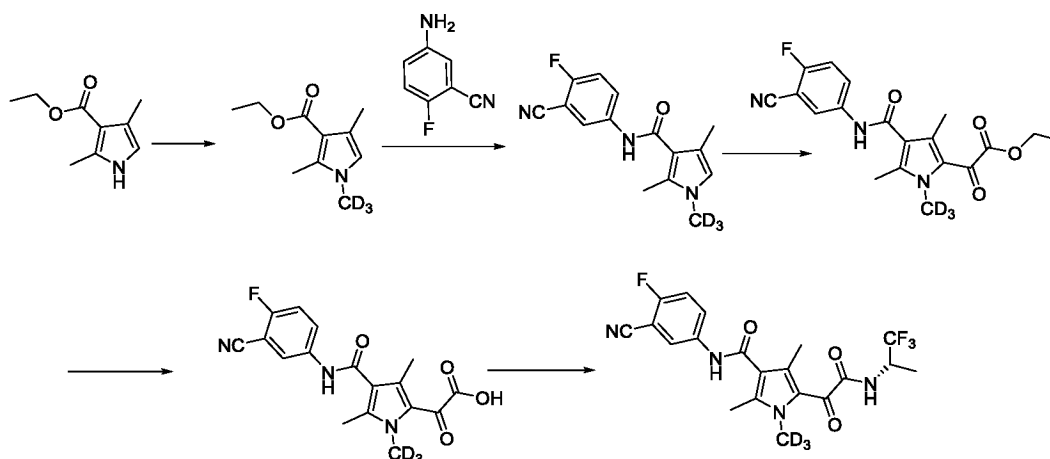
**Пример 59.** (*S*)-*N*-(3-Ацетамино-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1)-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид



Стадия Е: Согласно Примеру 58, метансульфонилхлорид заменяли ацетилхлоридом с получением (*S*)-*N*-(3-ацетамино-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1)-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид. МС (ЭРИ-, [М-Н])  $m/z$ : 469,3.

**Пример 60.** (*S*)-*N*-(3-Циано-4-фторфенил)-2,4-диметил-1-(метил-*d*3)-5-(2-оксо-2-((1,1,1)-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид





Стадия А: *N,N*-Диметилформамид (150 мл), этил-2,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (10,0 г) и метилиодид-*d*<sub>3</sub> (10,4 г) добавляли в реакционную колбу под защитой N<sub>2</sub>, затем порциями добавляли гидрид натрия (2,857 г) в ледяной бане. После добавления реакционный раствор доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 1,5 ч. После завершения реакции полученную смесь медленно вливали в 500 мл смеси лед-вода для быстрого охлаждения и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 300 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Затем реакционную смесь выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 50:1) с получением этил-2,4-диметил-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (9,7 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 6.44(s, 1H), 4.19(q, *J* = 7.0Гц, 2H), 2.39(s, 3H), 2.09(s, 3H), 1.25(t, *J* = 7.0Гц, 3H). МС (ЭРИ+, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z*: 185,1.

Стадия В: Тетрагидрофуран (100 мл), этил-2,4-диметил-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (9,50 г) и 5-амино-2-фторбензонитрил (8,7 г) добавляли в реакционную колбу под защитой N<sub>2</sub>, затем медленно по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (21,5 г, 129 мл, раствор в тетрагидрофуране). После добавления реакционный раствор доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 4,0 ч. После завершения реакции полученную смесь медленно вливали в 600 мл смеси лед-вода для быстрого охлаждения и затем фильтровали. Осадок на фильтре очищали смешанным растворителем из петролейного эфира (50 мл) и этилацетата (50 мл) в течение 16,0 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре сушили под вакуумом с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-2,4-диметил-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (10,2 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.65 (s, 1H), 8.18 (t, *J* = 3.5 Гц, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 9.0 Гц, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). МС (ЭРИ-, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z*: 273,3 .

Стадия С: (Соединение IV): Оксид цинка (1,48 г) и моноэтилхлорксалат (100 г)

добавляли в реакционную колбу в ледяной бане под защитой  $N_2$  и перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли порциями *N*-(3-циано-4-фторфенил)-2,4-диметил-1-(метил- $d_3$ )-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (10,0 г). После добавления реакционный раствор доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 3,0 ч. После завершения реакции полученную смесь медленно вливали в 400 мл ледяной воды для быстрого охлаждения и затем экстрагировали дихлорметаном (2 x 300 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали под разрежением. Фильтрат выпаривали в ротормном испарителе при пониженном давлении для удаления растворителя. Реакционную смесь выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = 100: 1) с получением этил-2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-3,5-диметил-1-(метил- $d_3$ )-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоацетата (4,5 г).  $^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.37 (s, 1H), 8.21-8.20 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 4.35 (d,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.0$  Гц, 3H). МС (ЭРИ+,  $[M+Na]^+$ )  $m/z$ : 397,2.

Стадия D: Этил 2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-3,5-диметил-1-(метил- $d_3$ )-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоацетат (4,5 г) и тетрагидрофуран (35 мл) добавляли в реакционную колбу, затем медленно по каплям добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (1,02 г) в воде (50 мл) в ледяной бане. После добавления реакционный раствор доводили до комнатной температуры, и реакцию проводили в течение 0,2 ч. Добавляли воду (40 мл) и дихлорметан (50 мл). Полученную смесь расслаивали, и органический слой отбрасывали. Водный слой доводили до pH примерно 4 концентрированной соляной кислотой и затем фильтровали, и осадок на фильтре сушили под вакуумом с получением 2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-3,5-диметил-1-(метил- $d_3$ )-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты (3,8 г).  $^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.34 (s, 1H), 8.21-8.19 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.52 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). МС (ЭРИ+,  $[M+H]^+$ )  $m/z$ : 347,1 .

Стадия E: *N,N*-Диметилформаид (50 мл), 2-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-3,5-диметил-1-(метил- $d_3$ )-1*H*-пиррол-2-ил)-2-оксоуксусную кислоту (3,8 г), *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (5,4 г) и (*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-амин гидрохлорид (1,96 г) добавляли в реакционную колбу в ледяной бане под защитой  $N_2$  и перемешивали в течение 2 минут, затем добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (3,2 г). После добавления реакционный раствор доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 4,0 ч, затем в него добавляли воду (150 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над

безводным сульфатом натрия и затем выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Затем реакционную смесь разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением (*S*)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-2,4-диметил-1-(метил-*d*3)-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпроп-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (3,95 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.32 (s, 1H), 9.40 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 8.20 (t, *J* = 3.0 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 9.5 Гц, 1H), 4.74-4.79 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Гц, 3H). МС (ЭРИ+, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z*: 442,1.

### Экспериментальный пример 1: Исследование активности *in vitro*

#### 1.1 Клеточная ингибирующая активность в отношении ДНК ВГВ *in vitro*

Брали флакон с клетками HepG2.2.15 или HepAD38 в состоянии хорошего экспоненциального роста, промывали однократно добавлением 5 мл PBS (забуференный фосфатами физиологический раствор) и затем туда добавляли 3 мл трипсина. После ферментативного расщепления при комнатной температуре в течение 5 минут 2 мл трипсина удаляли, и затем образец помещали в инкубатор для клеточных культур и подвергали ферментативному расщеплению в течение 10 мин. Время от времени клетки извлекали и рассматривали под микроскопом (были ли клетки индивидуально круглыми и не было ли адгезии между клетками). 10 мл полной среды добавляли для остановки ферментативного расщепления. После пипетирования в одноклеточную суспензию 10 мкл клеточной суспензии отбирали для подсчета клеток с использованием счетчика клеток и затем разводили в полной среде и доводили до плотности клеток  $1 \times 10^5$  клеток на мл. Затем клеточную суспензию высевали по 1 мл на лунку в 24-луночный планшет с использованием многоканальной пипетки (24-луночный планшет заранее был покрыт раствором Коллагена I 50 мкг/мл) и культивировали при постоянной температуре в CO<sub>2</sub> инкубаторе в течение 48 ч.

Разные соединения, растворенные в DMSO, разводили с двукратным градиентом (10 концентраций в сумме) в полной среде. Добавляли соединение, и свежую среду, содержащую соединение, использовали для замены потраченной среды каждые 72 часа. Клетки обрабатывали соединением в течение 6 суток. После откачивания надосадочной жидкости 300 мкл лизата (10 mM трис-HCl, 1 mM EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) и 1% NP-40) добавляли в каждую лунку. После лизирования при комнатной температуре в течение 10 мин ДНК экстрагировали, и ДНК ВГВ во внутриклеточном вирусном капсиде измеряли методом флуоресцентной количественной ПЦР (полимеразная цепная реакция) в режиме реального времени. Скорость ингибирования вычисляли, основываясь на значении *S*<sub>t</sub>, и значение EC<sub>50</sub> вычисляли с использованием



четырёхпараметрического метода. Результаты показаны в Таблицах 1 и 2.

### 1.2 Цитотоксичность *in vitro*

Брали флакон с клетками HepG2.2.15 или HepAD38 в состоянии хорошего экспоненциального роста, промывали однократно добавлением 5 мл PBS, и затем туда добавляли 3 мл трипсина. Образец подвергали ферментативному расщеплению в инкубаторе для клеточных культур и время от времени отбирали и рассматривали под микроскопом. Когда клетки просто распались, 1 мл трипсина удаляли. Остаточную жидкость помещали в инкубатор для клеточных культур при 37°C и подвергали ферментативному расщеплению в течение 8-15 мин. Клетки отбирали и рассматривали под микроскопом (были ли клетки индивидуально круглыми и не было ли адгезии между клетками). 5 мл среды MEM (минимальная питательная среда) добавляли для ресуспендирования клеток. Клетки затем подсчитывали с использованием счетчика клеток, разводили в полной среде и доводили до плотности клеток  $2 \times 10^5$  клеток на лунку. Затем клетки высевали по 100 мкл на лунку в 96-луночный планшет с использованием многоканальной пипетки (96-луночный планшет заранее был покрыт раствором Коллагена I 50 мкг/мл) и культивировали при постоянной температуре в CO<sub>2</sub> инкубаторе в течение 24 ч. Клетки обрабатывали введением лекарственного средства, и свежую среду использовали для замены потраченной среды каждые 3 суток. Для контроля в лунки добавляли не содержащую лекарственного средства среду, содержащую 0,5% DMSO, и создавали контрольную лунку, содержащую обычную среду. Через 6 суток после введения добавляли ССК-8 по 10 мкл на лунку. Через 1-2 часа регистрировали поглощение с использованием микропланшет-ридера при 450 нм и вычисляли уровень ингибирования и СС50. Результаты показаны в Таблице 3.

В Таблицах 1 и 2 А означает  $EC50 \leq 10$  нМ, В означает  $10$  нМ  $< EC50 \leq 50$  нМ, и С означает  $50$  нМ  $< EC50 \leq 100$  нМ.

Таблица 1. Экспериментальные результаты по анти-ВГВ активности в клетках НерAD38

Пример №	ЕС50	Пример №	ЕС50	Пример №	ЕС50
1	В	6	В	11	А
2	А	7	А	12	А
3	С	8	А	13	А
4	В	9	А	14	В
5	В	10	В	15	А
20	В	26	С	32	А
21	В	27	В	34	В
22	В	28	В	35	А
23	А	29	А	36	А
24	А	30	В	37	А
25	А	31	А	50	С
38	А	45	В	54	В
39	А	46	В	55	В
42	В	47	А	60	А

Таблица 2. Экспериментальные результаты по анти-ВГВ активности в клетках НерG2.2.15

Пример №	ЕС50	Пример №	ЕС50	Пример №	ЕС50
1	В	12	А	23	А
2	А	15	В	24	А
6	В	16	А	25	А
7	В	17	В	26	С
8	А	20	С	27	В
9	В	21	С	29	В
11	А	22	В	30	А
38	А	45	А	54	А
39	А	46	А	55	В
42	А	47	А		

98  
Таблица 3

Клетки	CC50 (мкМ)	Пример №
НерAD38	>100	1, 2, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30
НерG2.2.15	>100	1, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 39, 42

### 1.3 Исследование индуцирования фермента CYP450

500 мкл конечной инкубационной системы содержат 50 мкл микросом печени (концентрация белка: 0,2 мг/мл), 1 мкл смешанных специфичных субстратов CYP450 (CYP1A2, CYP 2B6, CYP 2C9, CYP2C19, CYP 2D6 и CYP 3A4), 398 мкл PBS буфера (pH 7,4), 1 мкл специфичного положительного ингибитора (положительная контрольная группа) или тестируемого соединения (приготовленного с ацетонитрилом) и 50 мкл NADPH + MgCl<sub>2</sub>. Дублированные инкубационные системы по 0,5 мл каждая были приготовлены для каждого подтипа CYP450. Общий объем 450 мкл однородного смешанного раствора субстрата и фермента был приготовлен в каждой пробирке, и раствор и NADPH предварительно инкубировали при 37°C в течение 5 минут соответственно. Затем 50 мкл смешанного раствора NADPH + MgCl<sub>2</sub> добавляли для осуществления реакции. 50 мкл реакционного раствора отбирали через 30 минут, и реакцию останавливали 300 мкл ледяного ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. Дополнительно, две контрольные группы по 500 мкл каждая без NADPH были приготовлены параллельно в качестве отрицательной контрольной группы.

Предварительная обработка образцов: К 50 мкл инкубированного образца добавляли 300 мкл ледяного ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт, и затем осаждали. После перемешивания на вортексе в течение 5 минут образец центрифугировали (12000 об/мин, 4°C) в течение 10 минут. 75 мкл надосадочной жидкости пипетировали, и 75 мкл ультрачистой воды добавляли в нее для разведения и смешивали до однородного состояния. 1 мкл полученного раствора впрыскивали для анализа. Результаты показаны в Таблице 4.

Таблица 4

Пример №	Подтипы IC <sub>50</sub> (мкМ)					
	3A4	2D6	2C19	2C9	2B6	1A2
12	>200	223,5	60,0	79,7	145,6	46,4
25	76,0	120	24,86	16,63	61,14	228,9

#### 1.4 Анализ связывания белков плазмы крови

Приготовление образцов плазмы крови: 495 мкл пустой плазмы соответствующего вида (мышь, крыса, собака, обезьяна и человек) извлекали, соответственно, и в них добавляли 5 мкл раствора соответствующего тестируемого соединения или положительного контроля с получением растворов образцов плазмы, имеющих концентрацию в плазме лекарственного соединения 1 мкМ и 10 мкМ соответственно (приготовленного с ацетонитрилом).

Предварительно обработанную диализную мембрану помещали в устройство для равновесного диализа с высокой пропускной способностью, и брали по 100 мкл раствора образца плазмы и буферного раствора PBS и добавляли соответственно с обеих сторон диализной мембраны (сторона образца и сторона буфера) (n = 3). После того, как устройство уравнивания было запечатано пленкой, его инкубировали при 37°C в течение ночи (100 об/мин). После достижения уравнивания диализа образцы по 50 мкл извлекали со стороны образца и со стороны буфера соответственно, и реакцию останавливали добавлением ледяного ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт.

Предварительная обработка образцов: К 50 мкл образца со стороны плазмы добавляли 450 мкл ледяного ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт, и затем осаждали. После перемешивания на вортексе в течение 5 минут образец центрифугировали (12000 об/мин, 4°C) в течение 10 минут. 75 мкл надосадочной жидкости пипетировали, и 75 мкл ультрачистой воды добавляли к ним для разведения и смешивали до однородного состояния. 1 мкл полученного раствора впрыскивали для анализа. К 50 мкл образца со стороны PBS буфера добавляли 250 мкл ледяного ацетонитрила с внутренним стандартом и осаждали. После перемешивания на вортексе в течение 5 минут образец центрифугировали (12000 об/мин, 4°C) в течение 10 мин. 75 мкл надосадочной жидкости пипетировали, и 75 мкл ультрачистой воды добавляли к ним для разведения и смешивали до однородного состояния. 2 мкл полученного раствора впрыскивали для анализа. Результаты показаны в Таблице 5.

100  
Таблица 5

Пример №	Концентрация	Степень связывания (%)				
		Человек	Крыса	Мышь	Собака	Обезьяна
12	1 мкМ	94,0	82,0	75,3	85,9	90,7
	10 мкМ	93,7	79,2	74,5	85,9	90,6
25	1 мкМ	92,9	79,5	76,5	87,0	87,4
	10 мкМ	92,2	77,0	74,7	86,8	85,6

### Экспериментальный пример 2: Стабильность микросом печени *in vitro*

300 мкл конечной инкубационной системы содержат 30 мкл микросом печени (концентрация белка: 0,15 мг/мл), 30 мкл NADPH + MgCl<sub>2</sub>, 3 мкл надосадочной жидкости (приготовленной с ацетонитрилом) и 237 мкл PBS буфера. Дублированные инкубационные системы по 0,3 мл каждая были приготовлены для каждого вида. Общий объем 270 мкл однородного смешанного раствора субстрата и фермента был приготовлен в каждой пробирке, и раствор и NADPH предварительно инкубировали при 37°C в течение 5 минут соответственно. Затем 30 мкл смешанного раствора NADPH + MgCl<sub>2</sub> добавляли для осуществления реакции. 50 мкл реакционного раствора отбирали через 0, 10, 30 и 60 минут, и реакцию останавливали 300 мкл ледяного ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. Дополнительно, две контрольные группы по 500 мкл каждая без NADPH подготавливали параллельно в качестве отрицательной контрольной группы.

Предварительная обработка образцов: К 50 мкл образца со стороны плазмы добавляли 300 мкл ледяного ацетонитрила, содержащего диазепам в качестве внутреннего стандарта, и затем осаждали. После перемешивания на вортексе в течение 5 минут образец центрифугировали (12000 об/мин, 4°C) в течение 10 минут. 75 мкл надосадочной жидкости пипетировали в 96-луночный планшет, и затем разбавляли 75 мкл ультрачистой воды и смешивали до однородного состояния. 0,5 мкл полученного раствора впрыскивали и анализировали методом ЖХ-МС/МС. Результаты показаны в Таблицах 6-1, 6-2 и 6-3 ниже.

Таблица 6-1. Стабильность микросом печени человека *in vitro*

Пример №	Остаток (%) через 60 мин	Пример №	Остаток (%) через 60 мин
1	69	12	78,8
6	79,1	29	99,6
7	83,8	42	102
8	70,6	45	73

Таблица 6-2. Стабильность микросом печени крысы *in vitro*

Пример №	Остаток (%) через 60 мин	Пример №	Остаток (%) через 60 мин
1	44	12	65,0
6	74,9	17	44,9
7	70,5	25	52,0
8	52,0	29	88,7
11	56,8	42	85,3
45	47		

Таблица 6-3. Стабильность микросом печение мыши *in vitro*

Пример №	Остаток (%) через 60 мин	Пример №	Остаток (%) через 60 мин
6	55	17	47,4
7	81,6	25	50,8
11	47,7	29	99,2
12	67,1	42	61,9

### Экспериментальный пример 3: Растворимость в PBS буфере при pH 7,4

1000 мкл конечной системы содержат 990 мкл PBS буфера с pH 7,4 и 10 мкл тестируемого соединения (приготовленного с ацетонитрилом). После выдерживания при 25°C в течение 16 часов систему центрифугировали (12000 об/мин, комнатная температура) в течение 10 мин. 20 мкл надосадочной жидкости отбирали, и реакцию останавливали 400 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (диазепам, 20 нг/мл). 30 мкл надосадочной жидкости пипетировали, и в нее добавляли 150 мкл 50%-ного

водного раствора ацетонитрила для разведения и смешивали до однородного состояния. 0,5 мкл полученного раствора впрыскивали для анализа. Результаты показаны в Таблице 7.

Таблица 7

Пример №	Растворимость (мкМ)	Пример №	Растворимость (мкМ)
2	22,1	9	9,6
6	81,8	11	7,5
7	19,8	12	8,1
8	80,9	15	4,9

#### **Экспериментальный пример 4: Эффективность у животных *in vivo***

4.1 Оценка противовирусного эффекта в мышинной модели AAV (адено-ассоциированный вирус)

Самцам мышей C57BL/6 в возрасте 6-8 недель вводили вирус гAAV8-1.3HBV (подтип adr) инъекцией в хвостовую вену в дозе  $1 \times 10^{11}$  vg. Кровь собирали из глазниц мышей через 2 недели и 4 недели после введения вируса. Выделяли сыворотку и выявляли уровни экспрессии HBeAg и HBsAg в сыворотке и число копий ДНК ВГВ, чтобы оценить, успешно ли создана модель. Согласно результатам количественного определения серологических HBeAg, HBsAg и ДНК ВГВ были отобраны мыши, имеющие уровень экспрессии ДНК ВГВ выше  $1 \times 10^4$  м.е./мл, уровень экспрессии HBeAg выше  $1 \times 10^3$  NCU (национальная клиническая единица)/мл и уровень экспрессии HBsAg выше  $1 \times 10^3$  нг/мл. Мышей распределяли в группу пустого контроля, группу контроля-носителя и группу тестируемых соединений. Мышам в каждой группе непрерывно вводили внутривенно один раз в сутки в течение 2-3 недель. На протяжении эксперимента кровь собирали из глазниц каждые две недели, выделяли сыворотку, и содержание ДНК определяли методом флуоресцентной количественной ПЦР.

Таблица 8. Уровни снижения ( $\log_{10}$ ) ДНК ВГВ в сыворотке крови (введение в течение 24 суток, доза: 30 мг/кг массы тела)

Пример №	День 7	День 14	День 21	День 28
12	2,42	3,46	5,08	2,48
25	1,16	1,76	2,89	1,28

#### 4.2 Оценка противовирусного эффекта в мышинной модели HDI (гидродинамическая инъекция)

Использовали самцов мышей C57BL/6 в возрасте 6-8 недель, и каждой мышке вводили инъекцией очищенную рекомбинантную плазмиду рНВV 1.3 (10 мкг), растворенную в PBS, в объеме, эквивалентном примерно 10% от ее массы тела, через хвостовую вену в пределах периода времени 3-8 с. Кровь собирали из глазниц мышей через 24 часа после введения плазмиды для детектирования сывороточной ДНК ВГВ. Отбирали модельных мышей, имеющих однородную сывороточную ДНК, и подразделяли на группу пустого контроля, группу контроля-носителя и группу тестируемых соединений. Мышам в каждой группе непрерывно вводили внутривенно один раз в сутки в течение 6 суток в дозе 30 мг/кг. Мышиную сыворотку отбирали в дни 1, 3, 5 и 7 после введения, и мышей умерщвляли в день 7 для взятия образцов ткани печени. Число копий ДНК ВГВ в сыворотке и печени определяли методом флуоресцентной количественной ПЦР. Результаты показаны в Таблице 9.

Таблица 9

Пример №	Уровни снижения ( $\log_{10}$ ) ДНК ВГВ в сыворотке в день 5
12	2,17
25	1,73

#### Экспериментальный пример 5: Фармакокинетика *in vivo*

##### 5.1 Исследование фармакокинетики (ФК) у мышей *in vivo*

Мышей ICR с массой тела 18-20 г произвольным образом подразделяли на группы по три мыши в каждой после 3-5 суток акклиматизации, и серию соединений вводили внутривенно мышам каждой группы в дозе 30 мг/кг.

Подопытных животных (мыши ICR) не кормили в течение 12 часов до введения и кормили через 4 часа после введения. У них был свободный доступ к воде до и после эксперимента.



После внутрижелудочного введения собирали примерно 0,1 мл крови из глазниц. Не позднее чем через 30 минут после антикоагуляции с использованием EDTA-K2 плазму выделяли центрифугированием при 4°C и 4000 об/мин в течение 10 минут. Сразу после сбора плазмы ее хранили при -20°C для тестирования.

20 мкл образца плазмы, подлежащего тестированию, и образца для стандартной кривой пипетировали и затем в него добавляли 200 мкл раствора ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (диазепам, 20 мг/мл). Полученную смесь качали и смешивали до однородного состояния в течение 5 минут и затем центрифугировали при 12000 об/мин в течение 10 мин. 75 мкл надосадочной жидкости пипетировали, и 75 мкл ультрачистой воды добавляли для разведения, и смешивали равномерно. 1 мкл полученного раствора пипетировали для определения методом ЖХ/МС/МС (жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия). Результаты показаны в Таблицах 10 и 11.

Таблица 10

Пример №	Способ введения	Доза (мг/кг)	Плазма AUC <sub>(0-8 ч)</sub> (нг/мл)	Печень AUC <sub>(0-8 ч)</sub> (нг/г)	Соотношение печень/кровь
25	п.о.	30	37732	315435	8,36

Примечание: Момент времени взятия крови: 0,25 ч, 3 ч и 8 ч.

Таблица 11

Пример №	Способ введения	Доза (мг/кг)	Плазма AUC <sub>(0-6 ч)</sub> (нг/мл)	Печень AUC <sub>(0-6 ч)</sub> (нг/г)	Соотношение печень/кровь
13	п.о.	30	1759	5834	3,32

Примечание: Момент времени взятия крови: 0,25 ч, 1 ч и 6 ч.

## 5.2 Исследование фармакокинетики (ФК) у крыс *in vivo*

Крыс SD с массой тела 180-220 г произвольным образом подразделяли на группы по три мыши в каждой после 3-5 суток акклиматизации, и серию соединений вводили внутрижелудочно крысам каждой группы в дозе 20 мг/кг.

Подопытных животных (крысы SD) не кормили в течение 12 часов до введения и кормили через 4 часа после введения. У них был свободный доступ к воде до и после эксперимента.

После введения собирали примерно 0,2 мл крови из глазниц через 0 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 24 ч, 30 ч и 48 ч. Не позднее чем через 30 минут после антикоагуляции с использованием EDTA-K2 плазму выделяли центрифугированием при 4°C и 4000 об/мин в течение 10 минут. Сразу после сбора плазмы ее хранили при -20°C для тестирования.

50 мкл образца плазмы, подлежащего тестированию, и образца для стандартной кривой пипетировали, и затем в него добавляли 500 мкл раствора ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (диазепам, 20 мг/мл). Полученную смесь качали и смешивали до однородного состояния в течение 5 минут и затем центрифугировали при 12000 об/мин в течение 10 мин. 75 мкл надосадочной жидкости пипетировали, и 75 мкл ультрачистой воды добавляли для разведения, и смешивали равномерно. 1 мкл полученного раствора пипетировали для определения методом ЖХ/МС/МС. Результаты показаны в Таблице 12.

Таблица 12

Пример №	12	
	в.в. 5 мг/кг	п.о. 20 мг/кг
$T_{1/2}$ (ч)	3,41	3,65
$V_z$ (мл/кг)	914	NA
$Cl$ (мл/ч/кг)	186	NA
$C_{max}$ (нг/мл)	6274	5019
$AUC_{(0-48 ч)}$ (нг*ч/мл)	27082	62040
$AUC_{(0-\infty)}$ (нг*ч/мл)	27146	62340
$F$ (%)	NA	57%

NA означает "не определено".

### 5.3 Исследование фармакокинетики (ПК) у собак породы бигль *in vivo*

Собак породы бигль с массой тела 9-11 кг произвольным образом подразделяли на две группы по 3 собаки в каждой, и соединение 12 вводили внутривенно собакам каждой группы в дозе 5 мг/кг.

Подопытных животных (собаки породы бигль) не кормили в течение 12 часов до введения и кормили через 4 часа после введения. У них был свободный доступ к воде до и после эксперимента.

После внутривенного введения собирали примерно 0,5 мл цельной крови из

вены левой передней конечности в антикоагулированную EDTA-K2 вакуумную пробирку для сбора крови через 0 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 24 ч, 30 ч, 48 ч и 72 ч. Не позднее чем через 30 минут после сбора плазму выделяли центрифугированием при 4°C и 4000 об/мин в течение 10 минут. Сразу после сбора плазмы ее хранили при -20°C для тестирования.

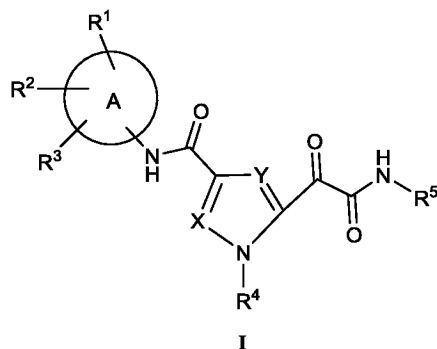
50 мкл образца плазмы, подлежащего тестированию, и образца для стандартной кривой пипетировали, и затем в него добавляли 500 мкл раствора ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (диазепам, 20 мг/мл). Полученную смесь качали и смешивали до однородного состояния в течение 5 минут и затем центрифугировали при 12000 об/мин в течение 10 мин. 75 мкл надосадочной жидкости пипетировали, и 75 мкл ультрачистой воды добавляли для разведения, и смешивали равномерно. 1 мкл полученного раствора пипетировали для определения методом ЖХ/МС/МС. Результаты показаны в Таблице 13.

Таблица 13

Пример №	12
Способ введения и дозировка	п.о. 5 мг/кг
$T_{max}$ (ч)	1,67
$C_{max}$ (нг/мл)	1282
$AUC_{(0-72 \text{ ч})}$ (нг*ч/мл)	61881
$AUC_{(0-\infty)}$ (нг*ч/мл)	162075
$T_{1/2}$ (ч)	105,2
$MRT(0-t)$ (ч)	32,9

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль



где

каждый из X и Y независимо представляет собой CR<sup>7</sup>, и указанный R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>3-4</sub>циклоалкила, -CN, фтора, хлора, брома и C<sub>1-3</sub>алкила, где указанный C<sub>1-3</sub>алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C<sub>1-6</sub>алкокси, -OH, -NH<sub>2</sub> и -CN;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила и 5-10-членного гетероарила;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1-3</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, C<sub>3-4</sub>циклоалкила, -NHR<sup>a</sup> и -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, где каждый из R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> независимо выбран из группы, состоящей из группы -C(O)C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкила, группы -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкил, 5-10-членного гетероарила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-3</sub>алкила и C<sub>3-4</sub>циклоалкила;

R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, 3-7-членного циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила, где указанные C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, 3-7-членный циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, 3-4-членного циклоалкила, 3-4-членного гетероциклоалкила, -OR<sup>8</sup>, оксо, -CN, -C(O)OR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> и C<sub>1-3</sub>алкила, где C<sub>1-3</sub>алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора, -CN и -OH; и

каждый R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-3</sub>алкила.

2. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где:

$R^a$  выбран из группы, состоящей из группы  $-C(O)C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкила, группы  $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил, 5-6-членного гетероарила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{3-6}$ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно,  $R^a$  выбран из группы, состоящей из группы  $-C(O)C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкила и группы  $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил; и

альтернативно,  $R^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C(O)CH_3$  и  $-S(O)_2CH_3$ .

3. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где:

каждый из  $R^b$  и  $R^c$  независимо выбран из группы, состоящей из группы  $-C(O)C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкила, группы  $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил, 5-6-членного гетероарила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{3-6}$ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила; и

альтернативно, каждый из  $R^b$  и  $R^c$  независимо выбран из группы, состоящей из группы  $-C(O)C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкила и группы  $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил.

4. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где:

каждый из X и Y независимо представляет собой  $CR^7$ , и указанный  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора и  $C_{1-3}$ алкокси;

альтернативно,  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одним или более метокси;

альтернативно,  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома,  $-CH_2OCH_3$  и метила; и

альтернативно,  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, брома и метила.

5. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где каждый из X и Y независимо представляет собой  $CR^7$ , и указанный  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{3-4}$ циклоалкила,  $-CN$ , фтора, хлора, брома и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одним или более атомами фтора;

альтернативно,  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора,

хлора, брома и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одним или более атомами фтора;

альтернативно,  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома и  $C_{1-3}$ алкила; и

альтернативно,  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома и метила.

6. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, где:

кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила, 7-членного гетероарила, 8-членного гетероарила, 9-членного гетероарила и 10-членного гетероарила;

альтернативно, кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила и 6-членного гетероарила;

альтернативно, кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила и пиридила;

альтернативно, кольцо A выбрано из фенила; и

альтернативно, "гетероарил" в приведенных выше определениях кольца A содержит 1 или 2 атома N.

7. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где:

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$ алкила,  $-NH_2$  и  $C_{3-4}$ циклоалкила;

альтернативно, каждый из  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$ алкила и  $C_{3-4}$ циклоалкила;

альтернативно,  $R^1$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$  и метила; и

альтернативно,  $R^1$  выбран из группы, состоящей из водорода и фтора.

8. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, где:

$R^2$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора и брома; и

альтернативно,  $R^2$  выбран из группы, состоящей из водорода и фтора.

9. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, где:

$R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , метила,  $-NH_2$  и  $-NHR^a$ ;

альтернативно,  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , метила,  $-NH_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$  и  $-NHS(O)_2CH_3$ ;

альтернативно,  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , метила и  $-NH_2$ ; и

альтернативно,  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CN$ , метила и  $-NH_2$ .

10. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, где:

$R^1$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$  и метила, и по меньшей мере один из  $R^1$  и  $R^3$  представляет собой фтор или водород.

11. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, где:

один из  $R^1$  и  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода и фтора, а другой выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , метила и  $-NH_2$ ;

альтернативно, один из  $R^1$  и  $R^3$  представляет собой водород, а другой выбран из группы, состоящей из фтора, хлора,  $-CHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$  и метила;

альтернативно,  $R^2$  выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и брома, и один из  $R^1$  и  $R^3$  представляет собой водород, а другой выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора,  $-CHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$  и метила;

альтернативно,  $R^2$  представляет собой фтор, и один из  $R^1$  и  $R^3$  представляет собой водород, а другой выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и  $-CN$ ;

альтернативно,  $R^2$  представляет собой фтор,  $R^1$  представляет собой водород, и  $R^3$  представляет собой  $-CN$  или хлор; и

альтернативно,  $R^2$  представляет собой фтор,  $R^1$  представляет собой водород, и  $R^3$  представляет собой  $-CN$ .

12. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер,

сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, где:

$R^4$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-3}$ алкила;  
альтернативно,  $R^4$  представляет собой метил или водород; и  
альтернативно,  $R^4$  представляет собой метил.

**13.** Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где:

$R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, 3-4-членного циклоалкила, 3-4-членного гетероциклоалкила,  $-OR^8$ , оксо,  $-CN$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-SO_2R^8$ ,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора,  $-CN$  и  $-OH$ ;

альтернативно,  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила, 4-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, 3-4-членного циклоалкила, 3-4-членного гетероциклоалкила,  $-OR^8$ , оксо,  $-CN$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-SO_2R^8$ ,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора,  $-CN$  и  $-OH$ ;

альтернативно,  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, оксо,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора и  $-OH$ ;

альтернативно,  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкила, где



$C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора и OH;

альтернативно,  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила, 4-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора и OH;

альтернативно,  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкинил, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH,  $-C(O)N(R^8)_2$ ,  $-C(O)OR^8$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из OH и фтора;

альтернативно,  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкинил, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, -OH,  $-C(O)N(R^8)_2$ ,  $-C(O)OR^8$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из OH и фтора;

альтернативно,  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила, 4-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкинил, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, -OH,  $-C(O)OR^8$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен OH;

альтернативно,  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный  $C_{1-4}$ алкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, -OH и  $-C(O)OR^8$ , где 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из оксо, -OH, фтора,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из OH и фтора;

альтернативно,  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила, 3-6-

членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный  $C_{1-4}$ алкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, -ОН и  $-C(O)OR^8$ , где 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из -ОН, фтора,  $-C(O)N(R^8)_2$  и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из ОН и фтора;

альтернативно,  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила, 4-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный  $C_{1-4}$ алкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из галогена, -ОН и  $-C(O)OR^8$ , где 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из -ОН и  $C_{1-3}$ алкила, где  $C_{1-3}$ алкил возможно замещен ОН;

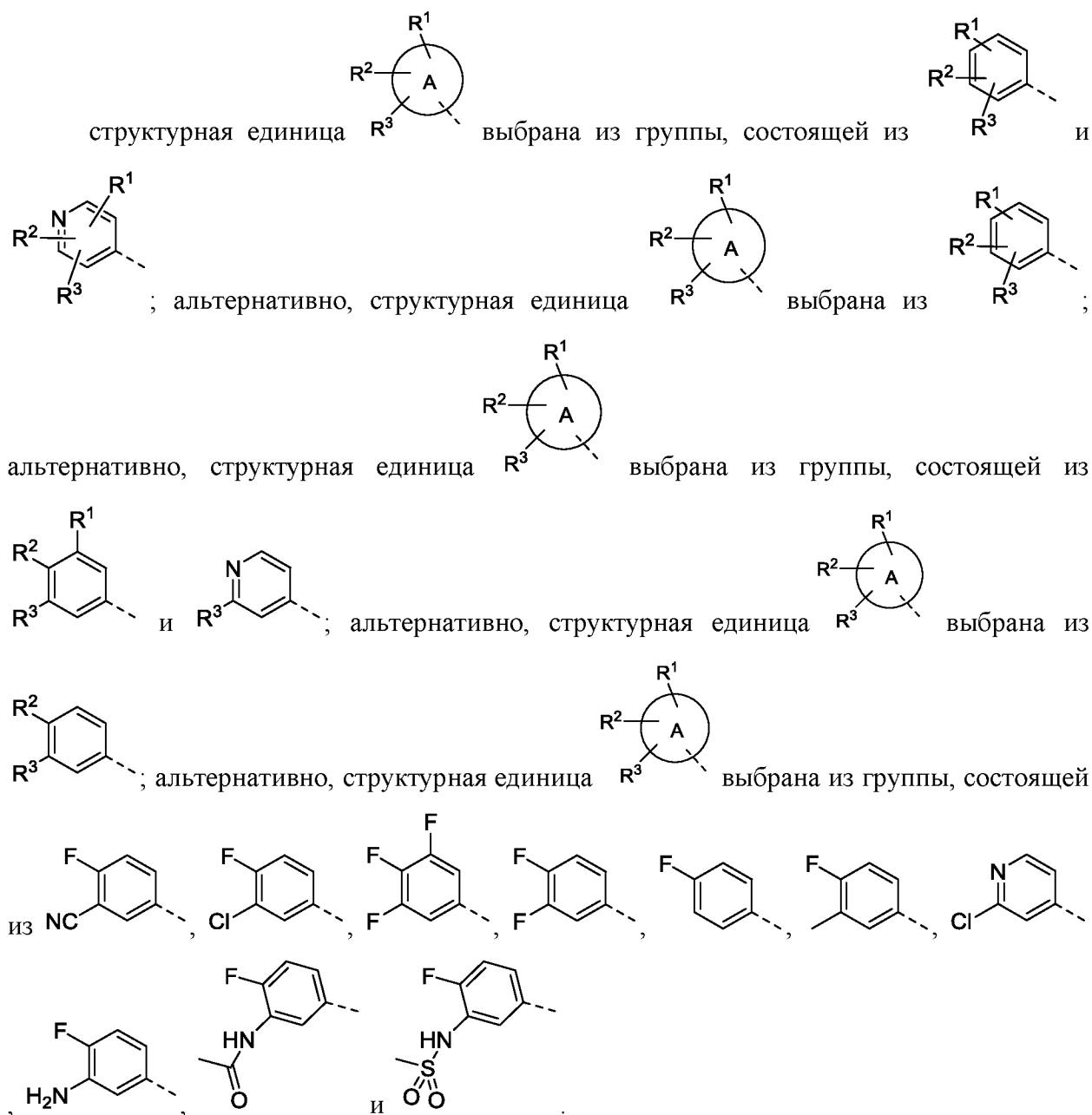
альтернативно,  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_3$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанная  $C_{1-4}$ алкильная группа возможно замещена группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из фтора, -ОН и  $-C(O)OCH_3$ , где указанные 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из оксо, -ОН, фтора,  $-C(O)NHCH_3$  и метила, где метил возможно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из ОН и фтора;

альтернативно,  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_3$ алкинила, 3-6-членного циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный  $C_{1-4}$ алкил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из фтора, -ОН и  $-C(O)OCH_3$ , где указанные 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещены группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из -ОН, фтора,  $-C(O)NHCH_3$  и метила, где метил возможно замещен группой(ами), выбранной(ыми) из группы, состоящей из ОН и фтора; и

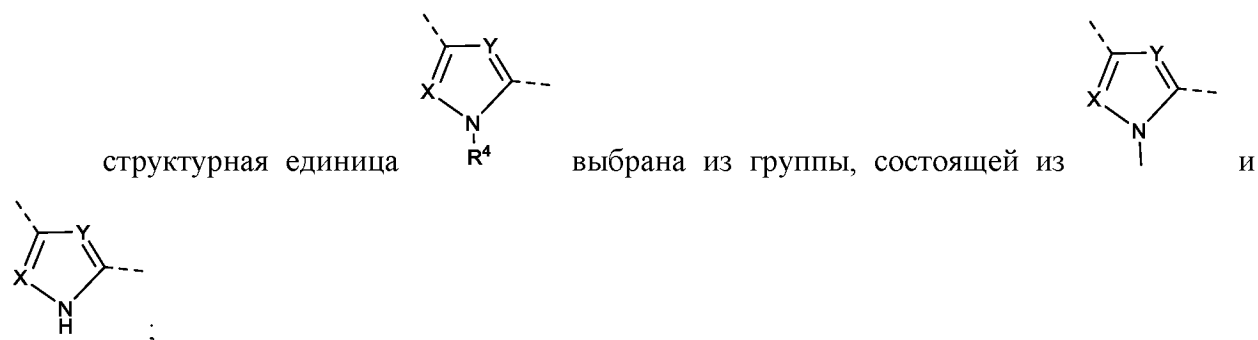
альтернативно, "гетероциклоалкил" в определениях  $R^5$  содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из N, O и S.

**14.** Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, где  $R^8$  выбран из группы, состоящей из водорода и метила.

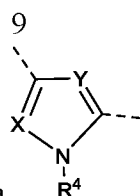
**15.** Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-14, где:



16. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, где:

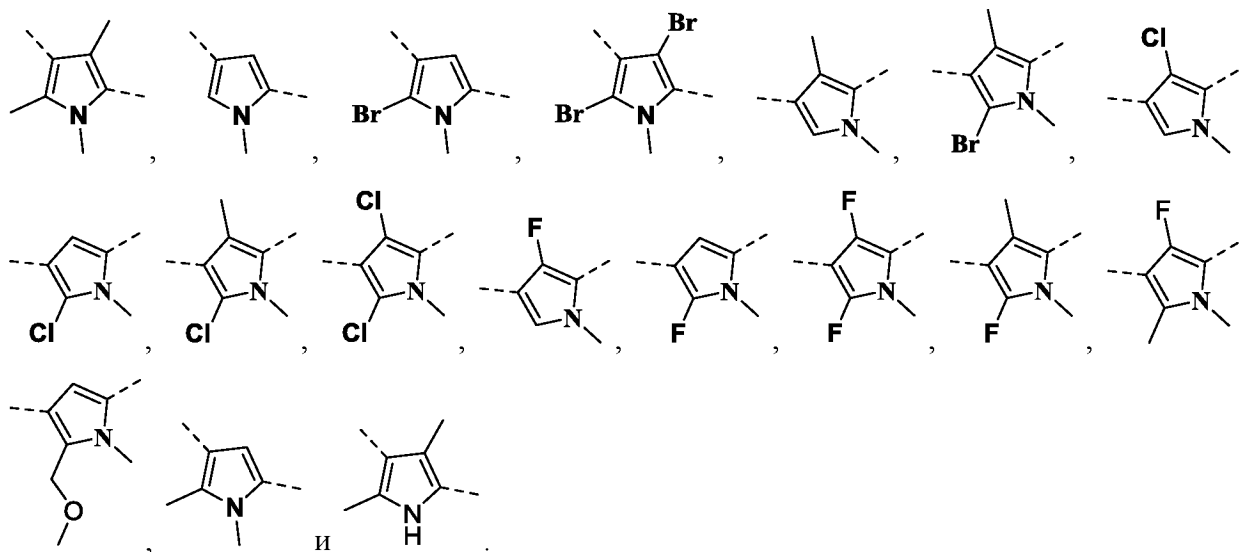


9

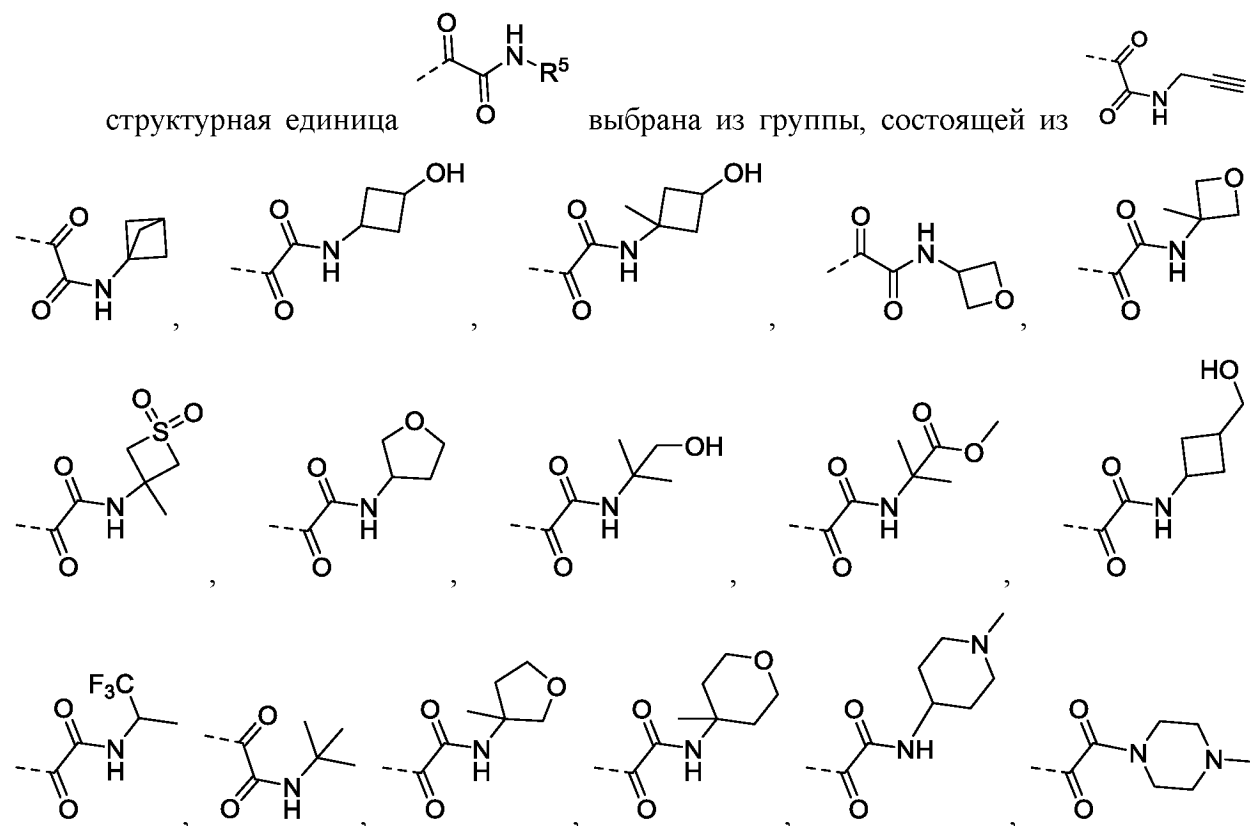


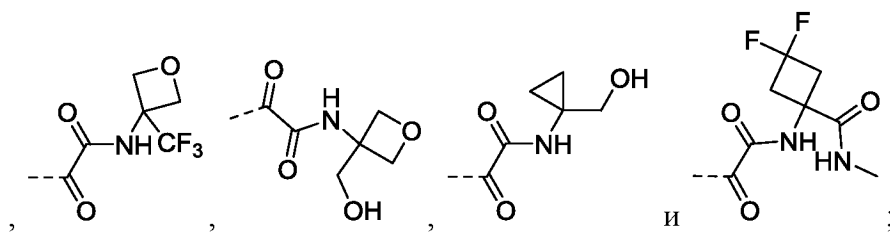
альтернативно, структурная единица

выбрана из группы, состоящей из

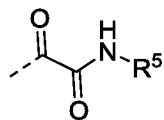


17. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где:



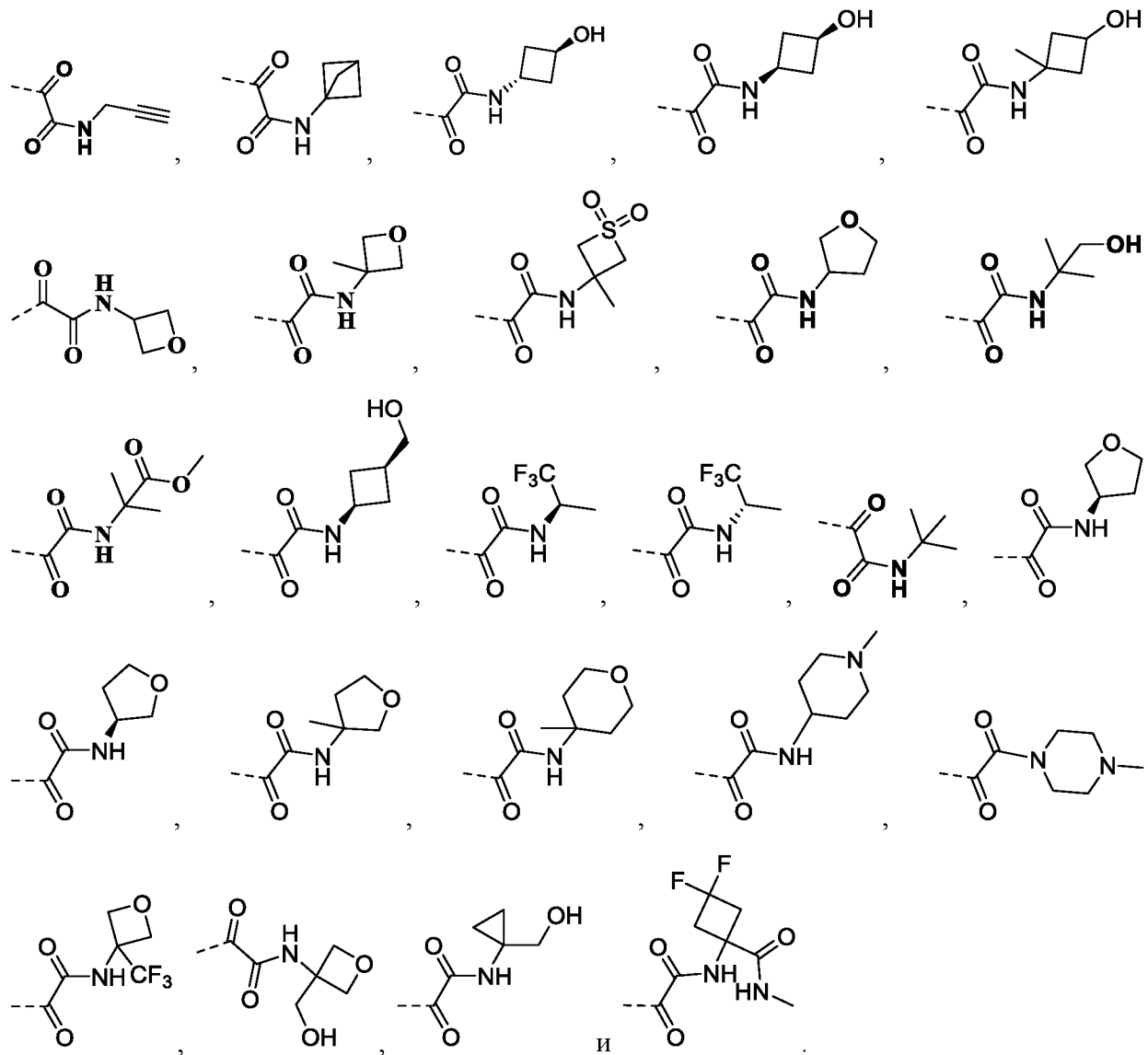


и



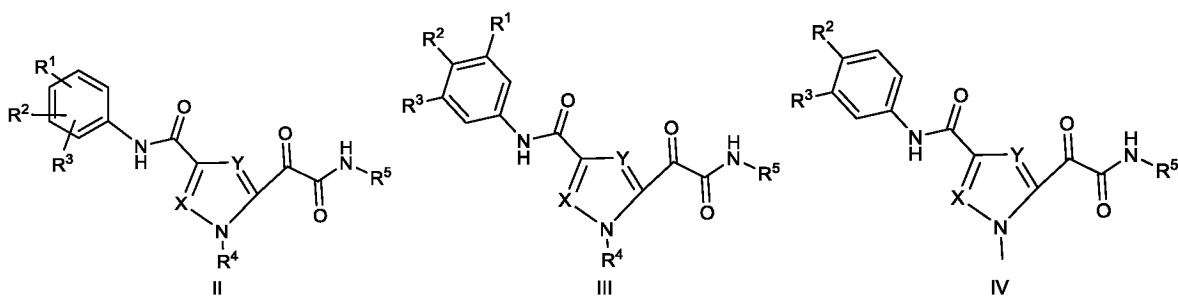
альтернативно, структурная единица

выбрана из группы, состоящей из



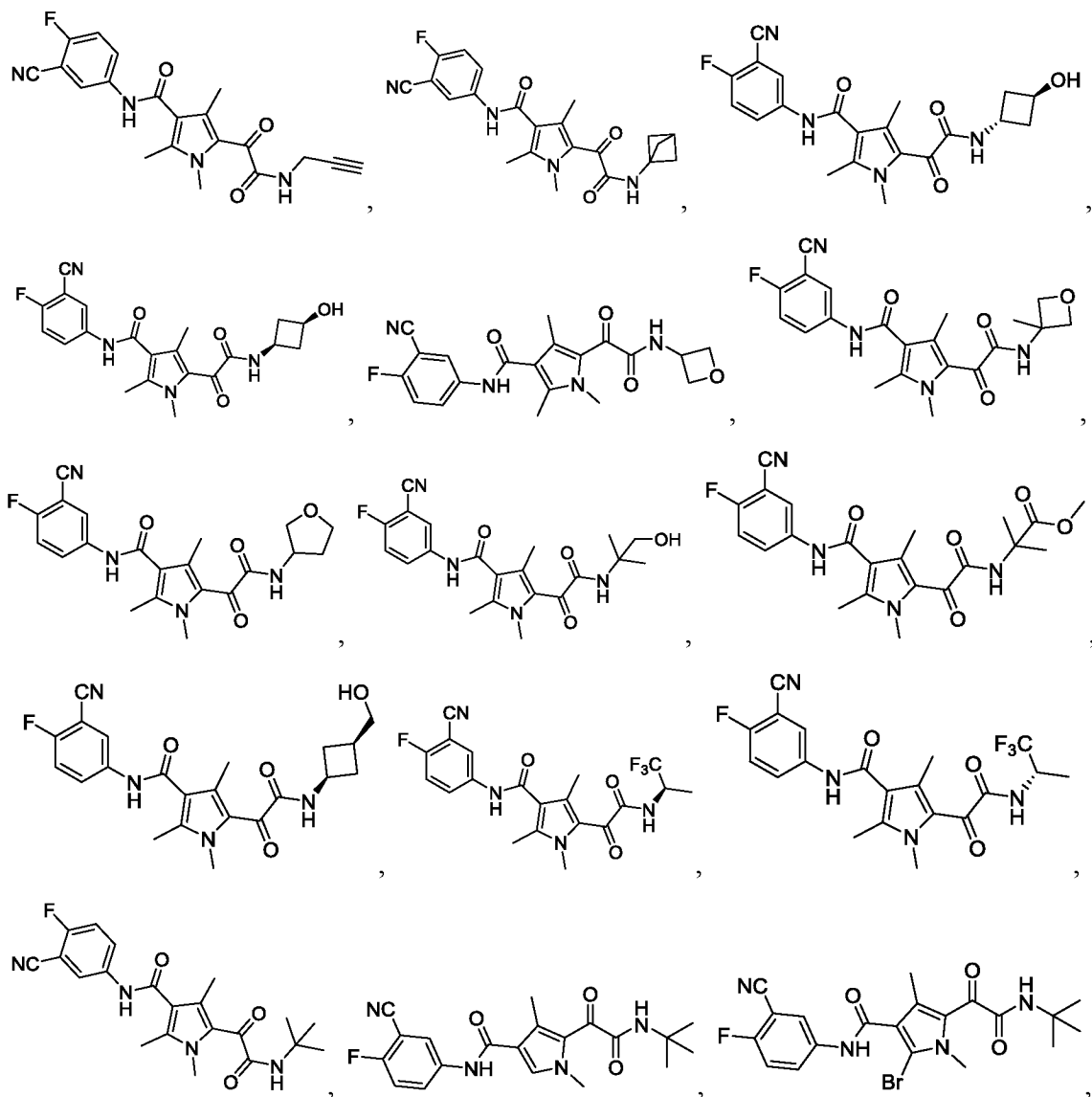
18. Соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль выбраны из соединения формулы II, формулы III или формулы IV, его стереоизомера, таутомера, геометрического изомера, сольвата, активного метаболита, гидрата,

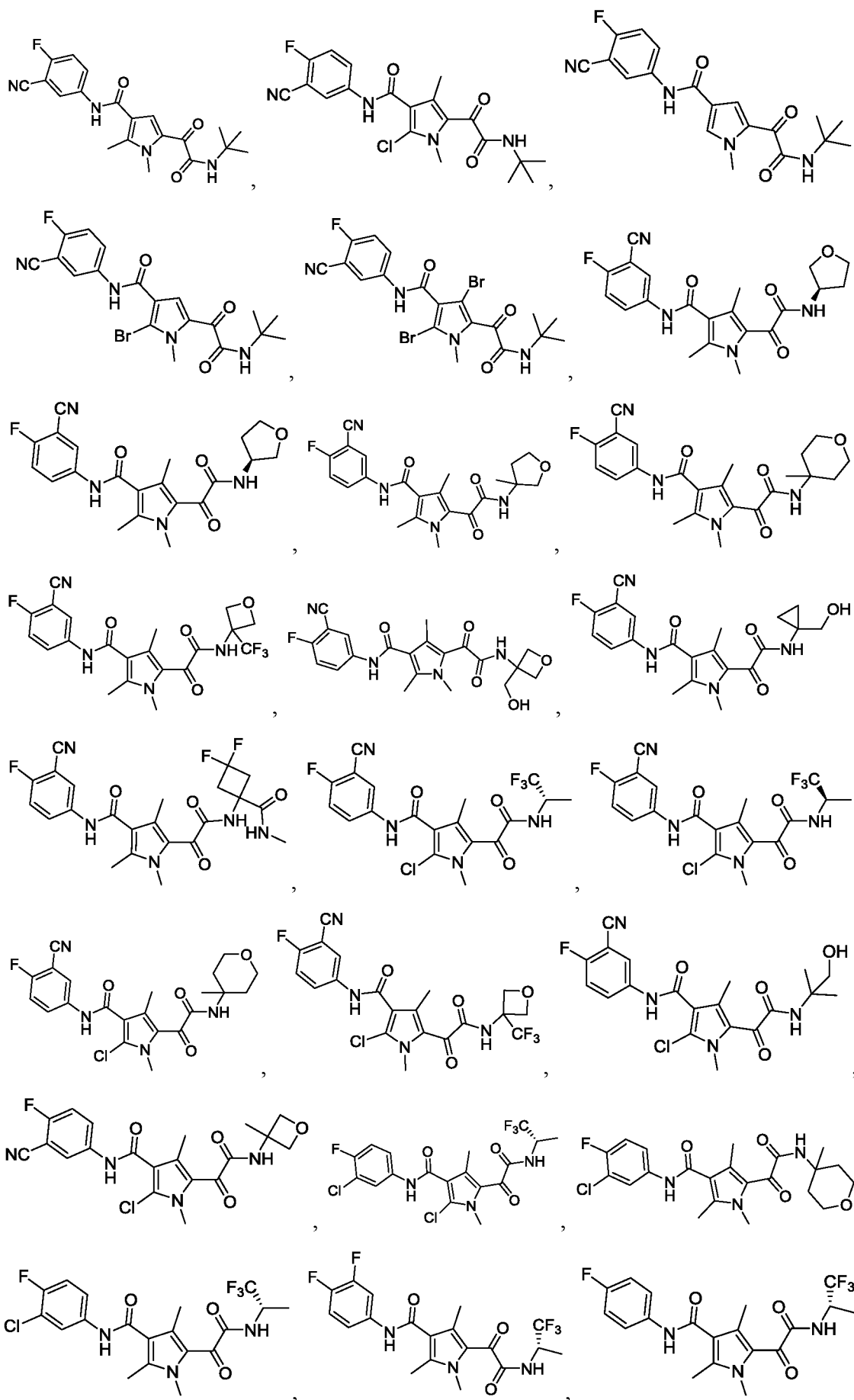
пролекарства или фармацевтически приемлемой соли,

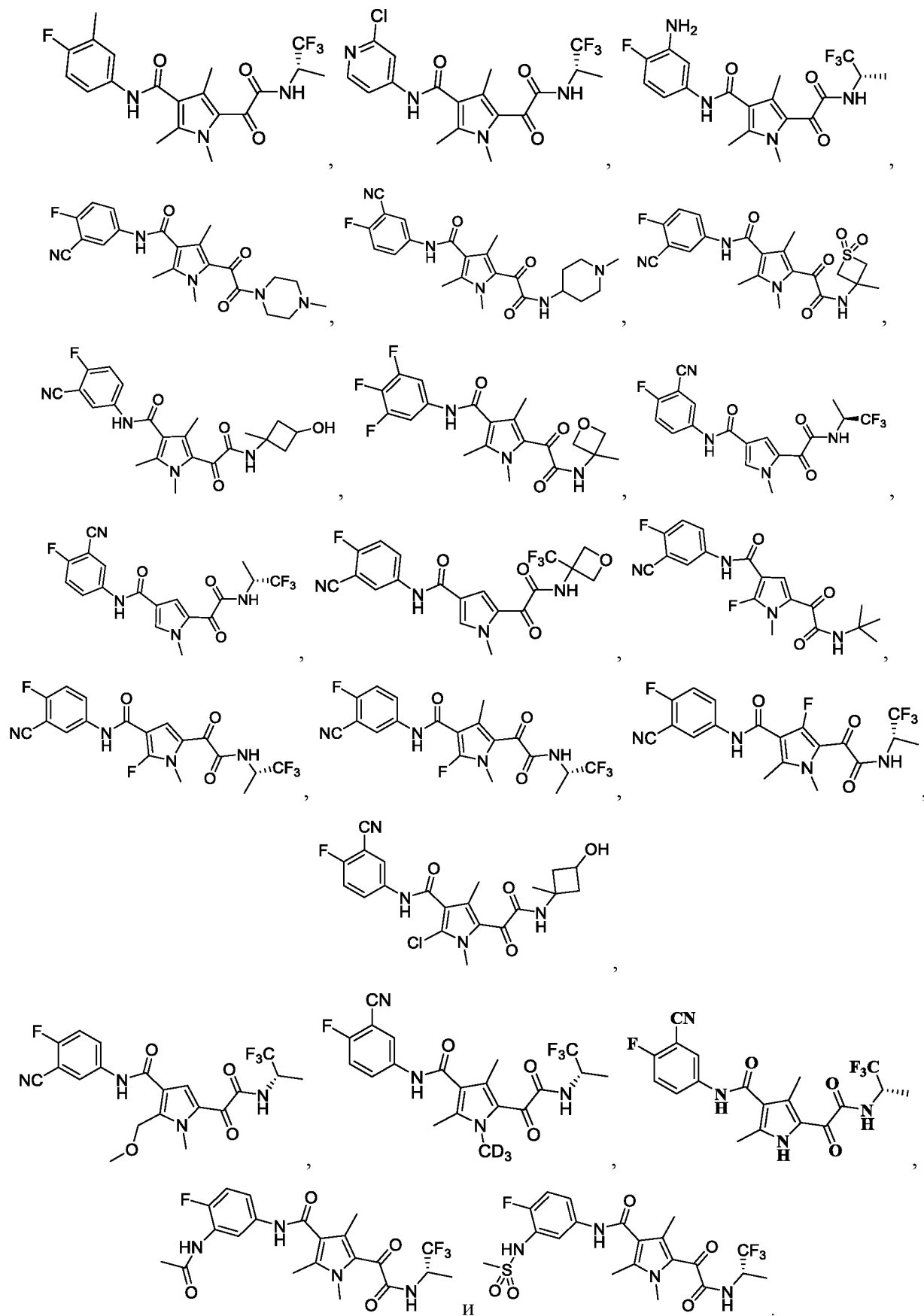


где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X и Y такие, как определено в п. 1.

19. Соединение, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из:







20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, геометрический изомер, сольват, активный метаболит, гидрат,



пролекарство или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-19; возможно, эта фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

**21.** Применение соединения формулы I, его стереоизомера, таутомера, геометрического изомера, сольвата, активного метаболита, гидрата, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-19 или фармацевтической композиции по п. 20 в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболевания, при котором полезно ингибирование сборки капсидного белка.